

Guía práctica

Cómo utilizar alternativas a los ensayos con animales para cumplir los requisitos de información para el registro REACH

Versión 2.0 – Julio de 2016

ABC

Versión	Cambios
Versión 1.0	Primeras versiones de las guías prácticas 1, 2, 4, 5, 6 y 10
Versión 2.0	<p>Compilación de las guías prácticas (GP) anteriores que cubren las diversas áreas. La actualización consta de lo siguiente:</p> <p>Capítulo 2: (GP10) Cómo evitar ensayos innecesarios con animales</p> <p>Capítulo 3.3: (GP4) Cómo comunicar exenciones de datos</p> <p>Capítulos 3.1 y 4.1: (GP2) Cómo comunicar la ponderación de las pruebas</p> <p>Capítulo 4.2: Actualización separada de la GP5: Cómo comunicar los análisis QSAR; titulada «Cómo utilizar y comunicar los análisis (Q)SAR»</p> <p>Capítulo 4.3: (GP1) Cómo comunicar datos <i>in vitro</i></p> <p>Capítulo 4.4: (GP6) Cómo comunicar la extrapolación y las categorías</p>

Guía práctica: Cómo utilizar alternativas a los ensayos con animales para cumplir los requisitos de información para el registro REACH

Referencia: ECHA-16-B-25-ES
Núm. catálogo: ED-AE-16-114-ES-N
ISBN: 978-92-9495-195-3
ISSN: 1831-6581
DOI: 10.2823/939013
Fecha de publ.: 19 de julio de 2016
Lengua: ES

© Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, 2016
 Portada © Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

Se autoriza la reproducción siempre y cuando se mencione la fuente, del siguiente modo: «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).

Si tiene alguna duda o comentario acerca de este documento, envíelos a la agencia (indicando la referencia y la fecha de publicación) mediante el formulario de solicitud de información. El formulario de solicitud de información está disponible en la página de contacto de la ECHA en el siguiente enlace: <http://echa.europa.eu/contact>

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.

Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

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

Índice

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 ¿A quién va dirigida esta guía?	4
1.2 Aspectos esenciales	4
2. OBLIGACIONES GENERALES	6
3. CUMPLIR LOS REQUISITOS DE INFORMACIÓN: PROCESO DE CUATRO ETAPAS	8
3.1 Uso de la información existente.....	9
3.2 Puesta en común de datos.....	16
3.3 Exención de datos	17
3.4 Generación de nuevos datos y presentación de propuestas de ensayo.....	22
4. ALTERNATIVAS PARA EVITAR LOS ENSAYOS CON ANIMALES	23
4.1 Ponderación de las pruebas	23
4.2 (Q)SAR	30
4.3 Métodos <i>in vitro</i>	34
4.4 Extrapolación y categorías	41

Lista de figuras

Figura 1: Relación entre los requisitos de información estándar (RI) y las posibles alternativas a los ensayos con animales	5
Figura 2: Esquema del proceso iterativo de recogida de información, para evitar ensayos innecesarios con animales	9
Figura 3: Esquema de decisión para la exención/adaptación de un requisito de información estándar	18
Figura 4: Esquema sobre cómo identificar un resultado de (Q)SAR adecuado.	31

1. Introducción

El Reglamento REACH¹ requiere que la nueva información sobre propiedades peligrosas de las sustancias se genere evitando siempre que sea posible la realización de ensayos innecesarios con animales.

El propósito de esta guía práctica es informarle sobre sus obligaciones para evitar ensayos innecesarios con animales vertebrados pero garantizando que dispone de información suficiente sobre las propiedades de sus sustancias para los fines de clasificación y evaluación de riesgos. Para ello, explica las numerosas opciones alternativas a los ensayos con animales y cómo comunicar estos datos de forma adecuada.

Esta guía práctica también proporciona recomendaciones basadas en la experiencia acumulada por la ECHA, en relación con los procesos de registro y evaluación de expedientes. Debe tener en cuenta que la información contenida en esta guía no describe los requisitos para superar la comprobación de integridad de su registro. Esto se describe en el anexo 2 del manual [Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP](#).

Puede ser también de utilidad consultar el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química](#) (capítulos R2, R3, R4, R5, R6 y R7). Estos documentos de orientación más detallados proporcionan ejemplos y explicaciones de los conceptos aquí presentados.

Por último, la ECHA también proporciona información en su [Guía práctica para directores de pymes y coordinadores de REACH](#) (capítulo 2.2).

1.1 ¿A quién va dirigida esta guía?

Esta guía está destinada especialmente a fabricantes e importadores de sustancias (y sus representantes exclusivos) y puede ser especialmente útil para las pequeñas y medianas empresas ([pymes](#)) que tengan responsabilidades en virtud de los reglamentos REACH o CLP.

También puede ser útil para las organizaciones de investigación por contrato y los consultores que proporcionen servicios a los solicitantes de registro. Le ayudará a tomar decisiones sobre sus registros y a valorar los consejos que puedan darle otras partes. Además, puede ser de interés para las empresas de fuera de la Unión Europea (UE) que exporten sustancias químicas a la UE.

1.2 Aspectos esenciales

Esta guía práctica puede resumirse en unos pocos mensajes básicos:

1. Seguir las «cuatro etapas» para satisfacer los requisitos de información:
 - (i) Recogida y puesta en común de la información existente;
 - (ii) Análisis de las necesidades en materia de información;
 - (iii) Identificación de las lagunas en materia de información;
 - (iv) Obtención de nuevos datos o propuesta de estrategia de ensayo.
2. Compartir datos con otros posibles solicitantes de registro (en el FIIS para las sustancias en fase transitoria) o con solicitantes anteriores. Solicitar la información

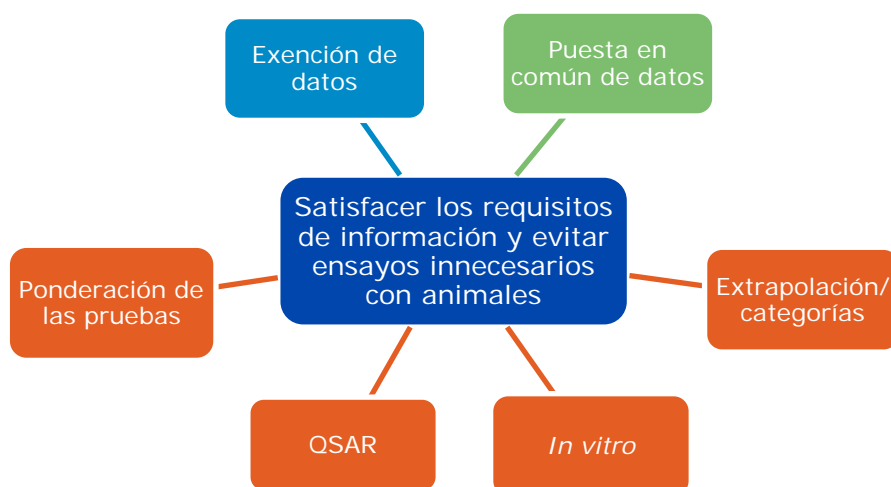
¹ Reglamento (CE) n.º 1907/2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH).

existente relacionada con ensayos con animales vertebrados a los solicitantes de registro anteriores.

3. En algunos casos se puede recurrir a la exención de datos, si ello está justificado de acuerdo con los requisitos de REACH (anexos VII-X, segunda columna, y/o anexo XI).
4. Si fuera necesario generar nuevos datos, los ensayos con animales deben ser el último recurso. En algunos casos, los ensayos con animales requieren la aprobación previa de la ECHA. Dado que tiene la obligación de considerar el uso de métodos alternativos, debe mantener un registro de las consideraciones que respaldan su conclusión sobre la necesidad de generar información utilizando animales vertebrados. Podrá solicitársele que presente su consideración de métodos alternativos.
5. Pueden utilizarse métodos alternativos, en sustitución de los ensayos directos, para obtener conclusiones relativas a varios de los requisitos de información. Los métodos alternativos descritos en REACH son: enfoque de ponderación de las pruebas, métodos *in vitro*, modelos de relación cuantitativa entre estructura y actividad (QSAR) y extrapolación/categorías. Sin embargo, los requisitos legales varían según los parámetros específicos. El nivel de información deberá ser equivalente al producido por los ensayos estándar.
6. Documentar que se cumplen las condiciones previas para el uso de datos alternativos, es decir, que los datos se han obtenido con métodos validados y que los resultados son adecuados para la clasificación y el etiquetado o la evaluación de riesgos.
7. Los expedientes presentados deben ser de calidad. Debe tener en cuenta que si la ECHA determina que los datos son inadecuados, la información que falta podrá ser solicitada en una etapa posterior.

Más información sobre estrategias de ensayo integradas para cumplir los requisitos de información disponible en el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química. Capítulo R.7a: Orientaciones específicas de parámetros.](#)

Figura 1: Relación entre los requisitos de información estándar (RI) y las posibles alternativas a los ensayos con animales



2. Obligaciones generales

Evaluar los peligros y riesgos de sus sustancias: el propósito general de los reglamentos REACH y CLP² es garantizar un alto nivel de protección de la salud humana y del medio ambiente.

Para ello, se necesita información adecuada sobre las propiedades de las sustancias químicas con el fin tomar decisiones sobre su clasificación, etiquetado y evaluación del riesgo. Por tanto, en virtud de REACH, está obligado a registrar sus sustancias y a satisfacer los requisitos de información estipulados en los artículos 10 y 12 junto con los anexos VI a XI del Reglamento REACH.

El Reglamento CLP no requiere nuevos estudios³. En lugar de ello, establece la obligación de obtener y evaluar toda la información pertinente disponible para clasificar sus sustancias y mezclas. En la práctica, esto significa que muchas sustancias podrán ser clasificadas en base a los datos obtenidos durante la fase de preparación para el registro con arreglo a REACH.

Puesta en común de resultados de ensayos con animales vertebrados: como medida principal para evitar ensayos innecesarios con animales, los solicitantes de registro están obligados, en virtud de REACH, a compartir los resultados de los ensayos que se realicen con animales vertebrados con los demás solicitantes de registro para la misma sustancia, y a crear una presentación conjunta.

El Reglamento REACH establece que los solicitantes de registro primero deben recoger y poner en común la información existente, luego analizar las necesidades en materia de información, posteriormente identificar las lagunas en materia de información y, solo entonces, y si fuera necesario, generar nuevos datos o proponer una estrategia de ensayo.

Dependiendo de la sustancia y del parámetro, la conclusión puede ser que la información existente sobre los peligros para la salud humana y el medio ambiente es inadecuada y que es necesario generar nueva información.

La información sobre las propiedades de las sustancias podrá obtenerse por medios distintos a los ensayos, siempre que se cumplan las condiciones establecidas en REACH. Sin embargo, en muchos casos, la realización de ensayos adicionales es el único modo de rellenar las lagunas de información.

Realizar ensayos con animales vertebrados únicamente como último recurso: REACH requiere específicamente que la información se genere, siempre que sea posible, mediante medios distintos de los ensayos con animales vertebrados. Dicho de otro modo, los ensayos con animales se permiten únicamente como último recurso cuando se hayan agotado todas las demás fuentes de datos.

Continuamente se desarrollan nuevos métodos de ensayo alternativos tales como los ensayos *in vitro*, por lo que los requisitos de información estándar de REACH se van adaptando consecuentemente. No obstante, muchos de los requisitos de información, especialmente para las sustancias químicas registradas en altos intervalos de tonelaje, se basan en métodos de ensayo estándar que utilizan animales vertebrados como modelo para predecir los efectos de las sustancias químicas en los seres humanos y en el medio ambiente. Sin embargo, existen otros medios para evaluar las propiedades de las sustancias incluso para estos parámetros,

² Reglamento (CE) n.º 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.

³ Excepto para las propiedades fisicoquímicas, que quedan fuera del alcance de este documento.

como la extrapolación y la agrupación.

En los casos donde se demuestre la necesidad de nuevos ensayos con animales, la legislación exige que se utilicen enfoques científicamente sólidos para implementar el principio de las 3 R (reducir, refinar o reemplazar el uso de animales).

Debe emplearse el ensayo menos severo y que utilice el menor número de animales, y realizarse de modo que cause el menor dolor, sufrimiento, ansiedad y daños permanentes posible. El ensayo debe realizarse con arreglo a las disposiciones de la Directiva 2010/63/UE relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos, y utilizando los métodos reconocidos, establecidos en el Reglamento sobre métodos de ensayo (CE n.º 440/2008).

Debe tener en cuenta que antes de poder realizar cualquier estudio para satisfacer los requisitos de los anexos IX o X de REACH, así como determinados estudios motivados por los requisitos del Anexo VIII, tiene que presentar las propuestas de ensayo a la ECHA y recibir su aprobación.

Según los procesos de evaluación de REACH, la ECHA examina todas las propuestas de ensayo y puede seleccionar su expediente para la comprobación del cumplimiento. Si la ECHA, al examinar su expediente, encuentra indicios que indiquen que no se han utilizado los métodos alternativos disponibles, la Agencia puede requerirle que aclare la cuestión. Si no se actúa en consecuencia, la ECHA puede informar a las autoridades del estado miembro sobre el posible incumplimiento. Por tanto, es importante documentar los motivos y justificar por qué era necesario generar nuevos estudios con animales.

Finalmente, está obligado a actualizar su expediente diligentemente, con cualquier nueva información o estudio disponible.

3. Cumplir los requisitos de información: proceso de cuatro etapas

En calidad de solicitante de registro, debe obtener datos sobre sus sustancias tal como se especifica en los anexos VI-X de REACH. El anexo VI de REACH ofrece un procedimiento básico de cuatro etapas para satisfacer los requisitos de información. Dichas etapas no son necesariamente consecutivas.

En la práctica, se trata de un proceso iterativo, que se ilustra a continuación en la Figura 2. Se trata de un esquema de las etapas recomendadas para definir una estrategia correcta, garantizando que se evita la realización de ensayos innecesarios con animales y la duplicidad de ensayos.

Se puede utilizar un proceso comparable para la clasificación de las sustancias, aunque el Reglamento CLP no obliga a realizar nuevos estudios.

