

PARTE 3

PELIGROS PARA LA SALUD Y EL MEDIO AMBIENTE

CAPÍTULO 3.1

TOXICIDAD AGUDA

3.1.1 Definición

La toxicidad aguda de una sustancia química se refiere a los efectos adversos que se manifiestan tras la administración por vía oral o cutánea de una sola dosis de dicha sustancia, de dosis múltiples administradas a lo largo de 24 horas, o como consecuencia de una exposición por inhalación de 4 horas.

3.1.2 Criterios de clasificación de las sustancias

3.1.2.1 Los productos químicos pueden ser clasificados en una de las cinco categorías de toxicidad basadas en la toxicidad aguda por vía oral, cutánea o por inhalación, con arreglo a los criterios numéricos expresados en valores aproximados de la DL_{50} (oral, cutánea) o CL_{50} (inhalación), tal como se indica en la tabla siguiente, a la que acompañan unas notas explicativas.

Tabla 3.1.1: Categorías de peligro de toxicidad aguda y valores (aproximados) de DL_{50}/CL_{50} que definen las categorías respectivas

Vía de exposición	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 5
Oral (mg/kg de peso corporal)	5	50	300	2000	5000
Cutánea (mg/kg de peso corporal)	50	200	1000	2000	<i>Véanse criterios detallados en nota e)</i>
Gases (ppm V) <i>véase nota a)</i>	100	500	2500	5000	
Vapores (mg/l) <i>véanse notas a), b), y c)</i>	0,5	2,0	10,0	20,0	
Polvos y nieblas (mg/l) <i>véanse notas a) y b)</i>	0,05	0,5	1,0	5,0	

NOTA: La concentración de los gases se expresa en partes por millón de volumen (ppmV).

Notas a la tabla 3.1.1:

- a) *Los valores de corte/límites de concentración para la toxicidad por inhalación que figuran en la tabla se basan en una exposición de 4 horas. Para convertir los datos de modo que respondan a una exposición de 1 hora, hay que dividirlos por 2 para gases y vapores y por 4 para polvos y nieblas;*
- b) *Algunas reglamentaciones utilizan la concentración de vapor saturado como un elemento adicional para protecciones específicas de salud y seguridad (por ejemplo, las Recomendaciones de las Naciones Unidas relativas al transporte de mercancías peligrosas, Reglamentación Modelo);*
- c) *En algunos productos químicos, la atmósfera del ensayo no será sólo un vapor sino que consistirá en una mezcla de fases líquidas y gaseosas. En otros productos químicos, esa atmósfera podrá consistir en un vapor próximo al estado gaseoso. En estos últimos casos, la clasificación (en ppmV) será la siguiente: Categoría 1 (100 ppmV), Categoría 2 (500 ppmV), Categoría 3 (2500 ppmV), Categoría 4 (5000 ppmV). En el ámbito del Programa de la OCDE sobre las directrices de ensayo deberían definirse mejor los términos “polvos”, “nieblas” y “vapores” en relación con los ensayos de toxicidad por inhalación;*
- d) *Los valores para polvos y nieblas deberían revisarse para adaptarse a futuros cambios de las directrices de la OCDE con respecto a las limitaciones técnicas en la generación, mantenimiento y medición de las concentraciones de polvos y nieblas en forma respirable;*
- e) *Los criterios de la Categoría 5 se proponen identificar las sustancias que presenten un peligro relativamente bajo de toxicidad aguda, pero que en determinadas circunstancias puedan suponer un peligro para poblaciones vulnerables. La DL₅₀ de esas sustancias se sitúa en el rango de 2000-5000 mg/kg de peso corporal y en dosis equivalentes para la inhalación. Los criterios específicos de la Categoría 5 son:*
 - i) *La sustancia se clasifica en esta categoría si ya se dispone de información fidedigna que indique que la DL₅₀ (CL₅₀) corresponde al rango de valores de la Categoría 5 o cuando otros estudios con animales o sobre los efectos tóxicos agudos en seres humanos constituyen un motivo de preocupación para la salud humana;*
 - ii) *La sustancia se clasificará en esta categoría, mediante extrapolación, estimación o medición de datos, cuando no esté justificada su asignación a una categoría de mayor peligro; y:*
 - *se disponga de información fidedigna sobre la existencia de efectos tóxicos significativos en los seres humanos; o*
 - *se observe mortalidad en los ensayos sobre exposición por vía oral o cutánea o por inhalación, con valores hasta de la Categoría 4; o*
 - *cuando la opinión de los expertos confirme la aparición de síntomas clínicos de toxicidad significativos (excepto diarrea, piloerección o aspecto descuidado) en ensayos realizados con valores hasta de la Categoría 4; o*
 - *cuando tal opinión confirme la existencia de información fidedigna sobre efectos agudos potencialmente significativos procedentes de otros estudios con animales.*

Habida cuenta de la necesidad de proteger a los animales, se desaconsejan los ensayos con éstos en la Categoría 5, que sólo deberían contemplarse cuando sea muy probable que los resultados de esos ensayos guarden relación directa con la protección de la salud humana.

3.1.2.2 El sistema de clasificación armonizado de *toxicidad aguda* se ha desarrollado de modo que responda a las necesidades de los sistemas existentes. Un principio básico establecido por el Grupo de Coordinación del programa IOMC para la armonización de los sistemas de clasificación de las sustancias químicas (GC/ASCQ) es que la armonización significa establecer una base común y coherente de clasificación y comunicación de peligros químicos de los que puedan seleccionarse los elementos apropiados de interés para medios de transporte, consumidores, trabajadores y protección del medioambiente. Con tal fin, en el esquema de la toxicidad aguda figuran cinco categorías.

3.1.2.3 La especie animal preferida para evaluar la toxicidad aguda por ingestión e inhalación es la rata, mientras que para la toxicidad aguda por vía cutánea se recurre a la rata o el conejo. Los datos ya obtenidos en ensayos destinados a clasificar los productos químicos en los sistemas existentes deberían aceptarse al reclasificar esos productos en el sistema armonizado. Cuando se disponga de datos experimentales sobre toxicidad aguda en varias especies animales, debería recurrirse a la opinión de los científicos para seleccionar el valor más apropiado de DL_{50} entre los ensayos válidos y correctamente realizados.

3.1.2.4 La Categoría 1, la de mayor toxicidad, tiene valores de corte/límites de concentración (véase la tabla 3.1.1) usados actualmente, sobre todo en el sector del transporte, para clasificar los grupos de embalaje/envase.

3.1.2.5 La Categoría 5 se refiere a los productos químicos que presentan una toxicidad aguda relativamente baja pero que, en ciertas circunstancias, pueden suponer un peligro para poblaciones vulnerables. Los criterios para identificar las sustancias de esta categoría figuran en la nota e) de la tabla. Se estima que tales sustancias tendrán un valor de DL_{50} para la exposición por vía oral o cutánea en el rango de 2000-5000 mg/kg de peso corporal y dosis equivalentes para la exposición por inhalación¹. Habida cuenta de las razones para proteger a los animales, se desaconsejan los ensayos con éstos en la Categoría 5 y sólo deberían contemplarse cuando sea muy probable que los resultados de esos ensayos guarden relación directa con la protección de la salud humana.

3.1.2.6 ***Consideraciones específicas para la toxicidad por inhalación***

3.1.2.6.1 Los valores sobre *toxicidad por inhalación* se basan en ensayos de 4 horas con animales de experimentación. Cuando se utilicen valores experimentales con exposiciones de 1 hora, se podrán convertir en su equivalente de 4 horas dividiendo el valor de 1 hora por 2, para gases y vapores, y por 4 para polvos y nieblas.

3.1.2.6.2 Las unidades de toxicidad por inhalación dependerán del tipo de material inhalado. Los valores para polvos y nieblas se expresan en mg/l. Los de los gases se expresan en ppmV. Dada la dificultad de hacer ensayos con vapores, de los que algunos consisten en mezclas de fases líquidas y gaseosas, la unidad utilizada es el mg/l. No obstante, para esos vapores cercanos a la fase gaseosa, la clasificación debería basarse en ppmV. Cuando los métodos de ensayo se actualicen, el programa de la OCDE y otros que fijan directrices para los ensayos tendrán que definir con mayor claridad los vapores en relación con las nieblas.

3.1.2.6.3 Los valores de toxicidad por inhalación de vapores sirven para clasificar la toxicidad aguda en todos los sectores. También se reconoce que la concentración de vapor saturado de una sustancia química se usa en el sector del transporte como un elemento adicional para clasificar esas sustancias en grupos de embalaje/envasado.

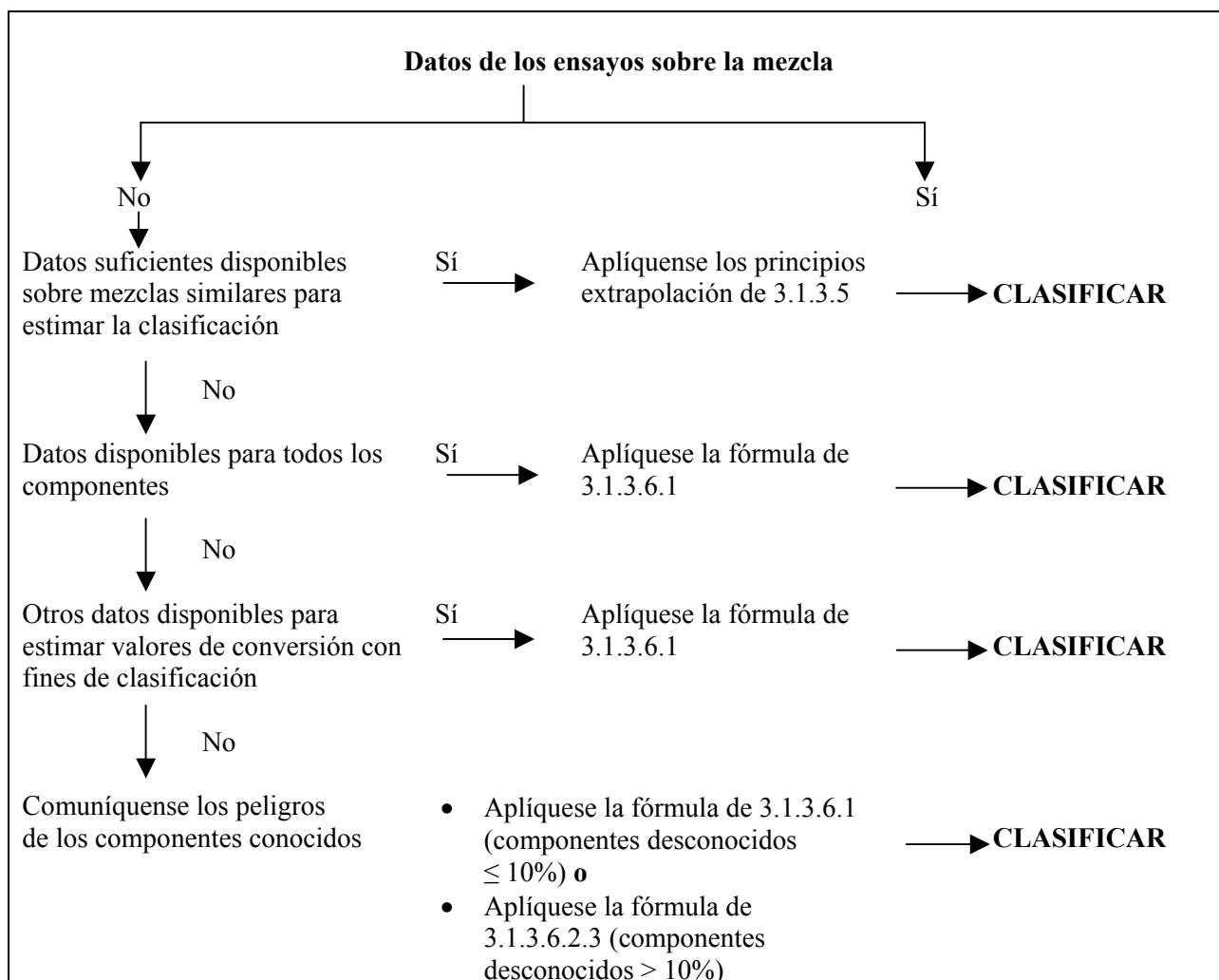
¹ *Orientación sobre los valores de inhalación de la Categoría 5: El grupo de trabajo de la OCDE sobre armonización de la clasificación y etiquetado no fijó valores numéricos en el cuadro 3.1.1 para la Categoría 5 de toxicidad aguda por inhalación, pero en su lugar especificó dosis "equivalentes" en el rango de 2000-5000 mg/kg de peso corporal para la exposición por vía oral y cutánea (ver nota e) de la tabla 3.1.1). En algunos sistemas, la autoridad competente puede prescribir los valores.*

3.1.2.6.4 Para las categorías de alta toxicidad de nieblas y polvos, es especialmente importante el empleo de valores bien definidos. Las partículas inhaladas entre 1 y 4 micrones de diámetro aerodinámico (MDAD) se depositan en todas las regiones del aparato respiratorio de las ratas. Este rango de tamaño de las partículas corresponde a unas dosis máximas del orden de 2 mg/l. Con el fin de extrapolar los experimentos con animales a la exposición humana, los polvos y las nieblas tendrían teóricamente que someterse a ensayo con esas concentraciones en ratas. Los valores de corte/límites de concentración de la tabla 3.1.1 para polvos y nieblas permiten distinguir claramente entre dos compuestos de distinta toxicidad, medida en condiciones diversas de ensayo. Los valores para polvos y nieblas deberían revisarse para adaptarse a cualquier cambio en las directrices de la OCDE u otras con respecto a las limitaciones técnicas para generar, mantener y medir concentraciones de polvos y nieblas en forma respirable.

3.1.3 Criterios de clasificación para las mezclas

3.1.3.1 Los criterios para clasificar las sustancias por su toxicidad aguda se basan en los datos sobre dosis letales obtenidos a partir de ensayos o por derivación. En las mezclas, es necesario obtener o interpretar información que permita aplicar los criterios de clasificación. El procedimiento de clasificación de la toxicidad aguda se hace por etapas y dependerá de la cantidad de información disponible para la propia mezcla y para sus componentes. El diagrama de la figura 3.1.1 siguiente indica el proceso que hay que seguir:

Figura 3.1.1: Procedimiento por etapas para clasificar las mezclas por su toxicidad aguda



3.1.3.2 La clasificación de las mezclas por su toxicidad aguda puede hacerse para cada vía de exposición, pero sólo se necesitará una de las vías siempre que sea la que se utilice (por estimación o ensayo) para todos los componentes. Si se determina la toxicidad aguda para más de una vía de exposición se usará la categoría de mayor peligro para la clasificación. Para la comunicación de peligros deberá tenerse en cuenta toda la información disponible e identificarse todas las vías de exposición relevantes.

3.1.3.3 Con el fin de usar todos los datos disponibles para clasificar los peligros de las mezclas, se han elaborado ciertas hipótesis que se aplican, cuando proceda, en el procedimiento por etapas:

- a) Los “componentes relevantes” de una mezcla son aquellos que están presentes en concentraciones de 1% (en p/p para sólidos, líquidos, polvos, nieblas y vapores y en v/v para gases) o superiores, a menos que haya motivos para sospechar que un componente presente en una concentración inferior a 1% es, sin embargo, relevante para clasificar la mezcla por su toxicidad aguda. Este punto reviste particular importancia al clasificar mezclas no ensayadas que contienen componentes clasificados en las Categorías 1 y 2;
- b) La estimación de toxicidad aguda para un componente de una mezcla se obtiene con:
 - La DL_{50}/CL_{50} , cuando se disponga de ellas,
 - El valor de conversión apropiado de la tabla 3.1.2 que se refiera a los resultados de un ensayo que proporcione un rango de estimaciones para un componente, o
 - El valor apropiado de conversión de la tabla 3.1.2 que se refiera a una categoría de clasificación del componente;
- c) Cuando se use una mezcla clasificada como componente de otra mezcla, la estimación de la toxicidad aguda real o derivada (ETA) de esa mezcla podrá usarse para clasificar la nueva mezcla con las fórmulas de los párrafos 3.1.3.6.1 y 3.1.3.6.2.3.

Tabla 3.1.2: Conversión de un rango de valores de toxicidad aguda obtenidos experimentalmente (o categorías de peligro de toxicidad aguda) en estimaciones puntuales de toxicidad aguda para las respectivas vías de exposición

Vías de exposición	Rango de valores experimentales de toxicidad aguda o categoría de clasificación (véase Nota 1)	Estimación puntual obtenida de toxicidad aguda (véase Nota 2)
<u>Ingestión</u> (mg/kg de peso corporal)	0 < Categoría 1 ≤ 5	0,5
	5 < Categoría 2 ≤ 50	5
	50 < Categoría 3 ≤ 300	100
	300 < Categoría 4 ≤ 2000	500
	2000 < Categoría 5 ≤ 5000	2500
<u>Cutánea</u> (mg/kg de peso corporal)	0 < Categoría 1 ≤ 50	5
	50 < Categoría 2 ≤ 200	50
	200 < Categoría 3 ≤ 1000	300
	1000 < Categoría 4 ≤ 2000	1100
	2000 < Categoría 5 ≤ 5000	2500
<u>Gases</u> (ppmV)	0 < Categoría 1 ≤ 100	10
	100 < Categoría 2 ≤ 500	100
	500 < Categoría 3 ≤ 2500	700
	2500 < Categoría 4 ≤ 5000	3000
	<i>Categoría 5 - Véase la nota de pie de página en 3.1.2.5</i>	
<u>Vapores</u> (mg/l)	0 < Categoría 1 ≤ 0,5	0,05
	0,5 < Categoría 2 ≤ 2,0	0,5
	2,0 < Categoría 3 ≤ 10,0	3
	10,0 < Categoría 4 ≤ 20,0	11
	<i>Categoría 5 - Véase la nota de pie de página en 3.1.2.5</i>	
<u>Polvo/niebla</u> (mg/l)	0 < Categoría 1 ≤ 0,05	0,005
	0,05 < Categoría 2 ≤ 0,5	0,05
	0,5 < Categoría 3 ≤ 1,0	0,5
	1,0 < Categoría 4 ≤ 5,0	1,5
	<i>Categoría 5 - Véase la nota de pie de página en 3.1.2.5</i>	

Nota: La concentración de los gases se expresa en partes por millón en volumen (ppmV).

NOTA 1: La Categoría 5 corresponde a las mezclas que tienen una toxicidad aguda relativamente baja pero que en ciertas circunstancias pueden suponer un peligro para poblaciones vulnerables. Esas mezclas presentan un valor de DL_{50} de toxicidad por vía oral o cutánea en el rango de 2000-5000 mg/kg de peso corporal o en dosis equivalentes para otras vías de exposición. Con el fin de proteger a los animales, se desaconsejan los ensayos con éstos en la Categoría 5 y sólo deberían contemplarse cuando sea muy probable que los resultados de esos ensayos elementos de información importantes para la protección de la salud humana.

NOTA 2: Estos valores sirven para calcular la ETA de una mezcla a partir de sus componentes y no constituyen datos experimentales. Los valores se fijan convencionalmente en el escalón inferior de las Categorías 1 y 2, en un punto que es aproximadamente $1/10^{\circ}$ del escalón inferior de las Categorías 3 a 5.

3.1.3.4 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos de toxicidad aguda sobre las mismas*

Cuando se hayan realizado ensayos sobre la mezcla en su conjunto para determinar su toxicidad aguda, se clasificará con arreglo a los criterios adoptados para las sustancias, presentados en la tabla 3.1.1. Si no se dispone de datos de ensayos, deberán seguirse los procedimientos que se indican a continuación.

3.1.3.5 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos para la toxicidad aguda sobre las mismas: Principios de extrapolación*

3.1.3.5.1 Cuando no se hayan realizado ensayos sobre la mezcla para determinar su toxicidad aguda, pero se disponga de datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre mezclas similares sometidas a ensayo para caracterizar adecuadamente los peligros de las mismas, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera se asegura la utilización del mayor número de datos disponibles durante el proceso de clasificación con el fin de caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.1.3.5.2 *Dilución*

Si la mezcla se diluye con una sustancia clasificada en una categoría de toxicidad igual o inferior y no se espera que influya sobre la toxicidad del resto de los componentes, la nueva mezcla se considerará, a efectos de clasificación, como equivalente a la mezcla original. Como alternativa, también se puede aplicar la fórmula del párrafo 3.1.3.6.1.

Si una mezcla se diluye con agua u otro material no tóxico, la toxicidad de la mezcla se calculará con arreglo a los datos de los ensayos sobre la mezcla no diluida. Por ejemplo, si una mezcla con una DL_{50} de 1000 mg/kg de peso corporal se diluyera en un volumen igual de agua, la DL_{50} de la mezcla diluida sería 2000 mg/kg de peso corporal.

3.1.3.5.3 *Variación entre lotes*

La toxicidad de un lote de una mezcla compleja se considerará equivalente a la de otro lote del mismo producto comercial y obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla ha cambiado y que dichos cambios pueden provocar modificaciones en los valores de la toxicidad del lote, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.1.3.5.4 *Concentración de mezclas muy tóxicas*

Si una mezcla se clasifica en la Categoría 1, y se aumenta la concentración de los componentes de la mezcla que se clasifican en esa misma categoría, la nueva mezcla se clasificará en la Categoría 1 sin que sea necesario realizar ensayos adicionales.

3.1.3.5.5 *Interpolación dentro de una misma categoría de toxicidad*

En el caso de tres mezclas con idénticos componentes, donde las mezclas A y B figuran en la misma categoría de clasificación y la mezcla C tenga concentraciones intermedias de los componentes toxicológicamente activos con respecto a las de las mezclas A y B, entonces la mezcla C figurará en la misma categoría que A y B.

