

V. Referencias

- ALBERT, R.E., R.E. Train, y E. Anderson, E. 1977. Rationale developed by the Environment Protection Agency for the assessment of carcinogenic risks. *J. Natl. Cancer Inst.* 58: 1537-1541.
- CRUMP, K.S., D.G. Hoel, C.H. Langley, R. Peto. 1976. Fundamental carcinogenic processes and their implications for low dose risk assessment. *Cancer Res.* 16:2973-2979.
- DEDRICK, R.L., 1973. Animal Scale up. *J. Pharmacokinetic. Biopharm.* 1:435-461.
- FERON, V.J., H.C. Grice, R. Griesemer, R. Peto, C. Agthe, N. Ito, G. Kimmerle, R. Kroes, U. Mohr, N.P. Napalkov, S. Odashima, N.P. Page, T. Schramm, D. Steinhoff, J. Sugar, L. Tomatis, H. Uehleke, y V. Vouk. 1980. Basic requirements for long-term assays for carcinogenicity. iN: Long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal. IARC Monographs, Supplement 2. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, pp 21-83.
- FREIREICH, E.J., E.A. Gehan, D.P. Rall, L.H. Schmidt, H.E. y Skipper, 1966. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. *Cancer Chemother. Rep.* 50:219-244.
- HASEMAN, J.K. 1984. Statistical issues in the design, analysis and interpretation of animal carcinogenicity studies. *Environ. Health Perspect.* 58:385-392.
- HASEMAN, J.K., J. Huff, y G.A. Boorman, 1984. Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents. *Toxicol. Pathol* 12: 126-135.
- IRLG. (Interagency Regulatory Liaison Group). 1979. Scientific basis for identification of potential carcinogens and estimation of risks. *J. Natl. Cancer Inst.* 63:245-267.
- IPC. (Interdisciplinary Panel on Carcinogenicity). 1984. Criteria for evidence of chemical carcinogenicity. *Science* 225:682-687.
- IARC. (International Agency for Research on Cancer). 1982. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement 4, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- MANTEL, N. 1980. Assessing laboratory evidence for neoplastic activity. *Biometrics* 36:381-399.
- MANTEL, N. y W. Haenszel. 1959. Statistical aspects of the analysis

of data from retrospective studies of disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 22:719-748.

NCTR. (National Center for Toxicological Research). 1981. Guidelines for statistical tests for carcinogenicity in chronic bioassays. NCTR Biometry Technical Report 81-001. Disponible en: National Center for Toxicological Research.

NRC. (National Research Council). 1983. Risk assessment in the Federal Government: managing the process. Washington DC., National Academy Press.

NTP (National Toxicology Program). 1984. Report of the Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation of the National Toxicology Program. Board of Scientific Counselors. Disponible en: U.S. Government Printing Office, Washington, DC. 1984-421-132:4726.

NUTRITION FOUNDATION. 1983. The relevance of mouse liver hepatoma to human carcinogenic risk: a report of the International Expert Advisory Committee to the Nutrition Foundation. Disponible en: Nutrition Foundation. ISBN 0-935368-37-x.

OSTP (Office of Science and Technology Policy). 1985. Chemical carcinogens: review of the science and its associated principles. *Federal Register* 50:10372-10442.

PETO, R., M. Pike, N. Day, R. Gray, P. Lee, S. Parish, J. Peto, S. Richard, y J. Wahrendorf, 1980. Guidelines for simple, sensitive, significant tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In: *Monographs on the long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal*. IARC Monographs. Supplement 2. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, pp. 311-426.

PINKEL, D., 1958. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 18:853-856.

TOMATIS, L., 1977. The value of long-term testing for the implementation of primary prevention. In: *Origins of human cancer*. Hiatt, H.H., J.D. Watson, y J.A. Winstein. (eds.) Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 1339-1357.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency. 1976. Interim procedures and guidelines for health risk and economic impact assessments of suspected carcinogens. *Federal Register* 41:21402-21405.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency. 1980. Water quality criteria documents; availability. *Federal Register* 45:79318-79379.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency. 1983a. Good labora-

tory practices standards-toxicology testing. Federal Register 48:53922.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency. 1983b. Hazard evaluations: humans and domestic animals. Subdivision F. Disponible en: NTIS, Springfield, VA. PB 83-153916.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency. 1983c. Health effects test guidelines. Disponible de: MTIS, Springtied, VA. PB 83-232984.