Etapas 1: recogida y puesta en común de la información existente

Reunir y compartir toda la información existente es el primer paso en el proceso para satisfacer los requisitos de información. Esto se explica más adelante en los capítulos 3.1 y 3.2.

Etapas 2: análisis de las necesidades en materia de información

A partir de los anexos VII-X de REACH, debe determinar los requisitos de información estándar sobre las propiedades intrínsecas de su sustancia, aplicables al tonelaje que fabrica o importa, dado que estos son los requisitos de información que debe cumplir. También debe determinar a partir del anexo VI toda la información necesaria sobre la identidad de la sustancia.

En esta etapa ya debe considerar las opciones potenciales de adaptación o exención de los requisitos de información de acuerdo con la columna 2 de los anexos VII-X (reglas específicas por parámetro), y en las secciones del anexo XI (criterios generales para la adaptación de la información solicitada). Esta cuestión se abordará más adelante (ver los capítulos 3.3 y 4).

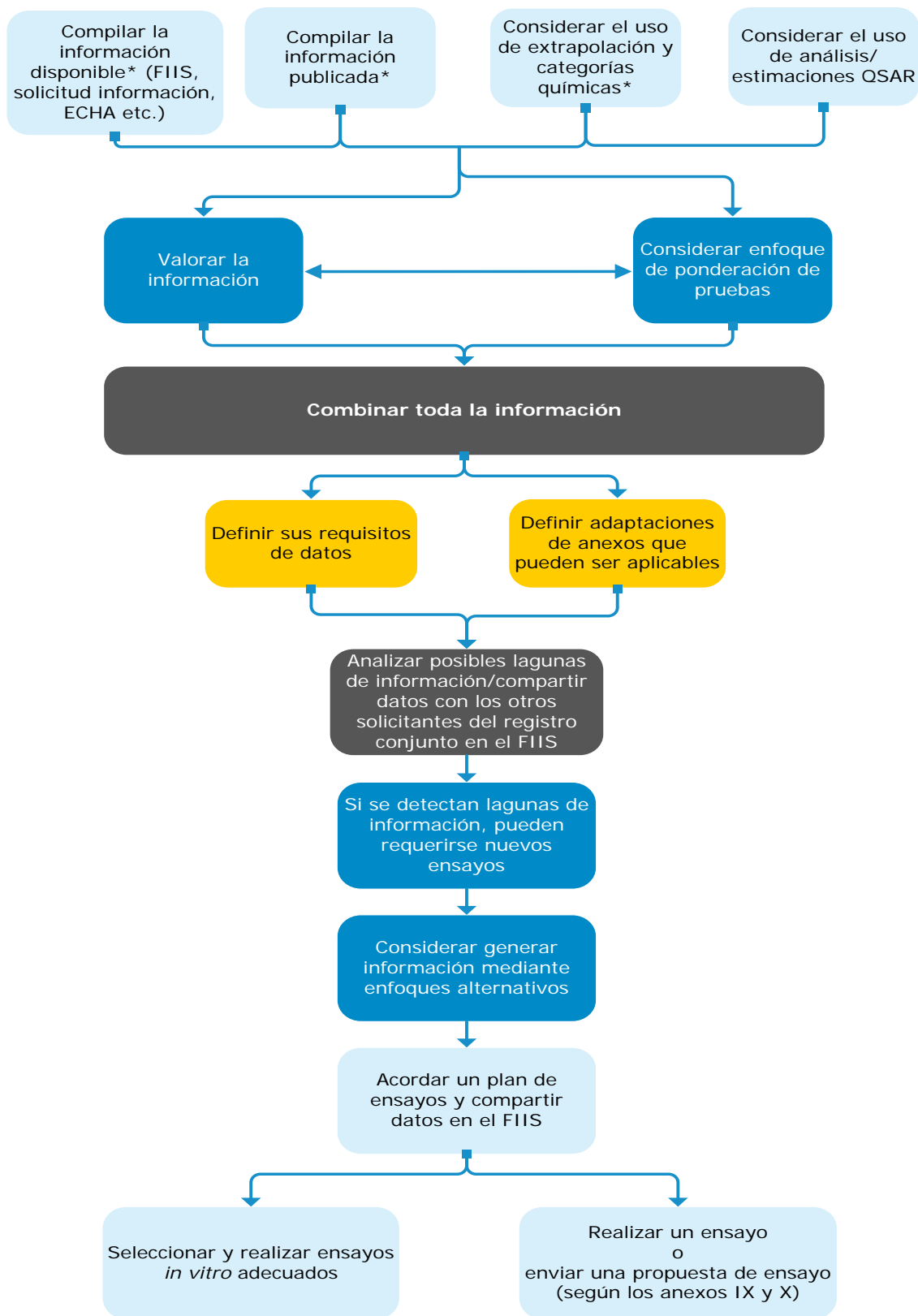
Etapas 3: identificación de las lagunas en materia de información

Después de recoger toda la información disponible, relevante y fiable en la etapa 1, debe compararla con las necesidades en materia de información para su sustancia identificadas en la etapa 2, para detectar posibles lagunas en relación con los datos requeridos.

Etapas 4: obtención de nuevos datos o propuesta de estrategia de ensayo

Si identifica una laguna en materia de datos en la etapa 3, entonces deberá generar nueva información. Esto se explica detalladamente más adelante en el capítulo 3.4.

Figura 2: Esquema del proceso iterativo de recogida de información, para evitar ensayos innecesarios con animales



* Debe contar con los derechos necesarios para utilizar la información.

3.1 Uso de la información existente

Debe reunir toda la información pertinente disponible sobre las propiedades intrínsecas de su sustancia, tales como las propiedades fisicoquímicas, el destino final y la toxicidad medioambientales y la toxicidad en mamíferos, así como el uso y la exposición, independientemente de que la información sobre un determinado parámetro para el nivel específico de tonelaje sea o no requerida.

Esto incluye cualquier información disponible, adecuada y fiable, suya o de otros propietarios de datos y de otras fuentes:

- Datos existentes sobre la sustancia, procedentes de ensayos o de otras fuentes (p. ej. publicaciones científicas);
- Fabricación y usos de la sustancia, información sobre la exposición en seres humanos y en el medio ambiente, y cualquier medida de reducción del riesgo asociada;
- Datos sobre sustancias análogas cuando sea posible un enfoque por «extrapolación» o por «categoría química» (considerar la posibilidad de contactar con los FIIS de sustancias relacionadas);
- Resultados de las estimaciones (Q)SAR si se dispone de modelos adecuados;
- Cualquier otra información que pudiera apoyar un enfoque de ponderación de pruebas para cubrir las lagunas de datos para determinados parámetros, si fuera pertinente.

El Reglamento REACH exige que se incluya en el expediente técnico toda la información que esté disponible y que sea pertinente. Como mínimo, debe proporcionar la información estándar requerida en los anexos VII a X de REACH, para el nivel de tonelaje de su registro.

En la práctica, tras recoger y evaluar toda la información existente, debe seleccionar la información que sea **pertinente, adecuada y fiable**. Basándose en esta evaluación, debe suministrar cualquier información que haya sido útil para satisfacer los requisitos para cada parámetro específico de la sustancia, y presentar todos los datos que hayan sido necesarios para demostrar su uso seguro. Aunque un único dato sobre un parámetro, procedente de un estudio pertinente, adecuado y de alta calidad, sería en principio suficiente para cumplir un requisito de información, cuantos más datos se aporten, más sólidas serán las conclusiones.

En virtud de la sección 1.1 del anexo XI de REACH, el uso de datos existentes puede considerarse una justificación válida de que el ensayo está científicamente injustificado, si se cumplen las condiciones establecidas. Utilizando y comunicando correctamente los datos existentes, contribuirá a evitar ensayos innecesarios con animales. Comunicar de forma adecuada la información existente es también la base para el uso de alternativas como la ponderación de pruebas (ver el capítulo 4.1) y la extrapolación o la agrupación (ver el capítulo 4.4).

¿Cómo debe hacerse?

Criterios generales para puntuar la información

- Los criterios generales para puntuar la información son la fiabilidad, la relevancia y la idoneidad, y se describen de forma exhaustiva en el [Documento de orientación sobre](#)

[los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.4](#). Estos términos han sido definidos de forma resumida por Klimisch y col. (1997)⁴ como sigue:

- **Relevancia:** determina hasta qué punto son apropiados los datos y los ensayos para una determinada identificación de peligros o caracterización de riesgos.
- **Fiabilidad:** evaluar la calidad intrínseca del informe de un ensayo o publicación en relación a una metodología preferiblemente normalizada y a la forma en que se describen el procedimiento experimental y los resultados para demostrar la claridad y plausibilidad de las conclusiones. La fiabilidad de los datos está estrechamente relacionada con la fiabilidad del método de ensayo utilizado para obtenerlos (ver sección R.4.2 del documento de orientación).
- **Adecuación:** definir la utilidad de los datos para los fines de evaluación de riesgos y peligros. Cuando exista más de un estudio para un parámetro, se otorgará más peso a los estudios con mayor relevancia y fiabilidad. Es necesario preparar resúmenes amplios de los estudios clave para cada parámetro.

Pertinencia de la información para identificar los riesgos y peligros

Pertinencia de la información significa hasta qué punto son apropiados los datos y los ensayos para una determinada identificación de peligros o caracterización de riesgos. No se limita a datos de ensayos propiamente, sino que puede abarcar otros tipos de información.

Al valorar la pertinencia, debe considerar:

- la pertinencia del parámetro: los efectos investigados en un estudio deben estar claramente relacionados con la toxicidad de la sustancia (por ejemplo, los efectos físicos o los efectos debidos a factores de complicación no son pertinentes);
- la pertinencia del material de ensayo: el material de ensayo debe ser equivalente a la sustancia registrada;
- la pertinencia del método y las condiciones de ensayo: las condiciones utilizadas no deben desviarse demasiado de las directrices de ensayo aceptadas internacionalmente;
- la pertinencia de los datos alternativos: por ejemplo, si se recurre a los enfoques de (Q)SAR, extrapolación, categorías o procedimientos *in vitro*, hay que verificar que sean aplicables a la sustancia (verificar, por ejemplo, el ámbito de aplicabilidad de los modelos (Q)SAR, la coherencia de la categoría o la relevancia de los efectos *in vitro*).

Fiabilidad de la información para identificar los riesgos y peligros

La información relevante debe ser suficientemente fiable para poder tenerla en cuenta al identificar los riesgos y peligros, tal como se indica en el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.4](#). Únicamente deberá suministrar una información si tiene pruebas de que su contenido es relevante, fiable y adecuado.

Por tanto, la fiabilidad se determina por la calidad del estudio, el método utilizado, la presentación de los resultados y la conclusión. Consecuentemente, la fiabilidad de un ensayo se desprende de la calidad del informe del ensayo, el uso de una metodología normalizada y la

⁴ Klimisch H, Andreae M y Tillmann U (1997). «A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data» (Un procedimiento sistemático para evaluar la calidad de los datos toxicológicos y ecotoxicológicos experimentales). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Volumen 25 (1).

forma en que se describen el procedimiento experimental y los resultados.

Para comunicar la fiabilidad de un estudio dado debe asignar a toda la información proporcionada en el expediente técnico una puntuación, según el sistema de puntuación de Klimisch:

- 1 = fiable sin restricciones;
- 2 = fiable con restricciones;
- 3 = no fiable;
- 4 = no asignable.

Adecuación de la información para la determinación de los riesgos y peligros

La adecuación es esencialmente la utilidad de la información para el fin de la evaluación de peligros y riesgos.

La información suministrada también debe ser adecuada para una identificación de peligro o caracterización del riesgo determinada; debe permitir una decisión clara sobre si la sustancia satisface o no los criterios de clasificación y permitir obtener valores de DNEL/PNEC para la evaluación del riesgo adecuados.

Cantidad

Además de lo anterior, la cantidad es un criterio a considerar cuando se valora la solidez de las pruebas; especialmente cuando se dispone de múltiples fuentes de información para elaborar una ponderación de pruebas y para adaptar el estudio del parámetro requerido. La ponderación de pruebas global requiere más de un elemento de información. Tal como se ha indicado anteriormente, cuantas más pruebas haya disponibles, sobre todo si se observan informaciones contradictorias, mejor.

Fuentes de datos comunes y su puntuación

Las siguientes fuentes pueden proporcionar información útil:

- manuales y bases de datos
- estudios existentes: datos antiguos
- estudios epidemiológicos y otros datos en humanos
- predicciones (Q)SAR
- métodos de ensayo *in vitro* y recientemente desarrollados
- extrapolación

Debe verificar que tiene derecho a utilizar estos datos a efectos de registro (ver también el [Documento de orientación sobre la puesta en común datos](#)).

Manuales y bases de datos

En el caso de sustancias químicas que han sido objeto de mucho estudio, puede ser aceptable utilizar valores de parámetros fisicoquímicos, toxicológicos y ecotoxicológicos obtenidos de datos sometidos a «revisión por homólogos». Es conveniente asignar a estas fuentes de datos revisados por homólogos una puntuación de fiabilidad de 2 («válido con restricciones»), ya que se presupone que se han consultado diversas fuentes de datos, que se ha evaluado la metodología de ensayo y la identidad de la sustancia de ensayo y que se ha seleccionado un valor fiable y representativo para el parámetro. Si se ha realizado un proceso de revisión de este tipo, estará indicado en la introducción del manual o en la información resumida de la

base de datos en línea.

Se indican libros de consulta y recopilaciones con datos fisicoquímicos revisados por homólogos en el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R7a](#) (Tabla R.7.1-2).

Las bases de datos en línea, como las [bases de datos participantes](#) en el portal de la OCDE, eChemPortal, son fuentes de datos útiles, sobre todo si proporcionan una referencia para el valor seleccionado y sirven así como fuente para señalar dónde encontrar datos adicionales. Recuerde que la fuente original de los datos debe comprobarse y referenciarse, en lugar de citar directamente la base de datos (o la fuente de datos secundaria sin recuperarla), ya que estas bases de datos son normalmente ellas mismas fuentes de datos secundarias.

Si se utilizan únicamente datos de múltiples fuentes secundarias, es esencial elaborar una ponderación de las pruebas (véanse más detalles en el capítulo 4.1) a fin de determinar que se ha seleccionado un valor adecuado para el parámetro de interés. Normalmente no es aceptable utilizar una única fuente secundaria revisada por homólogos sin el apoyo de otras pruebas.