3.1.3.5.6 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas: i) A + B;
ii) C + B;
- b) La concentración del componente B sea prácticamente la misma en ambas mezclas;

- c) La concentración del componente A en la mezcla i) sea igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) Se disponga de la clasificación de A y C y esa clasificación sea la misma, es decir, ambas sustancias figuren en la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B;

Si la mezcla i) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la mezcla ii) podrá asignarse a la misma categoría de peligro.

3.1.3.5.7 *Aerosoles*

Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro de toxicidad por vía oral y cutánea que la mezcla ensayada si el propelente añadido no afecta a la toxicidad de la mezcla en la vaporización. La clasificación de la toxicidad por inhalación de las mezclas en forma de aerosoles debería hacerse por separado.

3.1.3.6 *Clasificación de mezclas basándose en sus componentes (fórmula de adición)*

3.1.3.6.1 *Datos disponibles para todos los componentes*

Con el fin de asegurar que la clasificación de la mezcla es precisa y que el cálculo sólo tendrá que hacerse una vez para todos los sistemas, sectores y categorías, la estimación de la toxicidad aguda (ETA) de los componentes deberá hacerse como sigue:

- Se incluyen los componentes con una toxicidad aguda conocida, que correspondan a alguna de las categorías de toxicidad aguda del SGA;
- Se ignoran los componentes que se supone no presentan toxicidad aguda (por ejemplo, agua, azúcar);
- Se ignoran los componentes si el ensayo de dosis límite por ingestión no presenta toxicidad aguda a la dosis de 2000 mg/kg de peso corporal.

Se considerará que los componentes que satisfagan estos criterios tienen una estimación de toxicidad aguda (ETA) conocida.

La ETA de la mezcla se determinará calculando la de todos los componentes relevantes con arreglo a la siguiente fórmula para la toxicidad por vía oral, cutánea o por inhalación:

$$\frac{100}{ETA_{mezcla}} = \sum_n \frac{C_i}{ETA_i}$$

donde:

- C_i = concentración del componente i;
- n = número de componentes, variando i de 1 a n;
- ETA_i = estimación de toxicidad aguda del componente i;

3.1.3.6.2 *No se dispone de datos para uno o más componentes de la mezcla*

3.1.3.6.2.1 Cuando no se disponga de la ETA para un componente individual de la mezcla, pero se disponga de información como la que se indica a continuación que permite tener un valor de conversión, podrá aplicarse la fórmula de 3.1.3.6.1.

Esto puede requerir:

- a) Una extrapolación entre las estimaciones de la toxicidad aguda por vía oral, cutánea y por inhalación². Tal evaluación puede necesitar datos farmacodinámicos y farmacocinéticos apropiados;
- b) Evidencia de exposición humana que indique efectos tóxicos pero que no provee datos de la dosis letal;
- c) Evidencia de cualquier otro ensayo de toxicidad disponible que indique efectos tóxicos agudos de la sustancia pero que no provea necesariamente datos de dosis letal; o
- d) Datos de sustancias análogas mediante la relación estructura/actividad.

Este modo de proceder requiere por lo general una sustancial información técnica complementaria y un experto muy capacitado y experimentado para estimar con fiabilidad la toxicidad aguda. Si no se dispone de esa información, procédase como se indica en 3.1.3.6.2.3.

3.1.3.6.2.2 En el caso de que no se disponga de información sobre un componente que se use en una mezcla con una concentración igual o superior a 1%, no se podrá asignar a la mezcla una estimación de toxicidad aguda definitiva. En esta situación, la mezcla debería clasificarse basándose sólo en los componentes conocidos, con la mención adicional de que x % de la mezcla consiste en uno o varios componentes de toxicidad desconocida.

3.1.3.6.2.3 Si la concentración total del componente o componentes de toxicidad aguda desconocida es inferior o igual a 10%, debería usarse entonces la fórmula de 3.1.3.6.1. Si la concentración total del componente o los componentes de toxicidad desconocida es $\geq 10\%$, la fórmula de 3.1.3.6.1 deberá corregirse para ajustarse al porcentaje total del componente o componentes desconocidos como sigue:

$$\frac{100 - (\sum C_{\text{desconocido}} \text{ si } > 10\%)}{ETA_{\text{mezcla}}} = \sum_n \frac{C_i}{ETA_i}$$

3.1.4 Comunicación de peligro

En el capítulo 1.4 (*Comunicación de peligro: Etiquetado*) figuran las consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden ser utilizados con la aprobación de la autoridad competente.

La tabla que figura a continuación presenta los elementos específicos de las etiquetas para sustancias y mezclas que se clasifican en las Categorías 1 a 5 de toxicidad aguda con arreglo a los criterios indicados en este capítulo.

² Para componentes con estimaciones de toxicidad aguda disponible para otras vías de exposición distintas de las más apropiadas, podrán extrapolarse valores de la vía de exposición más relevante. Los datos de la vía de exposición cutánea e inhalatoria no siempre se requieren para los componentes. No obstante, en el caso de requerimientos de datos para componentes específicos que incluyan estimaciones de toxicidad aguda por vía cutánea o por inhalación, los valores que hay que usar en la fórmula son los de la vía de exposición requerida.

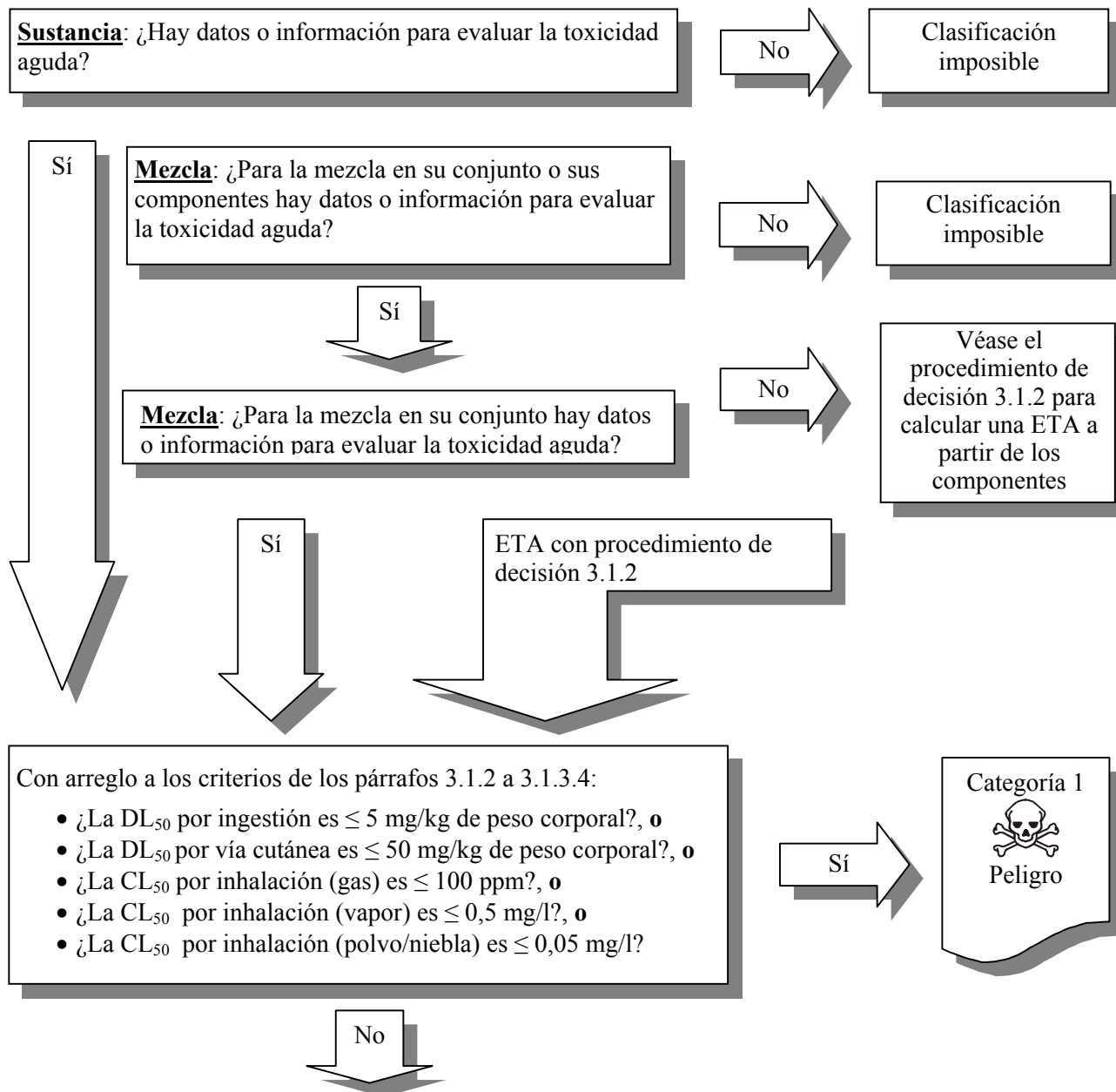
Tabla 3.1.3: Elementos de las etiquetas para toxicidad aguda

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 5
Símbolo	Calavera y tibias cruzadas	Calavera y tibias cruzadas	Calavera y tibias cruzadas	Signo de exclamación	<i>Sin símbolo</i>
Palabra de advertencia	Peligro	Peligro	Peligro	Atención	Atención
Indicación de peligro:					
- Oral	Mortal en caso de ingestión	Mortal en caso de ingestión	Tóxico en caso de ingestión	Nocivo en caso de ingestión	Puede ser nocivo en caso de ingestión
- Cutánea	Mortal en contacto con la piel	Mortal en contacto con la piel	Tóxico en contacto con la piel	Nocivo en contacto con la piel	Puede ser nocivo en contacto con la piel
- Por inhalación	Mortal si se inhala	Mortal si se inhala	Tóxico si se inhala	Nocivo si se inhala	Puede ser nocivo si se inhala

3.1.5 Procedimiento de decisión

El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado, pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

Procedimiento de decisión 3.1.1 para la toxicidad aguda



Continúa en la página siguiente

Con arreglo a los criterios de los párrafos 3.1.2 a 3.1.3.4:

- ¿La DL_{50} por ingestión es > 5 pero ≤ 50 mg/kg de peso corporal?, **o**
- ¿La DL_{50} por vía cutánea es > 50 pero ≤ 200 mg/kg de peso corporal?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (gas) es > 100 pero ≤ 500 ppm?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (vapor) es $> 0,5$ pero $\leq 2,0$ mg/l?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (polvo/mezcla) es $> 0,05$ pero $\leq 0,5$ mg/l?

Sí

Categoría 2



Peligro

No

Con arreglo a los criterios de los párrafos 3.1.2 a 3.1.3.4:

- ¿La DL_{50} por ingestión es > 50 pero ≤ 300 mg/kg de peso corporal?, **o**
- ¿La DL_{50} por vía cutánea es > 200 pero ≤ 1000 mg/kg de peso corporal?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (gas) es > 500 pero ≤ 2500 ppm?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (vapor) es > 2 pero $\leq 10,0$ mg/l?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (polvo/niebla) es $> 0,5$ pero $\leq 1,0$ mg/l?

Sí

Categoría 3



Peligro

No

Con arreglo a los criterios de los párrafos 3.1.2 a 3.1.3.4:

- ¿La DL_{50} por ingestión es > 300 pero ≤ 2000 mg/kg de peso corporal?, **o**
- ¿La DL_{50} por vía cutánea es > 1000 pero ≤ 2000 mg/kg de peso corporal?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (gas) es > 2500 pero ≤ 5000 ppm?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (vapor) es > 10 pero ≤ 20 mg/l?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (polvo/niebla) es > 1 pero ≤ 5 mg/l?

Sí

Categoría 4



Atención

No

Con arreglo a los criterios de los párrafos 3.1.2 a 3.1.3.4:

- ¿La DL_{50} por ingestión es > 2000 pero ≤ 5000 mg/kg de peso corporal?, **o**
- ¿La DL_{50} por vía cutánea es > 2000 pero ≤ 5000 mg/kg de peso corporal?, **o**
- ¿La CL_{50} por inhalación (gas, vapor y/o polvo/niebla) está en la gama equivalente de la DL_{50} por ingestión y administración cutánea (es decir, 2000-5000 mg/kg de peso corporal)?

Sí

Categoría 5

Atención

No

Continúa en la página siguiente

- ¿Existe información fidedigna que indique efectos de toxicidad apreciable en seres humanos?; **o**
- ¿Se observó mortalidad en ensayos con valores hasta de la Categoría 4 para las vías de exposición oral, cutánea o por inhalación?; **o**
- ¿Hay dictámenes de expertos que confirmen síntomas clínicos apreciables de toxicidad (excepto diarrea, piloerección o un aspecto descuidado) en ensayos con valores hasta de la Categoría 4?; **o**
- ¿Hay dictámenes de expertos que confirmen información fidedigna obtenida con otras especies animales que indique una toxicidad aguda potencialmente apreciable?

Sí

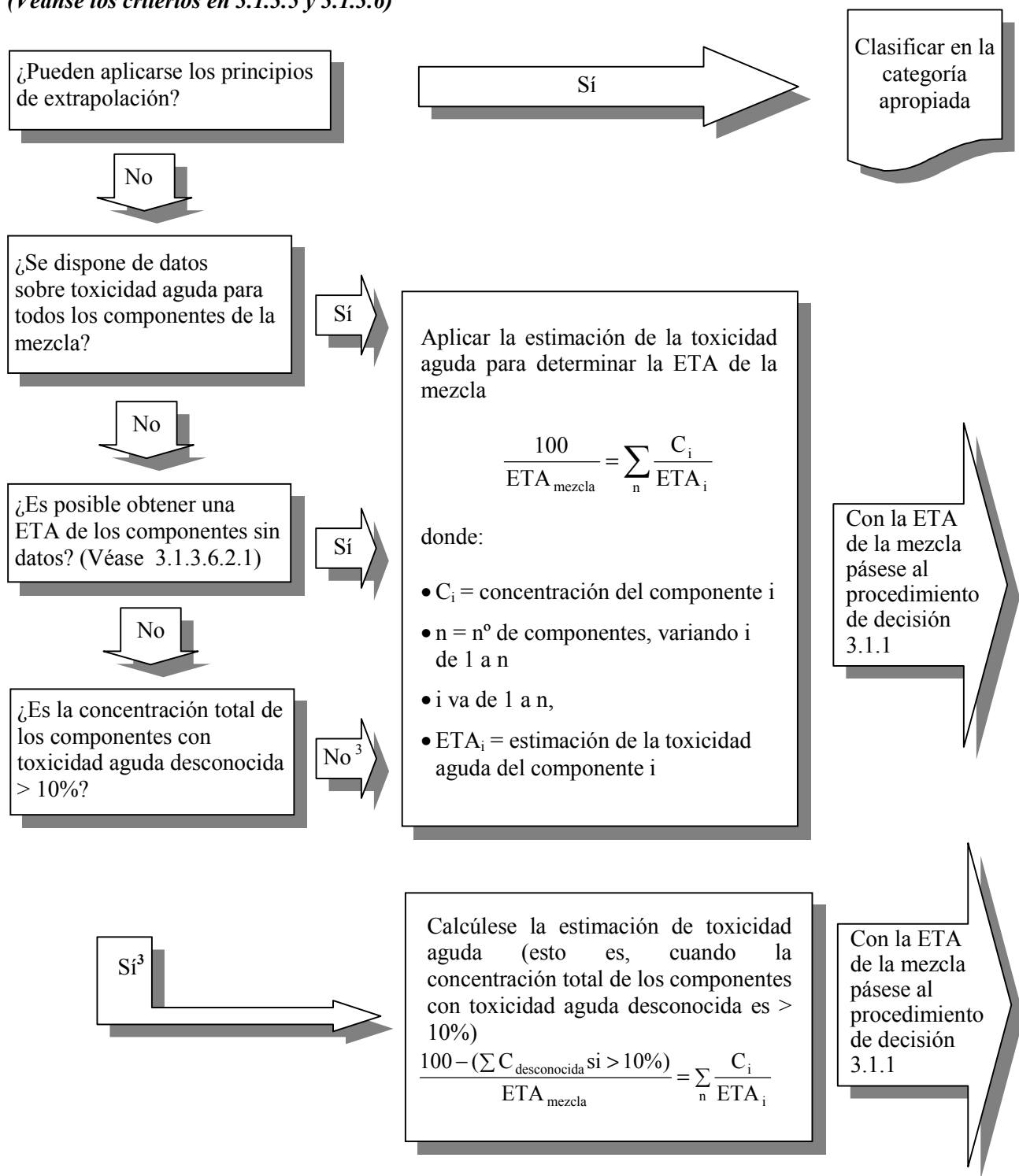
Clasifíquese en la Categoría 5 (Atención) si no se justifica la asignación a una Categoría de mayor peligro

No

No se clasifica

Procedimiento de decisión 3.1.2 para toxicidad aguda

(Véanse los criterios en 3.1.3.5 y 3.1.3.6)



³ Cuando en una mezcla se use un componente del que no se dispone de ninguna información útil, con una concentración ≥ 1%, la clasificación se basará sólo en los componentes con toxicidad aguda conocida, y una declaración adicional en la etiqueta debería señalar el hecho de que se desconoce la toxicidad aguda del x % de la mezcla.

CAPÍTULO 3.2

CORROSIÓN/IRRITACIÓN CUTÁNEAS

3.2.1 Definiciones y consideraciones generales

Por *corrosión cutánea* se entiende la formación de una lesión irreversible de la piel, tal como necrosis visible a través de la epidermis hasta la dermis, como consecuencia de la aplicación de una sustancia de ensayo durante un período de hasta 4 horas¹. Las reacciones corrosivas se caracterizan por úlceras, sangrado, escaras sangrantes y, tras un período de observación de 14 días, por decoloración debida al blanqueo de la piel, zonas completas de alopecia y cicatrices. Para evaluar las lesiones que se presten a equívoco puede ser necesario un examen histopatológico.

Por *irritación cutánea* se entiende la formación de una lesión reversible de la piel como consecuencia de la aplicación de una sustancia de ensayo durante un período de hasta 4 horas¹.

3.2.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.2.2.1 En el sistema armonizado figuran indicaciones sobre el uso de datos que se evaluarán antes de realizar ensayos con animales sobre corrosión e irritación cutáneas. También comprende categorías de peligro de corrosión e irritación.

3.2.2.2 Para determinar el potencial corrosivo e irritante de los productos químicos deberían considerarse varios factores antes de proceder a la realización de los ensayos. La experiencia y los datos que se tengan de seres humanos sometidos a exposiciones únicas o repetidas y las observaciones y datos obtenidos con animales deberían constituir la primera línea de análisis, ya que dan información que guarda relación directa con los efectos cutáneos. En algunos casos, la clasificación podrá estar basada en información de compuestos estructuralmente afines. De igual modo, pH extremos como ≤ 2 y $\geq 11,5$ pueden indicar efectos cutáneos, especialmente cuando se conoce la capacidad de tamponamiento, aunque la correlación no sea perfecta. Por lo general, se espera que esos agentes produzcan efectos cutáneos apreciables. Es evidente que si un producto químico es muy tóxico por vía cutánea, el estudio de la irritación/corrosión cutáneas puede no ser practicable, ya que la cantidad de sustancia que habría que aplicar superaría la dosis tóxica y, por consiguiente, entrañaría la muerte de los animales sometidos a ensayo. Cuando se hagan observaciones de irritación/corrosión cutáneas en estudios de toxicidad aguda que utilicen la dosis límite, no serán necesarios ensayos adicionales, siempre que los diluyentes usados y los animales de experimentación sean equivalentes. Para la clasificación también se pueden emplear métodos alternativos *in vitro* que hayan sido validados y aceptados.

Toda la información previa que se tenga sobre un producto químico debería utilizarse para determinar la necesidad de hacer ensayos sobre irritación cutánea *in vivo*. Aunque pueda llegarse a una conclusión tras la evaluación de un sólo parámetro dentro de la estrategia de ensayos y evaluación por etapas (véase 3.2.2.3), por ejemplo con álcalis cáusticos con pH extremo que deberían considerarse corrosivos cutáneos, es preferible considerar la totalidad de la información existente y sopesarla en su conjunto para tomar una decisión. Esto es especialmente cierto cuando se disponga de información sobre algunos parámetros pero no sobre todos. En general, debería hacerse hincapié en la experiencia y los datos que se tengan sobre seres humanos, seguidos de la experiencia y datos de los ensayos con animales, y recurrir a continuación a otras fuentes de información, aunque será necesario hacer la determinación caso por caso.

3.2.2.3 Cuando pueda aplicarse, habría que proceder en su caso a un *procedimiento por etapas* para evaluar la información inicial (figura 3.2.1), sin perjuicio de reconocer que no todos los elementos pueden ser relevantes en ciertos casos.

¹ Es ésta una definición de trabajo a los efectos del presente documento.

