

III. Evaluación de Dosis-Respuesta, Evaluación de la Exposición y Caracterización del Riesgo

Después de que se hayan recolectado, evaluado y clasificado los datos concernientes a las propiedades carcinogénicas de una sustancia, a menudo es conveniente calcular el posible margen de riesgo excesivo de cáncer asociado con determinados niveles y condiciones de exposición en humanos. La primera etapa del análisis que se necesita para hacer tales cálculos se refiere a la obtención de la probable relación entre dosis y respuesta (incidencia de cáncer) en el sitio de exposición en humanos. Esta información sobre relaciones de dosis-respuesta se agrega a la información sobre naturaleza y magnitud de la exposición en humanos, para obtener un cálculo de riesgo en éstos. La etapa de caracterización del riesgo incluye también una interpretación de estos cálculos a la luz de las suposiciones e incertidumbre biológicas, estadísticas y sobre exposición que hayan surgido a lo largo del proceso de evaluación del riesgo.

Los elementos de la evaluación de dosis-respuesta se describen en la sección III.A. La orientación para la evaluación de la exposición en humanos se proporciona en otro documento de la EPA (U.S. EPA, 1986); sin embargo, la sección III. B de esta Guía incluye una breve descripción del tipo específico de información sobre exposición que es útil para la evaluación del riesgo carcinogénico.

Finalmente, en la sección III. C sobre caracterización del riesgo, hay una descripción de la manera como se podrían presentar los cálculos de riesgo del modo más informativo posible.

Es conveniente hacer hincapié en que el cálculo cuantitativo del riesgo de cáncer no requiere que un agente sea necesariamente carcinogénico en humanos. La posibilidad de que un agente sea un carcinógeno humano es una función del peso de la evidencia, según se ha descrito en la sección de identificación del peligro de esta Guía. Sin embargo, es importante presentar los cálculos cuantitativos, adecuadamente caracterizados e interpretados, en aquellas circunstancias en que exista una posibilidad razonable, basada en datos de animales y humanos, de que el agente sea carcinogénico en éstos.

También debe enfatizarse que en cada cálculo cuantitativo del riesgo, los resultados pueden ser dudosos. Pueden ser importantes las incertidumbres debidas a la variabilidad experimental y epidemiológica, así como aquellas respecto a la evaluación de la exposición. Existen incertidumbres fundamentales en las extrapolaciones, tanto de animales a humanos, como de dosis altas a bajas. Hay diferencias importantes entre las especies en cuanto a modo de ingreso, metabolismo y distribución de los carcinógenos en los órganos, así como diferencias entre especies y cepas en cuanto a susceptibilidad de los lugares "blanco". Las poblaciones humanas son variables respecto a constitución genética, dieta, ambiente ocupacional, actividad, ambiente del hogar y otros factores culturales. Los cálculos de riesgo deberán presentarse junto con la respectiva evaluación del peligro (sección III.C.3), para asegurarse que exista una apreciación del peso de la evidencia de carcinogenicidad que sustente los cálculos cuantitativos de riesgo.

A. Evaluación de Dosis-Respuesta

1. Selección de Datos.

Según se indicó en la Sección II.D, se necesita que los individuos que realicen la evaluación cualitativa (toxicólogos, patólogos, farmacólogos, etc.) con los datos apropiados a ser usados en la evaluación de dosis-respuesta, orienten a quienes realicen la evaluación cuantitativa. Esto se determina por medio de la calidad de los datos, su relevancia en cuanto a modalidades de exposición en humanos y otros detalles técnicos.

Si se encuentran disponibles, es preferible utilizar cálculos basados en datos epidemiológicos adecuados, a usar cálculos basados en datos sobre animales. Si existen datos de exposición adecuados en un estudio epidemiológico negativo bien diseñado y realizado, se puede establecer un límite superior para el riesgo a partir de dicho estudio. Si existen cálculos disponibles basados en animales, éstos también deberán presentarse.