U.S. EPA, Environmental Protection Agency. 1986. Guidelines for estimating exposures.

U.S. EPA, Food and Drug Administration. 1982. Toxicological principles for the safety assessment of direct food additives and color additives used in food. Disponible en: Bureau of Foods, U.S. Food and Drug Administration.

WARD, J.M., R.A. Griesemer y E.K. Weisburger. 1979a. The mouse liver tumor as an endpoint in carcinogenesis tests. Toxicol. Appl. Pharmacol. 51:389-397.

WARD, J.M., D.G. Goodman, R.A. Squire, K.C. Chu, K.C. y M.S. Linhart, 1979b. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL/6N x C3H/HeN)F1(B6C3F1) mice. J. Natl. Cancer Inst. 63:849-854.

Parte B. Respuesta a los comentarios del Público y del Science Advisory Board.

I. Introducción

Esta sección resume los aspectos principales que surgieron tanto durante el periodo de comentarios del público para las Guidelines for Carcinogen Risk Assessment publicadas el 23 de noviembre de 1984 (49 FR 46294) como durante la reunión del Grupo Carcinogen Risk Assessment Guidelines Panel del Science Advisory Board (SAB), sobre las Guías para Evaluar Riesgos Carcinogénicos que tuvo lugar el 22 y 23 de abril de 1985.

Con el objeto de responder a estos aspectos, la Agencia modificó las directrices propuestas en dos etapas. Primero, los cambios resultantes de la consideración de los comentarios del público se integraron en un borrador enviado al grupo de revisión del SAB antes de su reunión en abril.

En segundo lugar, las directrices fueron modificadas posteriormente en respuesta a las recomendaciones del grupo de expertos. La Agencia recibió 62 conjuntos de comentarios durante el período de comentarios públicos, incluyendo 28 de corporaciones, 9 de asociaciones profesionales o comerciales y 4 de instituciones académicas.

En general, los comentarios fueron favorables. Los participantes recibieron con satisfacción la actualización de las directrices de 1976 y opinaron que las directrices propuestas en 1985 reflejaban parte del progreso que se había alcanzado para entender los mecanismos de la carcinogénesis. Sin embargo, muchos participantes opinaron que se justificaban cambios adicionales.

El SAB concluyó que las directrices eran "razonablemente completas en cuanto a su marco conceptual y consistentes en su interpretación general de los temas científicos" (Informe del Carcinogenicity Guidelines Review Group, 19 de junio de 1985). El SAB sugirió varios cambios editoriales y puso de relieve algunos aspectos en relación al contenido de las directrices propuestas, los cuales se discuten a continuación. La Agencia ha modificado el borrador de las directrices en base a estas recomendaciones.

II. Informe sobre Carcinógenos Químicos de la Office of Science and Technology Policy.

Muchos de quienes expresaron sus comentarios solicitaron que las guías finales no se publicaran sino después de la publicación del informe de la Office of Science and Technology Policy. (OSTP) sobre carcinógenos químicos. Posteriormente se solicitó que este informe se incorporase en las Guidelines for Carcinogen Risk Assessment finales.

El informe final de la OSTP se publicó en 1985 (50 FR 10372). En sus deliberaciones, la Agencia revisó el informe final de la OSTP y opinó que las guías eran consistentes con los principios establecidos por la OSTP. En su revisión, el SAB estuvo de acuerdo en que las directrices de la Agencia son consistentes en general con el informe de la OSTP. Para enfatizar esta consistencia, los principios de la OSTP han sido incorporados a las Guías cuando se discuten puntos controvertidos.

III. Pautas para la Inferencia

Muchos de quienes expresaron sus comentarios opinaron que las proposiciones no hacían una suficiente distinción entre el hecho científico y las decisiones sobre políticas. Otros opinaron que la EPA no debería proponer guías estrictas en ausencia de un consenso científico. El informe del SAB también señaló la necesidad de "distinguir las recomendaciones basadas en la evidencia científica de aquellas basadas en decisiones de política científica".