El expediente técnico debe presentar valores tomados de varias fuentes de datos autorizadas, además de los datos complementarios como datos de fabricación, predicciones QSAR fiables y/o datos de fuentes que pueden no haber sido sometidas a revisión por homólogos.

A los valores de las propiedades fisicoquímicas tomados de las fichas de datos de seguridad de los materiales y demás datos técnicos de la empresa solo se les puede asignar una puntuación de fiabilidad de 4 («no asignable»), salvo que se aporte información detallada como la metodología experimental y la sustancia de ensayo, para facilitar la preparación de un resumen de estudio (amplio) y una evaluación independiente de la fiabilidad del estudio.

Es difícil sacar conclusiones generales sobre la fiabilidad de cada fuente de datos para un parámetro individual. Los examinadores deben asegurarse de que la identidad de la sustancia de ensayo, el método de ensayo y el resultado son fiables.

Estudios existentes: datos antiguos

No existe una definición de «estudio antiguo» pero pueden hacerse dos distinciones:

(i) Estudios realizados de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) establecidos en la Directiva 2004/10/CE, y estudios realizados antes del establecimiento del programa de las BPL (1987). La fiabilidad de los estudios que no siguen las BPL debe valorarse caso por caso con el sistema de puntuación de Klimisch, y dependerá en gran medida de la calidad del informe del estudio;

(ii) Estudios realizados de conformidad con el Reglamento de la Comisión más reciente o con las directrices de la OCDE. La equivalencia con las nuevas directrices debe establecerse caso por caso.

Aun cuando el anexo XI de REACH claramente permite el uso de estudios existentes, los datos procedentes de estudios antiguos que no se llevaron a cabo conforme a las directrices de ensayos actuales pueden ser menos fiables o relevantes, dado que la directriz seguida puede no estar armonizada con las más recientes. Concretamente, si se midieron menos parámetros o parámetros distintos, el informe y la garantía de calidad pueden ser deficitarios. Por esta razón, estos estudios tendrán una fiabilidad menor y, en consecuencia, no serán aptos para ser considerados estudios clave.

Sin embargo, pueden ser adecuados para una ponderación de pruebas o como estudios complementarios. A fin de que la ECHA pueda evaluar estos datos no normalizados, debe facilitar tanta documentación como le sea posible, incluida una descripción detallada del

estudio, su método y material de ensayo, y cualquier desviación o anomalía. Si no hay suficiente información para documentar un resumen amplio de estudio completo en IUCLID, será mejor presentarlo como un estudio complementario.

Datos humanos históricos

Según la sección 1.1.3 del anexo XI, los datos humanos históricos pueden utilizarse para justificar que un ensayo está injustificado científicamente si se cumplen las condiciones estipuladas.

En un enfoque de ponderación de las pruebas puede ser útil incluir datos epidemiológicos y otras experiencias de exposición humana, como intoxicación accidental o exposición ocupacional, estudios clínicos o informes de casos. Se aportará documentación adecuada y fiable con respecto a los criterios de la sección 1.1.3 del anexo XI para valorar la adecuación de los datos.

Predicciones (Q)SAR

La consideración de una predicción de (Q)SAR válida puede proporcionar pruebas adicionales. Encontrará información y orientación adicionales sobre el uso de los datos (Q)SAR en la [Guía práctica sobre cómo utilizar y comunicar los análisis \(Q\)SAR](#) y en el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6](#).

Métodos de ensayo *in vitro* y recientemente desarrollados

Los ensayos *in vitro* pueden ser una fuente de pruebas. Más abajo se proporciona información adicional (capítulo 4.3).

La sección 1.2 del anexo XI de REACH menciona que en un enfoque de ponderación de las pruebas podrían considerarse los métodos de ensayo «recientemente desarrollados que todavía no se han incluido entre los métodos de ensayo a que se refiere el artículo 13, apartado 3» y que puedan estar todavía en la fase de prevalidación. La información obtenida por medio de métodos *in vitro* puede ser útil para aportar pruebas adicionales que ayuden a explicar las conclusiones de los ensayos *in vivo*. En particular, los datos metabólicos y cinéticos generados *in vitro* pueden ayudar a identificar el mecanismo de acción si se combinan con datos obtenidos a partir de ensayos *in vivo*; estos datos pueden ayudar también a desarrollar modelos cinéticos. Es importante recordar que los datos *in vitro* deben comunicarse con suficiente detalle en el expediente de registro para que sea posible valorar la relevancia en la evaluación del riesgo.

Extrapolación

Se puede considerar el uso de información generada con una sustancia química análoga o por formar parte de una categoría química (ver la [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6](#) y el capítulo 4.4 más adelante).

Conocimientos necesarios

Conocimientos administrativos	Si los resultados disponibles de un ensayo, que incluye las puntuaciones de Klimisch correspondientes, pueden introducirse directamente en el expediente de registro.
Conocimientos científicos	Si los resultados disponibles requieren que se establezca la puntuación de Klimisch o una interpretación, para obtener un valor relevante para una evaluación posterior.
Conocimientos científicos avanzados	Si pueden utilizarse pruebas de múltiples fuentes, por ejemplo procedentes de datos experimentales, como alternativas a los

ensayos estándar. El uso, la justificación científica y la documentación fiable de dichos datos están sujetos a normas muy específicas.

Si deben negociarse otros datos científicos con otros solicitantes de registro basándose en resultados científicos procedentes de datos experimentales o de otro tipo.

3.2 Puesta en común de datos

Con arreglo a REACH los solicitantes de registro de la misma sustancia tienen la obligación de poner en común los datos. Este es el principal modo de evitar ensayos innecesarios con animales. Por tanto, los estudios existentes que impliquen ensayos con animales vertebrados realizados por un solicitante de registro, deben compartirse con todos los solicitantes de registro conjunto que necesiten usar dicha información. También significa que cualquier nuevo estudio con animales que sea necesario para su propio registro debe ser acordado y compartido entre todos los solicitantes de registro conjunto para evitar que se dupliquen los ensayos.

Los estudios que no impliquen ensayos con animales vertebrados también deberían compartirse para reducir los costes de registro.

También se recomienda encarecidamente la puesta en común de datos entre los solicitantes de registro de sustancias análogas (que no son miembros del mismo FIIS) para evitar ensayos innecesarios con animales.

El proceso de puesta en común de datos únicamente se introduce aquí de forma breve, dado que en el [Documento de orientación sobre la puesta en común de datos](#) hay una descripción más detallada.

Cuando una sustancia es fabricada o importada por más de una empresa, antes de realizar un registro conjunto, los solicitantes de registro deben abordar la puesta en común de datos.

Hay dos mecanismos de puesta en común de datos que no requieren que la sustancia ya haya sido registrada:

- Para una sustancia en fase transitoria (existente) prerregistrada: la puesta en común de datos tiene lugar en los foros de intercambio de información sobre sustancias (FIIS);
- Para una sustancia fuera de la fase transitoria (nueva) y para una sustancia en fase transitoria no prerregistrada: la puesta en común de datos tiene lugar tras una solicitud de información.

¿Cómo debe hacerse?

Los solicitantes de registro de una misma sustancia harán todo lo posible para garantizar que los costes de la necesaria puesta en común de datos para el registro conjunto se determinen de modo justo, transparente y no discriminatorio. Todas las partes deben cumplir con sus obligaciones de puesta en común de datos y de presentación conjunta dentro de los plazos de tiempo razonables. Si las partes no alcanzan un acuerdo, la ECHA puede ayudar a resolver los litigios relacionados con la puesta en común de datos. No obstante, este procedimiento debe utilizarse como último recurso.

En el sitio web de la ECHA se proporcionan consejos sobre la [Colaboración con los otros solicitantes de registro conjunto](#).

Consejos adicionales

Los solicitantes de registro pueden desear utilizar datos que no son propiedad de un miembro del FIIS. En tal caso es necesario llegar a un acuerdo con el propietario de los datos. Es recomendable que este acuerdo sea válido para todos los solicitantes de registro conjunto, incluidos los futuros solicitantes. De este modo, los solicitantes de registro conjunto podrían utilizar los datos sin necesidad de negociar el acceso a los mismos de forma individual.

3.3 Exención de datos

¿Qué es?

El Reglamento REACH prevé la posibilidad de que no sea necesario o posible generar la información requerida en los anexos VII-X. En estos casos, está permitido no proporcionar la información estándar para el parámetro en cuestión (es decir, la exención). Los criterios para la exención se describen en la columna 2 de los anexos VII-X de REACH, mientras que en el anexo XI se describen los criterios para adaptar los requisitos de información estándar.

Usando concienzudamente esas opciones podrá evitar ensayos innecesarios con animales. Es importante tener en cuenta que la omisión de ensayos con animales no debe comprometer el uso seguro de las sustancias.

La ECHA ha observado que con frecuencia se han omitido ensayos basándose en argumentos científicos inadecuados o insuficientemente justificados. Según REACH, toda exención de los requisitos de información estándar reivindicada debe satisfacer las condiciones correspondientes establecidas en la columna 2 de los anexos VII-X, o en la sección correspondiente del anexo XI. Además, es necesario proporcionar una justificación científica válida que apoye la exención de los ensayos para un parámetro específico, y documentarlo claramente en el expediente técnico y, cuando proceda, en el informe sobre la seguridad química.

Además de esta justificación clara, sólida y bien documentada, debe adjuntar la documentación de apoyo de modo que la ECHA pueda valorar su validez de forma independiente. Una justificación de poca calidad o insuficientemente documentada comportará una acción de seguimiento por parte de la ECHA o de los estados miembros en aquellos casos en los que pueda verse comprometido el uso seguro de la sustancia.

Normas específicas de la columna 2 de los anexos VII-X

La mayoría de parámetros tiene conjuntos específicos de condiciones (columna 2) con arreglo a los cuales el ensayo se puede:

- (i) omitir;
- (ii) sustituir por otra información (existente o que debe generarse), por ejemplo, un estudio de toxicidad por dosis repetidas de 28 días puede ser sustituido por un estudio fiable de toxicidad subcrónica de 90 días;
- (iii) aportar en una fase posterior; o
- (iv) adaptar de otra forma (por ejemplo, en el anexo VIII, sección 8.5, para el ensayo de toxicidad aguda, la elección de una segunda vía de exposición dependerá de la naturaleza de la sustancia y de la vía de exposición humana probable).

Un ensayo del que todavía no se dispone puede no ser necesario si es posible demostrar que se satisfacen ciertos criterios, es decir, si se cumplen las condiciones para adaptar los requisitos de información especificadas en la columna 2. Existen varias posibilidades dependiendo de la información requerida:

- Por ejemplo, si se proporciona una justificación que demuestre que la sustancia se inflama espontáneamente con el aire a temperatura ambiente, pueden ser innecesarios los ensayos de corrosión/irritación cutánea, de lesión ocular grave/irritación ocular (anexos VII y VIII, secciones 8.1 y 8.2, respectivamente) y de sensibilización cutánea (anexo VII, sección 8.3) (*in vitro* e *in vivo*).
- Otro ejemplo es el caso en el que un estudio de toxicidad aguda (sección 8.5 del anexo VIII) puede generalmente omitirse si la sustancia está clasificada como corrosiva para la piel (categoría 1). Desde mediados de 2016, en una revisión de los requisitos para un

estudio de toxicidad cutánea aguda (anexo VIII, sección 8.5) se introdujeron posibilidades adicionales de adaptación; por ejemplo, no es necesario realizar ensayos por vía cutánea si la sustancia no cumple los criterios de clasificación para toxicidad aguda o STOT SE y se facilita información adicional de apoyo.

- No es necesario realizar un estudio de toxicidad subcrónica (90 días) si se dispone de un estudio fiable de toxicidad a corto plazo (28 días) que demuestre efectos de toxicidad severos de acuerdo con los criterios para clasificar la sustancia como STOT RE, categoría 1 o 2, y para los que el NOAEL-28 días observado permite, con la aplicación de un factor de incertidumbre adecuado, la extrapolación del NOAEL-90 días para la misma ruta de exposición.

En todos los casos, cuando se utilizan las reglas específicas de la columna 2 para omitir un ensayo, las condiciones deben quedar registradas en IUCLID, en la entrada del parámetro específico, e indicando en las listas desplegables facilitadas el motivo adecuado.

Normas generales del anexo XI

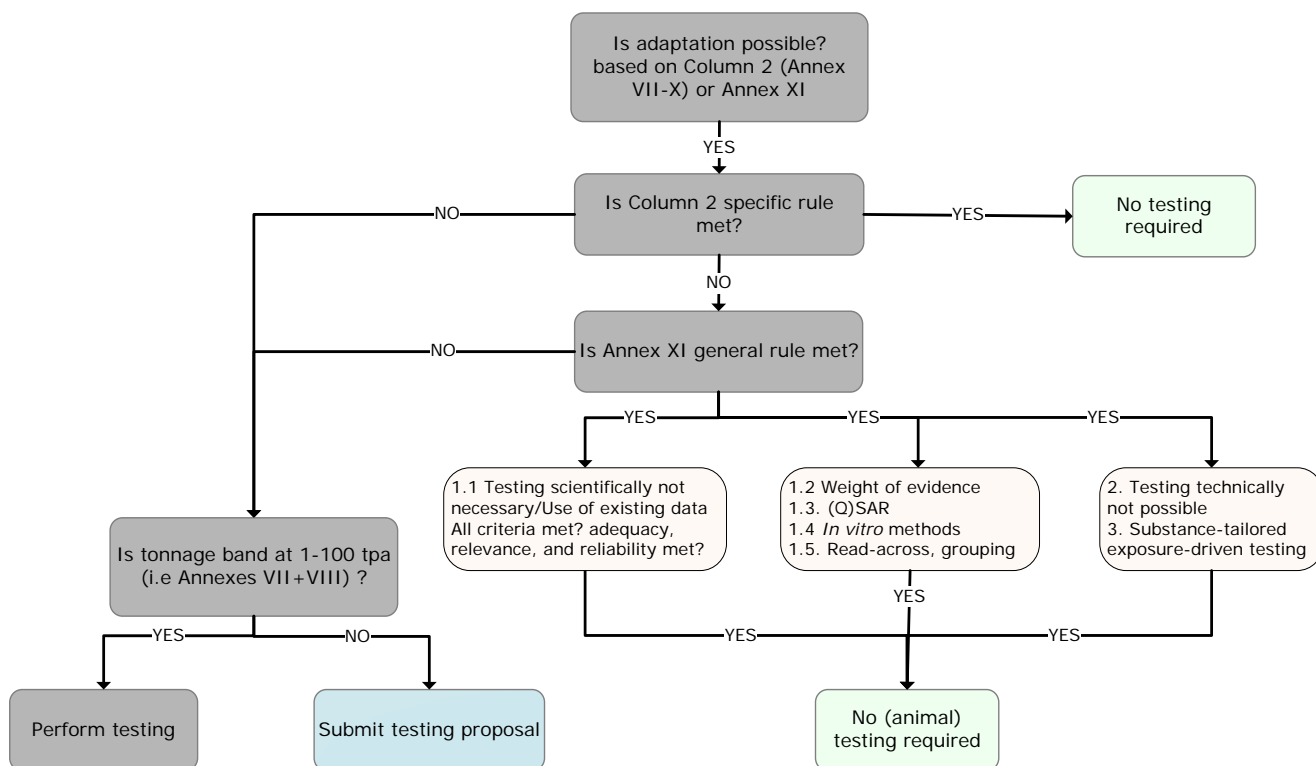
Las subsecciones del anexo XI establecen reglas generales que pueden utilizarse:

- (i) en la sección 1, se describen las reglas para adaptar los requisitos de los ensayos, que se tratarán en los capítulos que siguen;
- (ii) en las secciones 2 y 3, se desarrollan las reglas generales para omitir los ensayos.

