

Cómo elaborar resúmenes toxicológicos en IUCLID y cómo determinar los niveles DNEL

Guía práctica 14

ABC

AVISO JURÍDICO

El presente documento facilita orientaciones en relación con el Reglamento REACH, y en este sentido explica determinadas obligaciones que emanan del Reglamento REACH así como el procedimiento para cumplirlas. No obstante, se recuerda a los usuarios que el texto del Reglamento REACH es la única referencia jurídica auténtica y que la información contenida en el presente documento no tiene carácter de asesoramiento en sentido jurídico. La Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas declina toda responsabilidad en relación con el contenido del presente documento.

Versión	Cambios
Versión 1	Primera edición – Julio 2012

Guía práctica 14:**Cómo preparar resúmenes toxicológicos en IUCLID y cómo determinar los niveles DNEL**

Referencia: ECHA-12-B-15-ES
ISBN-13: 978-92-9217-732-4
ISSN: 1831-6581
Fecha publ.: Julio 2012
Idioma: ES

© Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, 2012
Cubierta © Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

Cláusula de exención de responsabilidad: El presente documento es una traducción operativa de un documento original en inglés. Dicho original puede encontrarse en la página web de la ECHA.

Se autoriza su reproducción, siempre que se reconozca plenamente la fuente mediante

«Fuente: Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, <http://echa.europa.eu/>», y previa notificación por escrito a la Unidad de Comunicación de la ECHA (publications@echa.europa.eu).

Este documento se publicará en las 22 lenguas siguientes:

Alemán, búlgaro, checo, danés, eslovaco, esloveno, español, estonio, finés, francés, griego, húngaro, inglés, italiano, letón, lituano, maltés, neerlandés, polaco, portugués, rumano y sueco.

Si tiene alguna duda o comentario con respecto a este documento, por favor utilice el formulario de solicitud de información (citando la referencia y la fecha de publicación). El formulario de solicitud de información está disponible en la siguiente dirección de Internet: http://echa.europa.eu/about/contact_es.asp

Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA)

Dirección postal: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia
Dirección de la sede: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

Índice

1. INTRODUCCIÓN	7
2. RESUMEN DE LOS REQUISITOS QUE ESTABLECE EL ANEXO 1 DEL REGLAMENTO REACH	8
3. FLUJO DE TRABAJO	9
4. DE LOS RESÚMENES AMPLIOS DE ESTUDIOS AL RESUMEN DEL PARÁMETRO....	10
4.1 Toxicocinética, metabolismo y distribución (7.1)	10
4.1.1 <Short description of key information>.....	10
4.1.2 <Key value for chemical safety assessment>.....	11
4.1.2.1 Potencial de bioacumulación.....	11
4.1.2.2 Tasas de absorción.....	11
4.1.3 <Discussion>.....	11
4.2 Toxicidad aguda (7.2)	11
4.2.1 <Endpoint conclusion>.....	12
4.2.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio).....	13
4.2.3 <Justification for selection>.....	13
4.2.4 <Effect level>.....	14
4.2.5 <Quality of whole database>.....	14
4.2.6 <Short description of key information>.....	14
4.2.7 <Discussion>.....	14
4.2.8 <Justification for classification or non-classification>.....	15
4.3 Irritación/corrosión (7.3)	15
4.3.1 <Endpoint conclusion>.....	16
4.3.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio).....	17
4.3.3 <Justification for selection>.....	17
4.3.4 <Effect level>.....	17
4.3.5 <Short description of key information>.....	18
4.3.6 <Discussion>.....	18
4.3.7 <Justification for classification or non-classification>.....	18
4.4 Sensibilización (7.4)	18
4.4.1 <Endpoint conclusion>.....	19
4.4.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de estudio).....	20
4.4.3 <Justification for selection>.....	20
4.4.4 <Short description of key information>.....	20
4.4.5 <Discussion>.....	20
4.4.6 <Justification for classification or non-classification>.....	20
4.5 Toxicidad por administración repetida (7.5)	21
4.5.1 <Endpoint conclusion>.....	22
4.5.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio).....	23
4.5.3 <Justification for selection>.....	23
4.5.4 <Effect level>.....	23

4.5.5 <Test type>	24
4.5.6 <Species>	25
4.5.7 <Quality of the whole database>	25
4.5.8 <Target organ>	25
4.5.9 <Short description of key information>	25
4.5.10 <Discussion>	25
4.5.11 <Justification for classification or non-classification>	26
4.6 Toxicidad genética (7.6)	26
4.6.1 <Endpoint conclusion>	26
4.6.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio)	28
4.6.3 <Justification for selection>	28
4.6.4 <Short description of key information>	28
4.6.5 <Discussion>	28
4.6.6 <Justification for classification or non-classification>	28
4.7 Carcinogenicidad (7.7)	28
4.7.1 <Endpoint conclusion>	30
4.7.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio)	30
4.7.3 <Justification for selection>	30
4.7.4 <Effect level>	31
4.7.5 <Test type>	31
4.7.6 <Species>	31
4.7.7 <Quality of the whole database>	31
4.7.8 <Target organ>	32
4.7.9 <Short description of key information>	32
4.7.10 <Discussion>	32
4.7.11 <Justification for classification or non-classification>	32
4.8 Toxicidad para la reproducción (7.8)	32
4.8.1 <Endpoint conclusion>	33
4.8.2 <Endpoint selection>	33
4.8.3 <Justification for selection>	34
4.8.4 <Effect level>	34
4.8.5 <Test type>	34
4.8.6 <Species>	34
4.8.7 <Quality of the whole database>	34
4.8.8 <Short description of key information>	34
4.8.9 <Discussion>	34
4.8.10 <Justification for classification or non-classification>	34
5. DE LOS RESÚMENES DE PARÁMETROS AL RESUMEN DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA.....	35
5.1 Parámetro más sensible	36
5.2 Determinación del nivel DNEL.....	36

5.2.1	Parámetros que contribuyen a la determinación de los DNEL.....	37
5.2.2	Aspectos generales de la información DNEL que deberán comunicarse en IUCLID.....	37
5.2.3	Método de determinación del DNEL.....	38
5.2.3.1	Punto de partida del descriptor de dosis.....	38
5.2.4	Indicación de los factores de evaluación.....	39
6.	DEL RESUMEN TOXICOLÓGICO A LA EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y DEL RIESGO.....	43
6.1	Visión general de los tipos de valoración de la seguridad química.....	43
6.2	No hace falta caracterización del riesgo.....	43
6.3	Caracterización cuantitativa del riesgo.....	44
6.4	Caracterización semicuantitativa del riesgo.....	44
6.5	Caracterización cualitativa del riesgo.....	44

Lista de figuras

Figura 1:	Flujo de trabajo de los resúmenes toxicológicos.....	9
Figura 2:	Ejemplo de resumen del parámetro de toxicocinética en IUCLID.....	10
Figura 3:	Lista desplegable del valor de bioacumulación en IUCLID.....	11
Figura 4:	Ejemplo de resumen del parámetro de toxicidad aguda en IUCLID.....	12
Figura 5:	Conclusión del parámetro de toxicidad aguda en IUCLID.....	13
Figura 6:	Lista desplegable del nivel de efecto de toxicidad aguda en IUCLID.....	14
Figura 7:	Ejemplo de resumen del parámetro de irritación en IUCLID.....	16
Figura 8:	Lista desplegable de la conclusión del parámetro en IUCLID.....	16
Figura 9:	Lista desplegable del nivel de efecto de irritación/corrosión cutánea/ocular en IUCLID.....	17
Figura 10:	Ejemplo extraído del resumen del parámetro de sensibilización cutánea en IUCLID.....	19
Figura 11:	Lista desplegable que permite seleccionar en IUCLID la conclusión relativa a los efectos para la sensibilización.....	19
Figura 12:	Ejemplo extraído de un resumen del parámetro de toxicidad por administración repetida de la dosis en IUCLID.....	22
Figura 13:	Lista desplegable de la conclusión del parámetro de toxicidad por dosis repetidas en IUCLID.....	22
Figura 14:	Lista desplegable del nivel de efecto de toxicidad por administración repetida en IUCLID.....	23
Figura 15:	Lista desplegable del tipo de ensayo de toxicidad por dosis repetidas en IUCLID.....	24
Figura 16:	Lista desplegable de IUCLID que permite seleccionar la especie para toxicidad por administración repetida.....	25
Figura 17:	Ejemplo de resumen del parámetro de toxicidad genética en IUCLID.....	26
Figura 18:	Lista desplegable de la conclusión del parámetro de toxicidad genética en IUCLID.....	27
Figura 19:	Ejemplo de resumen del parámetro de carcinogenicidad en IUCLID cuando no hay estudios disponibles.....	29
Figura 20:	Lista desplegable de la conclusión del parámetro de carcinogenicidad en IUCLID.....	30
Figura 21:	Lista desplegable del nivel de efecto de carcinogenicidad en IUCLID.....	31
Figura 22:	Ejemplo de resumen del parámetro de reprotoxicidad en IUCLID.....	33
Figura 23:	Lista desplegable de la conclusión de evaluación del riesgo en IUCLID.....	35
Figura 24:	Lista desplegable del parámetro más sensible en IUCLID.....	36
Figura 25:	Ejemplo de resumen toxicológico en IUCLID (<Toxicological information>) para identificar el DNEL.....	38

1. INTRODUCCIÓN

Para demostrar que el uso de las sustancias se lleva a cabo con plena seguridad, los solicitantes de registro deben satisfacer los requisitos que en materia de información establecen los artículos 10 y 12 del Reglamento REACH 1907/2006/CE, así como sus anexos I, VI, VII-X y XI.

El presente documento facilita información sobre el procedimiento que habrá de seguirse para cumplimentar los resúmenes toxicológicos incluidos en la sección 7 de IUCLID, así como para establecer los niveles DNEL. Por DNEL (nivel sin efecto derivado) se entiende el nivel de exposición que fija el límite por encima del cual deberá evitarse la exposición de seres humanos. IUCLID incorpora dos tipos de resúmenes toxicológicos:

- Resúmenes de parámetros individuales: un resumen de parámetro de IUCLID (EPS) presenta la información de un parámetro toxicológico utilizado en la valoración del peligro. La información se basa en los resúmenes de estudios (consistentes) comunicados para dicho parámetro (véanse las secciones 7.1 a 7.12).
- Resumen de las informaciones toxicológicas: el resumen de las informaciones toxicológicas (resumen de parámetro <Toxicological information>) de la sección 7 de IUCLID integra los resúmenes específicos de parámetros y presenta la conclusión de la valoración de peligro para cada grupo objeto (trabajadores, población en general), vía de exposición (vía oral, inhalación, cutánea, ocular) y tipo de efecto (corto o a largo plazo, local o sistémico). La conclusión puede expresarse mediante un umbral cuantitativo (como DNEL o DMEL) o mediante un indicador cualitativo de peligro.

Además, el presente documento explica también de qué modo las conclusiones de la valoración del peligro influyen sobre el ámbito de la evaluación de la exposición y el tipo de caracterización del riesgo.

Hay que señalar que esta guía práctica no incluye la preparación de resúmenes amplios de estudios y resúmenes de estudios en IUCLID. Para más información, véase la Guía práctica 3: Cómo preparar resúmenes amplios de estudios.

Esta guía práctica no comprende las siguientes evaluaciones:

- Determinación del DNEL cutáneo local
- Determinación del DMEL
- Comunicación de datos de humanos y uso de datos de humanos para alcanzar conclusiones sobre parámetros
- Resumen del parámetro de sensibilización respiratoria
- Determinación de niveles DNEL de toxicidad sistémica aguda

Para obtener orientaciones más exhaustivas sobre la determinación de los niveles DNEL, véase la ***Orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química, Capítulo R.8: Caracterización de la relación dosis [concentración] - respuesta en la salud humana***

2. RESUMEN DE LOS REQUISITOS QUE ESTABLECE EL ANEXO 1 DEL REGLAMENTO REACH

En el anexo I del Reglamento REACH se establece el procedimiento que habrá de seguirse para efectuar la valoración del peligro para la salud humana. Comprende cuatro etapas: 1) evaluación de la información no relativa a la especie humana; 2) evaluación de la información relativa a la especie humana; 3) clasificación y etiquetado; y 4) determinación de los DNEL.

La evaluación de la información no relativa a la especie humana comprende:

- La determinación del peligro para un efecto concreto basándose en el conjunto de la información disponible no relativa a la especie humana.
- El establecimiento de la relación cuantitativa entre la dosis (concentración) y la respuesta (efecto).

Cuando no sea posible establecer la relación cuantitativa entre la dosis (concentración) y la respuesta (efecto), se incluirá un análisis cualitativo.

El estudio y el descriptor de dosis que se utilizarán en la valoración del peligro deberán seleccionarse con arreglo a los siguientes criterios:

- Por regla general se elegirá el estudio con el descriptor de dosis más bajo. Sin embargo, deberán tenerse en cuenta varios otros factores, como el desarrollo del estudio, su adecuación, la pertinencia de las especies sometidas a ensayo, la calidad de los resultados y la validez del ensayo.
- La no selección del estudio con el descriptor de dosis más bajo deberá justificarse debidamente.