En ausencia de estudios apropiados sobre humanos, y si la información existe, se deberán usar datos de especies experimentales que respondan del modo más similar posible a los humanos. Si se encuentran disponibles varios estudios para un agente dado, los cuales pueden involucrar especies, cepas y sexos diferentes de animales a varias dosis y por distintas vías de exposición, se utiliza el siguiente método para seleccionar los conjuntos de datos: (1) Se separarán los datos de incidencia de tumores de acuerdo al órgano en que se ubican y al tipo de tumor. (2) Se presentan todos los conjuntos de datos biológica y estadísticamente aceptables. (3) Se presentan los márgenes en los cálculos de riesgo con la debida consideración de la relevancia biológica (particularmente en el caso de estudios en animales) y de lo adecuado de la vía de exposición. (4) Ya que es posible que la sensibilidad en humanos sea tan alta como la de la especie animal con mayor sensibilidad de respuesta, en ausencia de evidencia contraria, generalmente se deberá dar mayor énfasis a los conjuntos de datos biológicamente aceptables provenientes de estudios a largo plazo en animales que muestren la máxima sensibilidad, con la debida observación de las consideraciones biológicas y estadísticas.

Cuando la vía de exposición en la especie de la cual se obtuvo la información sobre dosis-respuesta difiere de la vía de exposición en el ambiente, las consideraciones para hacer la extrapolación de una vía a otra deberán describirse cuidadosamente. Todas las suposiciones deberán presentarse junto con un análisis de las incertidumbres en la extrapolación. Cualquiera que sea el proceso adoptado en un caso dado, deberá ser consistente con la información metabólica y farmacocinética existente sobre la sustancia (por ejemplo, la eficiencia de absorción a través del intestino y el pulmón, las dosis en los órganos "blanco" y los cambios en el transporte placentario a lo largo del embarazo en relación con los carcinógenos transplacentarios).

Cuando en un mismo estudio se observen dos o más tipos vivos

de tumores significativamente elevados, se pueden realizar extrapolaciones entre lugares o tipos seleccionados. Estas selecciones deberán hacerse de acuerdo a bases biológicas. Para obtener un cálculo total del riesgo carcinogénico, los animales con una o más ubicaciones o tipos tumorales que muestren incidencia significativamente elevada, deberán considerarse en un solo conjunto para los fines de extrapolación. En general, los cálculos con este procedimiento se utilizarán preferentemente para cálculos de riesgo basados en ubicaciones o tipos particulares. Generalmente no se deberán hacer extrapolaciones cuantitativas de riesgo en base a totales que incluyan ubicaciones tumorales sin elevaciones estadísticamente significativas.

Los tumores benignos generalmente deberán combinarse con los malignos para los cálculos de riesgo, a menos que se considere que los tumores benignos no tienen el potencial para transformarse en malignos, asociados al mismo origen histogénico. Sin embargo, se deberá indicar la contribución de los tumores benignos al riesgo total.

2. Selección del Modelo Matemático de Extrapolación

Debido a que los riesgos a bajos niveles de exposición no pueden medirse directamente, ni a través de experimentos en animales ni por medio de estudios epidemiológicos, se han desarrollado varios modelos matemáticos para extrapolar de dosis altas a dosis bajas. Los distintos modelos de extrapolación pueden ajustarse razonablemente bien a los datos observados; sin embargo, éstos pueden conducir a grandes diferencias en el riesgo proyectado a dosis bajas.

La OSTP (1985; Principio 26): ha señalado:

“No se reconoce ningún proceso matemático en particular como el más apropiado para la extrapolación a dosis bajas en carcinogénesis. Cuando exista evidencia biológica relevante sobre el mecanismo de acción (por ejemplo, farmacocinética, dosis a nivel del órgano “blanco”), los modelos o procesos empleados deberán ser consistentes con la evidencia. Sin embargo, cuando los datos y la información sean limitados, y si existe gran incertidumbre respecto al mecanismo de acción carcinogénica, se preferirán los

modelos o procesos que incorporen la linealidad a dosis bajas, cuando éstos sean compatibles con la información limitada".

Actualmente, los mecanismos del proceso de carcinogénesis son en gran medida desconocidos y generalmente los datos son limitados. Si un agente carcinogénico actúa acelerando el mismo proceso carcino-génico que conduce a la aparición de cáncer, es de esperarse que el efecto agregado del carcinógeno a dosis baja sea virtualmente lineal (Crump *et al.*, 1976).