La Agencia concuerda con la recomendación de que las decisiones respecto a políticas, criterios o inferencias, deberán identificarse claramente. En su revisión de las guías propuestas, la Agencia ha incluido frases (por ejemplo "la Agencia asume la posición de") para destacar más claramente las decisiones políticas.

La Agencia también reconoce la necesidad de establecer procesos para la acción en aspectos importantes, en ausencia de un conocimiento o consenso científico suficiente. Esta necesidad fue reconocida tanto en el libro de la National Academy of Science intitulado Risk Management in the Federal Government: Managing the Process (Gestión del Riesgo en el Gobierno Federal: Manejo del Proceso), como en el informe sobre carcinógenos químicos de

la OSTP. Como lo declara el informe de la NAS, "La evaluación del riesgo es un proceso analítico que está bien sustentado en consideraciones científicas, pero también requiere que se apliquen criterios cuando la información disponible esté incompleta. Estos criterios inevitablemente acarrearán consideraciones tanto científicas como políticas."

Los criterios de la Agencia se han basado en la información científica disponible actualmente y en la experiencia combinada de los expertos de la Agencia. Estos criterios y la orientación resultante, están basados en la inferencia; sin embargo, se piensa que las posiciones adoptadas en estas pautas para la inferencia son razonables y científicamente aceptables. Si bien toda la orientación está hasta cierto grado apoyada en la inferencia, las directrices han intentado distinguir aquellos aspectos que dependen más del criterio. En estos casos, la Agencia ha asumido una posición, pero también se ha reservado el derecho de la flexibilidad necesaria para acomodar nuevos datos o circunstancias específicas que demuestren que la posición asumida pueda ser inexacta. La Agencia reconoce que la opinión científica se dividirá en relación a estos aspectos.

El conocimiento acerca de los carcinógenos y la carcinogénesis está progresando a gran velocidad. Si bien estas guías se consideran uno de los mayores esfuerzos en la actualidad, la Agencia ha intentado incorporar flexibilidad en las directrices actuales y también recomienda que éstas se revisen tan pronto como lo ameriten los avances en la materia.

IV. Evaluación de Tumores Benignos

Varios de los participantes discutieron la interpretación apropiada de la incidencia aumentada de tumores benignos solamente o la de ésta junto con una incidencia aumentada de tumores malignos como parte de la evaluación de carcinogenicidad para un agente. Algunos comentarios fueron de apoyo para el enfoque de las directrices propuestas, es decir, que bajo ciertas circunstancias, la incidencia de tumores benignos y malignos podría combinarse, y una incidencia aumentada de tumores benignos sería solamente considerada como una indicación, aunque limitada, de potencial carcinogénico. Otros participantes pusieron de relieve sus preocupaciones acerca de los criterios que se utilizarían para

decidir qué tumores deberían combinarse. Sólo unos cuantos opinaron que los tumores benignos no deberían considerarse nunca en la evaluación del potencial carci-nogénico.

La Agencia considera que la información actual apoya el uso de los tumores benignos. Las directrices se han modificado para incorporar el lenguaje del informe de la OSTP, es decir, que los tumores benignos se combinarán con los malignos cuando esto sea científicamente justificable. Esta posición permite flexibilidad para evaluar la base de datos para cada agente. Las directrices también han sido modificadas para indicar que, cuando se combinen tumores benignos y malignos y el agente sea considerado como un candidato para la extrapolación del riesgo cuantitativo, se deberá señalar la contribución de los tumores benignos al cálculo del riesgo.

V. Bioensayos Transplacentarios y Multigeneracionales en Animales

Entre sus dos proposiciones para ser añadidas a las directrices, el SAB recomendó un análisis de los bioensayos transplacentarios y multigeneracionales de carcinogenicidad en animales.