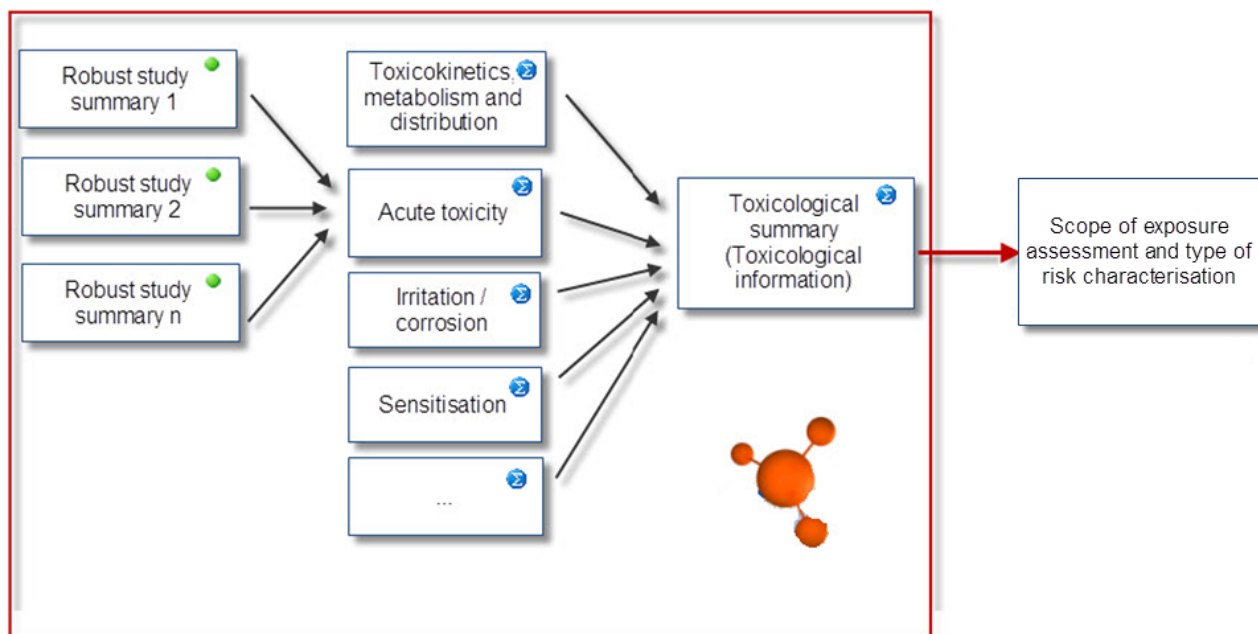
Para identificar los DNEL, deberá tenerse en cuenta lo siguiente:

- El DNEL reflejará la(s) vía(s) más probables, la duración y la frecuencia de exposición.
- Para determinados parámetros (por ejemplo, la mutagenicidad), es posible que la información disponible no permita identificar el DNEL.
- Puede revelarse necesario —en función de los usos identificados (y la exposición esperada) — identificar diferentes niveles DNEL para cada población humana pertinente.
- Para identificar los DNEL, deberán tenerse en cuenta los siguientes factores:
- La incertidumbre derivada de los datos experimentales y de la variación entre especies y dentro de una misma especie.
- La naturaleza y la gravedad de los efectos.
- La sensibilidad de la población humana a la que hace referencia la información sobre exposición.
- Cuando no sea posible identificar un DNEL, se declarará explícitamente y se justificará debidamente.

3. FLUJO DE TRABAJO

La figura 1 presenta el flujo de trabajo principal desde la comunicación de los estudios disponibles parámetro a parámetro hasta el establecimiento del resumen toxicológico en IUCLID para sustancias en cantidades iguales o superiores a 10 toneladas anuales, que se utilizará posteriormente en la evaluación de la exposición y en la caracterización del riesgo.

Figura 1: Flujo de trabajo de los resúmenes toxicológicos



Robust study summary 1	Resumen amplio de estudio 1
Robust study summary 2	Resumen amplio de estudio 2
Robust study summary n	Resumen amplio de estudio n
Toxicokinetics metabolism and distribution	Toxicocinética, metabolismo y distribución
Acute toxicity	Toxicidad aguda
Irritation/corrosion	Irritación/corrosión
Sensitisation	Sensibilización
...	...
Toxicological summary (Toxicological information)	Resumen toxicológico (información toxicológica)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Ámbito de la evaluación de la exposición y tipo de caracterización del riesgo

1. El proceso empieza con la comunicación de los resúmenes amplios de estudios en los registros de estudios de parámetros de IUCLID. Este paso ha sido descrito en la Guía práctica 3: Cómo preparar resúmenes amplios de estudios.
2. A continuación, si es posible, se selecciona un resumen amplio de estudio (es decir, un registro de estudio de parámetro de IUCLID) que se utilizará como referencia en el resumen del parámetro. No obstante, si es preciso, podrán tenerse en cuenta todos los resúmenes amplios de estudios de un determinado parámetro y referirlos en el resumen del parámetro. El resumen del parámetro deberá incluir también una evaluación del conjunto de la base de datos, un análisis de conclusiones y el razonamiento de la clasificación o no clasificación.
3. Por último, la información de todos los resúmenes de parámetros se adjunta al resumen toxicológico (general). Se formulan conclusiones sobre el peligro, incluyendo la determinación de niveles DNEL o DMEL o conclusiones cuantitativas. En función de dichas conclusiones sobre el peligro, se determina el ámbito de la evaluación de exposición y el tipo de caracterizaciones de riesgo.

4. DE LOS RESÚMENES AMPLIOS DE ESTUDIOS AL RESUMEN DEL PARÁMETRO

En las secciones siguientes, se orienta al solicitante de registro sobre el modo de cumplimentar los campos relacionados con cada resumen de parámetro toxicológico que pueda utilizarse para formular conclusiones sobre el peligró.

4.1 Toxicocinética, metabolismo y distribución (7.1)

Este resumen de parámetro IUCLID incluye:

- un campo de texto libre para una breve descripción de la información esencial disponible;
- valores clave de bioacumulación potencial y valores clave de absorción para la valoración de la seguridad química (VSQ);
- un campo de análisis para explicar y justificar la elección de los valores clave.

Figura 2: Ejemplo de resumen del parámetro de toxicocinética en IUCLID

The screenshot displays the IUCLID software interface. The main window shows the 'Endpoint summary: Toxicokinetics, metabolism and distribution'. The 'Short description of key information' section contains the text: 'No studies are available. Based on molecular structure, molecular weight, water solubility, and octanol-water partition coefficient it can be expected that both oral and dermal absorption rates are moderate, distribution in the body is not wide and that elimination occurs mainly by metabolism. The adverse effects seen in the oral 90-day study confirm that the substance has at least moderate oral absorption rate.' The 'Key value for chemical safety assessment' section shows 'Bioaccumulation potential' set to 'high bioaccumulation potential' and three absorption rate inputs: 'Absorption rate - oral (%)' at 50, 'Absorption rate - dermal (%)' at 50, and 'Absorption rate - inhalation (%)' at 100. The 'Discussion' section is partially visible, starting with 'ABSORPTION' and 'The physico-chemical characteristics of ECHA Substance (log Pow 4.7), molecular structure and the molecular mass are in a range suggestive of absorption from the gastro-intestinal tract subsequent to oral ingestion. This assumption of an oral absorption is confirmed by the data on subchronic oral toxicity. N-octanol/water partition coefficient and molecular weight of ECHA Substance are in ranges which do not favour high dermal absorption.'

A continuación se describen brevemente los distintos campos disponibles en el resumen del parámetro <Toxicokinetics, metabolism and distribution>:

4.1.1 <Short description of key information>

Este campo de texto se reserva con el fin de describir la información principal del estudio sobre absorción, distribución, metabolismo y excreción, o bien observaciones basadas en las propiedades fisicoquímicas.

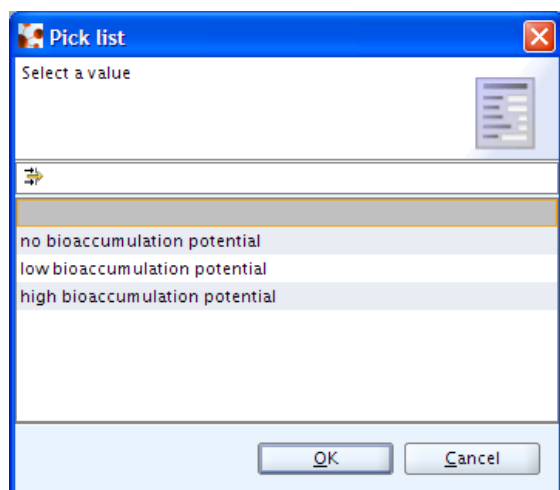
4.1.2 <Key value for chemical safety assessment>

Esta sección se emplea para indicar los valores clave de las tasas de bioacumulación y absorción. Esta información se utiliza, por ejemplo, en el contexto de la extrapolación de vía a vía o para analizar la dosis interna potencial en la VSQ.

4.1.2.1 Potencial de bioacumulación

Para introducir el valor del potencial de bioacumulación, hay que seleccionar una de las entradas de la lista desplegable (véase la figura siguiente).

Figura 3: Lista desplegable del valor de bioacumulación en IUCLID



La información suele estar basada en propiedades fisicoquímicas (log Kow, estructura molecular y peso molecular) y en el metabolismo (si hay información disponible).

Se puede explicar el razonamiento del valor indicado en el campo <Discussion>.

4.1.2.2 Tasas de absorción

La información suele estar basada en propiedades fisicoquímicas (log Kow, estructura molecular y peso molecular).

4.1.3 <Discussion>

En este campo se realiza la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Un análisis de posibles lagunas informativas.
- La pertinencia de los resultados para la evaluación de riesgos. Por ejemplo, cuál es el grado de relevancia de los resultados de un estudio con animales para la salud humana.

4.2 Toxicidad aguda (7.2)

Este resumen de parámetro IUCLID incluye los siguientes elementos por cada vía de exposición:

- una lista desplegable que permite seleccionar la conclusión relativa a este parámetro;
- un enlace a los registros de estudios seleccionados (resúmenes amplios de estudios) que respaldan la conclusión;

- un campo de texto libre para justificar la selección de este estudio;
- un tipo de descriptor de dosis (en una lista desplegable) y un valor del nivel de efecto identificado en dicho estudio;
- un campo de texto libre para caracterizar la calidad de toda la base de datos correspondiente a este parámetro.

Se incluyen los siguientes campos de texto libre con el fin de aportar información consolidada correspondiente a las tres vías:

- un campo de texto libre para describir la información esencial extraída de los resúmenes amplios de estudios,
- un campo de texto libre para aportar explicaciones y argumentos adicionales sobre las conclusiones extraídas en relación con este parámetro (<Discussion>);
- un campo de texto libre para comparar el resumen del parámetro con los criterios de clasificación y etiquetado, con el fin de justificar la clasificación o no clasificación.

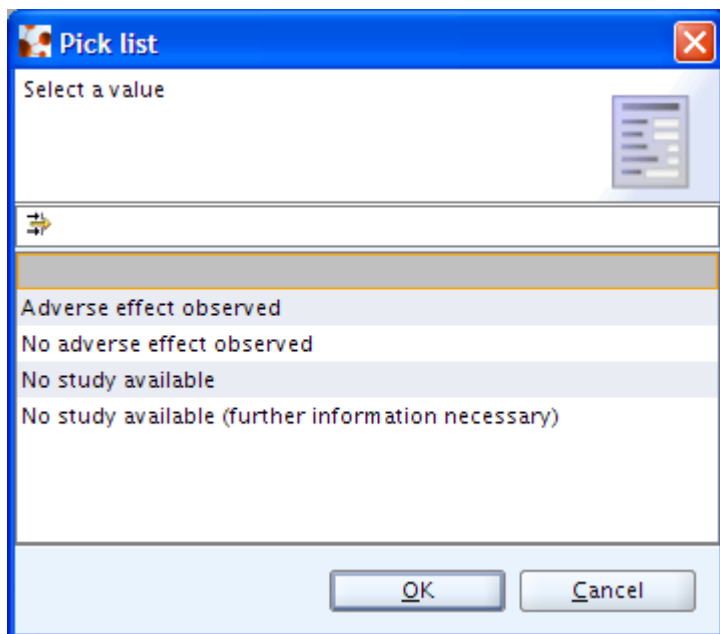
Figura 4: Ejemplo de resumen del parámetro de toxicidad aguda en IUCLID

Deberá seleccionarse una conclusión para cada uno de los tres parámetros (toxicidad aguda oral, por inhalación y cutánea) en el campo <Endpoint conclusion>. La conclusión del parámetro debe basarse en la mortalidad de los animales. Deberá tenerse en cuenta la naturaleza y reversibilidad de efectos severos al margen de la mortalidad.

4.2.1 <Endpoint conclusion>

Se muestra a continuación la lista desplegable de la conclusión del parámetro:

Figura 5: Conclusión del parámetro de toxicidad aguda en IUCLID



El siguiente cuadro presenta las distintas opciones disponibles en IUCLID.

Opciones de conclusión del parámetro	Cuándo procede esta opción
<Adverse effects observed>	Si se ha observado mortalidad o efectos severos en alguno de los estudios. (Hay que señalar que los animales que son objeto de sacrificio compasivo por dolor y sufrimiento causados por el compuesto deben registrarse como muertes relacionadas con el compuesto.)
<No adverse effects observed>	Si existe un estudio y no han muerto animales ni se han observado efectos severos con la dosis límite.
<No study available>	Aportar justificación.
<No study available (further information necessary)>	No es pertinente para toxicidad aguda ya que no hacen falta propuestas de ensayo para realizar estudios de los anexos VII o VIII.

4.2.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio)

Aquí es posible seleccionar un enlace al resumen amplio del estudio en el que se basa la conclusión del resumen del parámetro. Con este enlace, se mantiene la trazabilidad de la fuente original de información para los pasos posteriores de evaluación y comunicación. Deberá elegirse el estudio que suscite más preocupación. En principio, deberán utilizarse datos de humanos si existen. Sin embargo, raramente existe un descriptor de dosis fiable basado en datos de humanos.

Para seleccionar el resumen amplio de estudio, deberán tenerse en cuenta los siguientes factores, entre otros: 1) la calidad del estudio, por ejemplo, la puntuación Klimisch, 2) la duración del estudio, 3) si el estudio cumple con las BPL o no. Son preferibles los datos epidemiológicos siempre que sean fiables y pertinentes.

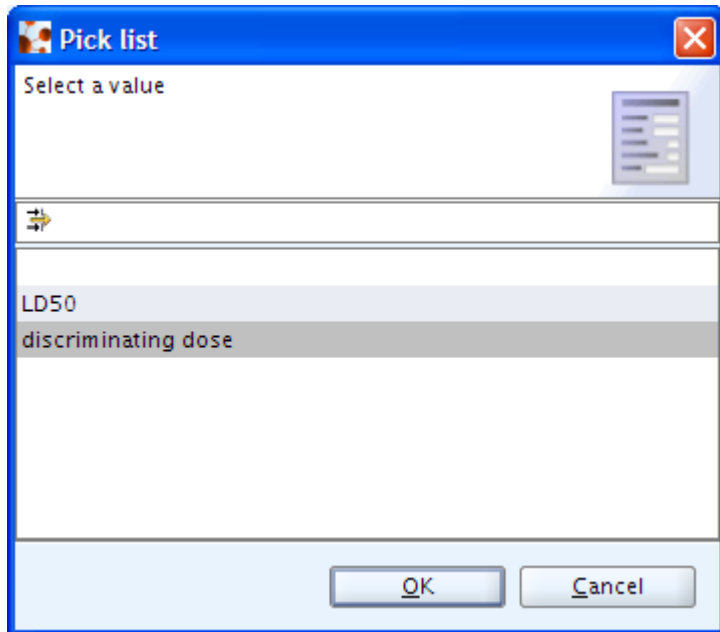
4.2.3 <Justification for selection>

La justificación de la selección es necesaria, especialmente si no se ha seleccionado el estudio (resumen amplio de estudio) con el descriptor de dosis más bajo. Una justificación podría ser, por ejemplo, que el estudio que tiene el descriptor de dosis más bajo es de mala calidad o que

el efecto observado no es pertinente para el ser humano. Siempre deberá aportarse una justificación si no se elige un resumen amplio de estudio para un resumen de parámetro.