La Agencia revisará cada evaluación respecto a la evidencia de mecanismos de carcinogénesis y otras evidencias biológicas o estadísticas que indiquen la conveniencia de un modelo de extrapolación en particular. Ya que la capacidad de concordancia ideal para las observaciones experimentales no es un medio efectivo para discernir entre los modelos (OSTP, 1985). Se incluirá una explicación razonada para justificar el uso del modelo seleccionado. Por el contrario, en ausencia de información adecuada, se empleará el proceso multifásico alineado. Cuando sea apropiado, los resultados del uso de diversos modelos de extrapolación pueden ser útiles para la comparación con el proceso multifásico alineado. Si hay datos longitudinales disponibles sobre el desarrollo de tumores, se pueden utilizar los modelos de tiempo-tumor.

Debería enfatizarse que el procedimiento multifásico alineado conduce a un límite superior admisible del riesgo que es consistente con algunos mecanismos de carcinogénesis propuestos. Sin embargo, tal cálculo no da necesariamente una predicción realista del riesgo. El valor verdadero de éste es desconocido y puede ser hasta de cero. El margen de riesgos, establecido por el límite superior dado por el modelo seleccionado y por el límite inferior, que puede ser tan bajo como cero, deberá estar claramente expresado. No existe todavía un proceso establecido para hacer cálculos "óptimos" o de "mayor probabilidad" de riesgo dentro del margen de incertidumbre definido por los cálculos de límite superior e inferior. Si hubiesen nuevos datos y procedimientos disponibles a este respecto, la Agencia también proporcionará cálculos de riesgo "óptimos" o de "mayor probabilidad". Esto será lo más factible cuando hayan datos sobre humanos y cuando las exposiciones estén dentro del margen de las dosis en los datos.

En ciertos casos, el procedimiento multifásico alineado no puede utilizarse con los datos observados como, por ejemplo, cuando los

datos a dosis altas son dispares o aplanados. En estos casos, puede ser necesario hacer ajustes para lograr la linealidad a dosis bajas.

Cuando se encuentren disponibles datos farmacocinéticos o metabólicos o cuando exista otra evidencia importante sobre los aspectos mecanicistas del proceso de carcinogénesis, podría considerarse más apropiado para el campo biológico un modelo de extrapolación a dosis bajas distinto del procedimiento multifásico alineado. Si se escoge un modelo diferente, la evaluación del riesgo deberá presentar claramente la naturaleza y el peso de la evidencia que condujeron a la elección. Quedará todavía una considerable incertidumbre respecto a la respuesta a dosis bajas; por lo tanto, en la mayoría de los casos, deberá presentarse un cálculo del límite superior del riesgo utilizando el procedimiento multifásico alineado.

3. Unidades de Exposición Equivalente entre Especies.

Los cálculos de riesgo a dosis bajas provenientes de datos de animales de laboratorio extrapolados a humanos, se complican debido a una variedad de factores que difieren entre las especies y que afectan potencialmente la respuesta a carcinógenos. Entre estos factores se incluyen las diferencias entre humanos y animales experimentales con respecto a la expectativa de vida, el tamaño corporal, la variabilidad genética, la homogeneidad poblacional, la existencia de enfermedad concurrente, los efectos farmacocinéticos tales como el metabolismo y las modalidades de excreción, así como la modalidad de la exposición.

El enfoque habitual para hacer comparaciones entre especies ha sido el de usar factores escalonados normalizados. Las escalas de dosificación normalizadas comúnmente empleadas incluyen mg por kg de peso corporal por día, ppm en la dieta o en el agua, mg por m² de superficie corporal por día y mg por kg de peso corporal por tiempo de vida. En ausencia de datos comparativos toxicológicos, fisiológicos, metabólicos y farmacocinéticos para un carcinógeno sospechoso dado, la Agencia opina que la extrapolación en base a la superficie corporal debe considerarse apropiada, ya que algunos efectos farmacológicos comúnmente se escalonan en relación a dicha superficie (Dedrick, 1973; Freireich et al, 1966; Pinkel, 1958).

B. Evaluación de la Exposición

Con el objeto de obtener un cálculo cuantitativo del riesgo, los resultados de la evaluación de dosis-respuesta deberán combinarse con un cálculo de las exposiciones a las cuales posiblemente estén sujetas las poblaciones de interés. Si bien para detalles específicos se refiere al lector a las Guías para el Cálculo de Exposiciones (U.S. EPA, 1986), es importante destacar la importancia del impacto de los aspectos sólidos y débiles de la evaluación de la exposición en el proceso total de evaluación del riesgo de cáncer.