¿Cuándo debe hacerse?

La Figura 3 ilustra el proceso de decisión para utilizar las distintas opciones de exención/adaptación.

Figura 3: Esquema de decisión para la exención/adaptación de un requisito de información estándar



¿Cómo debe hacerse?

En el capítulo 3 de esta guía práctica se describe el proceso de cuatro etapas para satisfacer los requisitos de información. Debe tener en cuenta que, con arreglo a REACH, los solicitantes de registro están obligados a proporcionar más que la información mínima necesaria en relación con cada parámetro específico (Etapa 1). De hecho, exige la presentación de «toda» o «cualquier» información disponible que sea «pertinente». Esto puede servir para argumentar la exención.

Para una orientación más detallada sobre el uso de adaptaciones, consulte el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.5](#) y las estrategias de ensayo integradas (ITS) para parámetros específicos en R.7 a-c.

En los capítulos que siguen puede encontrar información más detallada sobre las opciones individuales para la exención de información, y también en la [Guía práctica sobre cómo utilizar y comunicar los análisis \(Q\)SAR](#).

Para más información sobre cómo registrar la información en IUCLID, consulte el capítulo 9.7.2 del manual [Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP](#).

Reglas generales de las secciones 2 y 3 del anexo XI de REACH

Sección 2: Imposibilidad técnica de realizar ensayos

El Reglamento REACH reconoce que, en algunos casos, no es técnicamente posible realizar los ensayos para un determinado parámetro y, en tales casos, puede eximirse la realización del ensayo. Por ejemplo, puede que no sea posible realizar el ensayo debido a que la sustancia no es suficientemente hidrosoluble.

Por otro lado, puede que el ensayo no sea técnicamente posible porque los métodos analíticos disponibles no son suficientemente sensibles para el análisis de una determinada sustancia. En todos estos casos, deberá aportar una justificación clara y documentación de apoyo sobre el motivo para considerar que el ensayo no es técnicamente posible.

Sección 3: Ensayos en función de la exposición adaptados específicamente a las sustancias

El reglamento REACH permite la «exención basada en la exposición» para los ensayos de las secciones 8.6 y 8.7 del anexo VIII y para los ensayos de los anexos IX y X.

Con el fin de reunir los requisitos para una exención basada en la exposición, es necesario proporcionar lo siguiente:

- Los escenarios de exposición desarrollados para su sustancia en el informe sobre la seguridad química;
- Una justificación adecuada y bien documentada, aportando documentación de apoyo, que satisfaga todas las condiciones y se base en una evaluación de la exposición exhaustiva y rigurosa;
- Demostración de las condiciones estrictamente controladas (descritas en el artículo 18, apartado 4, letras a) a f)) que se aplican a la sustancia.

Criterios específicos para sustancias en fase transitoria de bajo riesgo, fabricadas o importadas entre 1-10 toneladas por año (anexo III de REACH)

Si puede demostrar que su sustancia en fase transitoria, fabricada o importada en cantidades de entre 1-10 toneladas por año, puede considerarse de «bajo riesgo», podrá registrarla proporcionando un conjunto de información reducido, cubriendo únicamente propiedades

fisicoquímicas.

Primero debe comprobar que la sustancia no cumple ninguna de las dos condiciones expuestas en el anexo III:

- a) hay indicios de que la sustancia podría tener propiedades CMR o PBT/mPmB;
- b) la sustancia se clasificaría probablemente como peligrosa en virtud de CLP (para cualquiera de las propiedades medioambientales y de salud humana), y tiene usos dispersivos o difusos.

La ECHA ha publicado un inventario de las sustancias que, probablemente, cumplan los criterios para ser consideradas peligrosas y para las que, por tanto, seguramente se requiera el conjunto completo de información estándar indicado en el anexo VII.

Dicho inventario se ha preparado para ayudar a los solicitantes de registro a determinar si podrán registrar su sustancia, fabricada o importada en tonelajes de 1-10 toneladas por año, con información limitada.

Junto con este inventario, la ECHA ha publicado una [lista de verificación de cinco pasos](#) para ayudar a los solicitantes a determinar si podrán beneficiarse de la presentación de un número reducido de requisitos de información. Además, ofrece consejos sobre [cómo utilizar el inventario](#), incluyendo ejemplos ilustrativos.

En cualquier caso, es igualmente obligatorio proporcionar toda la información relevante que se posea sobre la sustancia.

Conocimientos necesarios

Conocimientos administrativos

Si los resultados disponibles pueden introducirse directamente en el expediente de registro.

Conocimientos científicos

Si debe tomarse una decisión sobre si realizar o no un ensayo, según la Figura 3.

Si se dispone de resultados de un ensayo pero es necesario interpretar los resultados y obtener un valor relevante para la evaluación.

Conocimientos científicos avanzados⁵

Para cualquiera de los enfoques propuestos en las secciones 1.2, 1.3, 1.4 y 1.5 del anexo XI, y para valorar si puede facilitarse una justificación científica y documentación fiable de estos datos, y satisfacer todas las condiciones.

Si la sustancia está en la lista del anexo III y es necesario proporcionar una justificación para rebatir las preocupaciones señaladas en la lista.

Consejos adicionales

Debe documentar las consideraciones para aplicar la exención del anexo III en el expediente

⁵ [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química - Evaluación de la información disponible - Capítulo R4](#)

de IUCLID, sección 14. Para más información, consulte los [casos ilustrativos](#) del anexo III en el sitio web de la ECHA.

3.4 Generación de nuevos datos y presentación de propuestas de ensayo

El análisis de toda la información disponible puede no obstante llevar a la conclusión de que deben generarse nuevos datos para satisfacer los requisitos de información. Para las lagunas de información referentes a los requisitos de información estándar especificados en los anexos VII y VIII, se permite generar nueva información, mientras que para las lagunas de información referentes a los requisitos de información especificados en los anexos IX y X o a los estudios derivados de determinados estudios del anexo VIII, previamente tendrá que preparar y presentar a la ECHA una propuesta de ensayo en su expediente de registro⁶.

Para evitar ensayos innecesarios con animales, como condición previa antes de llevar a cabo nuevos ensayos para satisfacer los requisitos de información, debe valorar primero todos los datos disponibles existentes (ver el capítulo 3.1). En la práctica, esto significa también que deberá haber considerado minuciosamente las reglas de exención de la columna 2 (ver el capítulo 3.3) y las reglas generales para la adaptación (ver el anexo XI de REACH y los capítulos 3.3 y 4) antes de llevar a cabo ensayos con animales.

Mientras no disponga de resultados de nuevos ensayos, debe aplicar las medidas de gestión del riesgo adecuadas y además documentar las medidas que considere recomendables para los usuarios intermedios.

Necesidad de comunicar las consideraciones sobre el uso de alternativas cuando se presenta una propuesta de ensayo

Dado que los ensayos con animales vertebrados deben constituir el último recurso, desde septiembre de 2015 existe la **obligación** de presentar las consideraciones sobre métodos alternativos y por qué se considera necesario realizar ensayos con animales.

Estas consideraciones deben proporcionar información significativa respecto a cada una de las posibilidades de adaptación previstas en la columna 2 del anexo aplicable (IX o X) o en virtud del anexo XI. Indique estas consideraciones en el campo de IUCLID <Justification for type of information> (<Justificación para el tipo de información>) de cada parámetro para el que propone ensayos con vertebrados, utilizando la plantilla disponible (texto libre) en dicho campo. Debe tener en cuenta que esta información está sujeta a la comprobación de integridad y será divulgada.

Seguidamente debe esperar la decisión de la ECHA sobre su propuesta antes de llevar a cabo el ensayo con animales vertebrados. Se encuentra disponible información adicional sobre el examen de la propuesta de ensayo y la toma de decisiones en el sitio web de la ECHA y en la guía práctica: [Cómo comunicarse con la ECHA durante el proceso de evaluación de expedientes](#).

⁶ En virtud del artículo 10, letra a), inciso ix) y del artículo 12, apartado 1, letras d) y e).

4. Alternativas para evitar los ensayos con animales

Las diversas posibilidades contenidas en este capítulo corresponden a las siguientes secciones del anexo XI: la ponderación de las pruebas corresponde a la sección 1.2, los (Q)SAR a la sección 1.3, los datos *in vitro* a la sección 1.4, y la extrapolación y las categorías a la sección 1.5.

4.1 Ponderación de las pruebas

¿Qué es?

El enfoque de ponderación de las pruebas habitualmente hace referencia a combinar las pruebas de múltiples orígenes para valorar una propiedad en estudio. Puede ser una técnica útil cuando, por ejemplo, los elementos de información o ensayos aislados no son suficientes para satisfacer un requisito de información estándar, pero en cambio es posible combinar los puntos fuertes y débiles de los estudios individuales para llegar a una conclusión para una propiedad particular.

La expresión «ponderación de las pruebas» no constituye un término bien definido desde el punto de vista científico ni un concepto formal consensuado caracterizado por herramientas y procedimientos concretos⁷. Puede considerarse, no obstante, como un enfoque que se basa en pruebas e implica una valoración de las ponderaciones relativas (valores) de los distintos datos disponibles que han sido reunidos. La aplicación de este concepto puede efectuarse de modo objetivo utilizando un procedimiento formalizado o bien aplicando un criterio experto. Factores como la calidad de los datos, la coherencia de los resultados, la naturaleza y gravedad de los efectos y la relevancia de la información influirán en la ponderación asignada a las pruebas disponibles.

En la legislación REACH, el enfoque de ponderación de las pruebas es un componente del procedimiento para decidir sobre una propiedad de una sustancia, siendo por tanto un elemento importante de la valoración de la seguridad química.

El concepto de ponderación de las pruebas también se ha utilizado en el desarrollo de estrategias de ensayo integradas. Por ejemplo, las estrategias que implican una secuencia de ensayos definidos para elaborar una ponderación de pruebas se han formalizado dentro de los requisitos de información estándar de REACH en el caso de ensayos de irritación/corrosión cutánea/ocular y mutagenicidad, entre otros. El [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química](#), capítulo R7a de la ECHA proporciona otros ejemplos adicionales.

Por último, el concepto de ponderación de las pruebas también tiene una aplicación particular en el anexo XI de REACH como opción para satisfacer los requisitos de información de los anexos VII-X como sigue:

*«Podrán evitarse los ensayos con animales cuando exista una ponderación de las pruebas que indique las probables propiedades de una sustancia. Puede haber una ponderación suficiente de las pruebas, procedente de **varias fuentes de información independientes**, que permita extraer la hipótesis/conclusión de que una sustancia presenta o no una propiedad peligrosa particular, mientras que la información procedente de cada una de las fuentes por separado se considera insuficiente para apoyar dicha afirmación [...].*

Cuando la ponderación de las pruebas sea suficiente para detectar la presencia o la ausencia

⁷ Weed D (2005), *Weight of evidence: a review of concepts and methods*, *Risk Analysis*, (La ponderación de las pruebas: revisión del concepto y sus métodos. Análisis de riesgos), 25(6): 1545-1557.

de una propiedad peligrosa particular:

- no se realizarán más ensayos con animales vertebrados en relación con dicha propiedad,
- podrá omitirse la realización de nuevos ensayos en los que no se utilicen animales vertebrados.

En todos los casos se aportará documentación adecuada y fiable».

Se refiere específicamente al uso de pruebas procedentes de *varias fuentes*, cuando la información de cada una de dichas fuentes por separado resulta insuficiente.

El procedimiento de ponderación de las pruebas, por su propia naturaleza, exige utilizar criterios científicos y, por tanto, es necesario aportar documentación adecuada y fiable para justificar el uso de este procedimiento. La ponderación de las pruebas no siempre será suficiente para evitar pruebas adicionales, pero puede ser útil en el desarrollo de una estrategia integrada de ensayos (ITS), dado que las pruebas disponibles pueden ayudar a la identificación de las etapas posteriores y del ensayo más adecuado.

Este capítulo detalla las fuentes de información que podrían contribuir a una ponderación de las pruebas.

¿Cuándo debe hacerse?

Una vez reunidos los datos existentes, el concepto de ponderación de las pruebas proporciona la oportunidad de:

- hacer uso de información o estudios menos fiables, que individualmente pueden no ser adecuados para su calificación como estudios clave;
- obtener una conclusión sobre una propiedad de una sustancia; y por tanto
- satisfacer los requisitos de información.

Esta es una forma de optimizar el uso de toda la información y las distintas fuentes de datos disponibles para un parámetro, que pueden proporcionar información suficiente cuando se utilizan combinados con otros estudios, por ejemplo, para permitir la realización de un análisis de ponderación de las pruebas.