4.2.4 <Effect level>

Figura 6: Lista desplegable del nivel de efecto de toxicidad aguda en IUCLID



Normalmente deberá elegirse LD50 (LC50 para inhalación). Si no se observan efectos adversos, el nivel de efecto será similar a la dosis límite.

4.2.5 <Quality of whole database>

Deberán tenerse en cuenta los siguientes factores, ya que pueden afectar a la valoración del peligro:

- ¿Hasta qué punto se ajusta la información disponible en conjunto al requisito de información de tonelaje de REACH (carácter completo de la base de datos)?
- Fiabilidad y coherencia entre diferentes estudios: deberá tenerse en cuenta la calidad del método de ensayo, el tamaño y capacidad estadística del diseño del estudio, la plausibilidad biológica, las relaciones dosis-respuesta y ensayos estadísticos.

4.2.6 <Short description of key information>

Deberán formularse aquí las conclusiones principales.

4.2.7 <Discussion>

En esta sección se efectúa la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Análisis de las posibles lagunas de información.
- Pertinencia de los resultados para la evaluación de riesgos. Por ejemplo, qué grado de relevancia presentan los resultados de un estudio con animales para la salud humana.

4.2.8 <Justification for classification or non-classification>

El resumen de la conclusión debe compararse con los criterios de clasificación. Deberán indicarse las razones por las que se cumplen o no se cumplen los criterios de clasificación.

Tenga en cuenta que la clasificación propiamente dicha se indica en la sección 2 de IUCLID.

4.3 Irritación/corrosión (7.3)

Este resumen de parámetro IUCLID incluye los siguientes elementos por cada vía de exposición:

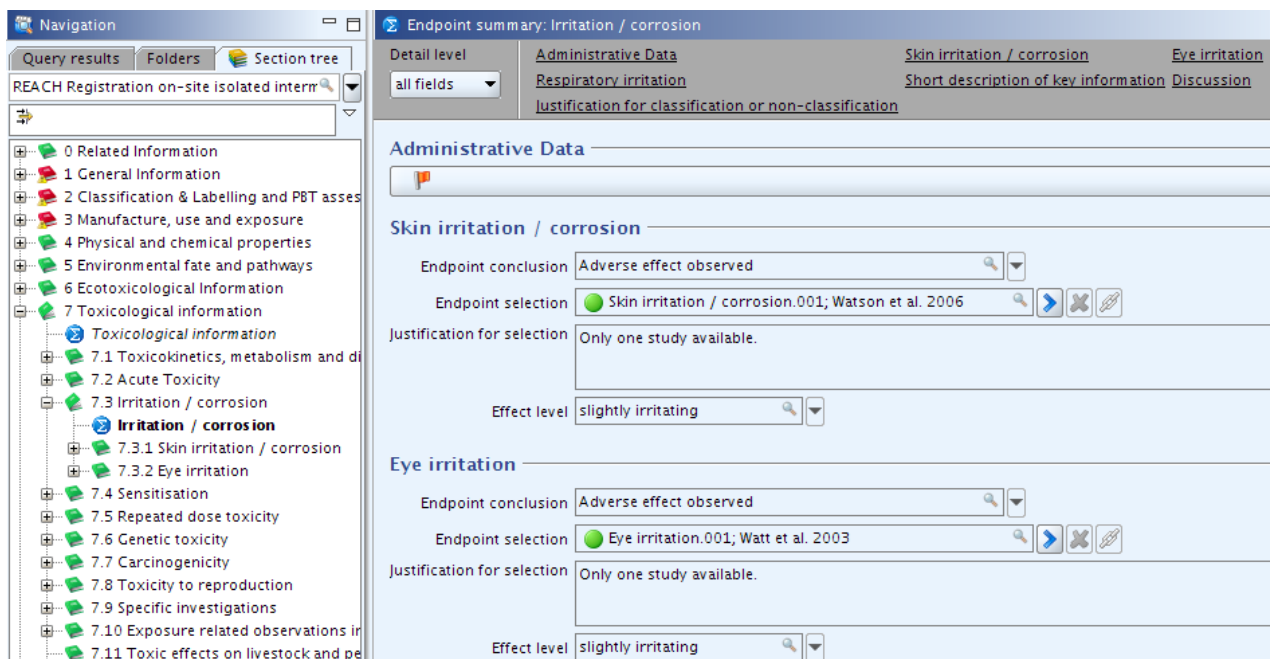
- una lista desplegable que permite seleccionar la conclusión relativa a este parámetro;
- una lista desplegable que permite indicar el nivel de efecto de manera cualitativa.
- Para la irritación/corrosión cutánea y ocular, se incluyen además los siguientes elementos:
- un enlace a los registros de estudios seleccionados (resúmenes amplios de estudios) que respaldan la conclusión;
- un campo de texto libre para justificar la selección del estudio.

Se incluyen los siguientes campos de texto libre para aportar información consolidada sobre las tres vías:

- un campo de texto libre para una descripción breve de la información esencial extraída de los resúmenes amplios de estudios;
- un campo de texto libre para aportar explicaciones y argumentos adicionales sobre las conclusiones extraídas en relación con este parámetro (<Discussion>);
- un campo de texto libre para comparar el resumen del parámetro con los criterios de clasificación y etiquetado, con el fin de justificar la clasificación o no clasificación.

Debe tenerse en cuenta que: esta sección no comprende la irritación de las vías respiratorias

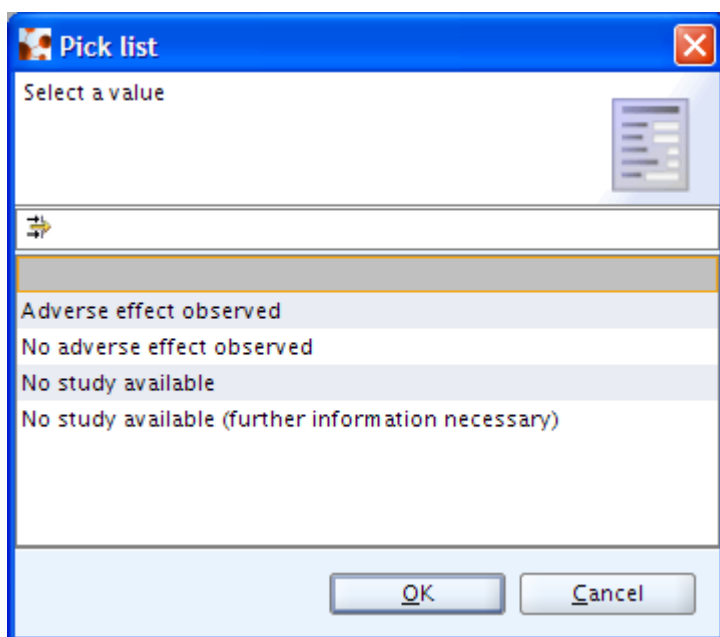
Figura 7: Ejemplo de resumen del parámetro de irritación en IUCLID



4.3.1 <Endpoint conclusion>

Se muestra a continuación la lista desplegable de la conclusión del parámetro:

Figura 8: Lista desplegable de la conclusión del parámetro en IUCLID



El siguiente cuadro presenta las distintas opciones disponibles.

Opciones de conclusión del parámetro	Cuándo procede esta opción
<Adverse effects observed>	La sustancia cumple los criterios de clasificación por irritación/corrosión/lesiones oculares graves.
<No adverse effects observed>	La sustancia no cumple los criterios de clasificación del parámetro respectivo.

<No study available>	Aportar justificación.
<No study available (further information necessary)>	No es pertinente para irritación o corrosión cutánea u ocular ya que no hacen falta propuestas de ensayo para realizar estudios de los anexos VII o VIII.

4.3.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio)

Aquí es posible seleccionar un enlace al resumen amplio de estudio en el que se basa la conclusión del resumen del parámetro. Con este enlace, se mantiene la trazabilidad de la fuente original de información para las etapas posteriores de evaluación y comunicación. Deberá seleccionarse el estudio que suscite más preocupación. En principio, deberán utilizarse datos de humanos si existen. Sin embargo, raramente existe un descriptor de dosis fiable basado en datos de humanos.

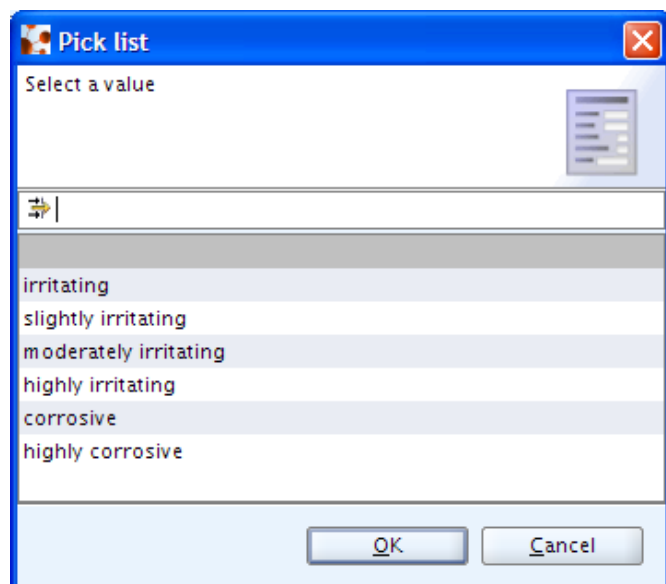
Para seleccionar el resumen amplio de estudio, deberán tenerse en cuenta los siguientes factores, entre otros: 1) la calidad del estudio, por ejemplo, la puntuación Klimisch, 2) la duración del estudio, 3) si el estudio cumple con las BPL o no. Son preferibles los datos epidemiológicos siempre que sean fiables y pertinentes.

4.3.3 <Justification for selection>

La justificación de la selección es necesaria especialmente si no se ha seleccionado el estudio (resumen amplio de estudio) con el descriptor de dosis más bajo. Una justificación podría ser, por ejemplo, que el estudio que tiene el descriptor de dosis más bajo es de mala calidad o que el efecto observado no es pertinente para el ser humano. Siempre deberá aportarse una justificación si no se elige un resumen amplio de estudio para un resumen de parámetro.

4.3.4 <Effect level>

Figura 9: Lista desplegable del nivel de efecto de irritación/corrosión cutánea/ocular en IUCLID



Sólo se deberá seleccionar el nivel de efecto si la sustancia cumple los criterios de clasificación por corrosión o irritación. Si la sustancia debe clasificarse en la categoría 1A, 1B o 1C para la piel y en la categoría 1 para los ojos, deberá elegirse el nivel de efecto <corrosive>. Si la sustancia se clasifica en la categoría 2 (piel y ojos), deberá elegirse el nivel de efecto <irritating>.

4.3.5 <Short description of key information>

Deberán presentarse aquí las conclusiones principales de los estudios seleccionados.

4.3.6 <Discussion>

En esta sección se efectúa la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Análisis de posibles déficits de información.
- Pertinencia de los resultados para la evaluación de riesgos. Por ejemplo, qué grado de relevancia tienen los resultados de un estudio con animales para la salud humana.

4.3.7 <Justification for classification or non-classification>

Aquí deben compararse las conclusiones del parámetro con los criterios de clasificación. Deberán indicarse las razones por las que se cumplen o no se cumplen los criterios. Tenga en cuenta que la clasificación propiamente dicha se indica en la sección 2 de IUCLID. Tenga también en cuenta que, en lo que respecta al parámetro de irritación/corrosión, las conclusiones dependen de la clasificación. Si procede, deberá explicarse por qué los efectos adversos indicados en los resúmenes amplios de estudios no dan lugar a la clasificación de la sustancia (y por tanto, <no hazard identified>).

4.4 Sensibilización (7.4)

El presente resumen de parámetro IUCLID incluye los siguientes elementos por cada vía de exposición:

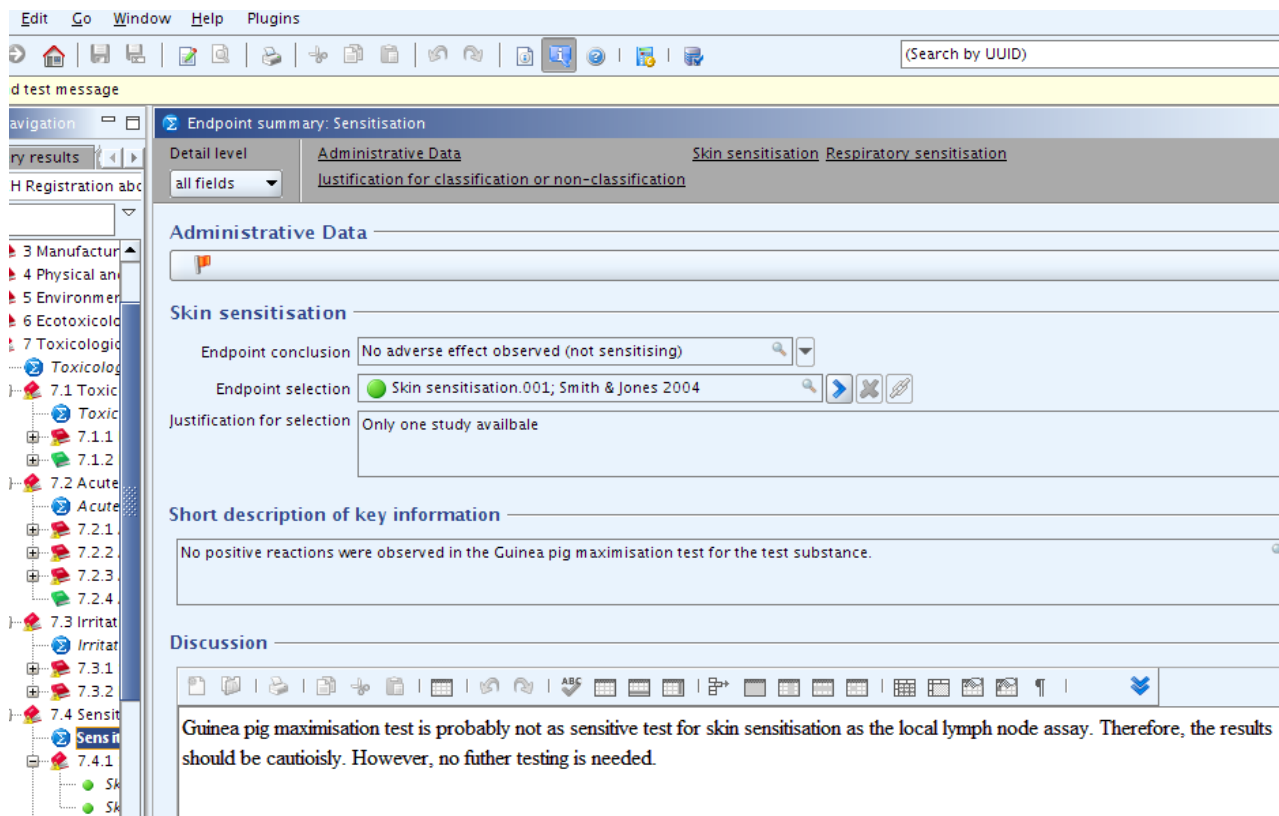
- una lista desplegable que permite seleccionar la conclusión relativa a este parámetro;
- un enlace al registro de estudio seleccionado (resumen denso del estudio) que respalda la conclusión;
- un campo de texto libre para justificar la selección del estudio;
- un campo de texto libre para una breve descripción de la información esencial extraída de los resúmenes densos de los estudios;
- un campo de texto libre con el fin de aportar explicaciones y argumentos adicionales a las conclusiones extraídas en relación para este parámetro (<Discussion>);

Se incluye el siguiente campo de texto libre con el fin de aportar información consolidada de las dos vías:

- un campo de texto libre para comparar el resumen del parámetro con los criterios de clasificación y etiquetado, a fin de justificar la clasificación o no clasificación.