Actualmente no hay ningún enfoque en particular para evaluar la exposición, que sea apropiado para todos los casos. En base a un criterio individual, se seleccionan los métodos apropiados para equiparar los datos en mano con el nivel de complejidad requerido. Las suposiciones, aproximaciones e incertidumbres necesitan estar claramente establecidas ya que, en algunas instancias, éstas tendrán un efecto importante en la evaluación del riesgo.

En general, la magnitud, duración y frecuencia de la exposición proporcionan información fundamental para calcular la concentración del carcinógeno al cual está expuesto el organismo. Estos datos se generan a partir del monitoreo de la información, de los resultados de los modelos y/o de los cálculos obtenidos. Un tratamiento apropiado de la exposición deberá considerar el potencial de ésta a través de la ingestión, inhalación y penetración dérmica a partir de fuentes importantes de exposición, incluyendo múltiples vías de ingreso a partir de la misma fuente.

Los problemas especiales surgen cuando la situación de exposición en humanos bajo estudio sugiere regímenes de exposición (por ejemplo, esquemas y vías de dosificación), que son marcadamente distintos de aquéllos utilizados en los estudios relevantes en animales. A menos que haya evidencia de lo contrario en algún caso particular, la dosis acumulativa recibida durante toda la vida, expresada como la media de exposición diaria, prorrateada a lo largo de la vida, se recomienda como una medida apropiada de la exposición a un carcinógeno. Es decir, se supone que una dosis alta de un carcinógeno, recibida durante un periodo corto, es equivalente a la dosis baja correspondiente distribuida a lo largo de la vida. Este enfoque puede volverse más problemático cuando la exposición en cuestión se vuelve más intensa pero menos fre-

cuenta, especialmente cuando hay evidencia de que el agente haya mostrado efectos asociados a la intensidad de la dosis.

Es recomendable evaluar el nivel de incertidumbre asociado con la evaluación de la exposición que habrá de usarse en las evaluaciones de riesgo de cáncer. Esta medida de incertidumbre deberá incluirse en la caracterización del riesgo (Sección III.C) con el objeto de dar a quien tome las decisiones una comprensión clara del impacto de esta incertidumbre en cualquier cálculo final cuantitativo del riesgo. Si es posible, deberán identificarse los subgrupos con mayor susceptibilidad (ya sea por exposición o por predisposición).

C. Caracterización del Riesgo

La caracterización del riesgo se compone de dos partes. Una es la presentación de los cálculos numéricos del riesgo; la otra es la estructura para ayudar a juzgar la significancia del riesgo. La caracterización del riesgo incluye la evaluación de la exposición y de la dosis-respuesta; estas evaluaciones se utilizan en el cálculo del riesgo carcinogénico. También puede consistir en un cálculo de la unidad de riesgo, la cual puede combinarse en algún otro lugar con la evaluación de la exposición, a fin de calcular el riesgo de cáncer.

La identificación del peligro y la evaluación de la dosis-respuesta se abordan en las secciones II y III.A, y una presentación detallada de la evaluación de la exposición se encuentra contenida en las Guías para el Cálculo de Exposiciones de la EPA (U.S. EPA, 1986). Esta sección trata sobre los cálculos numéricos del riesgo y el enfoque para resumir la caracterización del riesgo.

1. Opciones para los Cálculos Numéricos del Riesgo.

Dependiendo de las necesidades del programa particular de cada oficina, los cálculos numéricos pueden presentarse de una a más de las siguientes tres maneras.

a. Unidad de Riesgo

Bajo la suposición de linealidad a bajas dosis, la unidad de riesgo

de cáncer representa el riesgo en exceso a lo largo de la vida, debido a una exposición continua y constante para el mismo período a una unidad de concentración. Las unidades de exposición típicas incluyen ppm o ppb en los alimentos o en el agua, mg/kg/día por ingestión, o ppm o $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en el aire.

b. Dosis Correspondiente a un Nivel de Riesgo Dado

Este enfoque puede ser útil, particularmente cuando se utilizan modelos no lineales de extrapolación donde la unidad de riesgo podría diferir a niveles distintos de dosis.

c. Riesgos Individuales y de la Población

Los riesgos pueden caracterizarse en términos ya sea de riesgos individuales en exceso a lo largo de la vida, de número en exceso de cánceres producidos por año en la población expuesta, o de ambos.