Es importante documentar y explicar cómo se ha llevado a cabo la ponderación de las pruebas de manera fiable, sólida y transparente. Puede no ser necesario obtener información adicional si se proporciona una justificación para demostrar que los datos, combinados en una ponderación de las pruebas, describe adecuadamente la propiedad considerada.

¿Cómo debe hacerse?

En primer lugar, el enfoque de ponderación de las pruebas implica recoger toda la información disponible: cuanta más información, mejor. Posteriormente, hay que valorar con juicio experto la información reunida y concluir si puede crearse o no un caso de ponderación de las pruebas.

Recopilar toda la información relevante

Para comenzar a elaborar el caso de ponderación de las pruebas, debe recoger toda la información existente y relevante, procedente de todas las fuentes posibles. En el capítulo 3.1 se proporcionan detalles adicionales sobre el uso, puntuación y comunicación de la información existente.

Analizar el paquete en su conjunto para obtener una conclusión sobre una propiedad

Peso acumulado: «agrupación» de información

Puede haber varios estudios disponibles para la misma sustancia de ensayo y el mismo parámetro que no se consideren totalmente fiables o no puedan calificarse como estudios clave. Sin embargo, utilizados conjuntamente, los resultados de los estudios pueden indicar un determinado efecto a aproximadamente la misma concentración y el mismo tiempo. En estos casos, podría estar justificado utilizar todos los estudios conjuntamente para llegar a una conclusión sobre un parámetro específico y satisfacer un determinado requisito de información.

Ejemplos de estudios que son inadecuados para considerarse estudios clave:

- Ensayos problemáticos: cuando no se pueda establecer una estimación razonable de la concentración de exposición, el resultado del ensayo deberá considerarse con cautela, excepto como parte de un enfoque de ponderación de las pruebas.
- Estudios con una puntuación Klimisch de 2, 3 y 4.
- Estudios realizados con arreglo a directrices no estándar.

Ejemplo (toxicidad a corto plazo para peces)

Al abordar un parámetro del anexo VIII, sección 9.1.3 (toxicidad a corto plazo para peces), puede disponer de:

- Datos de toxicidad para peces válidos, disponibles únicamente para un régimen de exposición corto (por ejemplo, 24 horas);
- Ensayos con una exposición superior a 96 horas pero que no pueden considerarse fiables (debido, por ejemplo, a una documentación deficiente), si bien proporcionan información de que el efecto principal aparece dentro de las primeras 24 horas. Por tanto, podría utilizarse el valor de 24 horas;
- Datos de toxicidad para varios tiempos, procedentes de un ensayo de 72 horas; por tanto, la curva tiempo-efecto permitiría la extrapolación del valor de 96 horas.

Cuando se analizan los datos existentes, es habitual que no esté disponible la información completa de los estudios para poder evaluar exhaustivamente todas las consideraciones descritas más arriba. Sin embargo, si los estudios son de buena calidad, puede considerarse su uso como parte de un enfoque de ponderación de las pruebas. Asegúrese de que posee información clave para confiar en la buena calidad de los datos en los que basa su enfoque.

En tal caso, es fundamental saber si el ensayo se realizó conforme a las directrices de ensayo normalizadas, e informar sobre el método del estudio. Además, debe proporcionarse información clave en el expediente técnico. Se trata en concreto de:

- (i) identificación de la sustancia ensayada;
- (ii) pureza de la muestra;
- (iii) especie del ensayo; y
- (iv) duración del ensayo. Se ofrece más información al respecto en el Documento de orientación sobre el registro.

Qué hacer cuando los estudios dan resultados contradictorios

Es posible utilizar un enfoque de ponderación de las pruebas cuando los estudios disponibles proporcionan resultados contradictorios: se puntuará y ponderará cada estudio dependiendo del método de ensayo, la calidad de los datos y el parámetro considerado. Posteriormente, se obtendrán las conclusiones haciendo un balance de las diversas ponderaciones.

Generalmente, los datos *in vivo* (información de extrapolación) e *in vitro* de buena calidad aportarán más peso en la decisión que un método QSAR o un método *in vitro* interno.

Criterio experto

El criterio experto es vital en la elaboración y valoración del paquete de ponderación de las pruebas, especialmente al evaluar la fiabilidad, relevancia y adecuación, al integrar y comparar los distintos elementos de información y al asignar una ponderación a cada dato.

Los responsables de este juicio científico deberán tener un conocimiento experto de los parámetros y métodos de estudio pertinentes, dado que deberán valorar la fiabilidad, relevancia y adecuación de los datos disponibles, y concluir si la combinación de las pruebas es suficiente para extraer una conclusión sobre las propiedades o los efectos potenciales de la sustancia.

Cuando no se disponga de datos de ensayos o los datos disponibles no permitan una conclusión firme, mediante el uso de otras informaciones y el recurso a un juicio experto se podrá obtener una conclusión.

Para que este juicio experto sea transparente y comprensible, es esencial que toda la información utilizada, todos los pasos dados en el proceso de evaluación y todas las conclusiones extraídas estén perfectamente documentados y justificados científicamente en el expediente técnico.

Comunicar y registrar la información relevante

Para satisfacer los requisitos de información para un parámetro, debe presentar su ponderación de las pruebas en la sección de parámetros del expediente IUCLID. Para cada prueba, debe crear un registro de estudios de parámetros (ESR) y seleccionar «weight of evidence» (ponderación de pruebas) en el campo <Adequacy of study> (<Adecuación del estudio>).

A continuación, debe proporcionar la información en forma de un resumen amplio de estudio. Para ello debe rellenar toda la información relevante bajo los encabezados del registro de estudio de parámetros (ESR): «Administrative data» (Datos administrativos) (tales como «Type of information» [Tipo de información] y «Reliability» [Fiabilidad]), «Data source» (Fuente de datos), «Materials and methods» (Materiales y métodos) y «Results and discussion» (Resultados y discusión) (ver los casos prácticos al final del capítulo).

Cada ESR presentado como parte de una ponderación de las pruebas se someterá a una comprobación de integridad durante el proceso de registro, al igual que los ESR presentados como estudios clave.

Para más información sobre la preparación de expedientes de registro en IUCLID y sobre la comprobación de integridad, consultar el manual [Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP](#) (el capítulo 9.7.4 para ejemplos de cómo completar registros de estudios de parámetros, y el anexo 2).

Recomendaciones

1 Preparar un resumen del parámetro, a partir de los diversos ESR, donde se mencionen todos los resultados y la justificación para la conclusión a la que se ha llegado;

2 Aportar datos suficientes para cada elemento de la ponderación de las pruebas, para que la ECHA pueda evaluar el conjunto de las pruebas y para demostrar que la información combinada permite emitir un juicio racional sobre las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas intrínsecas de la sustancia;

- 3 Documentar claramente y comunicar las consideraciones científicas sobre las pruebas y el juicio general para que la ECHA pueda evaluar el conjunto de pruebas sin sesgos;
- 4 Todos los registros de estudios de parámetro que formen parte de una ponderación de las pruebas **deben estar marcados** como tales en el campo <Adequacy of study> (<Adecuación del estudio>);
- 5 La ponderación de las pruebas no debe marcarse si se pretende omitir un estudio basándose en la columna 2 de los anexos VII-X de REACH;
- 6 Proporcionar **resúmenes amplios de estudio** para cada uno de los estudios utilizados como parte de una ponderación de las pruebas;
- 7 Considerar siempre la calidad de los datos disponibles, la coherencia de los resultados, la severidad y el tipo de efecto preocupante, y la relevancia de los datos disponibles para la propiedad.

Conocimientos necesarios

Tal como se ha descrito anteriormente, se requiere experiencia científica para cada parámetro, salvo cuando se introducen los datos disponibles en IUCLID. Cada caso será diferente.

Conocimientos administrativos

Si los resultados disponibles de un ensayo, que incluye las puntuaciones de Klimisch correspondientes, pueden introducirse directamente en el expediente de registro.

Conocimientos científicos

Si los resultados disponibles requieren que se establezca la puntuación de Klimisch o una interpretación, para obtener un valor relevante para una evaluación posterior.

Conocimientos científicos avanzados

Si pueden utilizarse múltiples fuentes de pruebas, procedentes o no de datos experimentales, como alternativas a los ensayos estándar; elaborando un enfoque de ponderación de las pruebas y garantizando una documentación apropiada y fiable; evaluando las condiciones de la sección 1.2 del anexo XI.

Consejos adicionales

- 1 El expediente debe contener siempre una justificación válida y bien documentada para la adaptación de los requisitos de información estándar, sustentada en una argumentación científica y en la documentación de las pruebas en las que se basa.
- 2 La ECHA solo acepta un enfoque de ponderación de las pruebas si está sustentado en IUCLID por varios ESR, junto con documentación adecuada sobre las diversas fuentes de las pruebas; debe utilizar los marcadores correctos en los ESR e incluir un resumen del parámetro que abarque todos los ESR relacionados con cada una de las pruebas individuales.
- 3 La ECHA ha observado que los solicitantes de registro han hecho un uso inapropiado del enfoque de ponderación de las pruebas intentando utilizar varias fuentes de información menos adecuadas.
Como excepción, cuando se pueden aportar argumentos sustanciales para justificar la omisión de un ensayo basándose en la ausencia de exposición, no se debe marcar el registro de estudios de parámetros como «ponderación de las pruebas» sino que debe indicarse una exención de datos, seleccionando la razón «consideraciones de exposición». Deberá aportar entonces una justificación cuantitativa adecuada basada en los escenarios de exposición desarrollados en el informe sobre la seguridad química (ISQ).

4 Ciertas metodologías avanzadas como la toxicogenómica también pueden ser útiles en la evaluación de riesgos y facilitar la toma de decisiones para el diseño de estrategias de ensayo eficaces y eficientes, además de aportar una base mecanística para analizar el mecanismo de acción, la relevancia biológica de los efectos observados en los estudios *in vivo* y la relevancia humana.

Casos prácticos

Caso práctico 1: aplicación adecuada de un enfoque de ponderación de las pruebas, para el parámetro «solubilidad en agua», basado en dos líneas de pruebas (extrapolación y predicción QSAR).

En este caso, deben proporcionarse dos registros principales de estudios de parámetros (ESR) que acompañen al ESR para la sustancia original. Los ESR acompañantes proporcionan la base únicamente para la extrapolación (no para la ponderación de las pruebas).

El primer ESR (a) proporciona la base para la extrapolación. Se trata de un resultado experimental para una sustancia estructuralmente relacionada (análoga, fuente para la extrapolación); el campo <Type of information> (<Tipo de información>) se define como «experimental study» (estudio experimental), el campo <Adequacy of study> (<Adecuación del estudio>) como «key study» (estudio clave), y se selecciona la casilla de resumen amplio de estudio. Se cumplimentan todos los campos pertinentes para un resumen amplio de estudio (RSS), incluyendo la interpretación y la conclusión del solicitante de registro. El solicitante de registro puede adjuntar también un documento o informe de apoyo al ESR.

El segundo ESR (b) es el **destino** de la extrapolación (resultado de la extrapolación) y sirve de extrapolación a partir de la sustancia de apoyo (análogo estructural o sustituto); el campo <Type of information> (<Tipo de información>) se define como «read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)» (extrapolación a partir de la sustancia de apoyo [análogo estructural o sustituto]) y el campo <Adequacy of study> (<Adecuación de estudio>) como «weight of evidence» (ponderación de las pruebas). Se establece una referencia cruzada al ESR (a) que representa el estudio original en el campo «Cross-reference» (Referencia cruzada). En el campo <Justification for type of information> (<Justificación para el tipo de información>), se proporciona una justificación para la extrapolación. El solicitante de registro puede adjuntar también un documento o informe de apoyo al ESR.

El tercer ESR (c) es para una predicción (Q)SAR, donde el campo <Type of information> (<Tipo de información>) se define como «(Q)SAR» ((Q)SAR), el campo <Adequacy of study> (<Adecuación del estudio>) como «weight of evidence» (ponderación de las pruebas) y se rellenan todos los campos requeridos del resumen amplio de estudio. En los campos <Justification for type of information> (<Justificación para el tipo de información>) y <Attached justification> (<Justificación adjunta>), se proporciona la documentación relacionada con la predicción QSAR.

Se crea un resumen de parámetro para abarcar los principales resultados de los ESR individuales. Además, el solicitante de registro documenta cómo ha determinado la propiedad de la sustancia a partir del enfoque de ponderación de las pruebas.

Para más información, consulte el capítulo 9.7.2 del manual [Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP](#).

Caso práctico 2: aplicación inadecuada de un procedimiento de ponderación de las pruebas

Se proporciona un único ESR marcado como «weight of evidence» (ponderación de las pruebas) en el campo <Adequacy of study> (<Adecuación del estudio>), y presenta un estudio experimental Klimisch-4.

Esto no es suficiente para hacer una evaluación o para satisfacer los requisitos de información. Por consiguiente, es importante que el solicitante de registro construya un paquete de pruebas más sólido, recurriendo a fuentes de información adicionales, y que documente las pruebas y justifique la conclusión sobre el parámetro.

4.2 (Q)SAR

¿Qué es?

Los modelos de relación estructura-actividad (SAR) y relación cuantitativa entre estructura y actividad (QSAR), colectivamente denominados (Q)SAR, son modelos teóricos computarizados que pueden utilizarse para predecir de forma cuantitativa o cualitativa las propiedades fisicoquímicas y biológicas (por ejemplo, un parámetro (eco)toxicológico) y el destino ambiental de las sustancias, a partir del conocimiento de su estructura química. Estos modelos se incluyen en paquetes de software libre y comercial.

La utilización de las predicciones (Q)SAR (también denominado enfoque *in silico*) permite evitar ensayos innecesarios, incluidos los ensayos con animales, si la información obtenida es suficiente para cumplir los requisitos de información. Sin embargo, estas predicciones únicamente pueden considerarse válidas y utilizarse cuando se cumplen ciertas condiciones.

El enfoque con modelos (Q)SAR busca predecir las propiedades intrínsecas de las sustancias químicas utilizando diversas bases de datos y modelos teóricos, en lugar de realizar ensayos. Basándose en el conocimiento de la estructura química, los modelos QSAR relacionan cuantitativamente características de la sustancia química con una medida de una actividad determinada; mientras que los SAR permiten, basándose en una característica estructural de la sustancia, obtener conclusiones cualitativas sobre la presencia o ausencia de una propiedad en dicha sustancia.