Debe tenerse en cuenta que: esta sección no cubre la sensibilización de las vías respiratorias

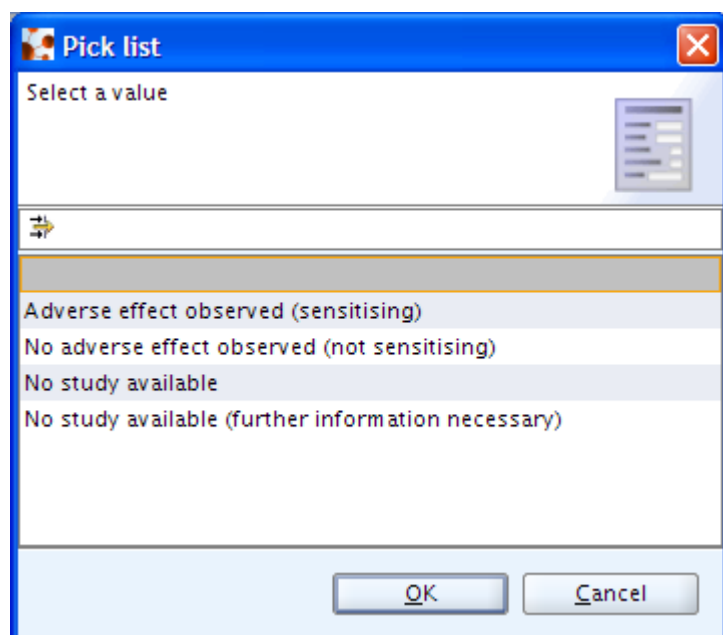
Figura 10: Ejemplo extraído del resumen del parámetro de sensibilización cutánea en IUCLID



4.4.1 <Endpoint conclusion>

Se muestra a continuación la lista desplegable para la conclusión del parámetro:

Figura 11: Lista desplegable que permite seleccionar en IUCLID la conclusión relativa a los efectos para la sensibilización



El siguiente cuadro presenta las distintas opciones disponibles.

Variantes para la conclusión del parámetro	Cuándo procede esta variante
<Adverse effects observed>	La sustancia esta clasificada como producto sensibilizante.
<No adverse effects observed>	La sustancia no está clasificada como producto sensibilizante.
<No study available>	Aportar justificación.
<No study available (further information necessary)>	Posibilidad no pertinente para la sensibilización, ya que no es necesaria ninguna propuesta de ensayo para efectuar los estudios de los anexos VII o VIII.

4.4.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de estudio)

Aquí se puede seleccionar un enlace al resumen amplio de estudio en el que se basa la conclusión del resumen del parámetro. Este enlace permite mantener la trazabilidad de la fuente original de información en las etapas posteriores de evaluación y comunicación. Deberá elegirse el estudio que suscite mayor preocupación. En principio, conviene utilizar los datos relativos a humanos si están disponibles. Ahora bien, es raro disponer de un descriptor de dosis fiable basado en datos humanos.

Cuando se seleccione el resumen amplio de estudio, deberán tenerse en cuenta, entre otros, los factores siguientes: 1) la calidad del estudio, por ejemplo, la puntuación Klimisch, 2) la duración del estudio, 3) si el estudio cumple con las BPL o no. Son preferibles los datos epidemiológicos u otros datos de humanos siempre que sean fiables y pertinentes.

4.4.3 <Justification for selection>

La justificación de la selección es particularmente necesaria si no se ha seleccionado el estudio (resumen amplio de estudio) que presente el descriptor de dosis más bajo. La justificación podrá incluir, por ejemplo, el hecho de que el estudio que presente el descriptor de dosis más bajo sea de mala calidad o que el efecto observado no sea pertinente para el ser humano. Siempre deberá aportarse una justificación cuando no se haya elegido un resumen amplio de estudio para un resumen de parámetro.

4.4.4 <Short description of key information>

Deberán presentarse aquí las principales conclusiones.

4.4.5 <Discussion>

En esta sección deberá facilitarse la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Análisis de las posibles lagunas de información.
- Pertinencia de los resultados de la evaluación de riesgos. Por ejemplo, cuál es el grado de relevancia de los resultados de un estudio efectuado con animales para la salud humana.

4.4.6 <Justification for classification or non-classification>

En esta sección, deben compararse las conclusiones del parámetro con los criterios de clasificación. Deberán indicarse las razones por las que se cumplen o no se cumplen los criterios. Tenga en cuenta que la clasificación propiamente dicha se comunica en la sección 2 de IUCLID.

4.5 Toxicidad por administración repetida (7.5)

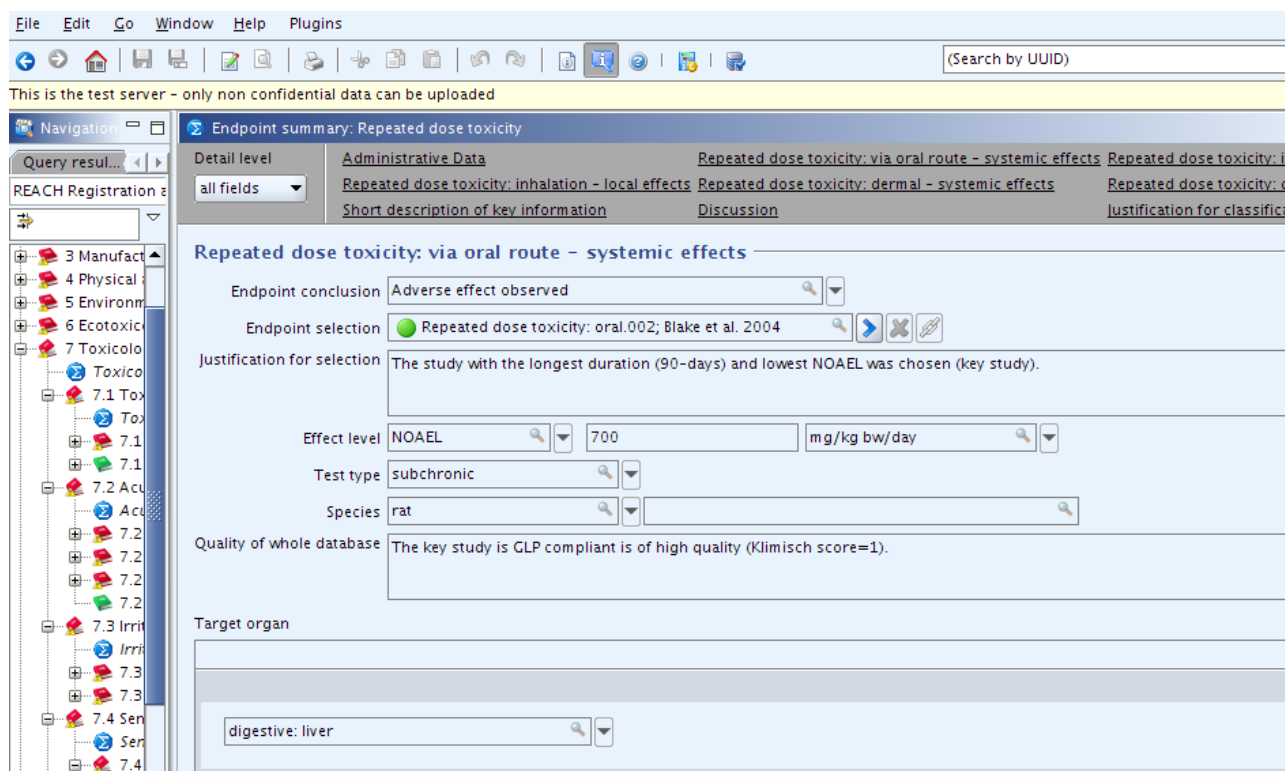
Esta sección se aplica igualmente a los parámetros 7.9.1 Neurotoxicidad y 7.9.2 Inmunotoxicidad. Este resumen de parámetro IUCLID comprende los siguientes elementos para cada vía de exposición:

- una lista desplegable que permite comunicar la conclusión relativa a este parámetro;
- un enlace a los registros de estudios seleccionados (resúmenes amplios de estudios) que respaldan la conclusión;
- un campo de texto libre para justificar la selección del estudio;
- el tipo de descriptor de dosis (en una lista desplegable) y un valor del nivel de efecto identificado en dicho estudio;
- una lista desplegable que permite seleccionar el tipo de ensayo y otra que permite seleccionar la especie utilizada en este estudio;
- un campo de texto libre para caracterizar la calidad del conjunto de datos para este parámetro;
- una lista desplegable para indicar el órgano determinado que suscite más preocupación.

Se incluyen los siguientes campos de texto libre para aportar información consolidada sobre las tres vías de exposición (oral, cutánea y por inhalación):

- un campo de texto libre para una breve descripción de la información esencial extraída de los resúmenes de estudios consistentes;
- un campo de texto libre para aportar explicaciones y argumentos adicionales sobre las conclusiones extraídas en relación con este parámetro (<Discussion>);
- un campo de texto libre para comparar el resumen del parámetro con los criterios de clasificación y etiquetado, a fin de justificar la clasificación o la no clasificación.

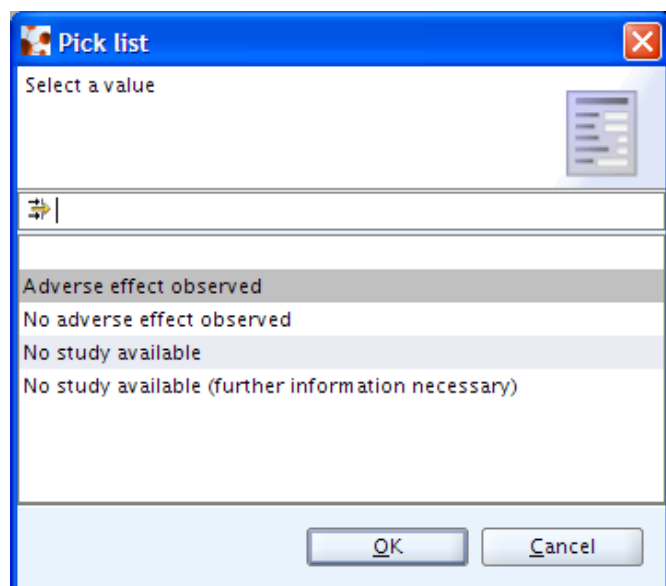
Figura 12: Ejemplo extraído de un resumen del parámetro de toxicidad por **administración repetida de la dosis en IUCLID**



4.5.1 <Endpoint conclusion>

Se muestra a continuación la lista desplegable de la conclusión del parámetro:

Figura 13: Lista desplegable de la conclusión del parámetro de toxicidad por dosis repetidas en IUCLID



El siguiente cuadro presenta las distintas opciones disponibles.

Opciones de conclusión del parámetro	Cuándo procede esta opción
<Adverse effects observed>	Se observan efectos adversos con la dosis límite o dosis menor.
<No adverse effects observed>	No se observan efectos adversos con la dosis límite o dosis menor.
<No study available>	Aportar justificación.
<No study available (further information necessary)>	El expediente contiene una propuesta de ensayo de toxicidad por dosis repetidas (estudio de 90 días).

4.5.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio)

Puede seleccionarse aquí un enlace al resumen amplio de estudio en el que se basa la conclusión del resumen del parámetro. Este enlace permite mantener la trazabilidad de la fuente original de información en las etapas posteriores de evaluación y comunicación. Deberá elegirse el estudio que suscite mayor preocupación. En principio, conviene utilizar datos humanos si existen. Ahora bien, es raro disponer de un descriptor de dosis fiable basado en datos de humanos.

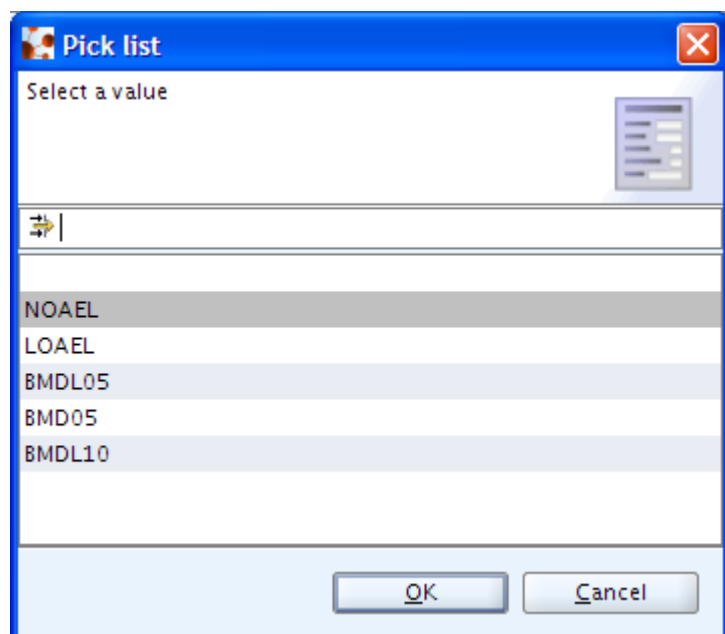
Para seleccionar el resumen amplio de estudio, deberán tenerse en cuenta, entre otros, los siguientes factores: 1) la calidad del estudio, por ejemplo, la puntuación Klimisch, 2) la duración del estudio, 3) si el estudio cumple con las BPL o no. Son preferibles los datos epidemiológicos siempre que sean fiables y pertinentes.

4.5.3 <Justification for selection>

Será preciso aportar una justificación específica si se ha seleccionado un estudio de corta duración (por ejemplo, de 28 días) en lugar de uno de larga duración (por ejemplo, de 90 días), o bien un estudio de baja calidad en lugar de uno de alta calidad, o bien un estudio no ajustado a las BLP en lugar de uno que sí lo está.