Figura 3.2.1: Estrategia de ensayos y de evaluación por etapas del potencial corrosivo e irritante de una sustancia

Paso	Parámetro	Resultado	Conclusión
1a	Existe experiencia en seres humanos o animales ^{g)}	→ Corrosiva	→ Clasificar como corrosiva ^{a)}
	No es corrosiva o no se tienen datos		
1b	Existe experiencia en seres humanos o animales ^{g)}	→ Irritante	→ Clasificar como irritante ^{a)}
	No es irritante o no se tienen datos		
1c	Existe experiencia en seres humanos o animales	→ No es corrosiva ni irritante	→ No se hacen más ensayos y no se clasifica
	No se tienen datos		
2a	Relación estructura-actividad o estructura-propiedad ^{b)}	→ Corrosiva	→ Clasificar como corrosiva ^{a)}
	No es corrosiva o no se tienen datos		
2b	Relación estructura-actividad o estructura-propiedad ^{b)}	→ Irritante	→ Clasificar como irritante ^{a)}
	No es irritante o no se tienen datos		
3	pH con tamponamiento ^{c)}	→ $\text{pH} \leq 2$ o $\geq 11,5$	→ Clasificar como corrosiva ^{a)}
	El pH no es extremo o no hay datos		
4	Datos cutáneos de animales indican que no se necesitan más ensayos con ellos ^{d)}	→ Sí	→ Posiblemente sin ensayos posteriores puede considerarse corrosiva/irritante
	Sin indicaciones ni datos		
5	Ensayo de corrosión cutánea <i>in vitro</i> válido y aceptado ^{e)}	→ Respuesta positiva	→ Clasificar como corrosiva ^{a)}
	Respuesta negativa o sin datos		

Continúa en la página siguiente

Figura 3.2.1 (Continuación): Estrategia de ensayos y de evaluación por etapas del potencial corrosivo e irritante de una sustancia

Paso	Parámetro	Resultado	Conclusión
6	Ensayo de irritación cutánea <i>in vitro</i> válido y aceptado ^{f)}	→ Respuesta positiva	→ Clasificar como irritante ^{a)}
	↓ Respuesta negativa o sin datos		
7	Ensayo <i>in vivo</i> de corrosión cutánea de (1 animal)	→ Respuesta positiva	→ Clasificar como corrosiva ^{a)}
	↓ Respuesta negativa		
8	Ensayo <i>in vivo</i> de irritación cutánea en (3 animales en total) ^{h)}	→ Respuesta positiva	→ Clasificar como irritante ^{a)}
	↓ Respuesta negativa	→ No más ensayos	→ No más ensayos, no se clasifica
9	Cuando sea ético, ensayos con parches sobre seres humanos ^{g)}	→ Respuesta positiva	→ Clasificar como irritante ^{a)}
	↓ Nada como lo anterior	→ Respuesta negativa	→ No más ensayos, no se clasifica

- a) Clasifíquese en la categoría armonizada apropiada, tal como se indica en la tabla 3.2.1;
- b) Las relaciones estructura-actividad y estructura-propiedad se presentan por separado, pero deberían tratarse conjuntamente;
- c) La medición del pH puede ser suficiente, pero es preferible evaluar la reserva ácida o alcalina; serán necesarios métodos para evaluar la capacidad de tamponamiento;
- d) Los datos que ya existan con animales deberían examinarse cuidadosamente para determinar si se necesitan ensayos *in vivo* de corrosión/irritación cutáneas. Por ejemplo, tales ensayos pueden no ser necesarios cuando la sustancia ensayada no haya producido ninguna irritación de la piel en un ensayo de toxicidad cutánea aguda con dosis límite, ni efectos muy tóxicos en un ensayo de toxicidad cutánea aguda. En este último caso, la sustancia debería clasificarse como tóxico agudo muy peligroso por vía cutánea; el hecho de conocer si la sustancia es irritante o corrosiva para la piel tiene una importancia discutible. Al evaluar la información sobre toxicidad aguda debería tenerse en cuenta que la información sobre lesiones cutáneas puede ser incompleta, que los ensayos y observaciones pueden hacerse sobre especies distintas además del conejo, y que las especies pueden tener respuestas de sensibilidad diferente;
- e) Las directrices 430 y 431 de la OCDE son ejemplos de métodos de ensayo *in vitro* de corrosión cutánea, internacionalmente aceptados y validados;
- f) Actualmente no existen métodos de ensayo *in vitro* de irritación cutánea validados e internacionalmente aceptados;
- g) Esta información puede obtenerse con exposiciones únicas o repetidas. No existen métodos de ensayo internacionalmente aceptados de irritación cutánea en humanos, pero se ha propuesto una directriz de la OCDE;
- h) Los ensayos suelen hacerse en tres animales, de los que uno procede de un ensayo de corrosión con resultado negativo.

3.2.2.4 *Corrosión*

3.2.2.4.1 La tabla 3.2.1 comprende una sola *categoría de corrosión* armonizada, basándose en los resultados de ensayos con animales. La corrosión cutánea consiste en una destrucción de los tejidos de la piel, esto es, una necrosis visible a través de la epidermis hasta la dermis, en al menos uno de cada tres animales sometidos a una exposición de hasta 4 horas. Las reacciones corrosivas se caracterizan por úlceras, sangrado, escaras sangrantes y, tras un período de observación de 14 días, por decoloración debida al blanqueo de la piel, zonas completas de alopecia y cicatrices. Para evaluar las lesiones que se prestan a equívoco puede ser necesario un examen histopatológico.

3.2.2.4.2 Para aquellas autoridades que utilicen más de una categoría de efectos corrosivos se ofrecen hasta tres subcategorías dentro de la Categoría 1 de la tabla 3.2.1: subcategoría 1A donde las respuestas corresponden hasta 3 minutos de exposición y hasta 1 hora de observación; subcategoría 1B donde las respuestas corresponden a una exposición entre 3 minutos y 1 hora y hasta 14 días de observación; y subcategoría 1C, donde las respuestas corresponden a exposiciones entre 1 y 4 horas y hasta 14 días de observación.

Tabla 3.2.1: Categorías y subcategorías de corrosión cutánea^a

Categoría 1 Corrosiva para la piel	Subcategorías corrosivas	Efectos corrosivos en ≥ 1 de 3 animales	
		Exposición	Observación
(aplicable por las autoridades que no utilicen subcategorías)	(aplicable únicamente por algunas autoridades)		
Efectos corrosivos	1A	≤ 3 minutos	≤ 1 hora
	1B	> 3 minutos, ≤ 1 hora	≤ 14 días
	1C	> 1 hora, ≤ 4 horas	≤ 14 días

^a El uso de datos obtenidos a partir de ensayos en seres humanos se trata en 3.2.2.1 y en “Clasificación de sustancias y mezclas peligrosas” (párrafo 1.3.2.4.7.1).

3.2.2.5 *Irritación*

3.2.2.5.1 La tabla 3.2.2 comprende una sola *categoría para la irritación* que:

- representa una media de los valores utilizados en las clasificaciones existentes;
- reconoce que ciertas sustancias sometidas a ensayo pueden producir efectos que persistan durante todo el ensayo;
- reconoce que las respuestas de los animales sometidos a ensayos pueden ser muy variables. Para las autoridades que quieran tener más de una categoría de irritación cutánea existe una categoría adicional de irritación moderada.

3.2.2.5.2 La reversibilidad de las lesiones cutáneas es otro elemento que hay que considerar para evaluar las respuestas de irritación. Una sustancia debería considerarse irritante cuando persista una inflamación al final del período de observación en dos o más animales y aparezcan alopecia (zona limitada), hiperqueratosis, hiperplasia y escamación.

3.2.2.5.3 Las respuestas de los animales sometidos a ensayos de irritación cutáneas y de corrosión pueden ser muy variables. Un criterio especial para la irritación permite tratar casos en los que se observa una respuesta irritante significativa, pero menor que los valores medios de los ensayos positivos. Por ejemplo, una sustancia podría considerarse irritante si en los ensayos, al menos uno de cada tres animales muestra una respuesta media muy elevada a lo largo del estudio, incluidas lesiones que persistan al final de

un período normal de observación de 14 días. Otras respuestas también podrían cumplir este criterio. No obstante, debería comprobarse que las respuestas obedecen a una exposición a productos químicos. La inclusión de este criterio aumenta la sensibilidad del sistema de clasificación.

3.2.2.5.4 En la tabla se presenta una sola categoría de irritación (Categoría 2) basada en los resultados de ensayos con animales. Las autoridades (por ejemplo, en materia de plaguicidas) también disponen de una categoría de irritación moderada para irritaciones menos severas (Categoría 3). Los criterios que distinguen ambas categorías están indicados en la tabla 3.2.2. La diferencia estriba principalmente en la severidad de las reacciones cutáneas. El criterio principal para establecer la categoría de irritación es que al menos dos de los animales presenten unos valores medios entre 2,3 y 4,0. En la categoría de irritación moderada, los valores de corte/límites de concentración de la respuesta media son $\geq 1,5$ y $< 2,3$ para al menos dos de los animales. Las sustancias de ensayo clasificadas en la Categoría 2 /irritante no podrán ser clasificadas en la categoría de irritación moderada.

Tabla 3.2.2: Categorías de irritación cutánea ^a

Categorías	Criterios
<p>Irritante para la piel (Categoría 2)</p> <p>(aplicable por todas las autoridades)</p>	<p>1) Valor medio de $\geq 2,3 < 4,0$ para eritemas/escaras o para edemas en al menos dos de tres animales, a 24, 48 y 72 horas después del levantamiento del parche o, si las reacciones se demoran, mediante observaciones hechas durante tres días consecutivos al comienzo de las reacciones cutáneas; o</p> <p>2) Inflamación que persiste al final del período normal de observación de 14 días en al menos dos animales, habida cuenta en particular de la aparición de alopecia (zona limitada), hiperqueratosis, hiperplasia y escamación; o</p> <p>3) En algunos casos cuando haya mucha variabilidad en la respuesta de los animales, con efectos positivos muy definidos relacionados con la exposición a los productos químicos en un solo animal, pero menores que en los apartados anteriores.</p>
<p>Irritante moderado para la piel (Categoría 3)</p> <p>(aplicable sólo por algunas autoridades)</p>	<p>Valor medio $\geq 1,5$ y $< 2,3$ para eritemas/escaras o para edemas en al menos dos de cada tres animales sometidos a ensayo a 24, 48 y 72 horas o, si las reacciones se demoran, con las observaciones hechas en los tres días consecutivos al comienzo de las reacciones cutáneas (cuando la sustancia no se incluye en la categoría anterior de irritación).</p>

^a El uso de datos obtenidos a partir de ensayos en seres humanos se trata en el párrafo 3.2.2.1 de este capítulo y en el párrafo 1.3.2.4.7 del capítulo 1.3 titulado “Clasificación de sustancias y mezclas peligrosas”.

3.2.3 Criterios de clasificación para las mezclas

3.2.3.1 Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas

3.2.3.1.1 La mezcla se clasificará con los criterios de las sustancias, habida cuenta de las estrategias de ensayo y evaluación para obtener datos sobre esas clases de peligro.

3.2.3.1.2 A diferencia de otras clases de peligros, para medir la corrosión cutánea de ciertos tipos de productos químicos, se dispone de ensayos alternativos, sencillos y de ejecución relativamente poco costosa, que pueden dar resultados precisos con fines de clasificación. Al considerar ensayos con las mezclas, se aconseja utilizar una estrategia por etapas como la seguida en los criterios para clasificar las sustancias por su potencial de corrosión e irritación cutáneas con el fin de asegurar una clasificación precisa y de evitar ensayos innecesarios con animales. Una mezcla se considerará corrosiva (Categoría 1) si tiene un pH inferior o igual a 2 o superior o igual a 11,5. Si la reserva alcalina/ácida es tal que sugiere que la sustancia o preparado pueden no ser corrosivos a pesar del valor bajo o alto del pH, entonces tendrán que hacerse más ensayos para confirmarlo, preferiblemente mediante un ensayo *in vitro* debidamente validado.

3.2.3.2 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación*

3.2.3.2.1 Cuando no se hayan realizado ensayos sobre la mezcla para determinar su potencial de irritación/corrosión cutáneas, pero se disponga de datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre mezclas similares sometidas a ensayo para caracterizar debidamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera se asegura la utilización del mayor número posible de datos disponibles durante el proceso de clasificación con el fin de caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.2.3.2.2 *Dilución*

Si la mezcla se diluye y el diluyente está clasificado en una categoría de corrosión/irritación igual o inferior a la del componente original con menor corrosión/irritación y del que no se espera que influya sobre la corrosión/irritación del resto de los componentes, dicha mezcla se considerará a efectos de clasificación, como equivalente a la mezcla original. Como alternativa, también se puede aplicar el método explicado en la sección 3.2.3.3.

3.2.3.2.3 *Variación entre lotes*

La irritación/corrosión potenciales de un lote de una mezcla compleja se considerará equivalente a la de otro lote del mismo producto comercial y obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla ha cambiado y que dichos cambios pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad del lote. Cuando esto ocurra, será necesaria una nueva clasificación.

3.2.3.2.4 *Concentración de mezclas de la categoría de corrosión/irritación más alta*

Si después de realizar ensayos, una mezcla concentrada se clasifica en la categoría de corrosión más alta y se aumenta la concentración de los componentes de la misma, la nueva mezcla deberá clasificarse en esa misma categoría sin que sea necesario realizar más ensayos. Si una mezcla se clasifica en la categoría de irritación cutánea más alta y no contiene componentes corrosivos, toda mezcla más concentrada deberá clasificarse en la categoría de irritación más alta sin que sea necesario realizar ensayos.

3.2.3.2.5 *Interpolación dentro de una misma categoría de toxicidad*

En el caso de tres mezclas A, B y C con componentes idénticos, donde A y B figuren en la misma categoría de toxicidad por irritación/corrosión y C tenga concentraciones intermedias de los mismos componentes toxicológicamente activos con respecto a las de las mezclas A y B, entonces la mezcla C figurará en la misma categoría de irritación/corrosión que A y B.

3.2.3.2.6 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas i) A + B;
 ii) C + B;
- b) La concentración del componente B sea prácticamente la misma en ambas mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) sea igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) Se disponga de datos sobre irritación/corrosión para A y C y sean esencialmente equivalentes, es decir, ambas mezclas figuren en la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad del componente B.

Si la mezcla i) está ya clasificada con los datos de los ensayos, entonces la mezcla ii) podrá clasificarse en la misma categoría.

3.2.3.2.7 *Aerosoles*

Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro que una mezcla ensayada que no tenga forma de aerosol, siempre que el propelente añadido no afecte a las propiedades de irritación o corrosión de la mezcla en la vaporización.

3.2.3.3 ***Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos***

3.2.3.3.1 Con el fin de aprovechar todos los datos disponibles para la clasificación de peligros de una mezcla en lo que se refiere a irritación/corrosión cutánea, se han formulado las siguientes hipótesis que se aplican, cuando proceda, en el procedimiento por etapas:

Los “componentes relevantes” de una mezcla son los que están presentes en concentraciones de 1% (p/p, para sólidos, líquidos, polvos, nieblas y vapores y v/v para gases) o mayores, a menos que haya motivos para suponer (por ejemplo, en el caso de componentes corrosivos) que un componente presente en una concentración inferior a 1 % es, sin embargo, relevante para clasificar la mezcla por su irritación/corrosión cutánea.

3.2.3.3.2 Por lo general, el procedimiento para clasificar mezclas como irritantes o corrosivas para la piel cuando se dispone de datos sobre los componentes, pero no sobre la mezcla en su conjunto, se basa en la teoría de la adición, de manera que cada componente corrosivo o irritante contribuye a las propiedades totales de irritación o corrosión de la mezcla en proporción a su potencia y concentración. Se usa un factor de ponderación de 10 para componentes corrosivos cuando estén presentes en una concentración por debajo del límite para su clasificación en la Categoría 1, pero que contribuye a clasificar la mezcla como irritante. La mezcla se clasificará como corrosiva o irritante cuando la suma de las concentraciones de sus componentes exceda el valor de corte/límite de concentración.

3.2.3.3.3 La tabla 3.2.3 que figura más adelante ofrece los valores de corte/límites de concentración que se usarán para determinar si la mezcla se considera irritante o corrosiva para la piel.

3.2.3.3.4 Se prestará especial atención al clasificar ciertos tipos de productos químicos tales como ácidos y bases, sales inorgánicas, aldehídos, fenoles y tensioactivos. El procedimiento descrito en 3.2.3.3.1 y 3.2.3.3.2 podría no servir, ya que tales sustancias son corrosivas o irritantes en concentraciones inferiores a 1%. Para mezclas que contengan ácidos o bases fuertes, debería usarse el pH como criterio de clasificación (véase 3.2.3.1.2), ya que será un mejor indicador de la corrosión que los límites de concentración de la tabla 3.2.3. Una mezcla con componentes corrosivos o irritantes que no pueda clasificarse con el procedimiento de adición que se indica en la tabla 3.2.3, debido a sus características químicas, debería clasificarse en la Categoría 1 si contiene $\geq 1\%$ de un componente corrosivo y en la categoría 2/3 cuando contenga $\geq 3\%$ de un componente irritante. La clasificación de las mezclas con componentes a los que no se aplica el procedimiento de la tabla 3.2.3 se resume en la tabla 3.2.4.

3.2.3.3.5 A veces, datos fidedignos pueden mostrar que un componente presente en niveles superiores a los valores de corte de concentración genéricos indicados en las tablas 3.2.3 y 3.2.4, no produce corrosión/irritación cutánea evidente. En tales casos, las mezclas podrían clasificarse con arreglo a esos datos (véase también *Clasificación de sustancias y mezclas peligrosas – Uso de valores de corte/límites de concentración* (1.3.3.2)). Otras veces, cuando se prevea que no será evidente la corrosión/irritación cutánea de un componente presente en niveles superiores a los valores de corte/límites de concentración de concentración genérica mencionados en las tablas 3.2.3 y 3.2.4, podrá considerarse la necesidad de someter la mezcla a ensayo. En esos casos, debería aplicarse el procedimiento de decisión por etapas descrito en 3.2.3 e ilustrado en la figura 3.2.1.

3.2.3.3.6 Si hay datos que indican que uno o varios componente pueden ser corrosivos o irritantes en una concentración inferior a 1% (corrosiva) o a 3% (irritante), la mezcla debería clasificarse en consecuencia (véase también *Clasificación de sustancias y mezclas de peligrosas – Uso de valores de corte/limites de concentración* (1.3.3.2)).

Tabla 3.2.3: Concentración de componentes de una mezcla clasificada en las Categorías 1, 2 o 3 que determinarían la clasificación de la mezcla como peligrosa para la piel (Categorías 1, 2 o 3)

Suma de componentes clasificados como:	Concentración que determina la clasificación de una mezcla como:		
	Corrosiva para la piel	Irritante para la piel	
	Categoría 1 (véase la nota)	Categoría 2	Categoría 3
Categoría 1	≥ 5 %	≥ 1 % pero < 5 %	
Categoría 2		≥ 10 %	≥ 1 % pero < 10 %
Categoría 3			≥ 10 %
(10 × Categoría 1) + Categoría 2		≥ 10 %	≥ 1 % pero < 10 %
(10 × Categoría 1) + Categoría 2 + Categoría 3			≥ 10 %

NOTA: Sólo algunas autoridades usarán las subcategorías de la Categoría 1 (corrosiva). En esos casos, la suma de todos los componentes de una mezcla clasificada en las Categorías 1A, 1B o 1C respectivamente, debería ser ≥ 5% para poder clasificar la mezcla en algunas de esas categorías. En el caso de que la suma de los componentes de Categoría 1A sea inferior a 5% pero la suma de los componentes de Categoría 1A + 1B sea ≥ 5%, la mezcla debería clasificarse en la Categoría 1B. Del mismo modo, en el caso de que la suma de Categorías 1A + 1B sea inferior a 5% pero la suma de Categorías 1A + 1B + 1C sea igual o superior al 5%, la mezcla se clasificará en la Categoría 1C.

Tabla 3.2.4: Concentración de componentes de una mezcla a la que no se aplica la regla de adición, que determinarían la clasificación de la mezcla como peligrosa para la piel

Componente:	Concentración	Mezcla clasificada como:
Ácido con pH ≤ 2	≥ 1 %	Categoría 1
Base con pH ≥ 11,5	≥ 1 %	Categoría 1
Otros componentes corrosivos (Categoría 1) a los que no se aplica la regla de la adición	≥ 1 %	Categoría 1
Otros componentes irritantes (Categoría 2) incluidos ácidos y bases, a los que no se aplica la regla de adición	≥ 3 %	Categoría 2

3.2.4 Comunicación de peligro

En el capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) figuran las consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente.

La tabla siguiente presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de sustancias y mezclas clasificadas como irritantes o corrosivas para la piel con arreglo a los criterios establecidos en este capítulo.