La Agencia concuerda en que tales datos, si están disponibles, pueden proporcionar información útil para la evaluación de la potencial de carcinogenicidad de una sustancia y esto se encuentra incluido en las guías finales. La Agencia también ha revisado las guías para indicar que tales estudios pueden proporcionar información adicional sobre las propiedades metabólicas y farmacocinéticas de la sustancia. En las revisiones futuras de estas directrices, se considerará una mayor orientación acerca del uso específico de estos estudios.

VI. Dosis Máxima Tolerada

En las directrices propuestas se discutieron las implicaciones del uso de la Dosis Máxima Tolerada (DMT) en bioensayos para carcinogenicidad. Muchos participantes solicitaron que la EPA definiera la DMT. El tono de los comentarios dio a entender que los participantes estaban preocupados acerca de los usos e interpretaciones de las pruebas con dosis altas.

La Agencia reconoce que existe controversia actualmente sobre

estos aspectos. El texto apropiado del informe de la OSTP se incorporó a las Guías finales, lo cual sugiere que las consecuencias de las pruebas con dosis altas deberán evaluarse en base a un criterio individual.

VII. Tumores en Hígado de Ratón

Un gran número de participantes expresó opiniones acerca de la evaluación de bioensayos en los cuales el único aumento en la incidencia de tumores fue el de tumores en hígados de ratón. Muchos opinaron que se concedió demasiada credibilidad a estos tumores, especialmente dada la información existente que indica que éstos podrían surgir a través de un mecanismo distinto, por ejemplo daño en los tejidos seguido de regeneración. Otros opinaron que los tumores hígado de ratón no eran sino un caso de alta incidencia basal de un tipo particular de tumor y que tales tumores deberían tratarse todos de la misma manera.

La Agencia ha revisado estos comentarios y el principio de la OSTP respecto a este punto. El informe de la OSTP no llega a conclusiones respecto al tratamiento de tumores con una tasa basal alta, pero declara, como está ahora incluido en el texto de las guías, que estos datos requieren de especial consideración. Aunque se han puesto de relieve las interrogantes acerca de la validez de los tumores en hígados de ratón en general, la Agencia opina que dichos tumores no pueden ser ignorados como un indicador de carcinogenicidad. Por lo tanto, la posición de las directrices propuestas no ha cambiado: una incidencia aumentada de tumores en hígados de ratón solamente, será considerada como evidencia "suficiente" de carcinogenicidad si todos los otros criterios, por ejemplo replicación y malignidad, se han reunido en el entendimiento de que esta clasificación podría cambiarse a "limitada" si lo ameritase. Los factores que pueden causar esta reevaluación se indican en las guías.

VIII. Categorías del Peso de la Evidencia

La Agencia fue elogiada tanto por el público como por el SAB por incorporar un esquema del peso de la evidencia en su evaluación del riesgo carcinogénico. Sin embargo, se criticaron ciertos aspectos del esquema.

1. Varios participantes señalaron que, si bien el texto de las directrices propuestas afirma claramente que la EPA utilizará todos los datos disponibles en su clasificación del peso de la evidencia de que una sustancia es carcinógena, el sistema de clasificación en la Parte A, sección IV no indicaba la manera en la cual la EPA utilizaría la información distinta a los datos de estudios en humanos y a la de estudios a largo plazo en animales, al asignar una clasificación del peso de la evidencia.

La Agencia ha añadido a la Parte A, sección IV.C una explicación de la clasificación de la evidencia general de carcinogenicidad para humanos. Esta explicación aclara acerca del uso de la información de apoyo por la EPA para ajustar, según se justifique, la designación que se habría hecho solamente en base a los estudios a largo plazo en humanos y en animales.

2. La Agencia concuerda con el SAB y con los participantes que opinaron que una clasificación simple del peso de la evidencia, es decir, una sola letra o incluso un título descriptivo, es inadecuada para describir completamente el peso de la evidencia en cada sustancia individual. La Guías finales proponen que el cálculo numérico y la clasificación del peso de la evidencia se acompañen siempre que sea posible de un párrafo que resuma los datos.