Independientemente de las opciones elegidas, el grado de precisión y exactitud de los cálculos numéricos del riesgo, comúnmente no permiten que se presente más de una cifra significativa.

2. Exposición Concurrente.

Al caracterizar el riesgo debido a la exposición concurrente a varios carcinógenos, los riesgos se combinan de acuerdo a un criterio de aditividad a menos que haya información específica para lo contrario. Las interacciones de cocarcinógenos, promotores e iniciadores con carcinógenos conocidos deberán considerarse en base a un criterio individual.

3. Resumen de la Caracterización del Riesgo

Cualquiera que sea el método de presentación elegido, es importante que los cálculos numéricos no permanezcan aislados ni separados de las diversas suposiciones e incertidumbres sobre las cuales estén basados. La caracterización del riesgo deberá contener un análisis e interpretación de los cálculos numéricos que permitan al responsable de controlar el riesgo cierta profundidad

de razonamiento respecto al grado en que los cálculos cuantitativos puedan reflejar la verdadera magnitud del riesgo en humanos, el cual generalmente no puede conocerse con el grado de exactitud cuantitativa reflejada en los cálculos numéricos. En general, el cálculo final del riesgo deberá redondearse a una cifra significativa y deberá equipararse con la clasificación cualitativa del peso de la evidencia de la EPA. Por ejemplo, un riesgo individual a lo largo de la vida de 2×10^{-4} (B2) resulta de la exposición a un "probable carcinógeno humano (Grupo 132) deberá ser designado como 2×10^{-4} [132]. Esta designación entre paréntesis del peso cualitativo de la evidencia deberá incluirse con todos los cálculos numéricos del riesgo (es decir, las unidades de riesgo, las cuales representan riesgos a una concentración específica o concentraciones correspondientes a un riesgo dado). Las publicaciones del Federal Register, tales como los informes, resúmenes y memoranda de acción de la Agencia, frecuentemente incluyen cálculos numéricos del riesgo carcinogénico. Se recomienda que cuando se usen estos cálculos numéricos, se incluya también la clasificación cualitativa del peso de la evidencia.

La sección sobre caracterización del riesgo deberá resumir la identificación del peligro, la evaluación y los cálculos del riesgo en la salud pública. También deben presentarse las principales suposiciones, criterios científicos y, hasta donde sea posible, los cálculos de las incertidumbres incorporados a la evaluación.

IV. Sistema de la EPA para Clasificar el Peso de la Evidencia de Carcinogenicidad a partir de Estudios en Humanos y en Animales (Adaptado de la IARC)

A. Evaluación del Peso en la Evidencia de Carcinogenicidad a partir de Estudios en Humanos.

La evidencia de carcinogenicidad de estudios en humanos proviene de tres fuentes principales:

1. Los informes de caso individual en pacientes con cáncer que estuvieron expuestos a(a los) agente(s).
2. Estudios epidemiológicos descriptivos en los cuales se ha encontrado que la incidencia de cáncer en las poblaciones humanas varía en espacio y tiempo con la exposición al(a los) agente(s).

3. Estudios epidemiológicos analíticos (de caso control y de cohorte) en los cuales se ha encontrado que la exposición individual al(a los) agente(s) ha estado asociada con un aumento en el riesgo de cáncer.

Los siguientes criterios deberán revisarse antes de inferir una asociación causal entre exposición y cáncer en humanos:

1. Que no haya un sesgo identificado que pueda explicar la asociación.
2. Que la posibilidad de confusión se haya descartado como explicación de la asociación.
3. Que sea improbable que la asociación se deba al azar.

En general, aunque un estudio individual puede ser indicativo de una relación causa-efecto, la confianza puesta en la conclusión de una asociación causal se refuerza cuando varios estudios independientes concuerdan en mostrar dicha asociación, cuando la asociación es fuerte, cuando hay una relación entre dosis y respuesta o cuando una reducción en la exposición es seguida por una reducción en la incidencia de cáncer.