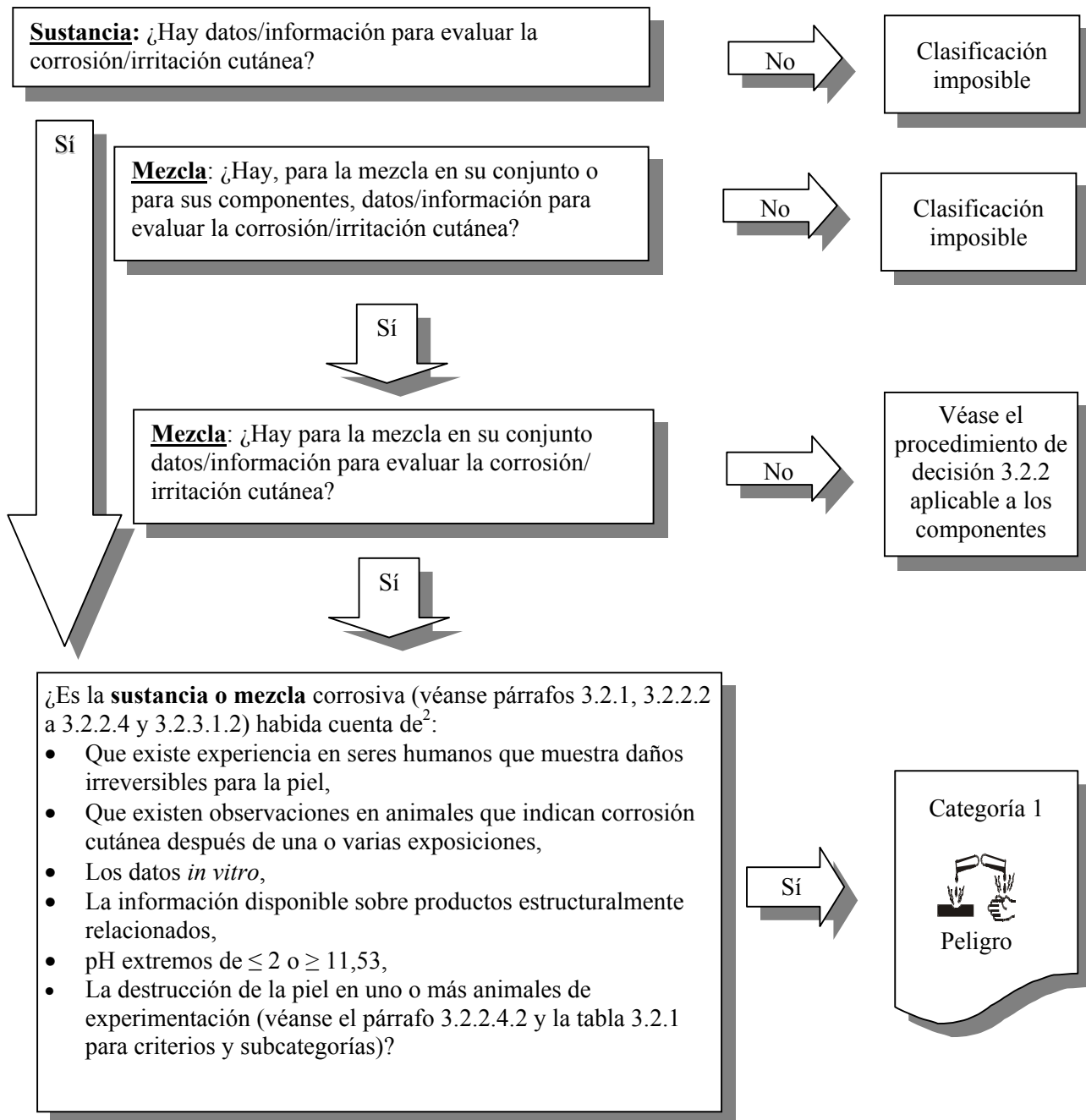
Tabla 3.2.5: Elementos que deben figurar en las etiquetas de corrosión/irritación cutánea

	Categoría 1			Categoría 2	Categoría 3
	1A	1B	1C		
Símbolo	Corrosión	Corrosión	Corrosión	Signo de exclamación	<i>Sin símbolo</i>
Palabra de advertencia	Peligro	Peligro	Peligro	Atención	Atención
Indicación de peligro	Provoca graves quemaduras en la piel y lesiones oculares	Provoca graves quemaduras en la piel y lesiones oculares	Provoca graves quemaduras en la piel y lesiones oculares	Provoca irritación cutánea	Provoca una leve irritación cutánea

3.2.5 Procedimiento de decisión

El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado, pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

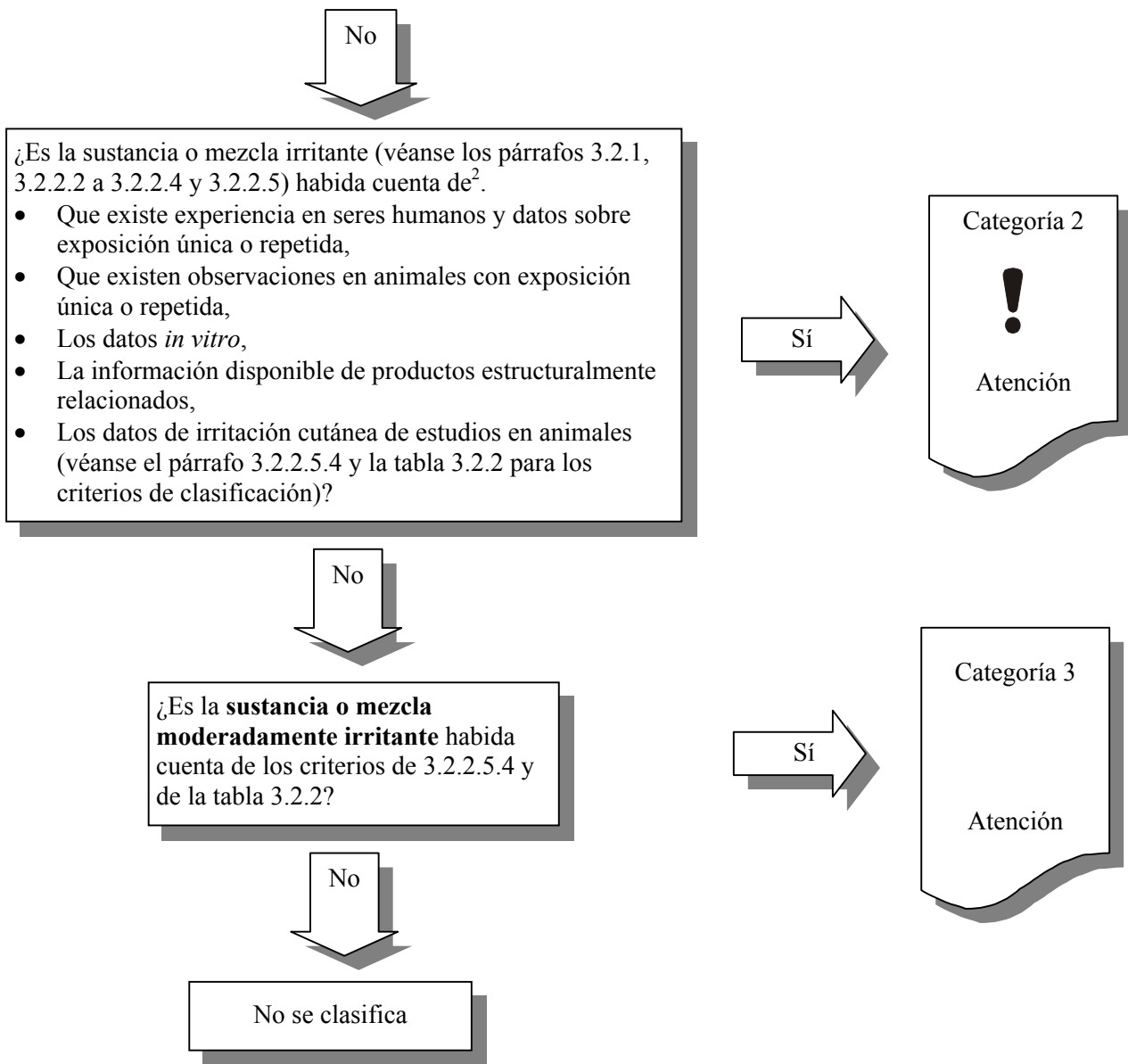
Procedimiento de decisión 3.2.1 para corrosión/irritación cutánea



Continúa en la página siguiente

² En la figura 3.2.1 se dan detalles sobre ensayos y evaluación.

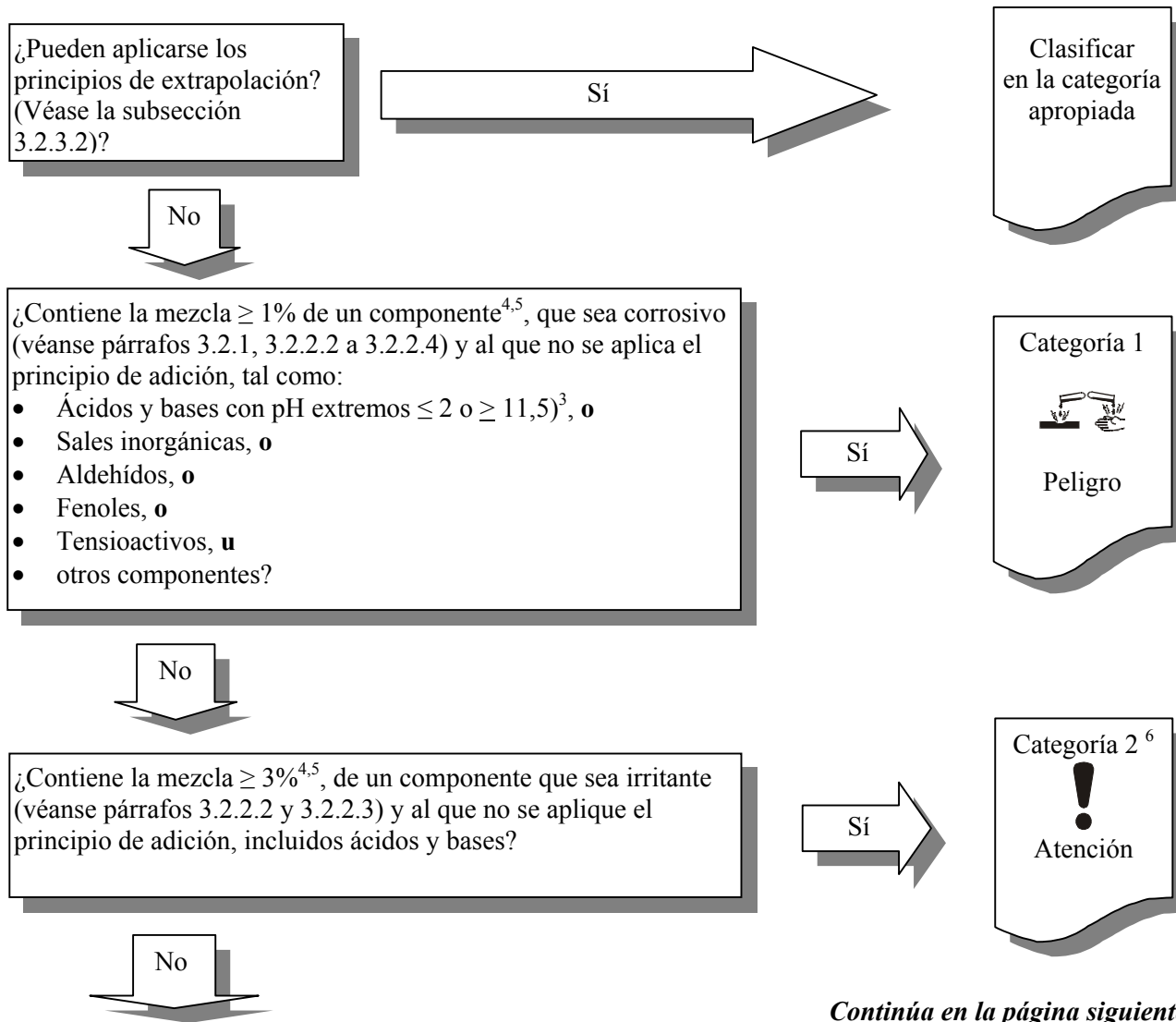
³ Habida cuenta de la capacidad de reserva ácida/alcalina, si procede.



Continúa en la página siguiente

² En la figura 3.2.1 se dan detalles sobre ensayos y evaluación.

Procedimiento de decisión 3.2.2 para corrosión/irritación cutánea: Clasificación de mezclas basándose en información/datos de los componentes



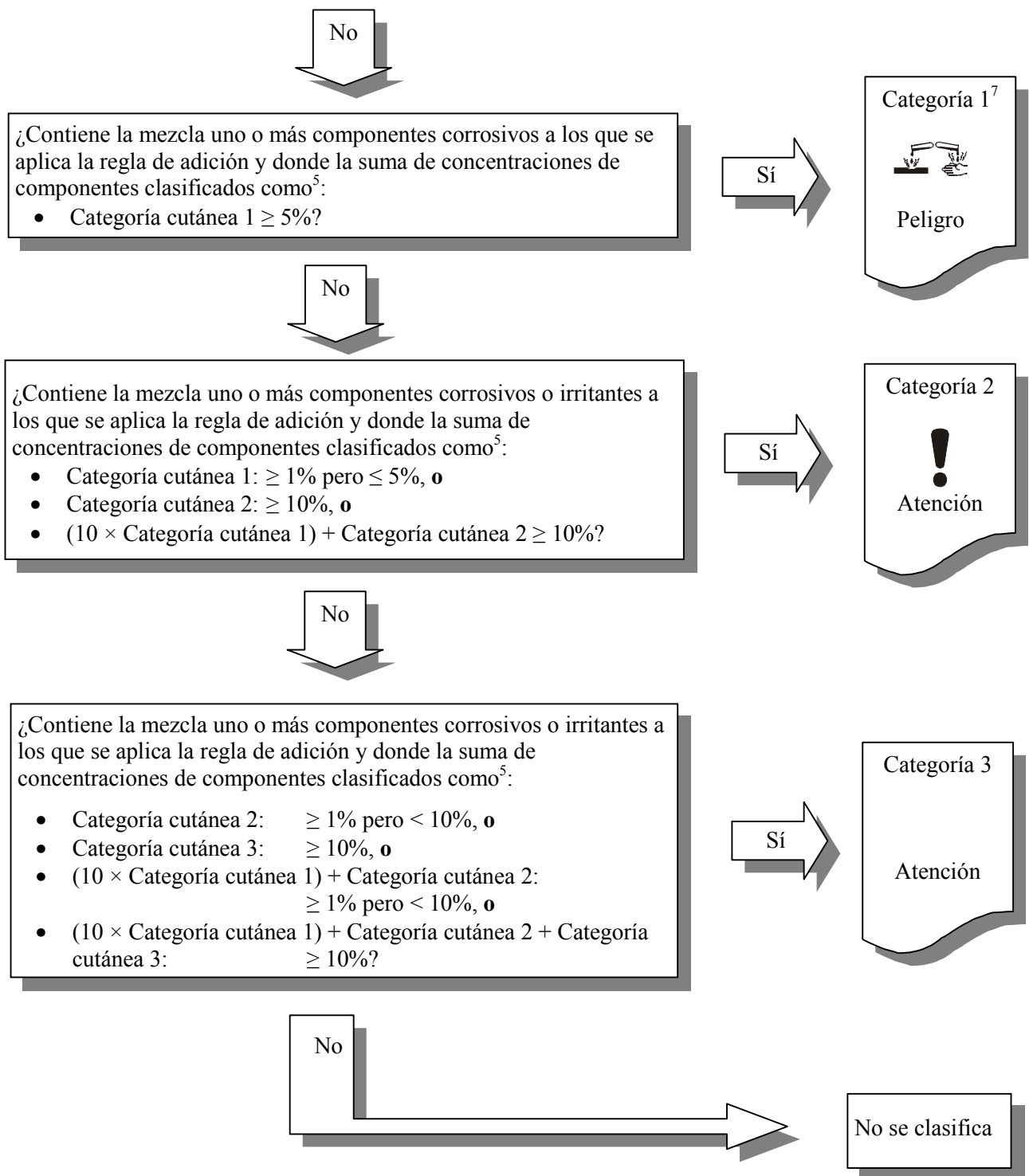
Continúa en la página siguiente

³ Incluida la capacidad de reserva ácida/alcalina, si procede.

⁴ O si se toman valores $<1\%$, véase el párrafo 3.2.3.3.1.

⁵ Para valores de corte/límites de concentración específicos, véase el párrafo 3.2.3.3.6 de este capítulo. Véase también el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3 para la utilización de valores de corte/límites de concentración.

⁶ Si la mezcla contiene también componentes corrosivos o irritantes a los que se aplica la regla de adición, pásese a la etapa siguiente.



⁵ Para valores de corte/límites de concentración específicos, véase el párrafo 3.2.3.3.6. de este capítulo. Véase también el párrafo 1.3.3.2. del capítulo 1.3 para la utilización de valores de corte/límites de concentración.

⁷ Véase la nota a la tabla 3.2.3 para detalles sobre el uso de subcategorías en la categoría 1.

CAPITULO 3.3

LESIONES OCULARES GRAVES/IRRITACIÓN OCULAR

3.3.1 Definiciones

Por *lesiones oculares graves* se entiende lesiones de los tejidos oculares o degradación severa de la vista, como consecuencia de la aplicación de una sustancia de ensayo en la superficie anterior del ojo, y que no son totalmente reversibles en los 21 días siguientes a la aplicación¹.

Por *irritación ocular* se entiende, la aparición de lesiones oculares como consecuencia de la aplicación de una sustancia de ensayo en la superficie anterior del ojo, y que son totalmente reversibles en los 21 días siguientes a la aplicación.

3.3.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.3.2.1 Se presenta un esquema de evaluación y ensayo por etapas, que combina información existente sobre lesiones oculares graves (en el tejido del ojo) e irritación ocular (incluidos datos obtenidos a partir de la experiencia en seres humanos o animales), así como consideraciones sobre las relaciones estructura-actividad (SAR) o estructura-propiedad (SPR) y los resultados de ensayos *in vitro* validados a fin de evitar ensayos innecesarios con animales.

3.3.2.2 Las propuestas para clasificar la irritación ocular y las lesiones oculares graves comprenden elementos que están armonizados y serán utilizados por todas las autoridades, así como subcategorías opcionales que sólo serán aplicados por algunas autoridades (por ejemplo, las que clasifican plaguicidas).

El sistema armonizado incluye una guía sobre los datos que hay que evaluar antes de efectuar ensayos de lesiones oculares en animales. Comprende también categorías de peligro para lesiones oculares locales.

3.3.2.3 Antes de realizar un ensayo *in vivo* destinado a evaluar el potencial que tiene un producto químico para provocar lesiones oculares graves, o irritación en los ojos, deberá examinarse toda la información existente sobre la sustancia/producto sometido a ensayo. A menudo se puede tomar una decisión preliminar con los datos existentes acerca de si un agente provoca lesiones oculares graves (es decir, irreversibles). Si esa sustancia/producto puede clasificarse, no se requerirá realizar el ensayo. Un modo muy recomendado de evaluar la información existente o de proceder con sustancias nuevas no investigadas es utilizar una estrategia de ensayos de evaluación por etapas para saber si se producen lesiones oculares graves o irritación ocular.

3.3.2.4 Para determinar la posible existencia de esas lesiones o irritación deberían considerarse varios factores antes de realizar los ensayos. La experiencia acumulada en seres humanos y animales tendría que ser la primera línea de análisis, ya que da información directa y relevante sobre los efectos en el ojo. En algunos casos, se dispondrá de información suficiente de compuestos estructuralmente relacionados para tomar decisiones sobre el peligro. Del mismo modo, pH extremos ≤ 2 y $\geq 11,5$ pueden producir lesiones oculares graves, especialmente cuando van acompañados de una capacidad de tamponamiento apreciable. Se espera que esos agentes produzcan efectos significativos en los ojos. La posible corrosión cutánea tendrá que evaluarse antes de estudiar si se producen lesiones oculares graves o irritación, con el fin de evitar ensayos sobre efectos locales en los ojos con sustancias corrosivas para la piel. A la hora de tomar una decisión sobre la clasificación podrán usarse alternativas *in vitro* que hayan sido validadas y aceptadas.

3.3.2.5 Toda la información de que se disponga sobre un producto químico deberá usarse para determinar la necesidad de hacer ensayos *in vivo* sobre irritación ocular. Aunque podrá obtenerse

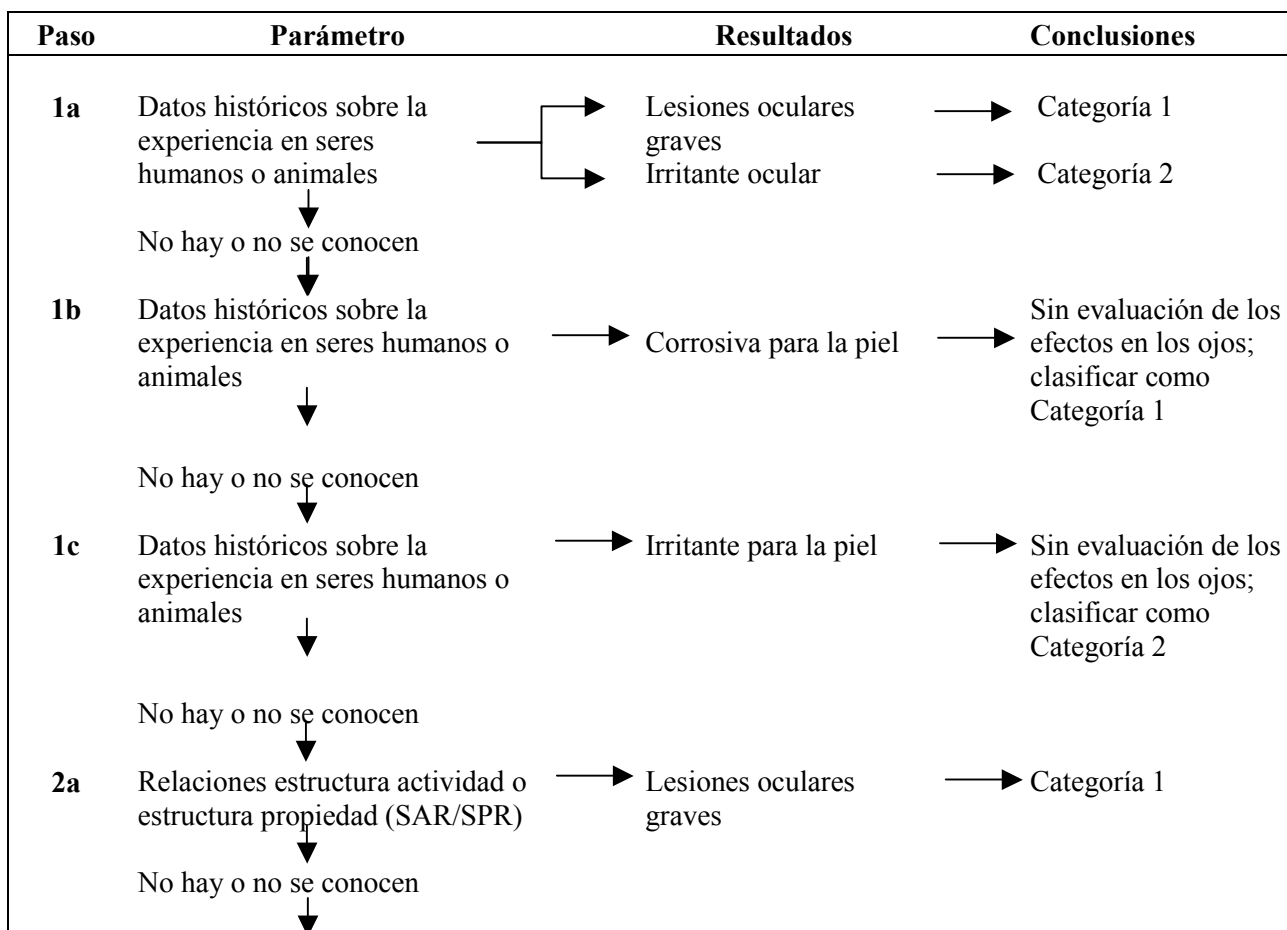
¹ Es ésta una definición de trabajo a los efectos del presente documento.

información con la evaluación de un solo parámetro dentro un esquema (por ejemplo, un álcali cáustico con pH extremo debería considerarse como un corrosivo local), es mejor considerar la totalidad de la información existente y hacer una apreciación global. Esto resulta especialmente cierto cuando existe información disponible sobre algunos de los parámetros, pero no sobre todos. Por lo general, debería hacerse hincapié en primer lugar en la opinión de los expertos, habida cuenta de la experiencia en seres humanos respecto de la sustancia, seguida de los resultados de los ensayos sobre irritación cutánea y de métodos alternativos bien validados. Siempre que sea posible deberán evitarse los ensayos con sustancias corrosivas en animales.