3. Varios participantes pusieron objeciones al título descriptivo E (Sin Evidencia de Carcinogenicidad para Humanos) ya que opinaron que el título sería confuso para personas sin experiencia en el sistema de clasificación. El título señalado para el Grupo E, fue considerado por estos participantes como si sugiriera ausencia de datos. Sin embargo, este grupo tiene la intención de estar reservado para agentes de los cuales hay datos aceptables que demuestran que el agente no es carcinogénico.

En base a estos comentarios y a análisis adicionales, la Agencia modificó el título del Grupo E a "Evidencia de No Carcinogenicidad para Humanos".

4. Varios participantes opinaron que el título para el Grupo C, Posible Carcinógeno Humano, no era lo suficientemente distintivo del Grupo B, Probable Carcinógeno Humano. Otros participantes

opinaron que aquellos agentes que tuvieron un mínimo de factores para clasificarse en el Grupo C no deberían estar en tal grupo por carecer de datos suficientes.

La Agencia reconoce que el Grupo C cubre una gama amplia de sustancias y ha considerado la posibilidad de subdividir este Grupo. Sin embargo, el consenso del Comité de Evaluación de Riesgos Carcinogénicos de la Agencia, es que los grupos utilizados actualmente, basados en las categorías de IARC, representan una estratificación razonable y deberían conservarse. La estructura de los grupos se reconsiderará cuando las guías se revisen en el futuro. La Agencia también opina que el título descriptivo que eligió originalmente es el que mejor transmite el significado de la clasificación dentro del contexto de las actividades pasadas y presentes de la EPA.

5. Algunos participantes mostraron preocupación acerca de la distinción entre B1 y B2 en base a la evidencia epidemiológica solamente. Este aspecto ha estado sometido a discusión en la Agencia y puede ser revisado en versiones futuras de las guías.

6. También se recibieron comentarios acerca de la posibilidad de mantener separados los grupos de datos sobre animales y de datos sobre humanos sin llegar a una clasificación combinada. La Agencia opina que una clasificación de este tipo es útil; por lo tanto, se conservó la clasificación combinada en las Guías finales.

El SAB sugirió que se añadiera una tabla a la Parte A, sección IV, para indicar la manera en que se deben combinar los datos sobre humanos y sobre animales para obtener una categoría general del peso de la evidencia. La Agencia reconoce que una tabla que presentara todas las permutaciones de datos potencialmente disponibles sería compleja y posiblemente imposible de construir, ya que se podrían utilizar numerosas combinaciones de datos auxiliares (por ejemplo, toxicidad genética, farmacocinética) para elevar o hacer descender la clasificación del peso de la evidencia. Sin embargo, la Agencia decidió incluir una tabla para ilustrar la clasificación del peso de la evidencia más probable que se asignaría en base a datos normalizados sobre animales y sobre humanos, sin considerar los datos auxiliares. Si bien se espera que

esta tabla aclare las clasificaciones del peso de la evidencia, también es importante reconocer que un agente puede ser asignado a una clasificación final distinta de la categoría que podría parecer apropiada en relación a la tabla y aún conforme con las guías.

IX. Cálculos Cuantitativos del Riesgo

El método para realizar cálculos cuantitativos del riesgo carcinogénico en las directrices propuestas tuvo numerosos comentarios por parte del público. Cinco puntos fueron discutidos por la Agencia y han dado por resultado varias modificaciones a las guías.

1. La principal crítica fue la percepción de que la EPA utilizaría solamente un método para la extrapolación del riesgo carcinogénico y, por lo tanto, obtendría un solo cálculo del riesgo. Incluso los participantes que estuvieron de acuerdo con el proceso generalmente seguido por la EPA, opinaron que tal indicación de incertidumbre sobre el cálculo de riesgo debería incluirse en éste.