4.5.4 <Effect level>

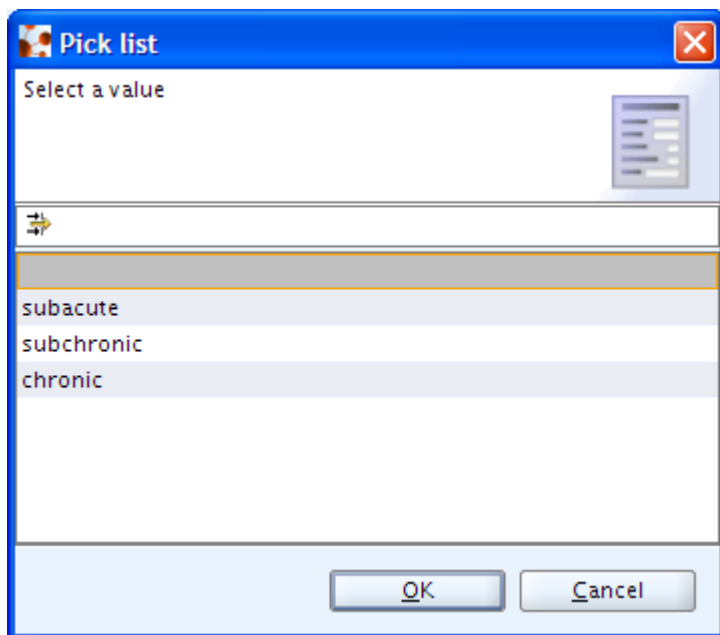
Figura 14: Lista desplegable del nivel de efecto de toxicidad por administración repetida en IUCLID



El descriptor de dosis principal de este resumen de parámetro es el NOAEL o NOAEC, y en algunos estudios también el BMDL (dosis de referencia). Sólo deberá utilizarse LOAEL o LOAEC si no se dispone de NOAEL/NOAEC. Si el descriptor de dosis del resumen amplio de estudio se expresa en ppm/ppb, deberá convertirse primero a ng/m^3 o $\mu\text{g}/\text{m}^3$ o mg/m^3 . En el caso de las vías de inhalación y cutánea, también existe la posibilidad de consignar resultados sobre efectos locales.

4.5.5 <Test type>

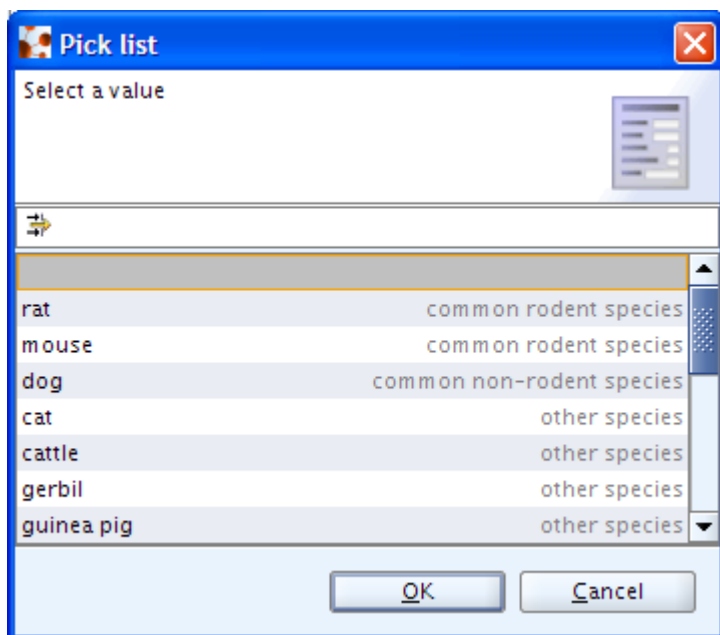
Figura 15: Lista desplegable del tipo de ensayo de toxicidad por dosis repetidas en IUCLID



El tipo de ensayo deberá ser similar al indicado en el resumen amplio de estudio seleccionado. Esta información se utiliza para la determinación del DNEL.

4.5.6 <Species>

Figura 16: Lista desplegable de IUCLID que permite seleccionar la especie para toxicidad por administración repetida



La especie seleccionada deberá ser la misma que en el resumen amplio de estudio seleccionado.

4.5.7 <Quality of the whole database>

Deberán tenerse en cuenta los siguientes factores ya que pueden afectar a la valoración del peligro:

- ¿Hasta qué punto se ajusta el conjunto de la información disponible al requisito de información de tonelaje de REACH (carácter completo de la base de datos)?
- Fiabilidad y coherencia entre los diferentes estudios. Aquí deberá tenerse en cuenta la calidad del método de ensayo, así como el tamaño y la capacidad estadístico del diseño del estudio, la plausibilidad biológica, las relaciones dosis/respuesta y los ensayos estadísticos.

4.5.8 <Target organ>

Si son varios los órganos objeto de estudio, se deberá seleccionar el órgano donde los efectos adversos susciten mayor preocupación, es decir, el órgano asociado al descriptor de dosis.

4.5.9 <Short description of key information>

Aquí deberán presentarse las conclusiones principales.

4.5.10 <Discussion>

En esta sección se efectúa la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Un análisis de posibles lagunas de información.
- La pertinencia de los resultados para la evaluación de riesgos. Por ejemplo, cuál es el grado de relevancia de los resultados de un estudio con animales para la salud humana.

4.5.11 <Justification for classification or non-classification>

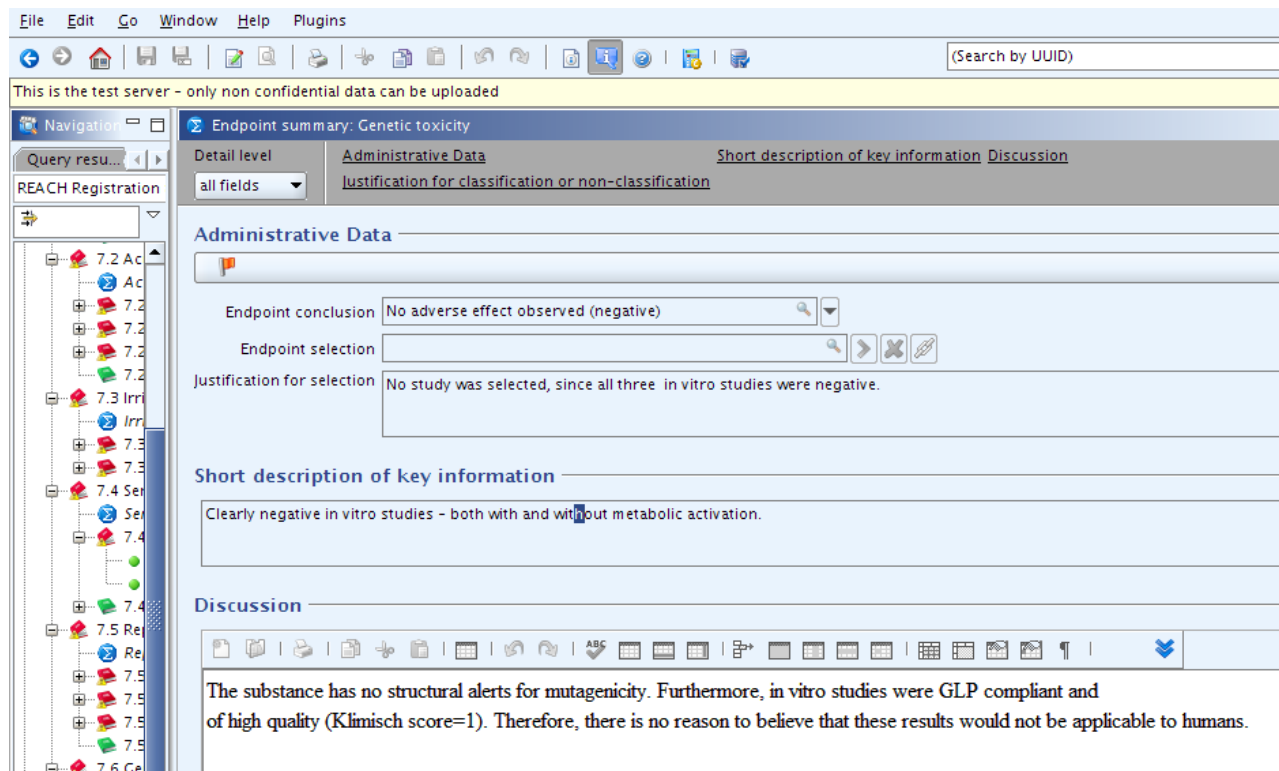
En esta sección, deben compararse las conclusiones del parámetro con los criterios de clasificación. Deberán presentarse las razones por las que se cumplen o no se cumplen los criterios. Tenga en cuenta que la clasificación propiamente dicha se comunica en la sección 2 de IUCLID.

4.6 Toxicidad genética (7.6)

Este resumen de parámetro IUCLID incluye los siguientes elementos:

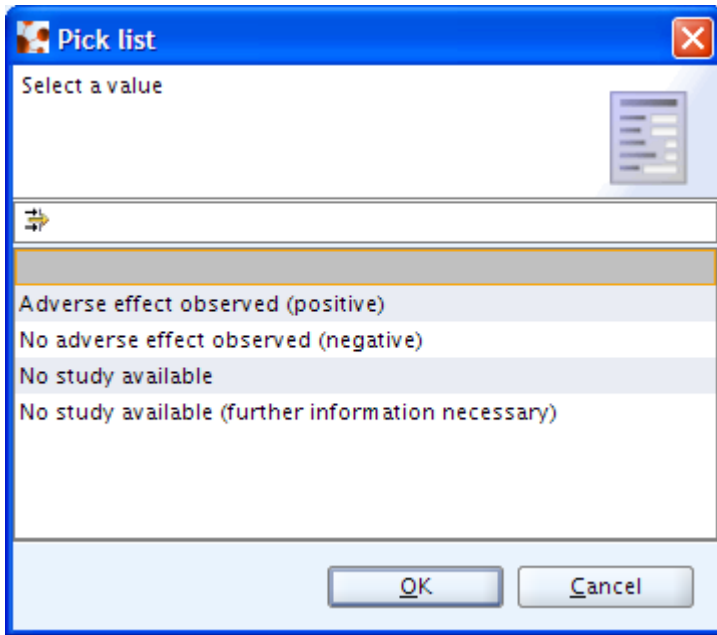
- una lista desplegable que permite comunicar la conclusión relativa a este parámetro;
- un enlace a los registros de estudios seleccionados (resúmenes amplios de estudios) que respaldan la conclusión;
- un campo de texto libre para justificar la selección del estudio;
- un campo de texto libre para una breve descripción de la información esencial extraída de los resúmenes amplios de estudios;
- un campo de texto libre para aportar explicaciones y argumentos adicionales sobre las conclusiones extraídas en relación con este parámetro (<Discussion>);
- un campo de texto libre para comparar el resumen del parámetro con los criterios de clasificación y etiquetado, con el fin de justificar la clasificación o no clasificación.

Figura 17: Ejemplo de resumen del parámetro de toxicidad genética en IUCLID



4.6.1 <Endpoint conclusion>

Se muestra a continuación la lista desplegable de la conclusión del parámetro:

Figura 18: Lista desplegable de la conclusión del parámetro de toxicidad genética en IUCLID

El siguiente cuadro presenta las distintas opciones disponibles:

Opciones de conclusión del parámetro	Cuándo procede esta opción
<Adverse effects observed>	La sustancia es mutágena, por ejemplo, un estudio <i>in vivo</i> positivo para alguno de los parámetros (mutación génica/aberración cromosómica).
<No adverse effects observed>	La forma no es mutágena. Conclusión general: la sustancia no es mutágena.
<No study available>	Aportar justificación.
<No study available (further information necessary)>	El expediente contiene una propuesta de ensayo de genotoxicidad <i>in vivo</i> .

4.6.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio)

Se deberá seleccionar un resumen amplio de estudio cuando sólo se disponga de un estudio *in vitro* (sustancias del anexo VII), o cuando sólo exista un estudio positivo (ya sea *in vitro* o *in vivo*) en el expediente. En todos los demás casos, no será necesario seleccionar un resumen amplio de estudio.

4.6.3 <Justification for selection>

Es preciso aportar una justificación si se ha seleccionado un estudio de corta duración en lugar de uno de larga duración, o bien un estudio de baja calidad en lugar de uno de alta calidad, o bien un estudio no conforme con las BLP en lugar de uno conforme.

4.6.4 <Short description of key information>

Aquí deberán presentarse las conclusiones principales.

4.6.5 <Discussion>

En esta sección se efectúa la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Un análisis de las posibles lagunas de información.
- La pertinencia de los resultados para la evaluación de riesgos. Por ejemplo, cuál es la relevancia de los resultados de un estudio con animales sobre la salud humana.

4.6.6 <Justification for classification or non-classification>

En esta sección, deben compararse las conclusiones del parámetro con los criterios de clasificación. Deberán indicarse las razones por las que se cumplen o no se cumplen los criterios. Tenga en cuenta que la clasificación como tal debe indicarse en la sección 2 de IUCLID.

4.7 Carcinogenicidad (7.7)

Este resumen de parámetro IUCLID incluye los siguientes elementos por cada vía de exposición:

- una lista desplegable que permite comunicar la conclusión relativa a este parámetro;
- un enlace a los registros de estudios seleccionados (resúmenes de estudios consistentes) que respaldan la conclusión;

- un campo de texto libre para justificar la selección del estudio;
- un tipo de descriptor de dosis (en una lista desplegable) y un valor del nivel de efecto identificado en dicho estudio;
- una lista desplegable para el tipo de ensayo y otra para la especie del estudio;
- un campo de texto libre para caracterizar la calidad del conjunto de la base de datos para este parámetro;
- una lista desplegable que permite indicar el órgano determinado más preocupante.

Se incluyen los siguientes campos de texto libre para aportar información consolidada de las tres vías (oral, cutánea y por inhalación):

- un campo de texto libre para describir la información esencial extraída de los resúmenes amplios de estudios;
- un campo de texto libre para aportar explicaciones y argumentos adicionales sobre las conclusiones extraídas en relación con este parámetro (<Discussion>);
- un campo de texto libre para comparar el resumen del parámetro con los criterios de clasificación y etiquetado, con el fin de justificar la clasificación o no clasificación.