3.3.2.6 Cuando se pueda, convendrá seguir un procedimiento por etapas para evaluar la información inicial, ya que no todos los elementos serán siempre relevantes. El procedimiento que se explica en la figura 3.3.1 se desarrolló con las contribuciones de centros y comités nacionales e internacionales para los ensayos y la validación de alternativas a ensayos en animales durante un seminario celebrado en Solna, Suecia².

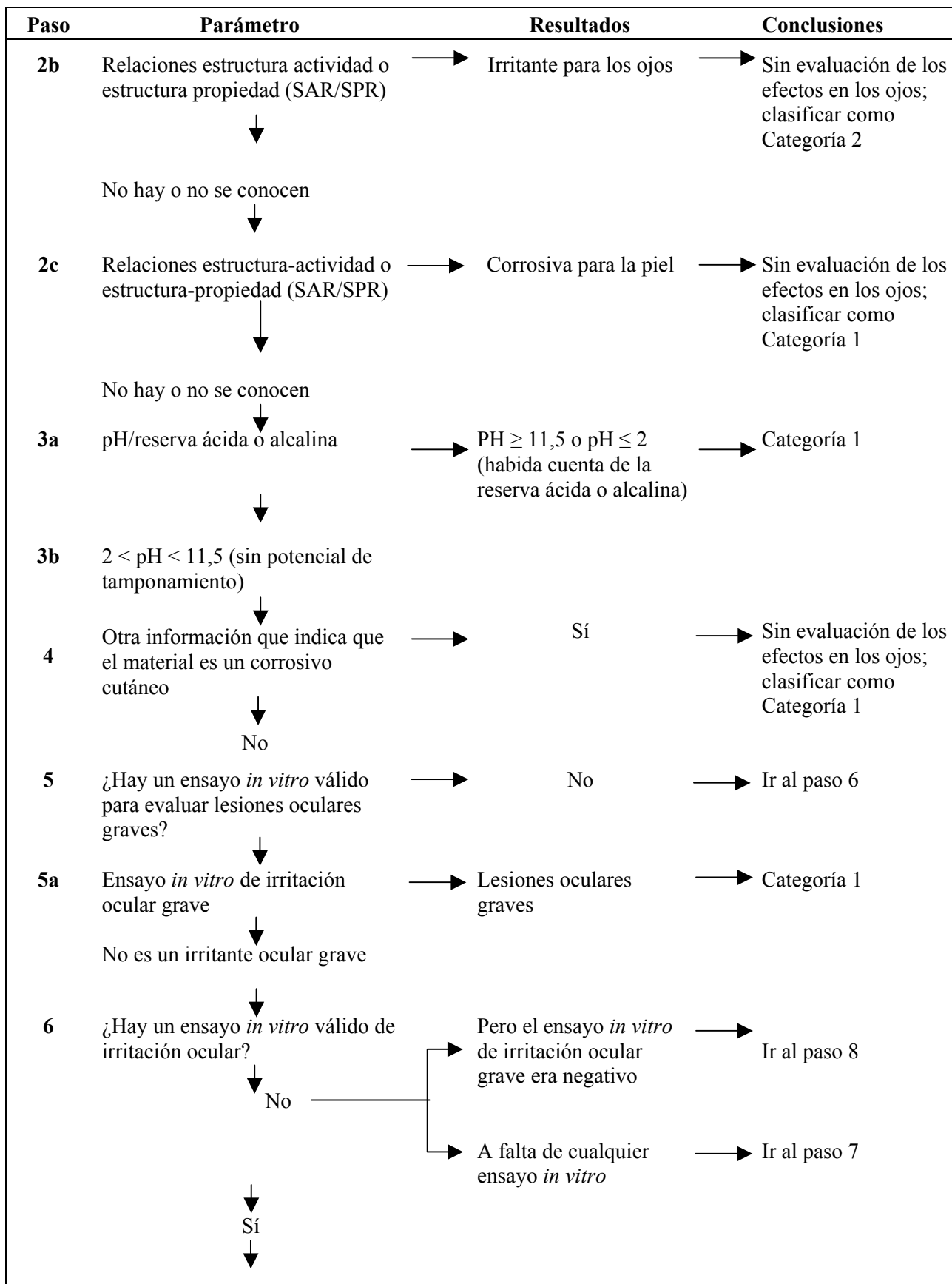
3.3.2.7 Cuando no puedan reunirse los datos necesarios para seguir esa estrategia de ensayo, el procedimiento por etapas constituye una buena guía para organizar la información disponible acerca del producto sometido a ensayo y permite tomar una decisión ponderada acerca de la evaluación y la clasificación de peligros, idealmente sin efectuar nuevos ensayos en animales.

Figura 3.3.1: Estrategia de ensayos y de evaluación de lesiones oculares graves y de irritación ocular (véase también: “Estrategia de ensayos y de evaluación de corrosión e irritación cutáneas”, Figura 3.2.1)



² OCDE (1996) *Final Report of the OECD Workshop on Harmonisation of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Documento ENV/MC/TG(96)9.* (<http://www.oecd.org/ehs/test/background.htm>).

Figura 3.3.1 (Continuación): Estrategia de ensayos y de evaluación de lesiones oculares graves y de irritación ocular (véase también: “Estrategia de ensayos y de evaluación de corrosión e irritación cutáneas”, Figura 3.2.1)



Continúa en la página siguiente

Figura 3.3.1 (Continuación): Estrategia de ensayos y de evaluación de lesiones oculares graves y de irritación ocular (véase también: “Estrategia de ensayos y de evaluación de corrosión e irritación cutáneas”, Figura 3.2.1)

Paso	Parámetro	Resultados	Conclusiones
6a	Ensayo <i>in vitro</i> de irritación ocular	→ Irritante ocular	→ Categoría 2
	↓ No hay indicación de propiedades irritantes para el ojo		
7	Evaluar experimentalmente el potencial de corrosión cutánea (Véase estrategia de ensayo de irritación/corrosión cutánea)	→ Corrosiva para la piel	→ Sin evaluación de efectos en los ojos; clasificar como Categoría 1
	↓ No corrosiva		
8	Ensayo sobre el ojo de un conejo	→ Lesiones oculares graves	→ Categoría 1
	↓ No hay lesiones graves		
9	Uno o dos conejos más	→ Irritante ocular	→ Categoría 2
	↓	→ No es irritante para los ojos	→ No se clasifica

NOTAS a la figura 3.3.1:

Paso 1 a/b: *Datos relativos a la experiencia histórica en seres humanos o animales: la información ya existente sobre irritación ocular y corrosión cutánea se indicará por separado, ya que habrá que evaluar la corrosión cutánea si no hay información sobre los efectos locales en los ojos. Un análisis de la experiencia anterior con el producto químico podrá detectar la posibilidad de lesiones oculares graves, así como de corrosión e irritación tanto cutáneas como oculares.*

- i) *Paso 1a – una determinación fiable de la irritación ocular sobre la base de la experiencia en seres humanos y animales dependerá de la opinión de los expertos: casi siempre la experiencia con seres humanos se basará en hechos relacionados con accidentes y, así, los efectos locales detectados después del accidente tendrán que compararse con los criterios de clasificación creados para evaluar los datos de ensayos en animales;*
- ii) *Paso 1b – evaluación de datos sobre corrosión cutánea – las sustancias corrosivas para la piel no deberían instilarse en los ojos de animales, ya que pueden provocar también lesiones oculares graves (Categoría 1).*

Paso 2a a 2c: *Las SAR (Relaciones estructura-actividad) y las SPR (Relaciones estructura-propiedad) para la irritación ocular y la corrosión cutánea se indican por separado, pero en realidad se evaluarán probablemente de forma paralela. Esta etapa debería completarse usando SAR/SPR validadas y aceptadas. El análisis SAR/SPR puede detectar la posibilidad de lesiones oculares graves y de corrosión e irritación tanto en la piel como en los ojos;*

- i) *Paso 2a – determinación fiable de irritación ocular únicamente mediante evaluaciones teóricas – en casi todos los casos sólo será apropiado para sustancias que sean homólogas de agentes con propiedades muy bien conocidas.*
- ii) *Paso 2c – evaluación teórica de la corrosividad cutánea – las sustancias corrosivas para la piel no deberían instilarse en los ojos de los animales, ya que pueden provocar también lesiones oculares graves (Categoría 1).*

Paso 3: *pH extremos < 2 y > 11,5 pueden indicar efectos locales fuertes, especialmente en combinación con una evaluación de una reserva ácida o alcalina. Debería tenerse en cuenta que las sustancias que presentan esas propiedades fisicoquímicas pueden provocar lesiones oculares graves (Categoría 1).*

Paso 4: *Debería usarse toda la información disponible, incluida la experiencia en seres humanos. Sin embargo, esa información debería restringirse a la que ya exista de antemano (por ejemplo, los resultados de un ensayo de DL₅₀ cutánea o datos históricos sobre corrosión de la piel).*

Paso 5: *Se trata de emplear métodos alternativos para evaluar la irritación ocular o lesiones oculares graves (por ejemplo, opacidad irreversible de la córnea) que hayan sido validados con arreglo a principios y criterios internacionalmente aceptados (véase el párrafo 1.3.2 del capítulo 1.3).*

Paso 6: *Actualmente este paso no parece que pueda lograrse en un futuro próximo. Habrá que desarrollar métodos alternativos validados para una evaluación fidedigna de la irritación ocular (reversible).*

Paso 7: *A falta de cualquier otra información relevante, será esencial obtener datos con un ensayo sobre corrosión/irritación internacionalmente reconocido antes de proceder a un ensayo de irritación ocular en el conejo. Esto deberá hacerse por etapas. De ser posible, habría que conseguirlo con un ensayo in vitro de corrosión cutánea validado y aceptado. Si no puede hacerse, entonces la evaluación debería completarse con ensayos en animales (véase la estrategia sobre irritación/corrosión cutánea en el párrafo 3.2.2).*

Paso 8: *Evaluación gradual de la irritación ocular in vivo. Si en un ensayo con concentración límite del producto sobre un conejo provoca lesiones oculares graves no serán necesario más ensayos.*

Paso 9: *Sólo se utilizarán dos animales en los ensayos sobre irritación (incluido el utilizado para evaluar posibles efectos graves) si ambos dan respuestas concordantes y claras de irritación o no-irritación. En el caso de respuestas diferentes o ambiguas se necesitará un tercer animal. Según sea el resultado de este último ensayo, podrá realizarse o no una clasificación.*

3.3.2.8 Efectos irreversibles en los ojos/lesiones oculares graves (Categoría 1)

Para sustancias que puedan provocar lesiones oculares graves se utiliza una sola categoría de peligro armonizada. Tal categoría – Categoría 1 (efectos irreversibles en los ojos) – comprende los criterios que se indican a continuación. Esas observaciones se refieren a animales con lesiones de grado 4 en la córnea y otras reacciones graves (por ejemplo, destrucción de la córnea) observadas en cualquier momento del ensayo, así como opacidad persistente de la córnea, su decoloración por un colorante, adherencias, panus, e interferencia con la función del iris u otros efectos que alteran la visión. En este contexto, se consideran lesiones persistentes las que no sean totalmente reversibles dentro de un período de observación normal de 21 días. La clasificación de peligro de la categoría 1 también contiene sustancias que satisfacen los criterios de opacidad de la córnea ≥ 3 o inflamación del iris (iritis) $> 1,5$ detectadas en un ensayo de Draize en conejos, ya que lesiones graves como éstas no suelen revertir en el período de observación de 21 días.

Tabla 3.3.1: Categorías de efectos irreversibles en los ojos

Un irritante ocular de Categoría 1 (efectos irreversibles en los ojos) es una sustancia que produce:

- al menos en un animal, efectos en la córnea, el iris o la conjuntiva que no se espera reviertan ni sean totalmente reversibles en un período de observación normal de 21 días; **y/o**
- al menos en dos de tres animales, una respuesta positiva de opacidad de la córnea ≥ 3 **y/o** iritis $> 1,5$
- datos calculados como los resultados medios registrados 24, 48 y 72 horas después de la instilación de la sustancia de ensayo.

El uso de los datos en seres humanos se examina en el párrafo 1.1.2.5 c) del capítulo 1.1 (*Propósito, alcance y aplicación del SGA*) y en el párrafo 1.3.2.4.7 del capítulo 1.3 (*Clasificación de sustancias y mezclas peligrosas*).

3.3.2.9 Efectos reversibles en el ojo (Categoría 2)

Para las sustancias que pueden provocar irritación ocular reversible se utiliza una sola categoría. Esta categoría permite identificar dentro de ella una subcategoría para sustancias que provocan efectos irritantes en un período de observación de 7 días.

Las autoridades que utilicen una sola categoría para clasificar la “irritación ocular” pueden usar la categoría 2 armonizada (sustancia irritante para los ojos); otras pueden inclinarse por distinguir entre una categoría 2A (sustancia irritante para los ojos) y una categoría 2B (sustancia moderadamente irritante para los ojos).

Tabla 3.3.2: Categorías de efectos reversibles en los ojos

Un irritante ocular de la categoría 2A (irritante para los ojos) es una sustancia de ensayo que produce:

- al menos en dos de tres animales, una respuesta positiva de:
 - opacidad de la córnea ≥ 1 **y/o**
 - irritación del iris (iritis) ≥ 1 , **y/o**
 - enrojecimiento de la conjuntiva ≥ 2 , **y/o**
 - edema de la conjuntiva (quemosis) ≥ 2
- datos calculados como los resultados medios 24, 48 y 72 horas después de la instilación de la sustancia de ensayo, y
- una respuesta totalmente reversible en un período de observación normal de 21 días

Dentro de esta categoría, un irritante ocular se considerará **moderadamente irritante para los ojos (Categoría 2B)** cuando los efectos indicados anteriormente sean totalmente reversibles dentro de los 7 días de observación.

Para aquellos productos químicos donde haya mucha variabilidad en las respuestas de los animales, esta información se tendrá en cuenta para determinar la clasificación.

3.3.3 Criterios de clasificación para las mezclas

3.3.3.1 Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas

La mezcla se clasificará con los criterios para sustancias y habida cuenta de las estrategias de ensayo y evaluación utilizadas para obtener datos respecto de esas clases de peligro.

A diferencia de otras clases de peligro, para medir la corrosión cutánea de ciertos tipos de productos químicos se dispone de ensayos alternativos, sencillos y de ejecución relativamente poco costosa, que pueden dar resultados precisos con fines de clasificación. Al considerar ensayos con las mezclas, se aconseja a los fabricantes que usen una estrategia ponderada por etapas como la empleada en los criterios para clasificar sustancias respecto de su corrosión cutánea y lesiones oculares graves e irritación ocular para asegurar una clasificación exacta, y evitar ensayos innecesarios en animales. Se considerará que una mezcla provoca lesiones oculares graves (Categoría 1) si tiene un pH igual o inferior a 2 o igual o superior a 11,5. Si los datos de reserva alcalina/ácida sugieren que la sustancia o preparado puede no provocar lesiones oculares graves a pesar de un valor bajo o alto del pH, entonces tendrán que hacerse más ensayos para confirmarlo, preferiblemente mediante un ensayo *in vitro* debidamente validado.

3.3.3.2 Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación

3.3.3.2.1 Cuando no se hayan realizado ensayos con la mezcla para determinar su corrosión cutánea o su potencial de provocar lesiones oculares graves o irritación, pero se disponga de datos suficientes de ensayos con sus componentes individuales y con mezclas similares para caracterizar debidamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera se asegura la utilización del mayor número de datos disponibles durante el proceso de clasificación con el fin de caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.3.3.2.2 Dilución

Si una mezcla se diluye y el diluyente está clasificado en una categoría de lesiones/irritación igual o inferior a la del componente original con menor corrosión/irritación y del que no se espera que influya sobre la corrosión/irritación del resto de los componentes, dicha mezcla se considerará a efectos de clasificación como equivalente a la mezcla original. También se puede aplicar como alternativa el método explicado en 3.3.3.3.

3.3.3.2.3 Variación entre lotes

El potencial de irritación/lesiones oculares graves de un lote de una mezcla compleja se considerará equivalente al de otro lote del mismo producto comercial y obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla ha cambiado y que dichos cambios pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad del lote, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.3.3.2.4 Concentración de las mezclas clasificadas en las categorías más altas de lesiones oculares graves/irritación

Si una mezcla se clasifica en las categorías más altas de lesiones oculares graves y se aumenta la concentración de los componentes de la misma, la nueva mezcla se clasificará en la misma categoría sin que sea necesario realizar más ensayos. Si una mezcla se clasifica en la subcategoría más alta de irritación cutánea/ocular y no contiene componentes que provoquen lesiones oculares graves, una mezcla más concentrada se clasificará en la categoría más alta de irritación sin que sea necesario realizar más ensayos.

3.3.3.2.5 *Interpolación dentro de una misma categoría de toxicidad*

En el caso de tres mezclas A, B y C, con los mismos componentes, donde A y B figuran en la misma categoría de irritación/lesiones oculares graves y la mezcla C tenga concentraciones intermedias de los mismos componentes toxicológicamente activos con respecto a las de las mezclas A y B, entonces la mezcla C figurará en la misma categoría de irritación/lesiones oculares graves que A y B.

3.3.3.2.6 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas i) A + B;
 ii) C + B;
- b) La concentración del componente B sea la misma en ambas mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) sea prácticamente igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) Se disponga de datos para A y C sobre irritación/lesiones oculares graves y sean esencialmente equivalentes, es decir, si la mezcla i) está ya clasificada mediante ensayos, la mezcla ii) podrá clasificarse en la misma categoría.

3.3.3.2.7 *Aerosoles*

Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro que la mezcla ensayada que no tenga forma de aerosol, siempre que el propelente añadido no afecte a las propiedades de irritación o corrosión de la mezcla en la vaporización³.

3.3.3.3 ***Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos***

3.3.3.3.1 Con el fin de aprovechar todos los datos disponibles para la clasificación de los peligros que presenta una mezcla en lo que se refiere a irritación ocular/lesiones oculares graves, se han formulado las siguientes hipótesis que se aplican, cuando proceda, en el procedimiento por etapas:

Los “componentes relevantes” de una mezcla son los que están presentes en concentraciones de 1% (p/p para sólidos, líquidos, polvos, nieblas y vapores y v/v para gases) o mayores, a menos que haya motivos para suponer (por ejemplo, en el caso de componentes corrosivos) que un componente presente en una concentración inferior a 1% es, sin embargo, relevante para clasificar la mezcla en la categoría de irritación/lesiones oculares graves.

3.3.3.3.2 Por lo general, el procedimiento para clasificar mezclas por su capacidad de provocar irritación/lesiones oculares graves, cuando se dispone de datos sobre los componentes pero no sobre la mezcla en su conjunto, se basa en la teoría de la adición, de forma que cada componente corrosivo o irritante contribuye a las propiedades irritantes o corrosivas globales de la mezcla en proporción a su potencia y concentración. Se usará un factor de ponderación de 10 para componentes corrosivos que estén presentes con una concentración inferior al límite de concentración de la Categoría 1, pero que contribuya a la clasificación de la mezcla como irritante. Se considerará que la mezcla causa lesiones oculares graves o irritación ocular cuando la suma de las concentraciones de esos componentes supere el valor de corte/límite de concentración y se clasificará en consonancia.

³ *Los principios de extrapolación se aplican a la clasificación de riesgo intrínseco de los aerosoles; sin embargo, hay que evaluar la posibilidad de lesiones oculares “mecánicas” provocadas por la fuerza física de la vaporización.*

3.3.3.3.3 La tabla 3.3.3 ofrece los valores de corte/límites de concentración que habrá que usar para determinar si la mezcla ha de clasificarse como irritante o causante de lesiones oculares graves.