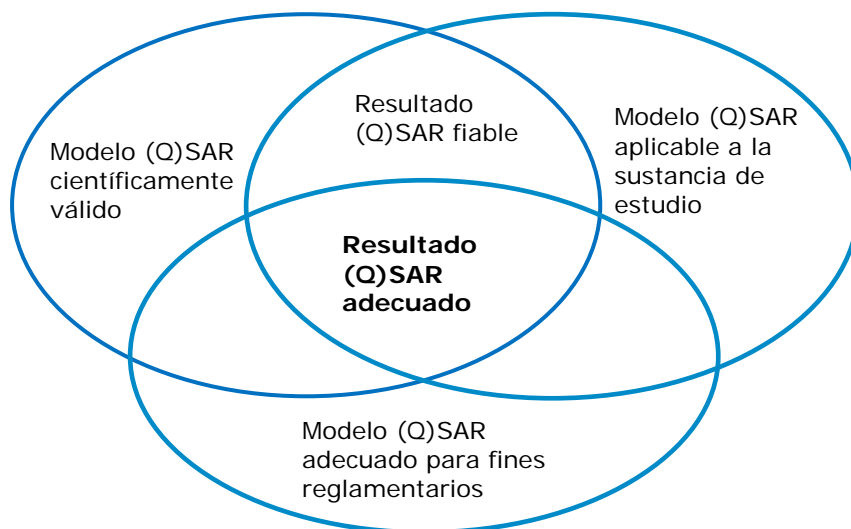
Como sucede con cualquier otra forma de datos, debe proporcionarse documentación suficiente para permitir una evaluación independiente de los resultados. Se proporciona más información sobre los modelos (Q)SAR en la Guía práctica sobre cómo utilizar y comunicar los análisis (Q)SAR.

¿Cuándo debe hacerse?

Pueden utilizarse predicciones (Q)SAR en lugar de ensayos de manera aceptable únicamente cuando se disponga de resultados adecuados de (Q)SAR, es decir, cuando se cumplan las condiciones establecidas en la sección 1.3 del anexo XI de REACH:

- (i) la sustancia debe encontrarse dentro del ámbito de aplicabilidad del modelo;
- (ii) los resultados deben obtenerse utilizando un modelo validado científicamente;
- (iii) los resultados deben ser suficientes para los fines de clasificación y etiquetado y evaluación del riesgo; y
- (iv) la información debe estar bien documentada.

Figura 4: Esquema sobre cómo identificar un resultado de (Q)SAR adecuado.



La validez científica del modelo se evalúa de acuerdo con los principios siguientes:

- (i) un parámetro definido;
- (ii) un algoritmo inequívoco;
- (iii) un ámbito de aplicabilidad definido;
- (iv) medidas adecuadas de bondad estadística, solidez y predictividad; y
- (v) una interpretación mecanística, si es posible.

Algunas propiedades y parámetros simples pueden predecirse de forma fiable utilizando modelos (Q)SAR siempre y cuando las sustancias caigan dentro del ámbito de aplicabilidad del modelo, mientras que para parámetros más complejos, los (Q)SAR pueden ofrecer únicamente indicaciones preliminares sobre el tipo de toxicidad que puede mostrar la sustancia.

Se necesita experiencia y una comprensión profunda de los análisis QSAR para verificar la fiabilidad y adecuación de las predicciones.

¿Cómo debe hacerse?

En general, debe utilizar los resultados de los análisis (Q)SAR como parte de un enfoque de ponderación de las pruebas (ver el capítulo 4.1 de esta guía) o de una estrategia integrada de ensayos.

La experiencia de la ECHA en el uso de adaptaciones para abordar los requisitos de información estándar revela que no existen soluciones simples mediante análisis (Q)SAR para parámetros de salud complejos, como la toxicidad por dosis repetidas y la toxicidad sobre el desarrollo y la reproducción en general.

Cuando utilice modelos (Q)SAR, debe ejecutar todos los modelos disponibles de (Q)SAR para el parámetro. Los modelos disponibles deben ser independientes (distintos en términos de formalismo de predicción y de los datos subyacentes).

Debe verificar que la sustancia (de destino) corresponde al ámbito de aplicabilidad del modelo. En la práctica consiste en comprobar los siguientes elementos:

- (i) ámbito del descriptor;
- (ii) ámbito estructural, ámbitos mecanísticos y metabólicos, si es posible.

Tener análogos estructurales próximos en el conjunto de entrenamiento del modelo aumenta la fiabilidad de la predicción, especialmente si los análogos se predicen correctamente, o dentro del margen de error aceptable. Los análogos pueden encontrarse en el conjunto de entrenamiento y/o ensayo del modelo, así como en las bases de datos disponibles (por ejemplo, en la base de datos QSAR Toolbox de la OCDE).

Por último, deberá presentar la documentación adecuada para apoyar su justificación:

- (i) formato de presentación de predicciones (Q)SAR (QPRF) para documentar la predicción; y
- (ii) formato de presentación de modelos (Q)SAR (QMRF) para documentar el modelo.

Mientras que el QMRF es una descripción general del modelo y lo proporciona normalmente el desarrollador, el QPRF es específico de la predicción y debe prepararse para cada predicción.

Puede obtener más información y orientación sobre el uso de los datos (Q)SAR en la [Guía práctica sobre cómo utilizar y comunicar los análisis \(Q\)SAR](#) y en el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6](#).

Conocimientos necesarios

Conocimientos científicos avanzados

Son necesarios conocimientos científicos avanzados para comprender los modelos informáticos (Q)SAR y el uso, justificación y documentación de los datos correspondientes, sujetos a normas muy específicas; también para la valoración de las condiciones de la sección 1.3 del anexo XI.

Consejos adicionales

- 1 Descartar las predicciones que cumplan únicamente algunas de las condiciones especificadas en la sección 1.3 del anexo XI de REACH, o explicar el motivo para presentar dichas predicciones. Cuanto más cercano al umbral reglamentario sea el resultado predicho, más precisa debe ser la predicción.
- 2 El QMRF, que describe la validez científica del modelo, puede adjuntarse en el registro de estudios de parámetros, mientras que el QPRF, que describe la predicción específica, debe adjuntarse siempre (o debe proporcionarse una información equivalente) en el campo rellenable <Justification for type of information> (<Justificación del tipo de información>) en IUCLID.
- 3 El uso de QSAR Toolbox de la OCDE no exime de la necesidad de preparar un QPRF para describir el razonamiento científico o de proporcionar pruebas de apoyo para la predicción.
- 4 Considerar las características químicas específicas de la sustancia para decidir si se encuentra dentro del ámbito de aplicabilidad del modelo o si puede ser difícil de predecir; por ejemplo, la información sobre la reactividad o sobre los mecanismos de acción específicos puede señalar estructuras en las que podría esperarse un exceso de toxicidad, y las predicciones podrían ser potencialmente menos precisas.

4.3 Métodos *in vitro*

¿Qué es?

Un ensayo *in vitro* (que en latín significa «en el vidrio») se realiza en un entorno controlado, como un tubo de ensayo o una placa de Petri, fuera de cualquier organismo vivo. Por el contrario, un ensayo *in vivo* (que en latín significa «en lo vivo») utiliza un organismo vivo, por ejemplo un animal vertebrado.

Los resultados obtenidos de la aplicación de métodos *in vitro* adecuados pueden indicar la presencia de una determinada propiedad peligrosa o pueden ser importantes para comprender el mecanismo de acción de la sustancia. En este contexto, «adecuado» significa diseñado con arreglo a criterios de desarrollo de ensayos internacionalmente aceptados (por ejemplo, los criterios de prevalidación del Centro Europeo de Validación de Métodos Alternativos [CEVMA]). La validación es el proceso por el cual se determina la fiabilidad y relevancia de un procedimiento para un fin concreto.

Como consecuencia de la promoción de métodos alternativos, varios métodos de ensayo *in vitro* se han sometido a validación internacional y se han aceptado para uso reglamentario.

Cuando se utilizan como adaptación, si los resultados de un ensayo *in vitro* indican la ausencia de una propiedad intrínseca, aún debe realizarse el ensayo estándar para confirmar la ausencia de la propiedad. Entre las excepciones se incluyen los ensayos *in vitro* utilizados como parte de un enfoque integrado, para los que pueden aceptarse resultados negativos. Por ejemplo, cuando los ensayos *in vitro* ya están aceptados como requisitos de información estándar (por ejemplo, para los parámetros corrosión/irritación cutánea y lesión ocular grave/irritación ocular) o son etapas esenciales en una estrategia de ensayos integrada estándar (p. ej. en el caso de la mutagenicidad).

En todos los casos, los datos generados utilizando ensayos *in vitro* han de obtenerse utilizando un método válido desde el punto de vista científico y han de ser adecuados para los fines de clasificación y etiquetado o evaluación de riesgos. Como sucede con cualquier otra forma de datos, debe proporcionar documentación suficiente para permitir una evaluación independiente de los resultados.

En la UE, el CEVMA es responsable de coordinar la validación científica de los nuevos métodos de ensayo alternativos. La evolución de nuevos métodos de ensayo tiene cinco pasos principales: el desarrollo del ensayo, la fase de prevalidación, la fase de validación, la evaluación independiente y, por último, el progreso hacia la aceptación reglamentaria.

El proceso de prevalidación es esencial para garantizar que cualquier método incluido en un estudio de validación formal cumple adecuadamente los criterios definidos para ser incluido en dicho estudio. En el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.4](#) se describen los principios y criterios de validación y prevalidación para determinar cómo deben llevarse a cabo los estudios de validación de métodos de ensayo nuevos o actualizados, adoptados del documento de orientación 34 de la OCDE. Puede encontrar más información detallada sobre el uso de dichos métodos *in vitro* en el documento de orientación y en <http://ecvam.jrc.it/>.

Categorías de métodos y datos in vitro

Hay tres categorías de métodos y datos *in vitro* que pueden utilizarse con el propósito de registrar sustancias según el reglamento REACH.

(i) Métodos *in vitro* validados

Los métodos *in vitro* validados, una vez acordados científicamente de acuerdo con principios de validación acordados internacionalmente, se enumeran normalmente en el reglamento de

métodos de ensayo o en las directrices de ensayo de la OCDE, y pueden sustituir total o parcialmente a un ensayo *in vivo* dependiendo del propósito para el que se haya validado o adoptado dicho método.

Algunos métodos de ensayo *in vitro* pueden formar parte de la información estándar requerida con diferentes intervalos de tonelaje (por ejemplo, ensayos *in vitro* de irritación cutánea y ocular y sensibilización cutánea, o ensayos *in vitro* para evaluar la mutagenicidad). Se trata de métodos validados que han demostrado ser adecuados e idóneos para facilitar información destinada a utilizarse con fines de clasificación y etiquetado o evaluación de riesgos.

(ii) Métodos *in vitro* prevalidados

Los ensayos *in vitro* que cumplen criterios de prevalidación aceptados internacionalmente también se consideran idóneos para utilizarse conforme a REACH cuando los resultados de dichos ensayos indican la existencia de una propiedad peligrosa. Sin embargo, si los resultados de métodos prevalidados no indicasen una propiedad peligrosa (resultados negativos), deberán ser confirmados con el ensayo relevante especificado en los anexos VII-X para el parámetro correspondiente (anexo XI, sección 1.4). De forma alternativa, los resultados pueden formar parte de un enfoque de ponderación de las pruebas.

Cuando se utilicen datos de métodos *in vitro* prevalidados, será necesario indicar en el expediente de registro los criterios del CEVMA para entrar en la fase de prevalidación incluyendo pruebas de la reproducibilidad del método, su relevancia mecanística y su capacidad predictiva.

(iii) Métodos *in vitro* no prevalidados

Además, los métodos prevalidados y otros datos *in vitro* (no prevalidados) pueden utilizarse en el contexto de recopilación de información para proporcionar datos adicionales para la evaluación e interpretación de datos *in vivo* o *in vitro* como parte del mecanismo de acción (por ejemplo, datos *in vitro* cinéticos, toxicogenómica o metabolómica), así como para facilitar la adaptación del régimen de ensayos estándar según lo especificado en el anexo XI (utilización de datos existentes, extrapolación y agrupación de sustancias químicas y ponderación de las pruebas).

En todos los casos, debe definir el propósito de utilizar dichos métodos con una justificación científica clara y bien documentada. Cuando proceda (por ejemplo, métodos prevalidados utilizados como pruebas complementarias), deberán indicarse los criterios de idoneidad.

¿Cuándo deben utilizarse?

De conformidad con el artículo 13, apartados 1) y 3), los ensayos *in vitro* son adecuados para generar información sobre las propiedades intrínsecas antes de considerar los ensayos *in vivo* con animales. Además, la sección 1.2 del anexo XI de REACH menciona que en un contexto de ponderación de las pruebas podrían considerarse «*los métodos de ensayo recientemente desarrollados que todavía no se han incluido entre los métodos de ensayo a que se refiere el artículo 13, apartado 3*» y que puedan estar todavía en la fase de prevalidación.

Se han establecido modificaciones a los anexos de REACH en favor de métodos de ensayo alternativos, incluidos métodos *in vitro*. Entran en vigor en dos etapas: primero para la irritación cutánea y ocular y toxicidad cutánea aguda, y luego para la sensibilización cutánea.

Los nuevos requisitos para corrosión/irritación cutánea, lesión ocular grave/irritación ocular y sensibilización cutánea, establecen por defecto los ensayos que no utilicen animales. Otra de las modificaciones ofrece posibilidades de adaptación adicionales para abordar la toxicidad cutánea aguda. En la mayoría de casos, la información necesaria para la clasificación o valoración del riesgo de una sustancia se obtendrá ahora únicamente a través de estudios *in vitro*.

Por tanto, los datos *in vitro* pueden utilizarse para la sustitución total o parcial de los requisitos de información que de otro modo deberían generarse con métodos *in vivo*. Sin embargo, los datos *in vitro*, incluidos los obtenidos por métodos que no se ajusten a criterios de validación internacionalmente acordados (adecuación e idoneidad) para un parámetro específico, se tendrán igualmente en cuenta y se presentarán en el expediente de registro como parte de la recopilación de toda la información disponible, y se utilizarán en un procedimiento de ponderación de las pruebas (anexo XI, sección 1.2) o para apoyar la agrupación de sustancias (anexo XI, sección 1.5).