El peso de la evidencia de carcinogenicidad¹ para estudios en humanos se clasifica de la siguiente manera:

1. Evidencia suficiente de carcinogenicidad, lo cual indica que hay una relación causal entre el agente y el cáncer en humanos.
2. Evidencia limitada de carcinogenicidad, lo cual indica que una interpretación causal es aceptable, pero que otras explicaciones alternativas, tales como el azar, los sesgos o los factores confusos no han podido excluirse adecuadamente.
3. Evidencia inadecuada, lo cual indica que una de las dos siguientes condiciones prevalecieron: (a) hubieron pocos datos pertinentes o (b) los estudios disponibles, aunque mostraron evidencia de asociación, no excluyeron el azar, los sesgos o los factores confusos y por lo tanto no es aceptable una interpretación causal.
4. Sin datos, lo cual indica que no hay datos disponibles.
5. Sin evidencia, lo cual indica que no se encontró asociación entre la exposición y el riesgo aumentado de cáncer en estudios epidemiológicos analíticos independientes bien diseñados y realizados.

¹ Para propósitos de protección en la salud pública, se incluyen en la evaluación los agentes asociados con tumores benignos que amenazan la vida en humanos.

B. Evaluación del Peso de la Evidencia de Carcinogenicidad a partir de Estudios en Animales de experimentación.

Estas evaluaciones se clasifican en cinco grupos.

1. Evidencia suficiente de carcinogenicidad (2), lo cual indica que hay una incidencia aumentada de tumores malignos o tumores malignos y benignos combinados: (3) (a) en múltiples especies o cepas; (b) en múltiples experimentos (por ejem. con diferentes vías de administración usando diferentes niveles de dosis; (c) en un grado inusual en un experimento aislado respecto a alta incidencia, lugar o tipo de tumor infrecuente o a edad temprana en el momento de la implantación.

Se puede obtener evidencia adicional de los datos sobre efectos de dosis-respuesta, así como a partir de la información sobre pruebas a corto plazo o sobre estructura química.

2. Evidencia limitada de carcinogenicidad, lo cual significa que los datos sugieren un efecto carcinogénico pero son limitados porque; (a) los estudios incluyen a una sola especie, cepa o experimento y no reúnen los criterios para evidencia suficiente (ver sección IV.B.1.c); (b) los experimentos están restringidos por niveles inadecuados de dosificación, duración inadecuada de la exposición del agente, periodo de seguimiento inadecuado, escasa supervivencia, muy pocos animales o registro insuficiente de la información; o (c) solamente un aumento en la incidencia de tumores benignos.

3. Evidencia inadecuada, lo cual indica que debido a limitaciones importantes tanto cualitativas como cuantitativas, los estudios no pueden interpretarse de una manera que muestren la presencia ni la ausencia de un efecto carcinogénico.

4. Sin datos, lo cual indica que no hay datos disponibles.

5. Sin evidencia, lo cual indica que no hay incidencia aumentada de neoplasmas en, por lo menos, dos estudios bien diseñados y realizados en animales de especies distintas.

2 Una incidencia aumentada de neoplasmas que aparecen con incidencia basal espontánea alta (por ejemplo, tumores hepáticos en ratones y tumores de pituitaria en ciertas cepas de ratas) generalmente constituye una evidencia "suficiente" de carcinogenicidad, pero puede cambiarse a "limitada" según se justifique a través de la información específica que haya sobre el agente

3 Se combinarán los tumores malignos y benignos a menos que éstos últimos no se consideren con el potencial para transformarse en malignos asociados con el mismo origen histogénico.

Las clasificaciones de “evidencia suficiente” y de “evidencia limitada” se refieren sólo al peso de la evidencia experimental de que estos agentes sean carcinógenos y no a la potencia de su acción carcinogénica.

C. Clasificación del Peso en la Evidencia General de Carcinogenicidad en Humanos.

El esquema general para la clasificación del peso de la evidencia de carcinogenicidad de una sustancia para los humanos utiliza un proceso de tres etapas. (1) Se resume el peso de la evidencia de estudios en humanos o estudios en animales; (2) la información de éstos se combina para efectuar una asignación tentativa a una categoría (ver Tabla 1); y (3) se evalúa toda la información de apoyo relevante para ver si la designación del peso de la evidencia general necesita modificarse. Los factores relevantes que deben incluirse con la información sobre tumores de estudios en humanos y en animales incluyen: relaciones de estructura-actividad, hallazgos en pruebas a corto plazo; resultados de observaciones fisiológicas, bioquímicas y toxicológicas apropiadas; y estudios comparativos metabólicos y farmacocinéticos. La naturaleza de estos hallazgos puede conducir al ajuste de la clasificación general el peso de la evidencia.