3.3.3.3.4 Se prestará especial cuidado al clasificar ciertos tipos de productos químicos tales como ácidos y bases, sales inorgánicas, aldehídos, fenoles y tensioactivos. El procedimiento explicado en los párrafos 3.3.3.3.1 y 3.3.3.3.2 podría no servir, ya que muchas de esas sustancias son corrosivas o irritantes en concentraciones inferiores a 1%. Para mezclas que contengan ácidos o bases fuertes debería usarse el pH como criterio de clasificación (véase el párrafo 3.3.3.1), puesto que será un mejor indicador de lesiones oculares graves que los valores de corte/límites de concentración de la tabla 3.3.3. Una mezcla que contenga componentes corrosivos o irritantes que no pueden clasificarse con el procedimiento de adición aplicado en la tabla 3.3.3 a causa de sus características químicas, debería clasificarse en la Categoría 1 si contiene $\geq 1\%$ de un componente corrosivo y en la Categoría 2 cuando contenga $\geq 3\%$ de un componente irritante. La clasificación de las mezclas con componentes a los que no se aplica el procedimiento de la tabla 3.3.3 se resume en la tabla 3.3.4.

3.3.3.3.5 A veces, datos fidedignos pueden indicar que unos efectos oculares reversibles/irreversibles de un componente no se harán patentes cuando están presentes en un nivel superior a los valores de corte/límites de concentración genéricos mencionados en las tablas 3.3.3 y 3.3.4. En esos casos, la mezcla podría clasificarse con arreglo a esos datos (véase también el párrafo 1.3.3.2 – “*Uso de valores de corte/límites de concentración*”). Otras veces, cuando se prevea que no es evidente que la corrosión/irritación cutánea o los efectos oculares reversibles/irreversibles de un componente presente en un nivel superior a los valores límite de concentración genéricos mencionados en las tablas 3.3.3 y 3.3.4, podrá considerarse la necesidad de someter la mezcla a ensayo. En tales casos, debería aplicarse el procedimiento de decisión por etapas a que se hace referencia en el párrafo 3.3.3 y la figura 3.3.1 y que se explica en detalle en el presente capítulo.

3.3.3.3.6 Si hay datos que indican que uno o varios componentes pueden ser corrosivos o irritantes en una concentración $< 1\%$ (corrosivo) o $< 3\%$ (irritante), la mezcla debería clasificarse en consecuencia (véase también el párrafo 1.3.3.2 “*Utilización de valores de corte/límites de concentración*”).

Tabla 3.3.3: Concentración de componentes de una mezcla, clasificados en la Categoría 1 cutánea y en la Categoría 1 o 2 oculares que determinan la clasificación de las mezclas como peligrosas para los ojos (Categoría 1 o 2)

Suma de los componentes clasificados como:	Concentración que determina la clasificación de una mezcla como	
	Efectos oculares irreversibles	Efectos oculares reversibles
	Categoría 1	Categoría 2
Categoría 1 ocular o cutánea	$\geq 3\%$	$\geq 1\%$ pero $< 3\%$
Categoría 2/2A ocular		$\geq 10\%$
(10 × Categoría 1 ocular) + Categoría 2/2A ocular		$\geq 10\%$
Categoría 1 cutánea + Categoría 1 ocular	$\geq 3\%$	$\geq 1\%$ pero $< 3\%$
10 × (Categoría 1 cutánea + Categoría 1 ocular) + Categoría 2A/2B ocular		$\geq 10\%$

Tabla 3.3.4: Concentración de componentes de una mezcla a la que no se aplica la regla de adición, que determina la clasificación de la mezcla como peligrosa para los ojos

Componente	Concentración	Mezcla clasificada en Categoría ocular
Ácido con $\text{pH} \leq 2$	$\geq 1\%$	Categoría 1
Base con $\text{pH} \geq 11,5$	$\geq 1\%$	Categoría 1
Otros componentes corrosivos (Categoría 1) a los que no se aplica la regla de adición	$\geq 1\%$	Categoría 1
Otros componentes irritantes (Categoría 2) a los que no se aplica la regla de adición, incluidos ácidos y bases	$\geq 3\%$	Categoría 2

3.3.4 Comunicación de peligro

En el capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) se hacen consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden ser utilizados con la aprobación de la autoridad competente. También se incluyen fuentes de referencia adicionales con consejos sobre el uso de la información cautelar.

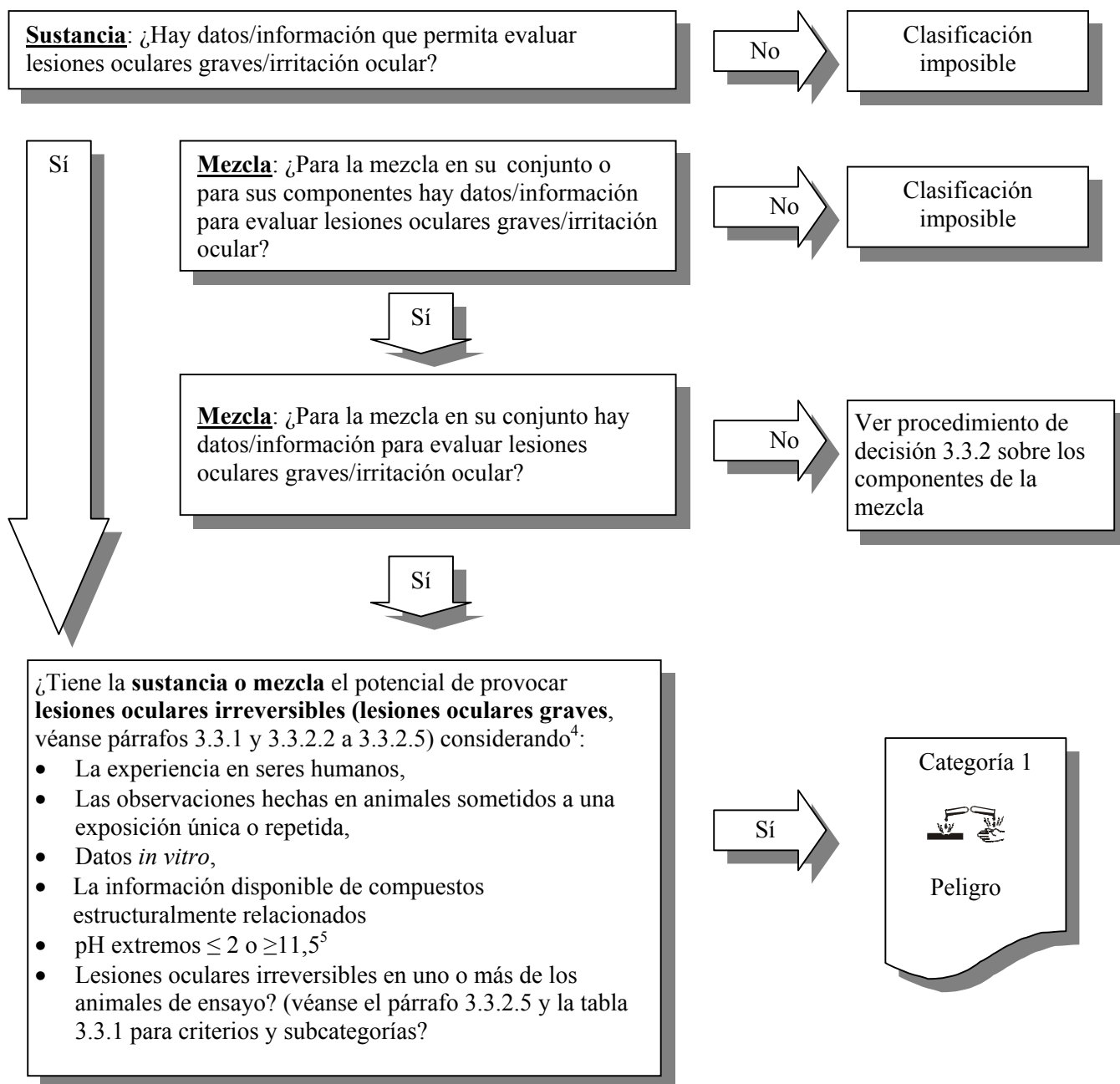
Tabla 3.3.5: Elementos que deben figurar en la etiqueta para lesiones oculares graves/irritación ocular

	Categoría 1	Categoría 2A	Categoría 2B
Símbolo	Corrosión	Signo de exclamación	<i>Sin símbolo</i>
Palabra de advertencia	Peligro	Atención	Atención
Indicación de peligro	Provoca lesiones oculares graves	Provoca irritación ocular grave	Provoca irritación ocular

3.3.5 Procedimiento de decisión

El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado, pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

Procedimiento de decisión 3.3.1 para lesiones oculares graves/irritación ocular



Continúa en la página siguiente

⁴ La figura 3.3.1 contiene detalles sobre la estrategia de ensayo y evaluación.


⁵ Se tendrá también presente la capacidad de reserva ácida/alcalina, cuando proceda.

No

¿Es la **sustancia o mezcla** un **irritante para los ojos** (véanse los párrafos 3.3.1, 3.3.2.2 a 3.3.2.4 y 3.3.2.6) considerando⁴:

- La experiencia y los datos en seres humanos, con exposición única o repetida,
- Observaciones hechas en animales con exposición única o repetida,
- Los datos *in vitro*,
- La información disponible de compuestos estructuralmente relacionados,
- Los datos de irritación ocular de un estudio en animales (véanse el párrafo 3.3.2.6 y la tabla 3.3.2 para los criterios de la categoría 2A)?

Sí

Catgoría 2A

Atención

No

¿Es la **sustancia o mezcla** un irritante moderado (véase 3.3.2.6), de la categoría 2B, según los criterios definidos en el párrafo 3.3.2.6 y la tabla 3.3.2?

Sí

Categoría 2B

Atención

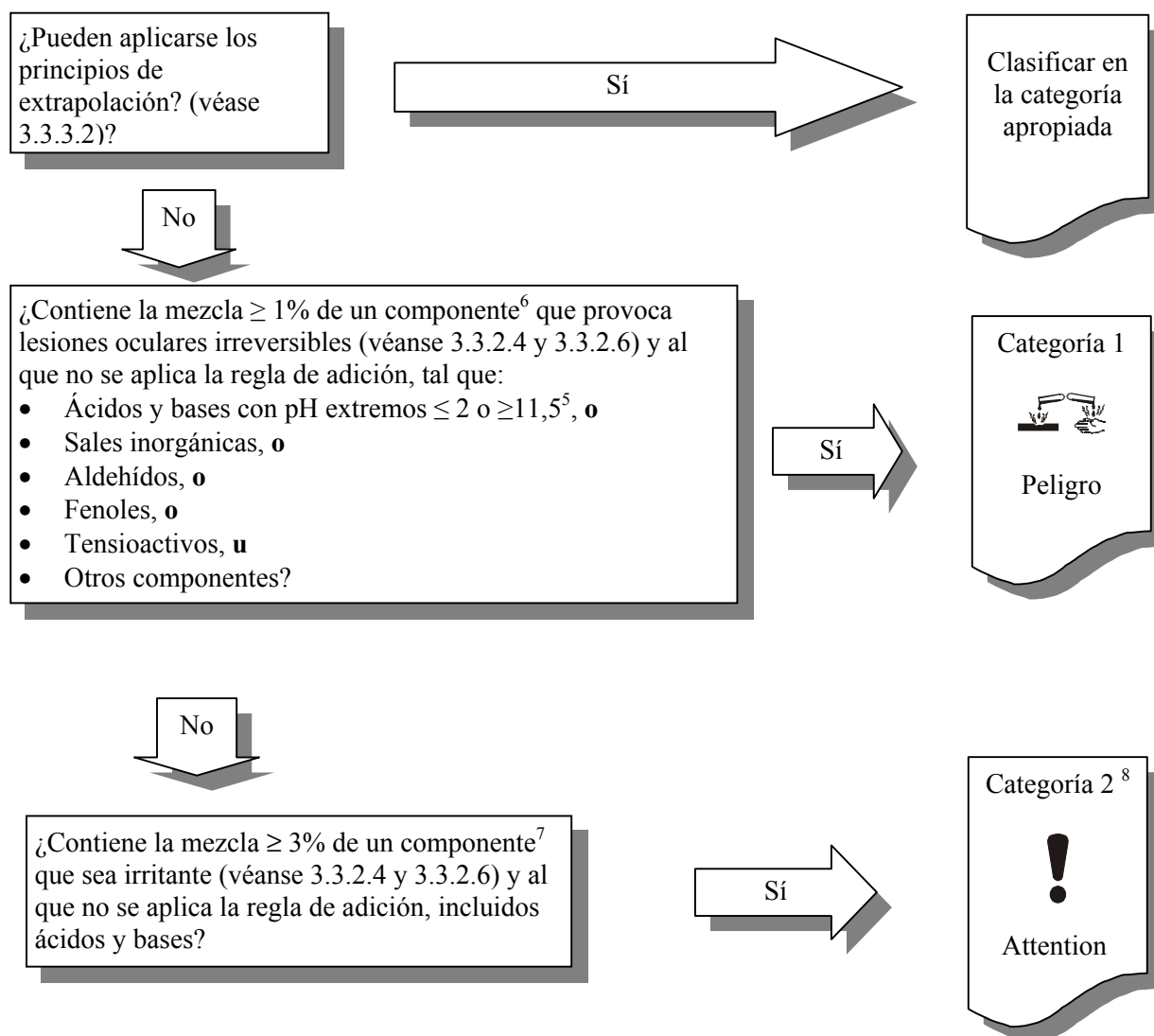
No

No se clasifica

Continúa en la página siguiente

⁴ La figura 3.3.1 contiene detalles sobre la estrategia de ensayo y evaluación.

Procedimiento de decisión 3.3.2 para lesiones oculares graves/irritación ocular: Clasificación de mezclas sobre la base de información/datos de sus componentes⁵⁶⁷⁸



Continúa en la página siguiente

⁵ O cuando sea relevante $< 1\%$, ver el párrafo 3.3.3.3.1.

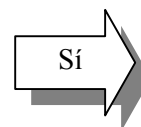
⁶ Se tendrá también presente la capacidad de reserva ácida/alcalina, cuando proceda.

⁷ Para los límites de concentración específicos, véase el párrafo 3.3.3.3.4 del presente capítulo. Véase también el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3, «Uso de valores de corte/límites de concentración».

⁸ Si la mezcla contiene también otros componentes corrosivos o irritantes a los que se aplica la regla de adición, pásese a la etapa siguiente.

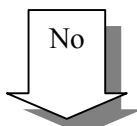
¿Contiene la mezcla uno o más componentes corrosivos o irritantes a los que se aplica la regla de adición, y donde la suma de concentraciones de componentes clasificados como:⁷

- Categoría 1 ocular o cutánea $\geq 3\%$, **o**
- Categoría 1 cutánea + Categoría 1 ocular $\geq 3\%$?



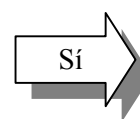
Categoría 1


Peligro



¿Contiene la mezcla uno o más componentes corrosivos o irritantes a los que se aplica la regla de adición, y donde la suma de concentraciones de componentes clasificados como:⁷

- Categoría 1 ocular o cutánea $\geq 1\%$ pero $< 3\%$, **o**
- Categoría 2/2A ocular $\geq 10\%$, **o**
- $(10 \times \text{Categoría 1 ocular}) + \text{Categoría 2A/2B ocular} \geq 10\%$, **o**
- Categoría 1 cutánea + Categoría 1 ocular $\geq 1\%$ pero $< 3\%$, **o**
- $10 \times (\text{Categoría 1 cutánea} + \text{Categoría 1 ocular}) + \text{Categoría 2A/2B ocular} \geq 10\%$?



Categoría 2A

Atención



No se clasifica

⁷ Para los límites de concentración específicos, véase el párrafo 3.3.3.3.4 del presente capítulo. Véase también el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3 “Uso de valores de corte/límites de concentración”.

CAPÍTULO 3.4

SENSIBILIZACIÓN RESPIRATORIA O CUTÁNEA

3.4.1 Definiciones

Un *sensibilizante respiratorio* es una sustancia cuya inhalación induce hipersensibilidad en las vías respiratorias¹.

Un *sensibilizante cutáneo* es una sustancia que induce una respuesta alérgica por contacto con la piel¹.

3.4.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.4.2.1 *Sensibilizantes respiratorios*

3.4.2.1.1 *Categoría de peligro*

Las sustancias se clasificarán como sensibilizantes respiratorios (Categoría 1) con arreglo a los criterios siguientes:

- Si hay datos de que la sustancia puede inducir hipersensibilidad respiratoria específica en seres humanos y/o
- Si un ensayo apropiado en animales arroja resultados positivos.

3.4.2.1.2 *Datos obtenidos a partir de estudios en humanos*

3.4.2.1.2.1 La información de que una sustancia puede inducir una hipersensibilidad respiratoria específica se basará normalmente en la experiencia en seres humanos. En este contexto, la hipersensibilidad se manifiesta comúnmente como asma, pero también hay otras reacciones de hipersensibilidad tales como rinitis, conjuntivitis y alveolitis. El síntoma deberá tener el carácter clínico de una reacción alérgica. No obstante, no será necesario demostrar la implicación de mecanismos inmunológicos.

3.4.2.1.2.2 Al considerar los datos obtenidos a partir de estudios en humanos, para decidir sobre la clasificación habrá que tener presente además de la información de los casos estudiados:

- El tamaño de la población expuesta,
- La duración de la exposición.

3.4.2.1.2.3 Estos datos podrían consistir en:

- La historia y los datos clínicos de ensayos apropiados de funcionamiento de los pulmones en una exposición a la sustancia, confirmados por otros datos que pueden comprender:
 - un ensayo inmunológico *in vivo* (por ejemplo, un ensayo de inyección dérmica);
 - un ensayo inmunológico *in vitro* (por ejemplo, un análisis serológico);

¹ Es ésta una definición de trabajo a los efectos del presente documento.

- estudios que puedan indicar otras reacciones de hipersensibilidad específica cuando no se han probado los mecanismos de acción inmunológica, por ejemplo una irritación ligera recurrente o reacciones inducidas por medicamentos;
- una estructura química relacionada con sustancias de las que se sabe que provocan hipersensibilidad respiratoria;
- Resultados positivos de ensayos de estimulación bronquial efectuados de conformidad con las pautas aceptadas para determinar una reacción de hipersensibilidad específica.

3.4.2.1.2.4 La historia clínica debería comprender los antecedentes tanto médicos como laborales para determinar la relación entre la exposición a una sustancia específica y el desarrollo de hipersensibilidad respiratoria. Entre la información pertinente figuran factores agravantes tanto en el hogar como en el lugar de trabajo, la aparición y la progresión de la enfermedad, los antecedentes familiares y el historial médico del paciente. Esos antecedentes deberían también incluir una nota sobre otros posibles problemas alérgicos o respiratorios desde la infancia, y el historial de tabaquismo del paciente.

3.4.2.1.2.5 Se considera que los resultados positivos de un ensayo de estimulación bronquial proporcionan por sí solos información suficiente para la clasificación. Se reconoce, sin embargo, que en la práctica muchos de los exámenes indicados se habrán ya efectuado.

3.4.2.1.3 *Datos obtenidos a partir de estudios en animales*

Entre los datos de los estudios apropiados en animales² que pueden indicar el potencial de una sustancia de provocar sensibilización por inhalación en seres humanos³ figuran:

- mediciones de la inmunoglobulina E (IgE) y otros parámetros inmunológicos específicos, por ejemplo en el ratón;
- reacciones pulmonares específicas en cobayas.

3.4.2.2 **Sensibilizantes cutáneos**

3.4.2.2.1 *Categoría de peligro*

Las sustancias se clasificarán como sensibilizantes de contacto (Categoría 1) con arreglo a los criterios siguientes:

- Si hay evidencia en humanos de que la sustancia puede inducir una sensibilización por contacto cutáneo en un número elevado de personas; **o**
- Si un ensayo apropiado con animales arroja resultados positivos.

² Actualmente no se dispone de modelos reconocidos para ensayar la hipersensibilidad respiratoria en animales. En ciertas circunstancias, se pueden hacer ensayos de esa índole, por ejemplo una modificación del ensayo de maximización con cobayas para determinar el poder alérgico relativo de las proteínas. No obstante, esos ensayos necesitan una mayor validación.

³ Los mecanismos por los que las sustancias inducen síntomas de asma no se conocen bien. Con carácter preventivo, esas sustancias se consideran sensibilizadores respiratorios. Sin embargo, si sobre la base de la evidencia, puede demostrarse que esas sustancias inducen síntomas de asma por irritación, solamente en personas con hiperreactividad bronquial, no deberían considerarse sensibilizadores respiratorios.

3.4.2.2.2 *Consideraciones específicas*

3.4.2.2.2.1 La clasificación de una sustancia debe hacerse sobre el análisis de todos o parte de los datos siguientes:

- Datos positivos de ensayos sobre la epidermis, obtenidos normalmente en una o varias clínicas dermatológicas;
- Estudios epidemiológicos que muestren dermatitis alérgica de contacto causada por la sustancia. Las situaciones en las que una elevada proporción de las personas expuestas presentan síntomas característicos se examinarán con especial atención, incluso si el número de casos es pequeño;
- Datos positivos de estudios apropiados en animales;
- Datos positivos de estudios experimentales en seres humanos (Véase el párrafo 1.3.2.4.7 del capítulo 1.3);
- Episodios bien documentados de dermatitis alérgica por contacto, normalmente observados en más de una clínica dermatológica.