¿Cómo deben utilizarse?

Evaluación y comunicación de la adecuación y la idoneidad

Antes de presentar un método de ensayo *in vitro* validado en su expediente de registro, debe valorar los criterios de calidad para el parámetro correspondiente, y comunicarlos en el registro de estudios de parámetros (ESR) pertinente de IUCLID. Si el método está incluido en el reglamento de métodos de ensayo de la UE o en las directrices de ensayo de la OCDE, su adecuación para un determinado parámetro ya ha sido evaluada en el ámbito internacional y el método podrá utilizarse total o parcialmente en sustitución de los ensayos con animales.

Debe tener en cuenta todas las limitaciones descritas en el protocolo del método de ensayo o en los documentos de orientación técnica. Por ejemplo, algunos métodos *in vitro* son adecuados únicamente para la predicción de resultados positivos (indicación de una propiedad peligrosa) pero no para resultados negativos.

También debe comprobar que la sustancia sea idónea para su ensayo utilizando el modelo *in vitro* elegido, dado que puede haber limitaciones en el ámbito de aplicabilidad del ensayo.

Si desea utilizar métodos *in vitro* prevalidados para satisfacer los requisitos de información de REACH, deberá satisfacer las condiciones especificadas en la sección 1.4 del anexo XI, y valorar la idoneidad del método frente a los criterios del CEVMA antes de comunicar los resultados en el expediente de IUCLID. Si desea utilizar otros métodos *in vitro* como parte de un enfoque de ponderación de las pruebas, debe valorar primero la calidad del método y los estándares de calidad (reproducibilidad de los resultados del ensayo) antes de incluir sus consideraciones en el expediente de IUCLID como parte del ESR.

Uso para los fines de clasificación y etiquetado o de evaluación del riesgo

A efectos de clasificación y etiquetado o evaluación de riesgos sólo podrán utilizarse métodos *in vitro* validados y prevalidados en condiciones concretas. Si se utiliza un método *in vitro* validado incluido en los anexos VII-X o un método de ensayo prevalidado que indique las propiedades peligrosas de una sustancia, los resultados podrán considerarse adecuados para la clasificación y etiquetado o la evaluación de riesgos. Otros datos *in vitro* solo podrán utilizarse como parte del procedimiento de ponderación de las pruebas para facilitar la toma de decisiones.

En lo referente a la lesión ocular grave/irritación ocular (anexo VII, sección 8.2), se debe recopilar o generar información para la clasificación y la evaluación del riesgo de una sustancia a través de estudios *in vitro*. En algunos casos, pueden utilizarse combinaciones de estudios *in vitro* y esto será suficiente. En otros casos en los que no puedan obtenerse conclusiones sobre la clasificación y etiquetado, podrán seguir requiriéndose estudios *in vivo* para satisfacer los requisitos de información de conformidad con el anexo VIII, sección 8.2, columna 2. El mismo principio se aplica a la propiedad «corrosión/irritación cutánea».

En cuanto a la sensibilización cutánea (anexo VII, sección 8.3) y debido a los cambios en los anexos de REACH, si no pueden obtenerse conclusiones de estos ensayos o si los métodos de ensayo *in vitro/in chemico* disponibles no son aplicables para la sustancia (ver el escenario 2), puede obtener el permiso para llevar a cabo el ensayo *in vivo* (anexo VII, sección 8.3.2).

Recomendaciones

- 1 Los datos generados con métodos de ensayo *in vitro* (validados y prevalidados) pueden utilizarse conforme a REACH, siempre que la información relativa al parámetro de peligro sea suficiente a efectos de clasificación y etiquetado o de la evaluación de riesgos.
- 2 Las tecnologías *in vitro* avanzadas pueden proporcionar información valiosa sobre el mecanismo de acción de la sustancia y ayudar a justificar la extrapolación y las categorías.
- 3 Los datos *in vitro* producidos a partir de métodos no prevalidados únicamente pueden utilizarse como información de apoyo (por ejemplo, como parte de una justificación de ponderación de las pruebas).
- 4 Comunicar siempre los resultados de forma clara y detallada, incluyendo las condiciones de ensayo y la interpretación de la utilidad de los resultados en el expediente de registro. Esto es necesario si el estudio se utiliza como un estudio clave o como parte de la ponderación de las pruebas.
- 5 Comunicar siempre de forma clara las limitaciones del método; por ejemplo, los métodos de ensayo *in vitro* pueden no reproducir todos los procesos metabólicos que ocurren *in vivo* y que pueden ser relevantes para la toxicidad química.
- 6 En todos los casos deben cumplirse las condiciones establecidas en el Reglamento REACH, anexo XI, sección 1.4.

Conocimientos necesarios

Conocimientos administrativos	Si los resultados disponibles de un ensayo, que incluye las puntuaciones de Klimisch correspondientes, pueden introducirse directamente en el expediente de registro.
Conocimientos científicos	Si los resultados disponibles requieren que se establezca la puntuación de Klimisch o una interpretación, para obtener un valor relevante para una evaluación posterior.
Conocimientos científicos avanzados	Si pueden utilizarse múltiples fuentes de prueba, procedentes o no de datos experimentales, como alternativas a los ensayos estándar; creando la ponderación de las pruebas y garantizando una documentación apropiada y fiable; evaluando las condiciones de la sección 1.4 del anexo XI.

Consejos adicionales

*Cómo comunicar métodos *in vitro* en IUCLID dependiendo de su estado de validación⁸*

Cuando utilice resultados de un método validado *in vitro* en su expediente de registro para satisfacer los requisitos de REACH, deberá proporcionar el resumen amplio del estudio o el resumen del estudio en el expediente de registro IUCLID. Debe aportar una descripción suficiente de las condiciones, los resultados y la interpretación del ensayo para los propósitos de la toma de decisiones referente a la clasificación y etiquetado o a la evaluación del riesgo.

Si presenta los resultados de un método *in vitro* prevalidado como un estudio clave con el fin

⁸ Guía práctica [Cómo comunicar resúmenes amplios de los estudios \(RSS\)](#), manual [Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP](#) y sistema de ayuda de IUCLID, al que se accede pulsando F1 dentro de la aplicación [IUCLID](#).

de satisfacer los requisitos de datos de un determinado parámetro, deberá quedar clara la relevancia del método. Además de los requisitos sobre el resumen amplio del estudio (RSS), debe incluir en el expediente de registro documentación que demuestre que el método satisface los criterios de valoración de idoneidad (de conformidad con los criterios del CEVMA), para valorar la idoneidad del método y su potencial aceptación para la clasificación y etiquetado o la evaluación de riesgos.

Es importante recordar que si los resultados de dichos métodos no indican determinadas propiedades peligrosas para el parámetro específico abordado, deberá llevar a cabo el ensayo requerido para confirmar los resultados negativos, a menos que el ensayo pueda omitirse de conformidad con otras reglas específicas y generales para la adaptación del requisito de información estándar.

Si presenta los resultados de un método prevalidado o no prevalidado *in vitro* como estudios de apoyo, como parte de un enfoque de ponderación de las pruebas o como estudios descartados, debe indicarlo claramente en el expediente de registro, aportando además una justificación adecuada y bien documentada, utilizando los campos IUCLID correspondientes en el ESR.

Si se utiliza información *in vitro* dentro del contexto de la ponderación de pruebas deberán proporcionarse detalles sobre el método en el formato IUCLID para los resúmenes amplios de estudio (RSS). También deberá documentar con detalle la relevancia de las conclusiones de los estudios en relación con las conclusiones extraídas del conjunto de datos general. Además, si algunos estudios son deficientes pero indican resultados críticos, también debe preparar resúmenes amplios de estudio (RSS) señalando los puntos débiles de los estudios.

Estos estudios pueden marcarse como «disregarded due to major methodological deficiencies» (descartados debido a deficiencias metodológicas importantes) en el campo <Adequacy of study> (<Adecuación del estudio>) en IUCLID.

Cómo comunicar en IUCLID el uso de datos in vitro para satisfacer un requisito de información estándar

Cuando comunique cualquier resultado en el expediente de registro de IUCLID debe proporcionar una justificación para la adaptación del régimen de ensayos estándar.

Escenario 1: Dispone de información *in vitro* cuando los resultados *in vitro* se han convertido en el requisito estándar

En lo referente a la sensibilización cutánea, se espera que los métodos in chemico/in vitro se conviertan en el requisito de información estándar a finales de 2016 (anexo VII, sección 8.3.1), de modo que entonces será posible determinar el potencial de sensibilización cutánea de una sustancia dentro de una estrategia de ensayos utilizando una batería de métodos in chemico/in vitro.

Debe proporcionar información que aborde tres acontecimientos clave de sensibilización cutánea, a menos que la información de menos de tres ensayos permita ya la correcta clasificación de la sustancia, es decir, determinar si la sustancia provoca o no sensibilidad en la piel. Si la sustancia es un sensibilizante cutáneo deberá valorarse el potencial de sensibilización de la piel y diferenciar entre las subcategorías 1A y 1B.

En el expediente de registro deberá comunicar los resultados *in chemico/in vitro* como una ponderación de las pruebas, con la justificación adecuada.

Debe crear un ESR separado para cada uno de los métodos *in chemico/in vitro* llevados a cabo para obtener la conclusión final en cuanto a clasificación de la sustancia: deberá crear entre uno y tres registros ESR, en función de si ha sido posible clasificar la sustancia después del

primer ensayo, el segundo o el tercero.

Posteriormente, para cada prueba disponible, deberá rellenar en cada ESR el campo <Adequacy of study> (<Adecuación del estudio>) seleccionado en la lista desplegable: «weight of evidence» (ponderación de las pruebas) o «supporting study» (estudio de apoyo) (ver el capítulo 4.1). Es importante recordar que presentar únicamente estudios de apoyo para un parámetro no es suficiente.

Para más información, consulte el capítulo 9.7.2 del manual [Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP](#).

Comprobación de la integridad técnica (TCC)

Todos los estudios marcados como «Key study» (Estudio clave) y «Weight of evidence» (Ponderación de las pruebas) están sujetos a la [comprobación de integridad](#), que es el paso necesario para presentar con éxito el expediente de registro.

Escenario 2: Dispone de información *in vivo* cuando los resultados *in vitro* se han convertido en el requisito estándar

Debido a los cambios en los anexos de REACH, algunos ensayos *in vivo* ya no constituyen el requisito de información por defecto para algunos parámetros (por ejemplo, para la irritación ocular o para la irritación cutánea).

Si únicamente hubiera disponibles ensayos *in vivo* (por ejemplo, debido a que la sustancia queda fuera del ámbito de aplicabilidad del ensayo *in vitro*), puede presentar el estudio *in vivo*, al tiempo que debe facilitar una declaración de exención para el requisito *in vitro* (es decir, una justificación de adaptación). Existe una frase estándar de exención disponible en IUCLID.

En el primer ESR (*in vitro*) debe indicar que se omiten los ensayos *in vitro*, de conformidad con la regla (específica o general) que desea aplicar, eligiendo la entrada correcta en el campo de selección <Justification for data waiving> (<Justificación para la exención de datos>), dado que ya dispone de información *in vivo*.

Datos administrativos	
Parámetro	Irritación cutánea: <i>in vitro/ex vivo</i>
Exención de datos	Estudio no necesario científicamente/otras informaciones disponibles
Justificación para la exención de datos	Seleccione la justificación correcta: No es necesario realizar un estudio de irritación cutánea <i>in vitro</i> porque se dispone de datos adecuados procedentes de un estudio de irritación cutánea <i>in vivo</i>
Referencia cruzada	<Vínculo a la sección 7.3.1, registro de estudios de parámetros (estudio clave o registros de ponderación de las pruebas) relativo a la irritación cutánea: <i>in vivo</i> .>

Nota: También puede justificar que los métodos *in vitro* no son adecuados para la sustancia, si fuera el caso.

En el segundo ESR (*in vivo*), se presenta toda la información del informe amplio del estudio, rellenando todos los campos pertinentes.

En lo referente a la irritación ocular y cutánea (anexo VII, secciones 8.1 y 8.2), si no es posible extraer conclusiones sobre clasificación y etiquetado, puede que sigan siendo necesarios

estudios *in vivo*. Debe presentar el ESR para un estudio *in vivo*, al tiempo que presenta también los resultados de los estudios *in vitro* (con la justificación <cannot be used for classification> [<no puede utilizarse para clasificación>]).

4.4 Extrapolación y categorías

¿Qué es?

La extrapolación en REACH es una técnica para predecir información sobre un parámetro para una sustancia (sustancia de destino), utilizando datos del mismo parámetro procedentes de otra(s) sustancia(s) (sustancias de origen). Para cubrir la complejidad de cada parámetro, debe quedar claro cómo aborda la extrapolación el parámetro o propiedad considerados.

Las sustancias que probablemente tengan propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas similares o sigan un patrón regular como resultado de una similitud estructural pueden considerarse un grupo o «categoría» de sustancias. El término «enfoque por análogos» se utiliza cuando se emplea la extrapolación entre un número pequeño de sustancias estructuralmente similares. Dado que el número de sustancias es pequeño, las tendencias pueden no ser aparentes. Como resultado de la similitud estructural, se utiliza una propiedad toxicológica dada de una sustancia (sustancia de origen) para predecir la misma propiedad para otra sustancia (sustancia de destino) con el fin de satisfacer un requisito de información de REACH.

Por tanto, normalmente es importante tener al menos un estudio aceptable de buena calidad para el parámetro o propiedad considerados. Si se dispone de varios análogos con datos adecuados, puede utilizarse un enfoque del caso menos favorable con fines predictivos. En tal caso, se repite la valoración de la extrapolación para cada par de sustancias origen y destino de forma que se justifique el caso menos favorable.

El «enfoque por categoría» se utiliza cuando se emplea la extrapolación entre varias sustancias que se agrupan conjuntamente basándose en una similitud estructural definida y en diferencias aceptables entre las sustancias. Debido a la similitud estructural, los resultados serán similares o seguirán un patrón regular. Es necesario explicitar el fundamento de la predicción para la sustancia a partir del grupo (por ejemplo «caso menos favorable» o análisis de tendencia).