Figura 19: Ejemplo de resumen del parámetro de carcinogenicidad en IUCLID cuando no hay estudios disponibles

The screenshot displays the IUCLID software interface for the 'Endpoint summary: Carcinogenicity'. The interface includes a menu bar (File, Edit, Go, Window, Help, Plugins), a toolbar with various icons, and a search bar labeled '(Search by UUID)'. A yellow warning banner states: 'This is the test server - only non confidential data can be uploaded'. The main content area is divided into several sections:

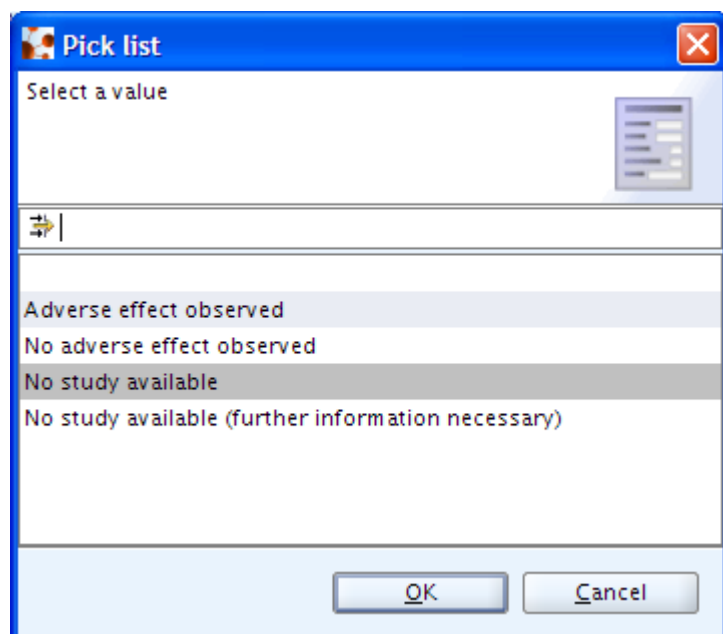
- Administrative Data:** Contains a search icon and a text field.
- Carcinogenicity: via oral route:** This section is expanded and contains:
 - Endpoint conclusion:** A dropdown menu with the selected value 'No study available'.
 - Endpoint selection:** A dropdown menu with a search icon and a pencil icon.
 - Justification for selection:** A text field containing the text: 'No carcinogenicity study is required, since the substance is not mutagenic and no hyperplasia or pre-neoplastic lesion observed in any available studies.'
 - Effect level:** A dropdown menu with a search icon.
 - Test type:** A dropdown menu with a search icon.
 - Species:** A dropdown menu with a search icon.
 - Quality of whole database:** A text field.
 - Target organ:** A text field.
- Carcinogenicity: via dermal route:** Contains a search icon and a text field.
- Carcinogenicity: via inhalation route:** Contains a search icon and a text field.
- Short description of key information:** A text field.
- Discussion:** A text field.
- Justification for classification or non-classification:** A text field.

On the left side, there is a navigation pane titled 'Navigation' showing a tree structure of REACH registration nodes, including '7.2.4 Acute toxicity', '7.3 Irritation', '7.3.1 Skin irritation', '7.3.2 Eye irritation', '7.4 Sensitisation', '7.4.1 Skin sensitisation', '7.4.2 Respiratory sensitisation', '7.5 Repeated dose toxicity', '7.5.1 Repeated acute toxicity', '7.5.2 Repeated subacute toxicity', '7.5.3 Repeated subchronic toxicity', '7.5.4 Repeated chronic toxicity', '7.6 Genetic toxicity', '7.6.1 Genotoxicity', '7.6.2 Genotoxicity', and '7.7 Carcinogenicity'.

4.7.1 <Endpoint conclusion>

Se muestra a continuación la lista desplegable de la conclusión del parámetro:

Figura 20: Lista desplegable de la conclusión del parámetro de carcinogenicidad en IUCLID



El siguiente cuadro explica las distintas opciones disponibles.

Opciones de conclusión del parámetro	Cuándo procede esta opción
<Adverse effects observed>	La sustancia no es carcinógena.
<No adverse effects observed>	No se ha determinado que la sustancia sea carcinógena en los estudios disponibles.
<No study available>	Aportar justificación.
<No study available (further information necessary)>	El expediente contiene una propuesta de ensayo de carcinogenicidad.

4.7.2 <Endpoint selection> (selección del resumen amplio de un estudio)

Aquí se puede seleccionar un enlace al resumen amplio del estudio en el que se basa la conclusión del resumen del parámetro. Con este enlace, se mantiene la trazabilidad de la fuente original de información para los pasos posteriores de evaluación y comunicación. Deberá elegirse el estudio que genere más preocupación. En principio, deberán utilizarse datos de humanos, si existen. Sin embargo, raramente existe un descriptor de dosis fiable basado en datos de humanos.

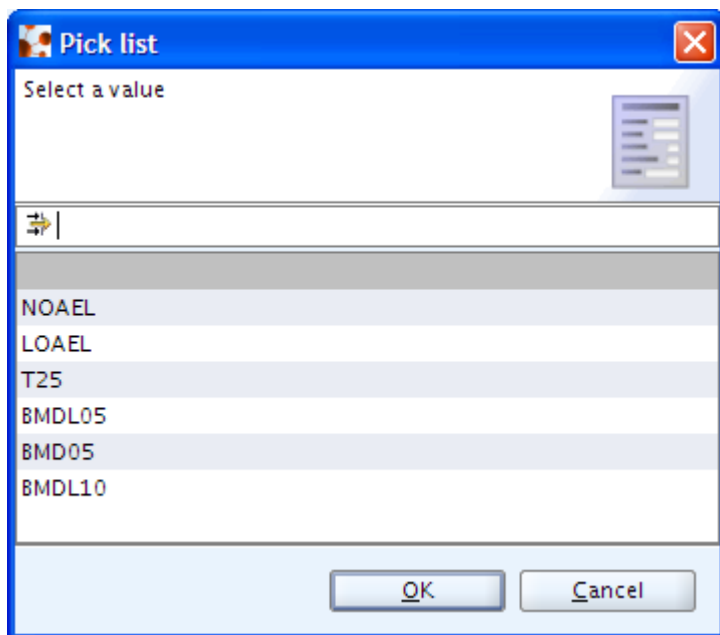
Para seleccionar el resumen amplio de estudio, deberán tenerse en cuenta los siguientes factores, entre otras cosas: 1) la calidad del estudio, por ejemplo, la puntuación Klimisch, 2) la duración del estudio, 3) si el estudio cumple con las BPL o no. Son preferibles los datos epidemiológicos siempre que sean fiables y pertinentes.

4.7.3 <Justification for selection>

Hace falta una justificación si se ha seleccionado un estudio de corta duración en lugar de uno de larga duración, o bien un estudio de baja calidad en lugar de uno de alta calidad, o bien un estudio no conforme con las BLP en lugar de uno conforme.

4.7.4 <Effect level>

Figura 21: Lista desplegable del nivel de efecto de carcinogenicidad en IUCLID



El descriptor de dosis seleccionado sólo deberá referirse a efectos carcinógenos. Otros efectos y descriptores de dosis deberán consignarse en la sección <Short description of key information>.

Se deberá seleccionar T25 si se presupone que no existe umbral de carcinogenicidad. Se deberán seleccionar otros descriptores de dosis si se ha determinado un umbral de carcinogenicidad.

4.7.5 <Test type>

La mayoría de los estudios de carcinogenicidad *in vivo* son estudios crónicos.

4.7.6 <Species>

La especie seleccionada deberá ser la misma que se indicó en el resumen amplio de estudio seleccionado.

4.7.7 <Quality of the whole database>

Deberán tenerse en cuenta los siguientes factores ya que pueden afectar a la valoración del peligro:

- ¿Hasta qué punto se ajusta la información disponible en conjunto al requisito de información de tonelaje de REACH (compleción de la base de datos)?
- Fiabilidad y coherencia entre diferentes estudios. Aquí deberá tenerse en cuenta la calidad del método de ensayo, el tamaño y capacidad estadística del diseño del estudio, plausibilidad biológica, relaciones dosis-respuesta y ensayos estadísticos.

4.7.8 <Target organ>

Deberá especificarse el órgano en el que se observó el cáncer. Si se ha detectado cáncer en varios órganos, se deberá seleccionar el órgano donde los efectos adversos susciten mayor preocupación, es decir, el órgano asociado al descriptor de la dosis.

4.7.9 <Short description of key information>

Deberán formularse aquí las conclusiones principales.

4.7.10 <Discussion>

En esta sección se efectúa la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Un análisis de posibles lagunas de información.
- La pertinencia de los resultados para la evaluación de riesgos. Por ejemplo, qué grado de relevancia tienen los resultados de un estudio con animales para la salud humana.

4.7.11 <Justification for classification or non-classification>

En esta sección, deben compararse las conclusiones del parámetro con los criterios de clasificación. Deberán indicarse las razones por las que se cumplen o no se cumplen los criterios de clasificación. Tenga en cuenta que la clasificación propiamente dicha se indica en la sección 2 de IUCLID.

4.8 Toxicidad para la reproducción (7.8)

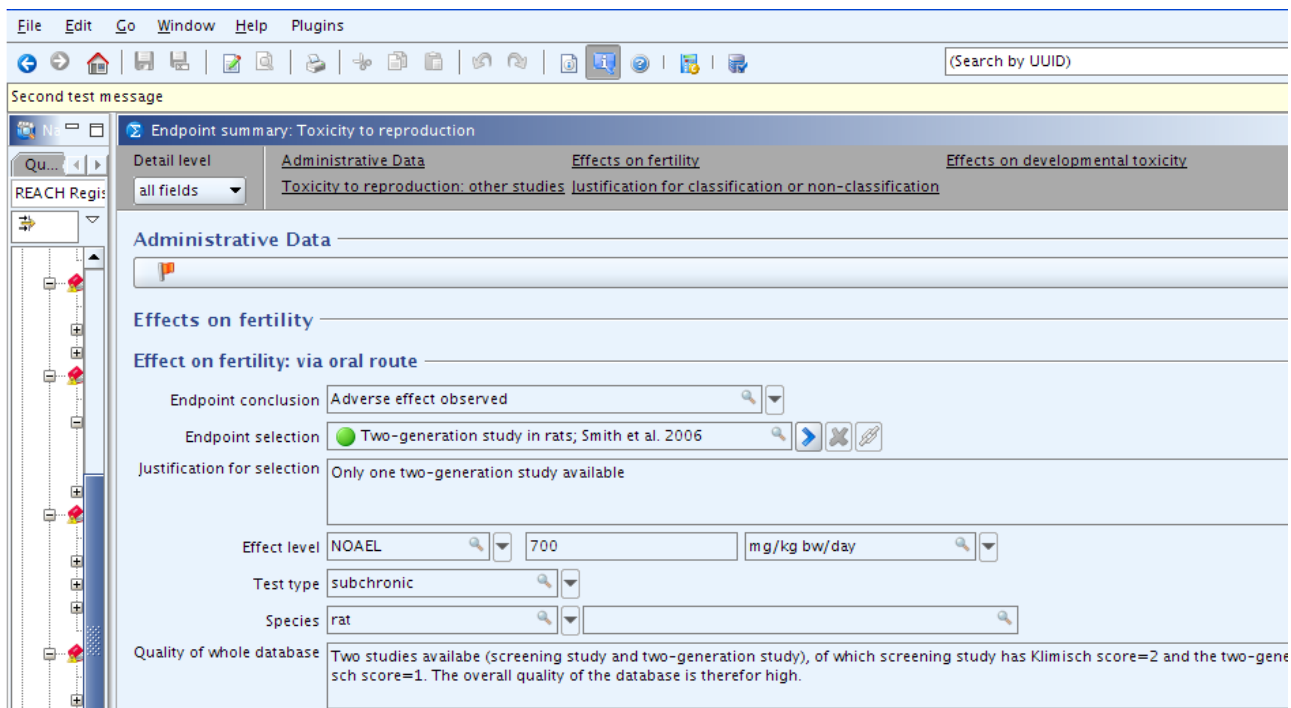
Este resumen de parámetro IUCLID incluye los siguientes elementos por cada vía de exposición y aparte para la fertilidad y para la toxicidad para el desarrollo:

- una lista desplegable que permite seleccionar la conclusión relativa a este parámetro;
- un enlace a los registros de estudios seleccionados (resúmenes amplios de estudios) que respaldan la conclusión;
- un campo de texto libre para justificar la selección del estudio;
- un tipo de descriptor de dosis (en una lista desplegable) y un valor del nivel de efecto identificado en dicho estudio;
- una lista desplegable para el tipo de ensayo y otra para la especie del estudio;
- un campo de texto libre para caracterizar la calidad del conjunto de la base de datos para este parámetro.

Se incluyen los siguientes campos de texto libre para aportar información consolidada de las tres vías, distinguiendo entre fertilidad y toxicidad para el desarrollo:

- un campo de texto libre para describir la información esencial extraída de los resúmenes amplios de estudios;
- un campo de texto libre para aportar explicaciones y argumentos adicionales sobre las conclusiones extraídas con respecto a este parámetro (<Discussion>);
- un campo de texto libre para comparar el resumen del parámetro con los criterios de clasificación y etiquetado, con el fin de justificar la clasificación o no clasificación.

Figura 22: Ejemplo de resumen del parámetro de reprotoxicidad en IUCLID



4.8.1 <Endpoint conclusion>

Se muestra a continuación la lista desplegable de la conclusión del parámetro:

El siguiente cuadro explica las distintas opciones disponibles.

Opciones de conclusión del parámetro	Cuándo procede esta opción
<Adverse effects observed>	Se observan efectos adversos para la reproductividad con la dosis límite o dosis menor.
<No adverse effects observed>	No se observan efectos adversos para la reproductividad con la dosis límite o dosis menor.
<No study available>	Aportar justificación.
<No study available (further information necessary)>	El expediente contiene una propuesta de ensayo de toxicidad para la reproducción (sólo para estudios de los anexos IX y X).

4.8.2 <Endpoint selection>

Aquí se puede seleccionar un enlace al resumen amplio del estudio en el que se basa la conclusión del resumen del parámetro. Con este enlace, se mantiene la trazabilidad de la fuente original de información para los pasos posteriores de evaluación y comunicación. Deberá elegirse el estudio que genere más preocupación. En principio, deberán utilizarse datos de humanos si existen. Sin embargo, raramente existe un descriptor de dosis fiable basado en datos de humanos.

Para seleccionar el resumen amplio de estudio, deberán tenerse en cuenta los siguientes factores, entre otros: 1) la calidad del estudio, por ejemplo, la puntuación Klimisch, 2) la duración del estudio, 3) si el estudio cumple con las BPL o no. Son preferibles los datos epidemiológicos siempre que sean fiables y pertinentes.

4.8.3 <Justification for selection>

Hace falta una justificación si se ha seleccionado un estudio de corta duración en lugar de uno de larga duración, o bien un estudio de baja calidad en lugar de uno de alta calidad, o bien un estudio no conforme con las BLP en lugar de uno conforme.