La Agencia opina que las directrices propuestas no intentaban sugerir que la EPA realizaría cálculos cuantitativos del riesgo de un modo rutinario o mecánico. Como fue indicado en el informe de la OSTP y explicado en las directrices propuestas, no se ha determinado ningún procedimiento matemático en particular como el método de extrapolación del riesgo más apropiado. Las Guías finales citan, más que explicar, el principio de la OSTP. Las directrices se han revisado para enfatizar la importancia de considerar todos los datos disponibles en la evaluación de riesgos y ahora establecen que, “la Agencia revisará cada evaluación en lo tocante a la evidencia sobre mecanismos carcinogénicos y otras evidencias biológicas o estadísticas que indiquen la conveniencia de un modelo de extrapolación en particular.” Hay dos puntos que se enfatizan: en primer lugar, el texto indica ahora el potencial de la información farmacocinética para contribuir a la evaluación del riesgo carcinogénico. En segundo lugar, las Guías finales establecen que los modelos de extrapolación de tiempo a tumor pueden utilizarse cuando los datos longitudinales sobre desarrollo de tumores estén disponibles.

2. Varios participantes hicieron notar que las directrices propuestas

no indicaban cómo se presentarían las incertidumbres acerca de la caracterización del riesgo. La Agencia ha revisado las directrices propuestas para indicar que se presentarán junto al cálculo del riesgo las principales suposiciones, los criterios científicos y, hasta donde sea posible, los cálculos de las incertidumbres incorporados a la evaluación del riesgo.

3. Las directrices propuestas enunciaban que la conveniencia de cuantificar riesgos para sustancias químicas en el Grupo C (Posible Carcinógeno Humano), específicamente aquellos agentes que se encontraban en los límites de los Grupos C y D (No Clasificable como Carcinógeno Humano), se juzgaría de acuerdo a un criterio individual. Algunos participantes opinaron que la evaluación cuantitativa del riesgo no debería realizarse en ningún agente del Grupo C.

El Grupo C abarca a una amplia gama de agentes, incluyendo a algunos para los cuales hay resultados positivos al menos en un bioensayo bien realizado en una especie. Por lo tanto, la Agencia opina que muchos agentes en el Grupo C serán adecuados para la evaluación cuantitativa del riesgo, pero que las decisiones a este respecto se tomarán de acuerdo a un criterio individual.

4. Algunos pocos participantes opinaron que la EPA intentaba realizar cálculos cuantitativos de riesgo basándose en la incidencia de tumores en conjunto. Si bien la EPA considerará un aumento en el conjunto total de tumores como sugerencia de carcinogenicidad potencial, la Agencia no pretende en general llevar a cabo cálculos cuantitativos de riesgo carcinogénico basados en la incidencia total de tumores en conjunto.

5. La elección propuesta de considerar la superficie corporal como un factor de escalafón entre especies, fue criticada por varios participantes que opinaron que el peso corporal también era apropiado y que ambos métodos deberían utilizarse. El informe de la OSTP reconoce que ambos factores de escalafón son de uso común. La Agencia opina que la elección del factor "superficie corporal" puede justificarse a partir de los datos sobre efectos de fármacos en diversas especies. Por lo tanto, la EPA continuará utilizando este factor de escalafón, a menos que los datos sobre un agente

específico justifiquen el uso de un factor de escalafón distinto. La incertidumbre generada por la elección del factor de escalafón se incluirá en el resumen de incertidumbres asociadas con la evaluación de riesgo mencionado anteriormente en el punto 1.

En la segunda de sus dos proposiciones para ser agregadas a las directrices propuestas, el SAB sugirió que se incluyera un análisis de sensibilidad en el cálculo cuantitativo que haga la EPA de la potencia carcinogénica de una sustancia. La Agencia está de acuerdo en que deberá describirse con exactitud un análisis de las suposiciones e incertidumbres inherentes en una evaluación del riesgo carcinogénico. Las secciones de las Guías finales que tratan este punto han sido reforzadas para reflejar las preocupaciones del SAB y de la Agencia. En particular, el último párrafo de las guías establece que "las suposiciones principales, los juicios científicos y, hasta donde sea posible, los cálculos de las incertidumbres incorporados en la evaluación", deberán presentarse en el resumen de caracterización del riesgo. Debido a que las suposiciones e incertidumbres variarán para cada evaluación, la Agencia opina que un requisito formal para un tipo particular de análisis de sensibilidad sería menos útil que una evaluación individual de las suposiciones e incertidumbres particulares más significativas para una evaluación de riesgo dada.

(FR Doc. 86-19601 Archivado 9-23-86; 8:45 a.m.)
Código de Documento 6560-50-M