3.4.2.2.2.2 En general, los efectos positivos obtenidos tanto en seres humanos como en animales justificarán la clasificación. La información de estudios con animales suele ser mucho más fidedigna que la obtenida de la exposición de seres humanos. No obstante, en casos en que se disponga de datos de ambas fuentes, y los resultados sean contradictorios, habrá que evaluar la calidad y fiabilidad de las dos informaciones para resolver la cuestión de la clasificación examinando caso por caso. Normalmente, los datos humanos no proceden de experimentos controlados con voluntarios para fines de clasificación de peligro sino como parte de ensayos para confirmar la falta de efectos observada en los ensayos en animales. Por consiguiente, los resultados positivos sobre sensibilización por contacto en humanos suelen proceder de estudios de confirmación escasos o de otros menos definidos. La evaluación de esos datos ha de hacerse, por tanto, con cautela, ya que su frecuencia reflejará, además de las propiedades intrínsecas de las sustancias, factores tales como las circunstancias de la exposición, la biodisponibilidad, la predisposición individual y las medidas preventivas adoptadas. Datos humanos negativos no deberían normalmente usarse para descartar resultados positivos de estudios en animales.

3.4.2.2.2.3 Si no se cumple ninguna de las condiciones indicadas, la sustancia no se clasificará como sensibilizante de contacto. No obstante, una combinación de dos o más indicadores de sensibilización de contacto, como los que se indican seguidamente, puede alterar la decisión. Ésta tendrá que tomarse caso por caso.

- Episodios aislados de dermatitis alérgica de contacto;
- Estudios epidemiológicos de alcance limitado, por ejemplo cuando no cabe confiar razonablemente en que se hayan descartado totalmente casualidades, sesgos o factores de confusión;
- Datos de ensayos en animales, efectuados con arreglo a las pautas existentes, que no cumplen los criterios sobre resultados positivos descritos en el párrafo 3.4.2.2.4.1 de este capítulo, pero que son lo bastante cercanos al límite para que se consideren significativos;
- Datos positivos de métodos no normalizados;
- Resultados positivos de productos análogos de estructura muy parecida.

3.4.2.2.3 *Urticaria inmunológica de contacto*

Las sustancias que cumplen los criterios de clasificación como sensibilizantes respiratorios pueden provocar, además, urticarias inmunológicas de contacto. Habrá entonces que clasificarlas también como sensibilizantes de contacto, al igual que aquéllas que provocan urticarias inmunológicas de contacto sin cumplir los criterios de clasificación como sensibilizantes respiratorios.

No existe un modelo animal reconocido para identificar sustancias que provocan urticarias inmunológicas de contacto. Por tanto, la clasificación normalmente se basará en datos en humanos similares a los de sensibilización cutánea.

3.4.2.2.4 *Estudios con animales*

3.4.2.2.4.1 Cuando se use un método de ensayo con adyuvantes para la sensibilización cutánea, una respuesta de al menos el 30% de los animales se considerará positiva. En un método sin adyuvante se requerirá una respuesta de al menos el 15%. Los métodos de ensayo de sensibilización cutánea se describen en las Directrices 406 de la OCDE (Ensayo de maximización en cobaya y ensayo de Buehler también en cobaya) y 429 (ensayo local en nódulos linfáticos). Podrán usarse otros métodos siempre que estén bien validados y justificados científicamente. El ensayo de tumefacción de la oreja del ratón (MEST) parece ser una prueba fidedigna de selección para detectar sensibilizantes entre moderados y fuertes, y puede usarse como una primera etapa para evaluar el potencial de sensibilización de la piel. Si arroja resultados positivos, puede ser innecesario hacer otro ensayo en cobaya.

3.4.2.2.4.2 Al evaluar los datos en animales obtenidos de ensayos realizados siguiendo las directrices de la OCDE u otras pautas equivalentes sobre sensibilización de la piel, puede tomarse en consideración la proporción de animales sensibilizados. Esa proporción refleja la capacidad sensibilizante de una sustancia en relación con su dosis ligeramente irritante. Esta dosis puede variar entre las sustancias. Se podrá hacer una evaluación más apropiada de esa capacidad si se conoce para cada sustancia la relación dosis-respuesta. Esta área necesita un mayor desarrollo.

3.4.2.2.4.3 Existen sustancias que son extremadamente sensibilizantes en dosis bajas mientras otras requieren dosis elevadas y un período de exposición largo. A los efectos de clasificación del peligro, puede ser preferible distinguir entre sensibilizantes fuertes y moderados. No obstante, actualmente no se han validado ni aceptado ensayos en animales u otros ensayos para subcategorizar los sensibilizantes. Por lo tanto, la subcategorización no debería todavía considerarse como parte del sistema de clasificación armonizado.

3.4.3 **Criterios de clasificación para las mezclas**

3.4.3.1 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas*

Cuando para la mezcla se disponga de información fiable y de buena calidad procedente de la experiencia humana o de estudios apropiados en animales, tal como se describen en los criterios para las sustancias, ésta podrá clasificarse mediante esos datos. Al evaluar los datos de mezclas habrá que tener cuidado de que la dosis usada no conduzca a que los resultados sean poco concluyentes. (Para el etiquetado especial requerido por algunas autoridades competentes, véanse las notas 1, 3 y 5 de la tabla 3.4.1 de este capítulo).

3.4.3.2 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación*

Cuando no se hayan realizado ensayos con la mezcla para determinar sus propiedades sensibilizantes, pero se disponga de datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre ensayos de mezclas similares para caracterizar debidamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera se asegura la utilización del mayor número de datos disponibles durante el proceso de clasificación con el fin de caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.4.3.2.2 *Dilución*

Si una mezcla se diluye y el diluyente no es un sensibilizante y no se espera que influya sobre la sensibilización de otros componentes, dicha mezcla se clasificará como equivalente a la mezcla original.

3.4.3.2.3 *Variación entre lotes*

Las propiedades sensibilizantes de un lote de una mezcla compleja se considerarán esencialmente equivalente a la de otro lote del mismo producto comercial y obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla ha cambiado y que dichos cambios pueden provocar modificaciones en la sensibilización del lote, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.4.3.2.4 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas:
 - i) A + B;
 - ii) C + B;
- b) La concentración del componente B sea básicamente la misma en ambas mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) sea igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) El componente B sea un sensibilizante y los componentes A y C no lo sean;
- e) No se espera que A y C afecten a las propiedades sensibilizantes de B.

Si la mezcla i) está ya clasificada gracias a los ensayos, entonces la mezcla ii) podrá asignarse a la misma categoría de peligro.

3.4.3.2.5 *Aerosoles*

Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro que la mezcla ensayada y que no tenga la forma de aerosol, siempre que el propelente añadido no afecte a las propiedades sensibilizantes de la mezcla en la vaporización.

3.4.3.3 ***Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos***

La mezcla deberá clasificarse como sensibilizante respiratorio o cutáneo cuando al menos un componente se haya clasificado como sensibilizante respiratorio o cutáneo y esté presente con una concentración igual o superior al valor de corte/límite de concentración apropiado establecido para ese efecto, tal como se indica en la tabla 3.4.1 para los sólidos/líquidos y el gas respectivamente.

Tabla 3.4.1: Valores de corte/límites de concentración de componentes de una mezcla, clasificados como sensibilizantes cutáneos o respiratorios y que determinarían la clasificación de la mezcla

Componente clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de la mezcla como		
	Sensibilizante cutáneo	Sensibilizante respiratorio	
	Todos los estados físicos	Sólido/Líquido	Gas
Sensibilizante cutáneo	≥ 0,1% (Nota 1)	-	-
	≥ 1,0% (Nota 2)	-	-
Sensibilizante respiratorio	-	≥ 0,1% (Nota 3)	≥ 0,1% (Nota 5)
	-	≥ 1,0 % (Nota 4)	≥ 0,2% (Nota 6)

NOTA 1: Si un sensibilizante cutáneo está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 0,1% y 1,0% habrá que solicitar tanto una FDS como una etiqueta. Además, algunas autoridades competentes pueden requerir un etiquetado complementario en el caso de mezclas que contengan un componente sensibilizante en concentraciones superiores a 0,1%. Las indicaciones en la etiqueta de sensibilizantes cutáneos entre 0,1% y 1,0% pueden diferir de las de sensibilizantes cutáneos ≥ 1,0%, a tenor de los requisitos de las autoridades competentes. Si bien los valores de corte actuales reflejan los de los sistemas existentes, todo el mundo reconoce que casos especiales pueden requerir información por debajo de esos niveles.

NOTA 2: Si un sensibilizante cutáneo está presente en la mezcla como un componente con una concentración ≥ 1,0%, generalmente se solicitará tanto una FDS como una etiqueta.

NOTA 3: Si un sensibilizante respiratorio sólido o líquido está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 0,1% y 1,0%, generalmente se solicitará tanto una FDS como una etiqueta. Además, algunas autoridades competentes pueden requerir un etiquetado complementario para mezclas que contengan un componente sensibilizante con concentraciones superiores a 0,1%. Las indicaciones en la etiqueta de sensibilizantes respiratorios sólidos o líquidos entre 0,1% y 1,0% pueden diferir de las de los sensibilizantes respiratorios sólidos o líquidos ≥ 1,0%, a tenor de los requisitos de la autoridad competente. Si bien los valores de corte/límites de concentración actuales reflejan los de los sistemas existentes, todo el mundo reconoce que casos especiales pueden requerir información por debajo de esos niveles.

NOTA 4: Si un sensibilizante respiratorio sólido o líquido está presente en la mezcla como un componente con una concentración de ≥ 1,0%, generalmente se solicitará tanto una FDS como una etiqueta.

NOTA 5: Si un sensibilizante respiratorio gaseoso está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 0,1% y 0,2%, generalmente se solicitará tanto una FDS como una etiqueta. Además, algunas autoridades competentes pueden requerir un etiquetado complementario para mezclas que contengan un componente sensibilizante con concentraciones superiores a 0,1%. Las indicaciones de la etiqueta de sensibilizantes respiratorios gaseosos entre 0,1% y 0,2% pueden diferir de las de los sensibilizantes respiratorios gaseosos ≥ 0,2%, a tenor de los requisitos de la autoridad competente. Si bien los valores de corte/límites de concentración actuales reflejan los de los sistemas existentes, todo el mundo reconoce que casos especiales pueden requerir información por debajo de esos niveles.

NOTA 6: Si un sensibilizante respiratorio gaseoso está presente en la mezcla como un componente con una concentración de ≥ 0,2%, generalmente se requerirá tanto una FDS como una etiqueta.

3.4.4 Comunicación de peligro

En el capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) figuran las consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden ser utilizados con la aprobación de la autoridad competente.

La tabla 3.4.2 presenta elementos de etiquetas específicas para sustancias y mezclas que se clasifican como sensibilizantes respiratorios y cutáneos según los criterios de este capítulo.

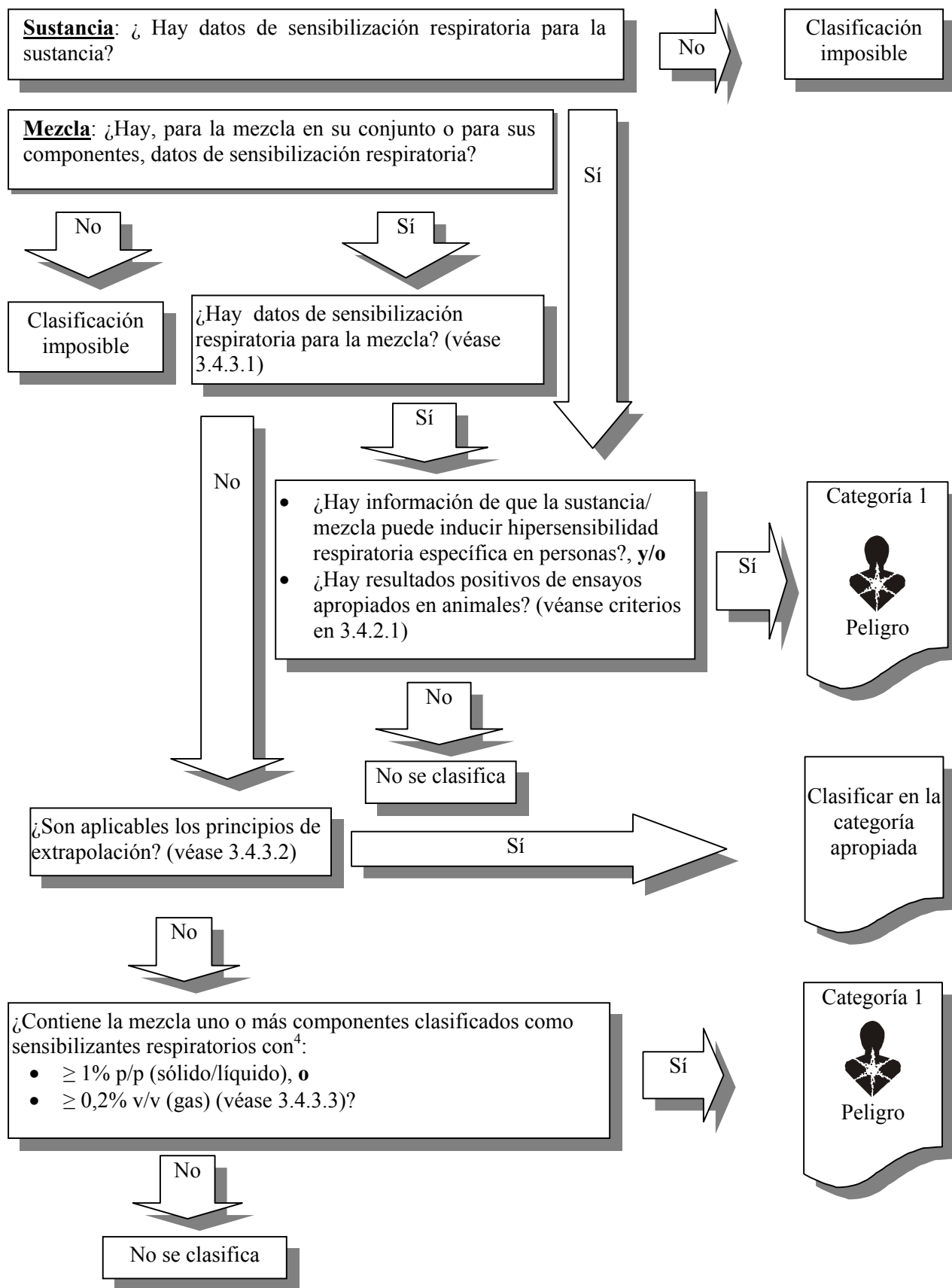
Tabla 3.4.2: Elementos que deben figurar en las etiquetas para sensibilizantes respiratorios y cutáneos

	Sensibilización respiratoria Categoría 1	Sensibilización Cutánea Categoría 1
Símbolo	Peligro para la salud	Signo de exclamación
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias si se inhala	Puede provocar una reacción cutánea alérgica

3.4.5 Procedimiento de decisión

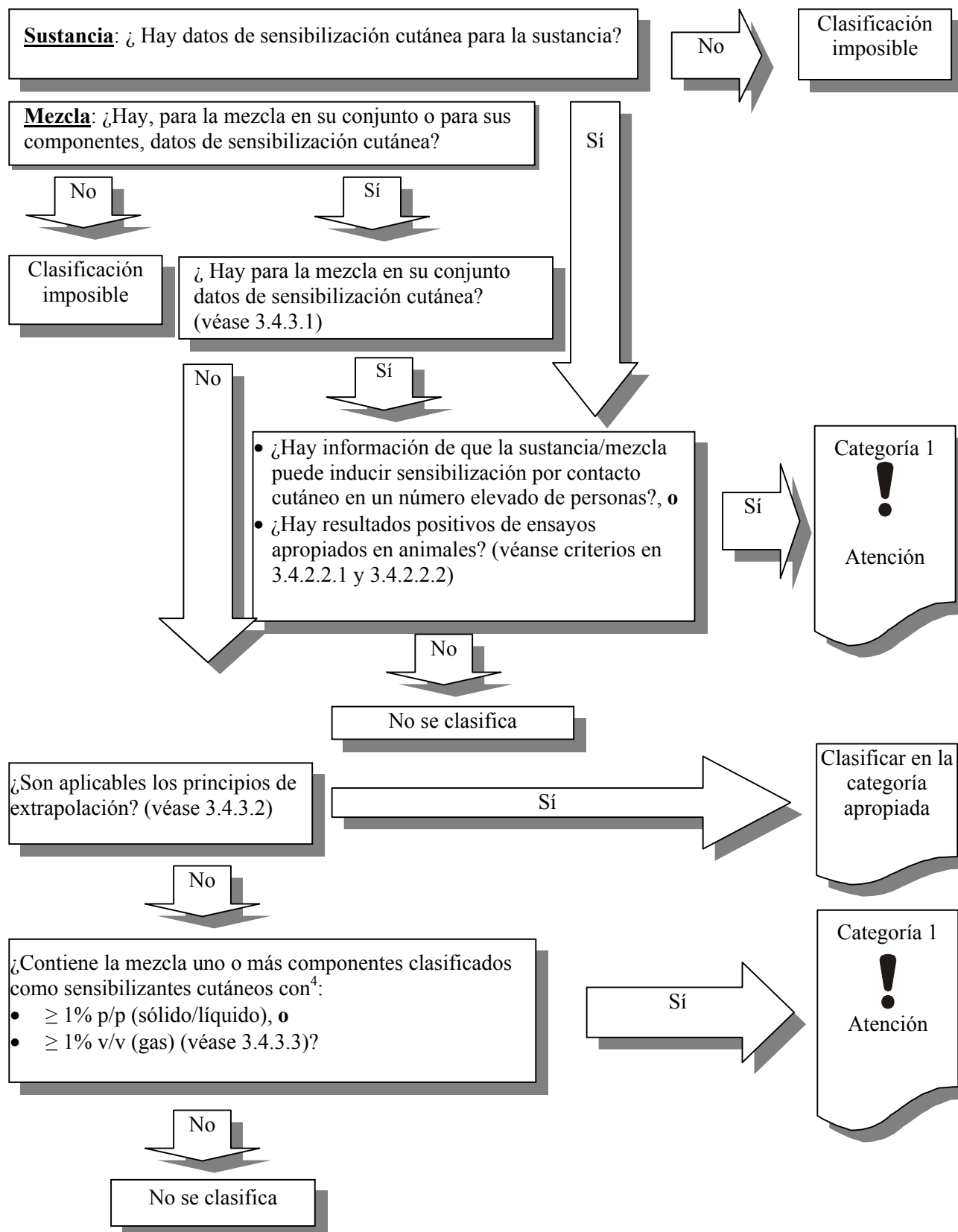
El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado, pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

3.4.5.1 Procedimiento de decisión 3.4.1 sobre sensibilización respiratoria



⁴ Para límites de concentración específicos, véase “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3.

3.4.5.2 Procedimiento de decisión 3.4.2 sobre sensibilización cutánea



⁴ Para límites de concentración específicos, véase “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3.

CAPÍTULO 3.5

MUTAGENICIDAD EN CÉLULAS GERMINALES

3.5.1 Definiciones y consideraciones generales

Esta clase de peligro se refiere fundamentalmente a los productos químicos capaces de inducir mutaciones en las células germinales humanas transmisibles a los descendientes. No obstante, para clasificar sustancias y mezclas en esta clase de peligro, también pueden considerarse los ensayos de mutagenicidad/genotoxicidad *in vitro* y los realizados con las células somáticas de mamíferos *in vivo*.

En este documento, los términos mutagénico, mutágeno, mutaciones y genotóxico se entienden en el sentido de sus definiciones habituales. Una *mutación* se define como un cambio permanente en la cantidad o la estructura del material genético de una célula.

El término “mutación” se aplica tanto a los cambios genéticos hereditarios que pueden manifestarse a nivel fenotípico como a las modificaciones subyacentes del ADN cuando son conocidas (incluidos, por ejemplo, cambios en un determinado par de bases y translocaciones cromosómicas). Los términos *mutagénico* y *mutágeno* se utilizarán para designar aquellos agentes que aumentan la frecuencia de mutación en los tejidos celulares o en los organismos o en ambos.

Los términos más generales “genotóxico” y “genotoxicidad” se refieren a los agentes o procesos que alteran la estructura, el contenido de la información o la segregación del ADN, incluidos aquellos que originan daños en el ADN, bien por interferir en los procesos normales de replicación, o por alterar ésta de forma no fisiológica (temporal). Los resultados de los ensayos de genotoxicidad se suelen tomar como indicadores de efectos mutagénicos.

3.5.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.5.2.1 El sistema de clasificación establece, teniendo en cuenta el peso de todos los datos disponibles, dos categorías diferentes de mutágenos para las células germinales. Este sistema de dos categorías se describe a continuación.

3.5.2.2 La clasificación se apoya en los resultados de ensayos destinados a determinar efectos mutagénicos y/o genotóxicos en células germinales y/o somáticas de animales expuestos. También se pueden considerar efectos mutagénicos y/o genotóxicos determinados en ensayos *in vitro*.

3.5.2.3 Este sistema se basa en la noción de peligro y clasifica los productos químicos en función de su capacidad intrínseca de inducir mutaciones en las células germinales. Por lo tanto, no sirve para evaluar (cuantitativamente) el riesgo asociado a sustancias químicas.

3.5.2.4 La clasificación de las sustancias para efectos hereditarios en células germinales humanas se hace sobre la base de ensayos bien hechos y suficientemente validados, considerándose de preferencia los que siguen las Directrices de la OCDE. La evaluación de los resultados de los ensayos se confiará a un experto y la clasificación se hará teniendo en cuenta el peso de todos los datos disponibles.

3.5.2.5 Ejemplos de ensayos *in vivo* de mutaciones hereditarias en células germinales:

Ensayo de mutación letal dominante en roedores (OCDE 478);
Ensayo de traslocación hereditaria en ratones (OCDE 485);
Ensayo de mutación local específica en ratones.