4.8.4 <Effect level>

Deberá indicarse aquí el descriptor de dosis del efecto específico para la reproducción. Los descriptores de dosis de otros efectos (por ejemplo, toxicidad para la madre) deberán indicarse en la sección <Short description of key information>.

4.8.5 <Test type>

El estudio de dos generaciones (OECD 416) y el estudio ampliado de una generación (OECD 443) deberán consignarse como estudios subcrónicos. El estudio de toxicidad para el desarrollo prenatal y el análisis de toxicidad para la reproducción (OECD 421/422) deberán indicarse como estudios subagudos.

4.8.6 <Species>

La especie seleccionada deberá ser la misma que se indicó en el resumen amplio de estudio seleccionado.

4.8.7 <Quality of the whole database>

Aquí deberán tenerse en cuenta los siguientes factores ya que pueden afectar a la valoración del peligro:

- ¿Hasta qué punto se ajusta la información disponible en conjunto al requisito de información de tonelaje de REACH (compleción de la base de datos)?
- Fiabilidad y coherencia entre diferentes estudios. Aquí deberá tenerse en cuenta la calidad del método de ensayo, el tamaño y poder estadístico del diseño del estudio, plausibilidad biológica, relaciones dosis-respuesta y ensayos estadísticos.

4.8.8 <Short description of key information>

Dado que no existen campos separados para los descriptores de dosis para el nivel de efecto en progenitores y descendientes, deberán indicarse ambos en esta sección. Esto es aplicable tanto al parámetro de fertilidad como al de desarrollo.

4.8.9 <Discussion>

En esta sección se efectúa la interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Un análisis de posibles déficits de información.
- Pertinencia de los resultados para la evaluación de riesgos. Por ejemplo, qué grado de relevancia tienen los resultados de un estudio con animales para la salud humana.

4.8.10 <Justification for classification or non-classification>

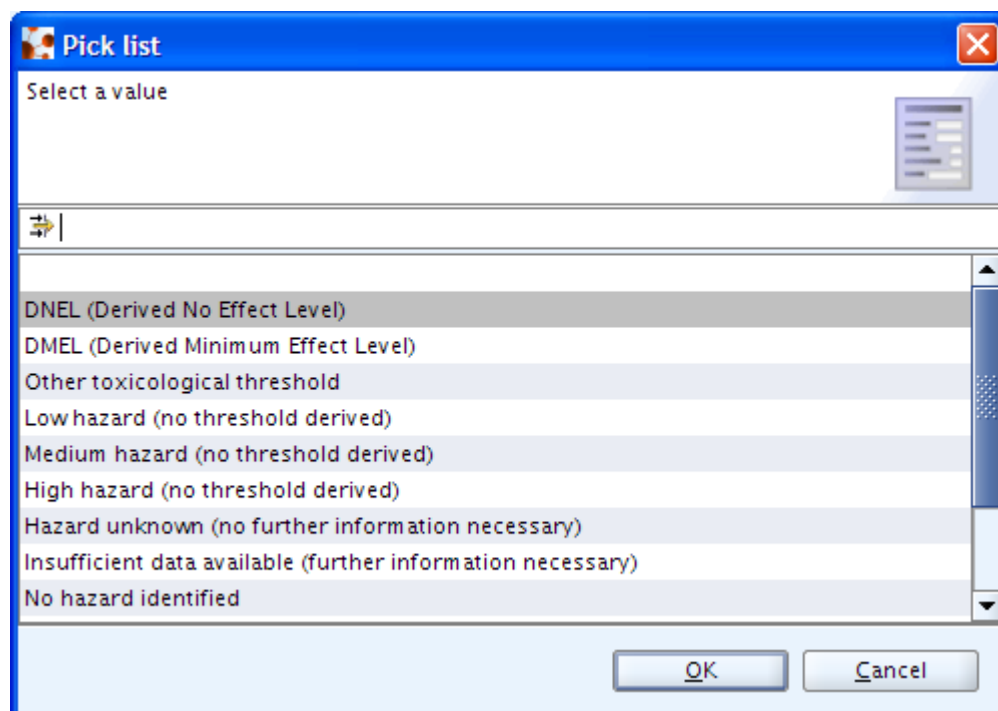
Aquí deben compararse las conclusiones del parámetro con los criterios de clasificación. Deberán indicarse las razones por las que se cumplen o no se cumplen los criterios. Tenga en cuenta que la clasificación propiamente dicha se indica en la sección 2.

5. DE LOS RESÚMENES DE PARÁMETROS AL RESUMEN DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

En el resumen <Toxicological information> de la sección 7 de IUCLID, se agrupa el conjunto de la información extraída de los resúmenes de parámetros con el fin de obtener las conclusiones referentes a todos los parámetros. Estas conclusiones se refieren a los peligros que afectan a los grupos de destinatarios concretos (trabajadores y población en general), a las vías de exposición (vía oral, inhalación, cutánea, ocular) y a los tipos de efectos (agudos, crónicos, locales, sistémicos). Dichas conclusiones incluyen:

- Determinación de los niveles **DNEL o DMEL** a partir de los descriptores de dosis que suscitan una mayor preocupación (normalmente el nivel NOAEL/LOAEL más bajo) por vía de exposición y tipo de efecto.
- Determinación de una descripción cualitativa del nivel y tipo de peligro (**bajo, medio o alto**) para efectos umbral como la irritación o la sensibilización si no se dispone de un descriptor de dosis. Lo mismo cabe decir de efectos sin umbral que carecen de un DMEL identificable (por ejemplo, la mutagenicidad).
- La indicación **<no hazard identified>** para una vía de exposición y tipo de efecto, si no se han observado efectos adversos con la dosis límite en los estudios indicados.
- Indicaciones relativas al hecho de que la información disponible no permite alcanzar una conclusión sobre los peligros de la sustancia para una determinada vía de exposición o tipo de efecto. Pueden darse dos casos de evaluación:
 - **<hazard unknown (no further information necessary)>**: debe justificarse, por ejemplo, la imposibilidad técnica de realizar ensayos y en la evaluación de la exposición se describirán las condiciones de uso bajo las cuales se previene la exposición;
 - **<insufficient data available (further information necessary)>**: por ejemplo, se propone un ensayo.

Figura 23: Lista desplegable de la conclusión de evaluación del riesgo en IUCLID

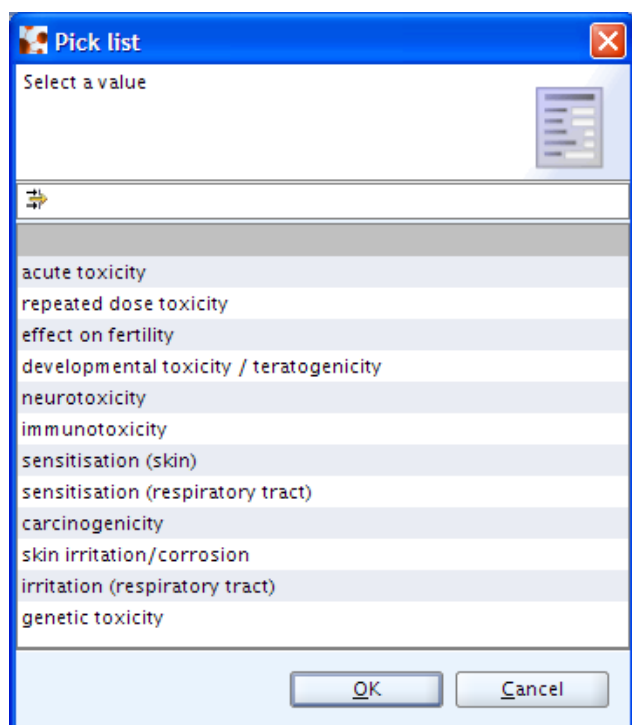


5.1 Parámetro más sensible

Pueden darse casos en los que se llegue a conclusiones de peligro sobre un parámetro que sean cuantitativas y cualitativas para la misma vía (y tipo de efecto). Podría no ser fácil determinar el parámetro más sensible. Con el fin de garantizar la coherencia entre la valoración del peligro y la evaluación de la exposición (incluyendo medidas de gestión del riesgo), el evaluador deberá aportar una argumentación transparente sobre si la gestión del riesgo deba regirse por la conclusión cuantitativa o por la conclusión cualitativa sobre el peligro.

Véase a continuación un ejemplo de la lista desplegable disponible en IUCLID:

Figura 24: Lista desplegable del parámetro más sensible en IUCLID



5.2 Determinación del nivel DNEL

El nivel sin efecto derivado (DNEL) es el nivel de exposición que fija el límite por encima del cual no deben quedar expuestos los seres humanos. Cabe considerar que el riesgo para las personas está adecuadamente controlado si los niveles de exposición estimados no superan el DNEL apropiado. Para más información sobre la determinación de los niveles del DNEL, consúltese la ***Orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química, Capítulo R.8: Caracterización de la relación dosis [concentración] - respuesta en la salud humana.***

Esta sección ofrece recomendaciones y ejemplos de cómo indicar los DNEL en los casos más frecuentes (descriptor de dosis identificado en estudios de toxicidad por administraciones repetidas o de toxicidad para la reproducción). No trata específicamente los siguientes casos:

- Indicación de niveles DNEL basados en datos de humanos
- Determinación de niveles DNEL de toxicidad sistémica aguda
- Determinación de niveles DNEL cutáneos locales

5.2.1 Parámetros que contribuyen a la determinación de los DNEL

De acuerdo con el capítulo R.8 de la orientación, en la valoración del peligro pueden identificarse los siguientes niveles de DNEL (por defecto) a menos que esté justificada la no disponibilidad de un DNEL. El cuadro siguiente ofrece una visión general de los DNEL que es posible determinar:

Cuadro 1: DNEL cuya determinación puede ser necesaria

Patrón de exposición	Trabajadores	Población general
Aguda: efectos sistémicos, por inhalación	X	X
Aguda: efectos locales, por vía cutánea	X	X
Aguda: efectos locales, por inhalación	X	X
Largo plazo: efectos sistémicos, por vía cutánea	X	X
Largo plazo: efectos sistémicos, por inhalación	X	X
Largo plazo: efectos sistémicos, por vía oral	Irrelevante	X
Largo plazo: efectos locales, por vía cutánea	X	X
Largo plazo: efectos locales, por inhalación	X	X

Los DNEL de efectos sistémicos se expresan en mg/kg de peso corporal para las vías cutánea y las vías orales. Para las vías de inhalación (efectos tanto sistémicos como locales), los efectos se expresan en mg/m³.

En relación con la toxicidad por administración repetida y la toxicidad para la reproducción, cabe prever la posibilidad de obtener un DNEL si se cumplen los requisitos de información contemplados en los anexos VIII a XI. Si no se observan efectos adversos en ninguno de estos parámetros con la dosis límite, se podrá seleccionar la indicación <No hazard identified>.

Si se observan efectos respiratorios locales en el estudio de toxicidad por administraciones repetidas por vía de inhalación, deberá identificarse un DNEL local.

Por lo que se refiere a la carcinogenicidad, cabe prever que se determine un DNEL si los efectos adversos no tienen umbral (carcinógenos genotóxicos). En el caso de los efectos con umbral (carcinógenos no genotóxicos), deberán obtenerse niveles DNEL.

Por lo que se refiere a la toxicidad genética, por lo general no es posible obtener un DNEL.

En lo que respecta a la toxicidad aguda (sistémica), sólo en algunos casos sería posible obtener un nivel DNEL a partir de estudios de exposición aguda.

5.2.2 Aspectos generales de la información DNEL que deberán comunicarse en IUCLID

Con el fin de asegurar la transparencia en la determinación del nivel DNEL, IUCLID permite comunicar un conjunto de información junto con los DNEL correspondientes a cada vía de exposición y tipo de efecto, lo que incluye:

- una lista desplegable del método de determinación del DNEL y un campo de texto libre para la justificación si se desvía del método establecido en el documento de orientación de la ECHA;
- un valor para el factor de evaluación general, valores para los factores de evaluación específicos y campos de texto libre para la justificación de los factores de evaluación aplicados;

- valores para el punto de partida del descriptor de dosis (después de la extrapolación vía a vía cuando proceda, véase el punto 5.2.3.1) y un campo de texto libre para la explicación de la extrapolación vía a vía;
- un campo de texto libre para justificaciones y comentarios adicionales.

Figura 25: Ejemplo de resumen toxicológico en IUCLID (<Toxicological information>) para identificar el DNEL

Endpoint summary: Toxicological information

Detail level: Administrative Data | Workers - Hazard via inhalation route | Workers - Hazard via dermal route

Workers - Hazard for the eyes | General Population - Hazard via inhalation route | General Population - Hazard via dermal route

General Population - Hazard via oral route | General Population - Hazard for the eyes

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m³

Most sensitive endpoint: repeated dose toxicity Route of original study: Oral

DN(M)EL related information

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation): NOAEC 617 mg/m³

Justification for route to route extrapolation: No route-to-route-extrapolation needed

AF for dose response relationship: 1 Justification:

AF for differences in duration of exposure: 2 Justification: DNEL is based on oral 90-day study.

AF for interspecies differences (allometric scaling): 1 Justification: AF not used for inhalation route

AF for other interspecies differences: 2.5 Justification:

AF for intraspecies differences: 5 Justification:

AF for the quality of the whole database: 1 Justification:

5.2.3 Método de determinación del DNEL

Si se adopta un procedimiento diferente del empleado en el documento de orientación de la ECHA, deberá justificarse en la sección <Justification and comments>.

5.2.3.1 Punto de partida del descriptor de dosis

La determinación del DNEL de un parámetro comienza a partir del descriptor de dosis que suscita mayor preocupación. Puede revelarse necesario modificar el descriptor de dosis original para obtener el punto de partida correcto de una vía sobre la que no se ha realizado ningún estudio (extrapolación de vía a vía). Este procedimiento podría utilizarse para identificar niveles DNEL sistémicos por inhalación o por vía cutánea a largo plazo a partir del NOAEL de un estudio de exposición oral. La extrapolación de vía a vía no se aplica a los efectos locales.

La extrapolación de vía a vía se basa por lo general en las ecuaciones presentadas en el cuadro 2.