Observe que, según REACH, la similitud estructural sola no se considera suficiente para justificar la posibilidad de predecir propiedades de la sustancia de destino mediante extrapolación. También deben explicarse las diferencias estructurales, es decir, por qué se considera que las diferencias estructurales, o las variaciones dentro del grupo, no afectan a la propiedad sujeta a predicción.

El uso del [Marco de Valoración de Extrapolación](#) (RAAF) puede ayudar a valorar y, si es necesario, mejorar la extrapolación. La ECHA ha elaborado el RAAF basándose en los tipos de extrapolación encontrados con mayor frecuencia. Se formulan como escenarios. Cada escenario se caracteriza por una serie de consideraciones científicas, que son cruciales para valorar la extrapolación. Se denominan elementos de valoración, que incluyen un orden lógico de preguntas y posibles resultados (denominados opciones de valoración) y ejemplos.

Responder a estas preguntas ayuda a determinar el nivel de confianza, así como la aceptabilidad general de la extrapolación. El RAAF ha sido elaborado para las sustancias monoconstituyentes y la toxicología relacionada con la salud humana. Sin embargo, los principios que contiene pueden ser también aplicables por analogía a los parámetros medioambientales y a las sustancias multiconstituyente y UVCB.

Similitud de las sustancias

Deberá establecer el criterio para agrupar las sustancias químicas (en términos de similitud) utilizando las reglas especificadas en el anexo XI, sección 1.5, y desarrolladas adicionalmente en el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6: Modelos \(Q\)SAR y agrupación de sustancias químicas](#).

La definición del enfoque por categoría no excluye el enfoque por análogos, puesto que en su

forma más simple incluye una sustancia de origen y una sustancia de destino. No obstante, la justificación por categoría se considera más fuerte cuando se reúnen más análogos, y cuando hay suficientes datos puente entre sus miembros que indiquen que son lo suficientemente similares, o que muestran un patrón sistemático de (no) toxicidad.

Estas similitudes pueden deberse a varios factores:

- (i) grupo funcional común;
- (ii) precursores o productos de degradación comunes;
- (iii) patrón constante del cambio de potencia; y
- (iv) constituyentes o clase química comunes.

Estas reglas de «similitud» pueden utilizarse de forma individual. Sin embargo, si la categoría (y similitud) están justificadas basándose en más de un criterio (por ejemplo, la longitud de cadena como única diferencia «permitida» y una ruta metabólica común), se atribuiría mayor confianza a la categoría.

La hipótesis deberá tener en cuenta tanto las vías de exposición como la duración de los efectos.

¿Cuándo debe utilizarse?

Cuando identifique una laguna en materia de información en su conjunto de datos y existan ensayos sobre sustancias análogas, deberá considerar si puede utilizar la extrapolación para predecir las propiedades intrínsecas de su sustancia registrada basándose en las reglas de «similitud». Las sustancias análogas también pueden identificarse a partir de valoraciones internacionales (por ejemplo, las categorías definidas en el programa HPV de la OCDE) o mediante el uso de herramientas expertas tales como la caja de herramientas [QSAR Toolbox de la OCDE](#).

Si parece que un posible enfoque de agrupación y extrapolación necesita ser confirmado o reforzado, puede considerar la posibilidad de realizar o proponer determinados ensayos para apoyar la categoría en cuestión.

¿Cómo debe utilizarse?

Para desarrollar un enfoque de agrupación y extrapolación, debe seguir los pasos descritos en el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6: Modelos \(Q\)SAR y agrupación de sustancias químicas](#). Además, puede consultar la [Guía sobre la agrupación de sustancias de la OCDE](#).

¿Cómo caracterizar la agrupación y extrapolación de sustancias?

Debe valorar la similitud estructural de las sustancias de origen y destino y el impacto de las diferencias estructurales entre las sustancias sobre los parámetros considerados.

La información toxicocinética sobre las sustancias consideradas, incluida la información sobre el destino metabólico, puede reforzar considerablemente la solidez de una hipótesis de extrapolación. Un perfecto conocimiento del perfil fisicoquímico de las sustancias de origen y destino ayudará a crear el caso de extrapolación.

Una definición de agrupación/categoría debe documentar las similitudes químicas y las tendencias en las propiedades y/o actividades que relacionan a los miembros de la categoría entre sí. Debe conocer los límites (es decir, el ámbito de aplicabilidad) y la relación estructural entre los miembros de la categoría y definir unos criterios claros de pertenencia a la misma. Debe describir todas las sustancias de origen y destino, lo más exhaustivamente posible, incluidos identificadores, perfiles de purezas/impurezas y su impacto sobre los parámetros considerados.

La justificación que proporcione deberá explicar de forma científica por qué es posible la extrapolación. Si la extrapolación no contiene información suficiente, fiable y relevante sobre las sustancias de origen y destino para demostrar la hipótesis en la que se basa, podrá ser necesario llevar a cabo o proponer ensayos adicionales para reforzar la justificación para dicha extrapolación. La justificación deberá abordar también las diferencias estructurales entre las sustancias para demostrar que las diferencias permitidas no alteran de forma significativa la toxicidad predicha.

Por último, debe construir una matriz con los datos disponibles organizados en un orden adecuado, que refleje las tendencias o progresión observadas dentro del grupo. La matriz debe indicar si hay datos disponibles y si hay resultados fiables de estudios clave.

Consulte las páginas web de la ECHA sobre [Agrupación de sustancias y extrapolación](#), presentación del RAAF, un ejemplo y documentos relacionados. Considere utilizar el documento del RAAF para valorar su extrapolación.

La caja de herramientas [QSAR Toolbox de la OCDE](#) puede emplearse para evaluar la coherencia de la categoría usando una serie de perfiladores (conocimientos codificados informáticamente, por lo general en forma de árbol de decisiones). Los perfiladores pueden ser:

- categorización predefinida de sustancias: por ejemplo, según se definen en la EPA de EE. UU., o en los documentos de categorías de la OCDE);
- perfiladores empíricos (estructurales) tales como grupos funcionales orgánicos;
- similitud estructural, específica del parámetro (por ejemplo, para irritación/corrosión cutánea y ocular, para mutagenicidad *in vitro*, etc.); y
- perfiladores mecanísticos (por ejemplo, unión de proteínas de unión al ADN) y toxicológicos.

¿Es adecuada la predicción por extrapolación para los fines de clasificación y etiquetado o evaluación de riesgos?

Una predicción por extrapolación debe ser apropiada para los fines de clasificación y etiquetado o evaluación de riesgos. Por ejemplo, no debe ser proclive al sesgo en la selección de las sustancias de origen o de los estudios de origen de modo que, por ejemplo, se subestime el peligro. La adecuación de la predicción para el propósito de clasificación y etiquetado o de la evaluación de riesgos según REACH puede diferir de la requerida en otros contextos, por ejemplo para fines de desarrollo de productos o de clasificación de peligros. En tal caso podría ser necesaria información adicional para confirmar que la predicción generada es adecuada en un contexto normativo. También debe estar claro el modo en que la predicción aborda cada parámetro considerado debido a las distintas complejidades (por ejemplo, parámetros clave o destinos biológicos) de cada parámetro. También debe considerarse si la predicción es adecuada para permitir llegar a una conclusión de acuerdo con los criterios utilizados para los fines de clasificación, por ejemplo, ¿aborda la predicción los tipos de efectos y la relación dosis-respuesta? Además, también pueden ser relevantes otras propiedades peligrosas de la sustancia no cubiertas o solo parcialmente cubiertas por los requisitos de información estándar (p. ej. inmunotoxicidad), para comprender los peligros y riesgos que la sustancia puede presentar.

¿Cuándo está debidamente documentado un enfoque de agrupación y extrapolación?

Es esencial que la justificación de la extrapolación se presente con claridad. Una extrapolación debe incluir una identificación satisfactoria de todas las sustancias de origen y destino, incluidos sus constituyentes y los perfiles de purezas/impurezas. La documentación debe incluir además una descripción pormenorizada de las hipótesis para la agrupación y la

extrapolación, incluidas las consideraciones toxicocinéticas cuando se apliquen a parámetros toxicológicos. La justificación de la extrapolación debe incluir una comparación de los datos experimentales para las sustancias de origen y destino y una matriz de datos clara que destaque cualquier tendencia que revelen los datos. Es importante documentar bien la extrapolación para permitir una evaluación adecuada por parte de un asesor.

Además de una buena documentación, la solidez de una categoría o extrapolación a partir de un análogo dependerá de la validez de la hipótesis de la extrapolación y de sus bases científicas, así como de la evidencia presentada.

La orientación sobre la documentación se describe en el [Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6](#): Modelos (Q)SAR y agrupación de sustancias químicas.

Caracterización de la sustancia

Es crucial que las estructuras químicas y los perfiles de pureza de todas las sustancias utilizadas en la extrapolación estén bien definidos, dado que las diferencias en las impurezas o en la estereoquímica pueden afectar a la actividad y a las propiedades químicas. La descripción detallada de la composición de las sustancias de origen y destino permite un mejor uso de los datos disponibles. Se recomienda observar el [Documento de orientación para la identificación y denominación de las sustancias en REACH y CLP](#) para todas las sustancias utilizadas en la extrapolación. Las sustancias UVCB también deben caracterizarse claramente.

*¿Cómo pueden utilizarse los datos *in vitro* en la extrapolación y la creación de categorías?*

Los datos generados con ensayos *in vitro* pueden utilizarse como material de enlace entre las sustancias de origen y las sustancias de destino, si procede. Los datos *in vitro* o *ex vivo* pueden aclarar consideraciones mecanísticas (similitud toxicodinámica) y mejorar la solidez de la hipótesis de extrapolación, en el contexto de los productos metabólicos comunes procedentes de sustancias similares, o ADME en general (similitud toxicocinética).

Los datos *in vitro* también pueden utilizarse para demostrar el valor biológico de la «terminología mecanística» utilizada en los modelos (Q)SAR, por ejemplo para ayudar a definir el ámbito de aplicabilidad de un modelo (Q)SAR.

Conocimientos necesarios

Conocimientos científicos avanzados

Si pueden utilizarse datos experimentales de una o más sustancias análogas (extrapolación/agrupación) como alternativas a los ensayos estándar; creando el enfoque de extrapolación/categoría y garantizando una documentación apropiada y fiable; evaluando las condiciones de la sección 1.5 del anexo XI.

El uso, la justificación y la documentación de dichos datos están sujetos a normas muy específicas.

Consejos adicionales

1 Debe probar todas las reivindicaciones con datos de apoyo. El expediente de registro debe incluir siempre pruebas reales, como resúmenes amplios de estudio (RSS), presentadas individualmente en un registro de estudios de parámetros. Por tanto, la ECHA no aceptará una simple referencia a otras evaluaciones (por ejemplo, evaluaciones disponibles en otros expedientes de registro u otras páginas web, o llevadas a cabo bajo otros marcos legislativos).

Pueden adjuntarse al expediente informes u otra información de apoyo.

- 2 Una justificación de extrapolación aceptable suele estar basada en múltiples líneas de pruebas. También deberán tenerse en cuenta las distintas vías de exposición y formas de la sustancia. El hecho de tener en cuenta la información sobre los estudios toxicocinéticos puede mejorar la fiabilidad de la hipótesis de extrapolación.
- 3 La documentación debe describir cuáles son los efectos peligrosos abordados por la extrapolación, así como la sustancia química de origen utilizada para dicho proceso. También es importante que la puntuación de la fiabilidad refleje los *supuestos* de semejanza. Así, una puntuación Klimisch de 1 (fiable sin restricciones) normalmente no debería utilizarse para obtener resultados de extrapolación.
- 4 Se recomienda comparar los datos experimentales de los parámetros de peligro entre todos los miembros de la categoría (presentados en una matriz de datos tabular) destacando, si es posible, las tendencias observadas en la categoría.
- 5 En IUCLID, debe especificar en cada registro de estudios de parámetros (ESR), si la identidad de la sustancia del ensayo difiere de la definida en la sección 1 del expediente (es decir, la sustancia registrada). Además, el manual [Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP](#) ofrece instrucciones sobre cómo comunicar las extrapolaciones en IUCLID.
- 6 La extrapolación a información todavía no generada (por ejemplo, tras la presentación de una propuesta de ensayo) sobre una sustancia análoga no constituye una adaptación válida. En este caso, debe indicar que está previsto un estudio experimental y referenciar la sustancia análoga para la cual se propone el ensayo.
- 7 Cuando una sustancia haya sido aceptada como miembro de una categoría con arreglo a otros programas de regulación (por ejemplo, las categorías HPV de la OCDE), debe mencionar dichas categorías en el expediente. No obstante, debe incluir toda la información disponible (incluida la información disponible tras la evaluación en el otro programa de regulación) y volver a valorar la validez de la categoría con arreglo a los requisitos de información de REACH.

Enlaces útiles

Sistema de seguimiento para la revisión de métodos alternativos ([TSAR](#)) del Centro Común de Investigación de la Comisión Europea:

TSAR es una herramienta que ofrece una perspectiva transparente de la situación de los métodos alternativos a lo largo de su evolución, desde que son meramente protocolos científicos presentados para la prevalidación hasta que se utilizan activamente en un contexto reglamentario.

Centro Europeo de Validación de Métodos Alternativos ([CEVMA](#))

[OCDE](#): Organización que proporciona directrices de ensayo para evaluar sustancias químicas

[Reglamento CE sobre métodos de ensayo](#) (Reglamento (CE) n.º 440/2008 de la Comisión)

Referencias adicionales del sitio web de la ECHA

[Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP](#)

[Guía práctica sobre cómo utilizar y comunicar los análisis \(Q\)SAR](#)

[Guía práctica para directivos de pymes y coordinadores de REACH](#)

[Documento de orientación sobre el registro](#)

[Documento de orientación sobre la puesta en común de datos](#)

[Agrupación de sustancias y extrapolación](#), incluyendo el RAAF

[Seminarios web de la ECHA](#) sobre cómo utilizar datos *in vitro*, extrapolación, etc. (2012, 2013, 2014, 2016)

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