TABLA 1.- CLASIFICACION ILUSTRATIVA DE LA EVIDENCIA BASADA EN DATOS DE ANIMALES Y DE HUMANOS¹

Evidencia en humanos	Evidencia en animales				
	Suficiente	Limitada	Inadecuada	No hay datos	No hay Evidencia
Suficiente	A	A	A	A	A
Limitada	B1	B1	B1	B1	B1
Inadecuada	B2	C	D	D	D
No hay datos	B2	C	D	D	E
No hay evidencia	B2	C	D	D	E

¹ Las asignaciones aquí descritas se presentan para propósitos ilustrativos. Podrían haber incongruencias en la clasificación de datos tanto en humanos como en animales, indicando esto que otras clasificaciones distintas deberían asignarse a las dadas en la tabla. Además, estas asignaciones son tentativas y pueden modificarse a través de otras evidencias auxiliares. A este respecto, toda la información relevante deberá evaluarse para determinar si la designación el peso de la evidencia general necesita modificarse. Los factores relevantes que deben incluirse con los datos sobre tumores a partir de estudios en humanos y en animales incluyen las relaciones de estructura-actividad, hallazgos en pruebas a corto plazo, resultados de observaciones fisiológicas bioquímicas y toxicológicas apropiadas, así como estudios comparativos metabólicos y farmacocinéticos. La naturaleza de estos hallazgos puede generar un ajuste de la clasificación general del peso de la evidencia.

Los agentes se clasifican en cinco grupos:

Grupo A - Carcinógeno Humano

Este grupo se utiliza solamente cuando hay evidencia suficiente de estudios epidemiológicos que apoyen una asociación causal entre exposición a los agentes y cáncer.

Grupo B - Probable Carcinógeno Humano

Este grupo incluye agentes para los cuales el peso de la evidencia de carcinogenicidad en humanos basada en estudios epidemiológicos es "limitada" e incluye también a agentes para los cuales el peso de la evidencia de carcinogenicidad basada en estudios es "suficiente". Este grupo se divide en dos subgrupos. Habitualmente, el Grupo B1 está reservado para agentes sobre los cuales hay evidencia "limitada" de carcinogenicidad a partir de estudios epidemiológicos. Para propósitos prácticos, se recomienda considerar a un agente para el cual hay evidencia "suficiente" de carcinogenicidad en animales, como si representara un riesgo carcinogénico para humanos. Por lo tanto, los agentes para los que haya evidencia "suficiente" en estudios en animales y para los cuales hay evidencia "inadecuada" o "sin datos" a partir de estudios epidemiológicos, habitualmente se clasificarán dentro del Grupo B2.

Grupo C - Posible Carcinógeno Humano.

Este grupo se usa para agentes con evidencia limitada de carcinogenicidad en animales en ausencia de datos en humanos. Incluye una amplia variedad de evidencias, por ejemplo, (a) una respuesta a un tumor maligno en un experimento aislado bien realizado que no reúna las condiciones para evidencia suficiente, (b) respuestas tumorales de significancia estadística marginal en estudios con diseño o información inadecuada, (c) tumores benignos (o no malignos) frente a un agente que no muestre respuesta en una variedad de pruebas de mutagenicidad a corto plazo y (d) respuestas de significancia estadística marginal en un tejido del cual se conocen antecedentes de tasa alta o variable.

Grupo D - No Clasificable para Carcinogenicidad en Humanos

Este grupo se utiliza generalmente para agentes cuya evidencia es inadecuada para inferir carcinogenicidad en humanos o en animales, o para los cuales no hay datos disponibles.

Grupo E - Evidencia de No Carcinogenicidad en Humanos

Este grupo se usa para agentes que no muestren evidencia de carcinogenicidad en al menos dos pruebas adecuadas en animales de diferentes especies o tanto en estudios epidemiológicos adecuados como en estudios en animales.

La designación de un agente para estar dentro del Grupo E se basa en la evidencia disponible y no deberá interpretarse como una conclusión definitiva de que el agente no será carcinógeno bajo ninguna circunstancia.