Cuadro 2: Ecuaciones más habituales para la extrapolación de vía a vía

Población general	Oral a inhalación	$N(L)OAEC \text{ por inhalación} = N(L)OAEL \text{ oral} * (1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}})$
	Oral a cutánea	$N(L)OAEC \text{ cutánea} = (N(L)OAEL \text{ oral} * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{cutánea}}))$
	Inhalación a oral	$NOAEL \text{ oral} = N(L)OAEC \text{ inhalación} / ((1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}}))$
	Inhalación a cutánea	$NOAEL \text{ oral} = N(L)OAEC \text{ inhalación} / ((1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{cutánea}}/ABS_{\text{inh.}}))$
Trabajadores	Oral a inhalación	$N(L)OAEC \text{ por inhalación} = N(L)OAEL \text{ oral} * (1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0.67 * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{inh.}})$

Oral a cutánea	$N(L)OAEC \text{ cutánea} = (N(L)OAEL \text{ oral} * (ABS_{\text{oral}}/ABS_{\text{cutánea}}))$
-----------------------	---

Inhalación a cutánea	$N(L)OAEL \text{ cutánea} = N(L)OAEC \text{ inhalación} / ((1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0.67 * (ABS_{\text{derma}}/ABS_{\text{inh.}}))$
-----------------------------	--

ABS=tasa de absorción

Ejemplo práctico: El NOAEL de un estudio de exposición oral de 90 días es de 700 mg/kg peso/día→

NOAEC de inhalación en trabajadores: $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{oral}} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral-rat}}/ABS_{\text{inh-human}}) * (6,7 \text{ m}^3 (8\text{h})/10 \text{ m}^3 (8\text{h})) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (0,5*1) * 0,67 = \mathbf{617 \text{ mg}/\text{m}^3}$

Se presupone que la tasa de absorción oral es el 50 % de la tasa de absorción por inhalación. $ABS_{\text{oral/rat}}$ = tasa de absorción oral en ratas, $ABS_{\text{inh./human}}$ =tasa de absorción por inhalación en humanos.

NOAEC de inhalación en la población en general: $NOAEC_{\text{corr}} = NOAEL_{\text{oral}} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{oral-rat}}/ABS_{\text{inh-human}}) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (0,5*1) = \mathbf{304 \text{ mg}/\text{m}^3}$

Se presupone que la tasa de absorción oral es el 50 % de la tasa de absorción por inhalación. $ABS_{\text{oral/rat}}$ = tasa de absorción oral en ratas, $ABS_{\text{inh./human}}$ =tasa de absorción por inhalación en humanos.

Justificación de la extrapolación de vía a vía

La justificación es necesaria en casos excepcionales, por ejemplo, cuando existe un descriptor de dosis específico de una vía (por ejemplo, existe un NOAEC de un estudio de inhalación de 90 días para el DNEL de inhalación), pero el solicitante de registro decide utilizar la extrapolación de vía a vía, o cuando no se escoge el descriptor de dosis que produce el DNEL más bajo.

5.2.4 Indicación de los factores de evaluación

Debe aplicarse una serie de factores de evaluación para convertir el descriptor de dosis en un DNEL. Encontrará una explicación del contexto de estos factores de evaluación en la orientación R.8 de la ECHA. El cuadro 3 presenta un resumen de los factores de evaluación predeterminados según la metodología de la ECHA.

Cuadro 3: Factores de evaluación predeterminados para la determinación del DNEL

Tipo de factor de evaluación		Valor predeterminado	Valor predeterminado
		Efectos sistémicos	Efectos locales
Entre especies	Diferencias en la tasa metabólica/peso corporal	Escala alométrica ¹	-
	Diferencias restantes	2.5	2.5
Dentro de la misma especie	Trabajador	5	5
	Población general	10	10
Duración de la exposición	De subaguda a crónica	6	6
	De subcrónica a crónica	2	2
Relación dosis-respuesta	Punto de partida LOAEL/LOAEC	≥3	≥3
		≥1	≥1

TENGA EN CUENTA que: La escala alométrica no suele utilizarse para identificar el DNEL de inhalación. En ese caso, se presupone que las diferencias alométricas se compensan por diferencias en la tasa de respiración.

Véase a continuación una explicación de los diferentes tipos de factores de evaluación:

- Para tener en cuenta las diferencias entre especies, en la mayoría de los casos deben utilizarse factores de escala alométrica y la diferencia restante (excepciones: los DNEL para inhalación y para efectos de inhalación locales). El factor de evaluación relacionado con la escala alométrica depende de la especie utilizada en el ensayo. En el caso de la inhalación, no suele aplicarse DNEL de escala alométrica.
- Para tener en cuenta las variaciones dentro de una misma especie (entre humanos), el factor de evaluación es 5 en los DNEL para trabajadores y 10 en los DNEL para la población en general.
- La duración de la exposición del ensayo a partir del cual se toma el descriptor de dosis se traduce en un factor de evaluación de 2 o 6.
- Si se utiliza un LOAEL/LOAEC como punto de partida para la determinación del DNEL, deberá utilizarse un factor de evaluación mínimo de 3. Sin embargo, si los efectos adversos apreciados con esta dosis son graves, deberá utilizarse un factor de evaluación superior.
- Si se utiliza un NOAEL/NOAEC como punto de partida para identificar el DNEL, el factor de evaluación predeterminado para este parámetro es 1. Ahora bien, si el efecto observado a una dosis mayor (LOAEL/LOAEC) es grave, deberá utilizarse un factor de evaluación superior. Además, también pueden utilizarse factores de evaluación adicionales, por ejemplo para la extrapolación.
- El factor de evaluación general es el producto de todos los factores de evaluación (véase el ejemplo siguiente).

Ejemplo práctico: La base del DNEL es un NOAEL oral (700 mg/kg peso/día) de un estudio oral a 90 días (subcrónico) en ratas. El NOAEC_{corr} para la vía de inhalación en trabajadores es

¹ Rata: 4, ratón: 7, hámster: 5, cobaya: 3, conejo: 2.4, mono: 2, perro: 1.4

de 617 mg/m³ y en la población en general de 304 mg/m³ (véase lo indicado anteriormente en relación con la extrapolación de vía a vía).

Los cuadros 4a y 4b ejemplifican los factores de evaluación que han de aplicarse según la metodología de la ECHA:

Cuadro 4a: Ejemplos de uso de los factores de evaluación en la determinación del DNEL (trabajadores)

Vía y tipo de efecto	Trabajadores
Inhalación Sistémico a largo plazo	FE para la diferencia en la duración de la exposición: 2 (El DNEL se basa en un estudio de 90 días) FE para otras diferencias entre especies (la escala alométrica no se utiliza con la vía de inhalación): 2,5 FE para diferencias dentro de una misma especie: 5 (trabajadores) Factor de evaluación general: $2 \times 2,5 \times 5 = 25$ EI DNEL es: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$
Cutáneo Sistémico a largo plazo	FE para la diferencia en la duración de la exposición: 2 (<i>se basa en un estudio a 90 días</i>) FE para diferencias entre especies: 4 (<i>ratas</i>) FE para otras diferencias entre especies: 2,5 FE para diferencias en una misma especie: 5 (<i>en trabajadores</i>) Factor de evaluación general: $2 \times 4 \times 2,5 \times 5 = 100$ EI DNEL es: $700 \text{ mg/kg peso/día} / 100 = 7 \text{ mg/kg peso/día}$
Oral Sistémico a largo plazo	Irrelevante

Cuadro 4b: Ejemplos de uso de los factores de evaluación en la determinación del DNEL (consumidores)

Vía y tipo de efecto	Población general
Inhalación Sistémico a largo plazo	FE para la diferencia en la duración de la exposición: 2 (<i>El DNEL se basa en un estudio de 90 días</i>) FE para otras diferencias entre especies (la escala alométrica no se utiliza en la vía de inhalación): 2,5 FE para diferencias dentro de una misma especie: 10 (población en general) Factor de evaluación general: $2 \times 2,5 \times 10 = 50$ EI DNEL es: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$
Cutáneo Sistémico a largo plazo	FE para la diferencia en la duración de la exposición: 2 (se basa en un estudio de 90 días) FE para diferencias entre especies: 4 (ratas) FE para otras diferencias entre especies: 2.5 FE para diferencias en una misma especie: 10 (en pobl.gral.) Factor de evaluación general: $2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200$ EI DNEL es: $700 \text{ mg/kg peso/día} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg peso/día}$
Oral Sistémico a largo plazo	FE para la diferencia en la duración de la exposición: 2 (se basa en un estudio oral de 90 días) FE para diferencias entre especies: 4 (ratas) FE para otras diferencias entre especies: 2,5 FE para diferencias en una misma especie: 10 (en pobl.gral.) FE para incertidumbres restantes: Factor de evaluación general: $2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200$ EI DNEL es: $700 \text{ mg/kg peso/día} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg peso/día}$

6. DEL RESUMEN TOXICOLÓGICO A LA EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y DEL RIESGO

En la sección siguiente se explica brevemente cómo afectan las conclusiones de la valoración del peligro que se indica en la sección 7 de IUCLID al ámbito de la evaluación de la exposición y al tipo de caracterización del riesgo.

6.1 Visión general de los tipos de valoración de la seguridad química

Es necesario crear un escenario de exposición donde se identifiquen los peligros de los parámetros toxicológicos. En función de las conclusiones de la valoración del peligro, cabe distinguir tres tipos de caracterización del riesgo y su correspondiente cálculo de la exposición.

El cuadro 5 resume los elementos de los tres tipos de valoración de la seguridad. La información correspondiente sobre exposición y riesgo debe comunicarse en los capítulos 9 y 10 del informe sobre la seguridad química (ISQ).

Cuadro 5: Tipos de valoración de la seguridad

Tipo de caracterización del riesgo	Escenario de exposición (condiciones de uso)	Cálculo de la exposición	Caracterización del riesgo
Cuantitativa	Sí	Sí	CCR < 1
Semicuantitativa	Sí	Sí	exposición < umbral + argumentos adicionales para justificar que la exposición es suficientemente baja
Cualitativa	Sí	puede ser necesario demostrar que se minimiza	la estrategia de control corresponde al peligro

El cuadro 6 distingue además una serie de casos principales para los tres tipos de evaluación.

Cuadro 6: Tipo de conclusión de valoración del peligro y el tipo correspondiente de caracterización del riesgo

Tipo de conclusión sobre el peligro indicada en IUCLID	Tipo de caracterización del riesgo
DNEL (nivel sin efecto derivado)	Cuantitativo
DNEL (nivel derivado con efecto mínimo)	Semicuantitativo
Otro umbral toxicológico	Semicuantitativo
Peligro bajo (no se identifica umbral)	Cualitativo
Peligro medio (no se identifica umbral)	Cualitativo
Peligro alto (no se identifica umbral)	Cualitativo
Peligro desconocido (no hace falta más información)	Cualitativo
Insuficientes datos disponibles: hace falta más información	Cualitativo: propuesta de ensayo
No ha identificado peligro	No es necesario
No se requiere DNEL; exposición a corto plazo controlada por las condiciones a largo plazo	No es necesario

6.2 No hace falta caracterización del riesgo

En virtud de los resúmenes de parámetros pertinentes, cabe concluir que no se ha identificado ningún peligro para una determinada vía de exposición y tipo de efecto y, por tanto, no es

necesario evaluar la exposición. Por ejemplo, en el caso de la toxicidad sistémica aguda, toda la información disponible indica que no se observan efectos adversos en los ensayos pertinentes. En consecuencia, no se requiere una evaluación particular de la exposición máxima.

Lo mismo cabe decir cuando se observan efectos locales tras una exposición de corta duración y también se dispone de los niveles DNEL para efectos locales después de una exposición de larga duración (o repetida). En tal caso, se presupone que se previenen efectos agudos si la exposición permanece por debajo de los DNEL a largo plazo. Por tanto, no se precisa caracterización del riesgo para los efectos locales a corto plazo.

6.3 Caracterización cuantitativa del riesgo

Cuando es posible obtener un DNEL, será necesaria una caracterización cuantitativa del riesgo en la valoración de la seguridad química (VSQ). Sobre la base de las condiciones descritas en los escenarios de exposición, deberán obtenerse los cálculos de exposición correspondientes a las vías de exposición pertinentes. Estos cálculos deberán compararse a continuación con los niveles DNEL. Puede que sea necesario identificar valores de i) exposición única o exposición máxima (si procede) o ii) exposición de larga duración (por ejemplo, exposición media diaria). Se demostrará que el riesgo está controlado cuando el cociente de caracterización del riesgo sea inferior a 1.

6.4 Caracterización semicuantitativa del riesgo

Cuando se obtenga un DMEL en lugar de un DNEL, será necesaria una caracterización semicuantitativa del riesgo en la VSQ. De acuerdo con las condiciones descritas en los escenarios de exposición, deberán determinarse los cálculos de exposición correspondientes y compararse con el nivel DMEL. Para demostrar el control del riesgo hacen falta dos elementos: (i) la exposición prevista es inferior al DMEL, y (ii) se aportan argumentos adicionales de que las medidas de control descritas en los escenarios de exposición son las adecuadas para minimizar la exposición.

Se aplica el mismo tipo de caracterización del riesgo si se identifican otros umbrales toxicológicos, como niveles DNEL en la vía a) del anexo XI.3 (adaptación basada en la exposición). En estos casos, también hace falta una comparación con la exposición calculada, junto con una argumentación caso por caso de por qué la exposición es suficientemente baja como para demostrar que el riesgo está controlado.

6.5 Caracterización cualitativa del riesgo

Cuando no se disponga de ningún umbral cuantitativo, será necesario realizar una caracterización cualitativa del riesgo en la VSQ. Consiste en una argumentación de por qué las condiciones operativas y las medidas de gestión del riesgo descritas en los escenarios de exposición bastan para evitar la probabilidad de que se produzcan efectos. Puede que sea necesario realizar cálculos de exposición para mostrar qué grado de exposición cabe esperar en las condiciones descritas en el escenario de exposición.

Cabe distinguir tres situaciones de evaluación principales:

- La sustancia cumple los criterios de clasificación por efectos locales y, en virtud de dicha clasificación, cabe identificar el nivel de peligro y la estrategia correspondiente de control de la exposición, de acuerdo con el Documento de orientación de la ECHA sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, parte E, cuadro E-3.1.

- La información disponible no basta para llegar a una conclusión en relación con los peligros. Sin embargo, no hace falta más información sobre las propiedades de la sustancia, ya que no es probable que se produzca exposición si se dan las condiciones establecidas en los escenarios de exposición. Este tipo de evaluación se aplica, por ejemplo:
 - si los requisitos de información se adaptan con arreglo al anexo XI.3 (vías b y c), o bien
 - si se presupone que no existe exposición por inhalación debido a la baja presión de vapor de la sustancia o a la ausencia de polvo en las condiciones de uso.
- Hace falta más información para la valoración del peligro y se proponen ensayos. Se cree que las medidas preliminares descritas en los escenarios de exposición bastan para controlar debidamente la exposición a falta de los resultados de los ensayos propuestos, lo cual debe justificarse en la caracterización del riesgo.

AGENCIA EUROPEA DE SUSTANCIAS Y MEZCLAS QUÍMICAS
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA
ECHA.EUROPA.EU