3.5.2.6 Ejemplos de ensayos in vivo de mutaciones en células somáticas:

Ensayo de aberraciones cromosómicas en médula ósea de mamíferos (OCDE 475);

Ensayo de la mancha en ratones (OCDE 484);

Ensayo de micronúcleos de eritrocitos en mamíferos (OCDE 474).

Figura 3.5.1: Categorías de peligro para los mutágenos de las células germinales

CATEGORÍA 1:

Productos químicos de los que se sabe que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales de seres humanos o que se consideran como si las indujeran

Categoría 1A: Productos químicos de los que se sabe que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales de seres humanos

Criterios: Datos positivos procedentes de estudios epidemiológicos en humanos

Categoría 1B: Productos químicos que se consideran como si indujeran mutaciones hereditarias en las células germinales de los seres humanos

Criterios:

- Resultado(s) positivo(s) de ensayos *in vivo* de mutaciones hereditarias en células germinales de mamíferos; o
- Resultado(s) positivo(s) de ensayos *in vivo* de mutaciones en células somáticas en mamíferos, junto con algún indicio que haga suponer que la sustancia puede provocar mutaciones en células germinales. Esta información complementaria puede, por ejemplo, proceder de ensayos *in vivo* que demuestran bien la capacidad mutágena/genotóxica de la sustancia para las células germinales, o bien que la sustancia o su(s) metabolito(s) son capaces de interactuar con el material genético de células germinales; o
- Resultados positivos de ensayos que muestran efectos mutagénicos en células germinales de seres humanos, sin que esté demostrada la transmisión a los descendientes; por ejemplo, un incremento de la frecuencia de aneuploidía en los espermatozoides de los varones expuestos.

Categoría 2: Productos químicos que son motivo de preocupación por la posibilidad de que puedan inducir mutaciones hereditarias en las células germinales de los seres humanos

Criterios:

Resultados positivos de experimentos llevados a cabo con mamíferos y/o en algunos casos de experimentos *in vitro*, obtenidos a partir de:

- Ensayos *in vivo* de mutaciones en células somáticas de mamíferos; o
- Otros ensayos *in vivo* para efectos genotóxicos en células somáticas de mamíferos siempre que estén corroborados por resultados positivos de ensayos de mutagenicidad *in vitro*.

NOTA: Los productos químicos que resultan positivos en los ensayos *in vitro* de mutagenicidad en mamíferos, y que también muestran una analogía en cuanto a la relación actividad-estructura con mutágenos conocidos de células germinales deberían clasificarse como mutágenos de la Categoría 2.

- 3.5.2.7 Ejemplos de ensayos de mutagenicidad /genotoxicidad en células germinales son:
- a) Ensayos de mutagenicidad:
Ensayo de aberraciones cromosómicas en espermatozonios de mamíferos (OCDE 483)
Ensayo de micronúcleos en espermátidas
 - b) Ensayos de genotoxicidad:
Análisis de intercambio de cromátidas hermanas en espermatogonias
Ensayo de síntesis no programada de ADN en células testiculares

- 3.5.2.8 Ejemplos de ensayos de genotoxicidad en células somáticas son:
- Ensayo *in vivo* de síntesis no programada del ADN (UDS) en hígados de mamífero (OCDE 486)
 - Intercambio de cromátidas hermanas de médula ósea de mamífero (SCE)

- 3.5.2.9 Ejemplos de ensayos *in vitro* de mutagenicidad:
- Ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en mamífero (OCDE 473)
 - Ensayo *in vitro* de mutación genética en células de mamífero (OCDE 476)
 - Ensayo de retromutación en bacterias (OCDE 471)

3.5.2.10 La clasificación de cada sustancia debería basarse en el peso total de los datos disponibles, utilizando para ello la opinión de los expertos. Si la clasificación se basa en un único ensayo bien hecho, éste debería aportar resultados positivos claros e inequívocos. Si aparecen nuevos datos procedentes de ensayos bien validados, éstos podrán ser integrados dentro del conjunto de los ya existentes con el fin de sopesar toda la información disponible. También debería tenerse en cuenta la vía de exposición utilizada en el estudio del producto químico con respecto a la vía de exposición humana.

3.5.3 Criterios de clasificación para las mezclas

3.5.3.1 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas*

La clasificación de las mezclas se basará en los datos disponibles de ensayos realizados con cada uno de sus componentes, utilizándose valores de corte/límites de concentración para los componentes clasificados como mutagénicos para las células germinales. Siguiendo el criterio del “caso por caso”, esta clasificación podrá modificarse si se dispone de datos experimentales para la mezcla en su conjunto. En estos casos, los resultados de los ensayos de mutagenicidad llevados a cabo con la mezcla se considerarán concluyentes siempre que se tenga en cuenta la dosis utilizada y otros factores tales como la duración, las observaciones y el análisis (por ejemplo, análisis estadísticos, sensibilidad del ensayo). Toda la documentación que justifique la clasificación deberá conservarse con el fin de poder facilitarla a aquellos que la soliciten para hacer una revisión.

3.5.3.2 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación*

3.5.3.2.1 Cuando no se hayan realizado ensayos sobre la mezcla como tal para determinar su potencial mutagénico sobre las células germinales, pero existen datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre ensayos realizados con mezclas similares para caracterizar adecuadamente sus peligros, esos datos serán utilizados de acuerdo con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera, se asegura que durante el proceso de clasificación se utilicen el mayor número de datos disponibles para caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.5.3.2.2 *Dilución*

Si una mezcla se diluye con un diluyente del que no se espera que afecte al potencial mutagénico sobre las células germinales de otros componentes, entonces la nueva mezcla podrá clasificarse como la mezcla original.

3.5.3.2.3 *Variación entre lotes*

El potencial mutagénico de células germinales de un lote de producción de una mezcla compleja de sustancias químicas se considerará equivalente al de otro lote de producción del mismo producto comercial y obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla varíe de tal forma que pueda modificar el potencial mutagénico del lote sobre las células germinales, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.5.3.2.4 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas:
 - i) A + B;
 - ii) C + B;
- b) La concentración del componente mutagénico B es la misma en ambas mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) es igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) Existen datos sobre la toxicidad de A y C, que demuestran que son esencialmente equivalentes, es decir, ambas sustancias pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten al potencial mutagénico del componente B sobre las células germinales.

Si la mezcla i) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la mezcla ii) podrá clasificarse en la misma categoría.

3.5.3.3 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos*

La mezcla se clasificará como mutagénica cuando al menos un componente haya sido clasificado como mutágeno de la Categoría 1 o de la Categoría 2 o esté presente en una concentración igual o superior a la del valor de corte/límite de concentración indicado en la tabla 3.5.1 siguiente para las Categorías 1 y 2, respectivamente.

Tabla 3.5.1: Valores de corte/límites de concentración de los componentes de una mezcla, clasificados como mutagénicos para las células germinales que determinan la clasificación de la mezcla

Componente clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de una mezcla como:	
	Mutagénica de la Categoría 1	Mutagénica de la Categoría 2
Mutagénico de la Categoría 1	≥ 0,1%	-
Mutagénico de la Categoría 2	-	≥ 1,0%

Nota: Los valores de corte/límites de concentración de esta tabla se aplican tanto a sólidos y líquidos (p/p) como a gases (v/v).

3.5.4 Comunicación de peligro

En el capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) figuran las consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden ser utilizados con la aprobación de la autoridad competente.

La tabla siguiente presenta elementos específicos de las etiquetas de sustancias y mezclas clasificadas como mutágenos de células germinales con arreglo a los criterios de este capítulo.

Tabla 3.5.2: Elementos que deben figurar en las etiquetas de mutágenos para células germinales

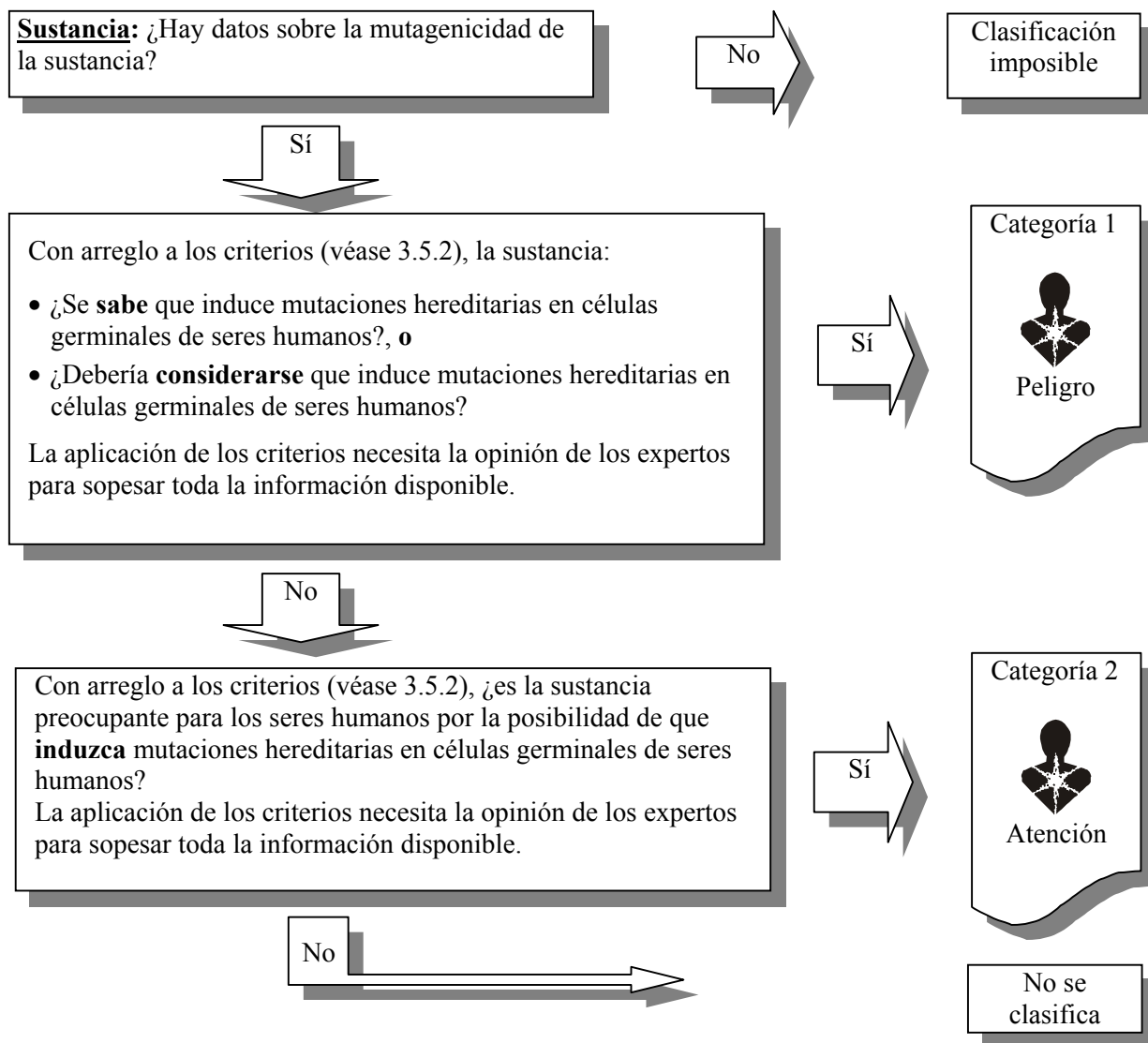
	Categoría 1A	Categoría 1B	Categoría 2
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud	Peligro para la salud
Palabra de advertencia	Peligro	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Puede provocar defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Puede provocar defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Susceptible de provocar defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)

3.5.5 Procedimiento de decisión e indicaciones complementarias

3.5.5.1 Procedimiento de decisión para los agentes mutágenos de células germinales

El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado, pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

Procedimiento de decisión 3.5.1 para agentes mutágenos de células germinales: sustancias

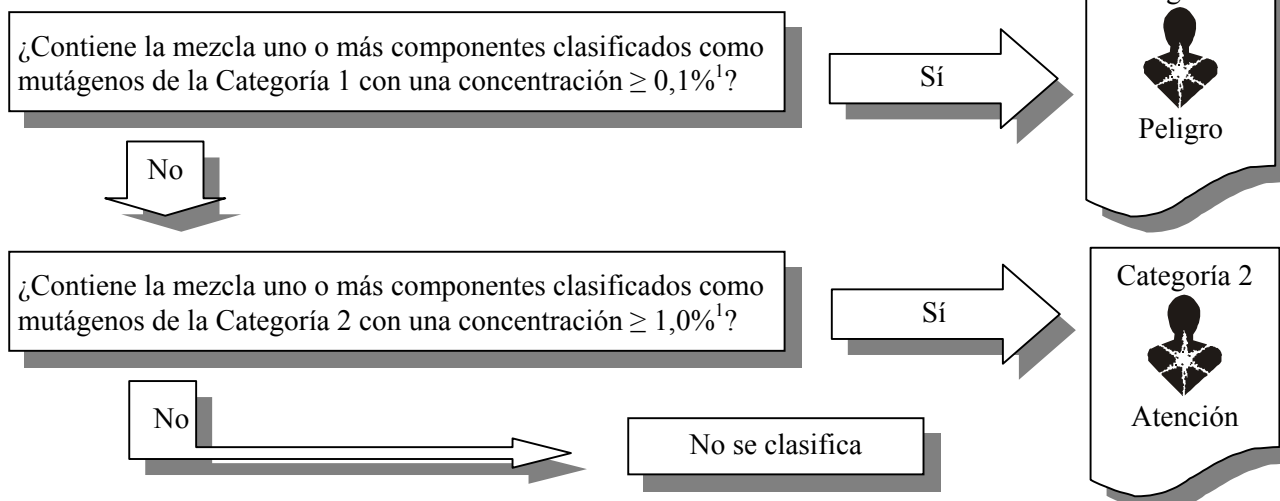


Continúa en la página siguiente

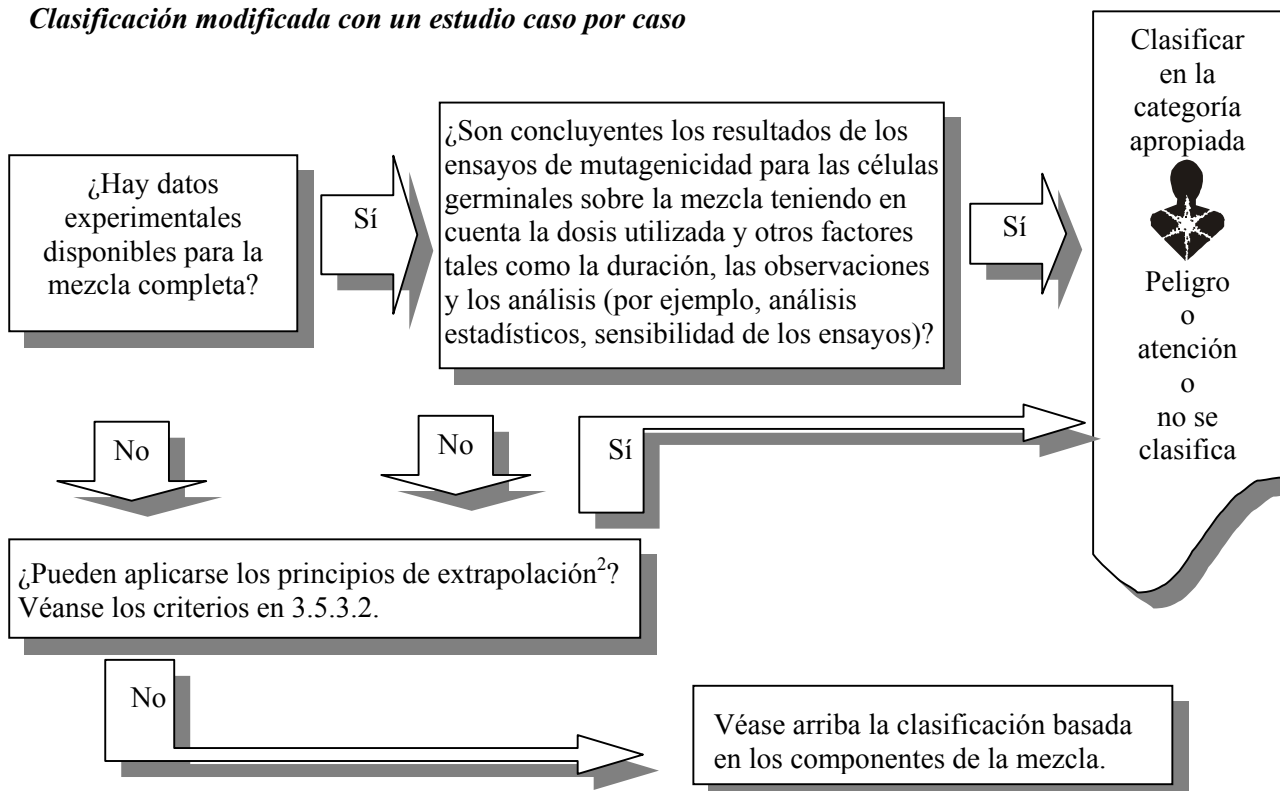
Procedimiento de decisión 3.5.2 para la mutagenicidad de células germinales: mezclas

Mezclas: La clasificación de las mezclas se basará en los datos disponibles de los ensayos con los **diferentes componentes** de la mezcla, usando los valores de corte/límites de concentración de esos componentes. Esta clasificación podrá modificarse “caso por caso”, si se dispone de datos experimentales para la mezcla en su conjunto o si se aplican los principios de extrapolación. Véase seguidamente la clasificación modificada sobre la base del caso por caso. Para más detalles, véanse los criterios en 3.5.3.

Clasificación basada en los diferentes componentes de la mezcla



Clasificación modificada con un estudio caso por caso



¹ Para límites específicos de concentración, véase “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3 y la tabla 3.5.1 de este capítulo.

² Si se utilizan datos de otra mezcla en la aplicación de los principios de extrapolación, los datos de esa mezcla deberán ser concluyentes con arreglo a lo que se indica en el párrafo 3.5.3.2.

3.5.5.2 *Indicaciones complementarias*

Cada vez está más aceptado que el proceso de tumorigénesis inducido por productos químicos en el ser humano y en animales entraña cambios genéticos en proto-oncogenes y/o en genes supresores de tumores de células somáticas. Por lo tanto, la demostración de las propiedades mutagénicas de los productos químicos en las células somáticas y/o germinales de mamíferos *in vivo* puede influir en su clasificación potencial como carcinógenos (véase también lo que se dice sobre carcinogenicidad en el párrafo 3.6.2.5.3 del capítulo 3.6).

CAPÍTULO 3.6

CARCINOGENICIDAD

3.6.1 Definiciones

El término *carcinógeno* se refiere a las sustancias químicas o mezclas de sustancias que inducen cáncer o aumentan su incidencia. Las sustancias que han inducido tumores benignos y malignos en animales de experimentación, en estudios bien hechos, serán consideradas también supuestamente carcinógenas o sospechosas de serlo, a menos que existan pruebas convincentes de que el mecanismo de formación de tumores no sea relevante para el hombre.

La clasificación de una sustancia dentro de la categoría de peligro “carcinógena” se basa en sus propiedades intrínsecas y, por lo tanto, no sirve para cuantificar el riesgo de cáncer para el ser humano asociado a su utilización.

3.6.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.6.2.1 Los carcinógenos se clasifican en dos categorías, en función de la fuerza convincente de los datos y de otras consideraciones (peso de los datos). En ciertos casos, podría estar justificada una clasificación en función de la vía de exposición.

Figura 3.6.1: Categorías de peligro para los carcinógenos

<p><u>CATEGORÍA 1:</u> Carcinógenos o supuestos carcinógenos para el hombre</p> <p>La inclusión de una sustancia en la Categoría 1 se hace sobre la base de datos epidemiológicos y/o de estudios en animales. La categoría 1 se divide en las dos subcategorías siguientes:</p> <p>Categoría 1A: Sustancias de las que se sabe que son carcinógenas para el hombre, en base a la existencia de datos en humanos.</p> <p>Categoría 1B: Sustancias de las que se supone que son carcinógenas para el hombre, en base a la existencia de datos en estudios con animales.</p> <p>La clasificación se hace en función de la fuerza convincente de los datos y de otras consideraciones. La clasificación puede basarse en datos procedentes de estudios en humanos, que permiten establecer una relación causal entre la exposición a una sustancia y la aparición de un cáncer (carcinógenos para el hombre). Alternativamente, la clasificación puede basarse en datos procedentes de estudios en animales, suficientemente convincentes como para considerar que la sustancia es carcinógena para los animales (supuestamente carcinógenos para el hombre). Además, los científicos podrán decidir, caso por caso, si está justificada la clasificación de una sustancia como supuestamente carcinógena para el hombre, en base a la existencia de datos limitados para el hombre y los animales.</p> <p>Clasificación: Carcinógeno Categoría 1 (A y B)</p>
<p><u>CATEGORÍA 2:</u> Sustancias sospechosas de ser carcinógenas para el hombre</p> <p>La inclusión de una sustancia en la Categoría 2 se basa en los datos procedentes de estudios en humanos y/o animales, que no son considerados suficientemente convincentes como para clasificar la sustancia en la Categoría 1.</p> <p>La clasificación se hace en función de la fuerza convincente de los datos y de otras consideraciones. En este caso, la clasificación se basa en la existencia de datos limitados para el hombre o para los animales.</p> <p>Clasificación: Carcinógeno Categoría 2.</p>

3.6.2.2 La clasificación de una sustancia como carcinógena se hace en base a los datos obtenidos por métodos fiables y aceptados que demuestran la existencia de los efectos tóxicos y se aplica a las sustancias que tienen la propiedad intrínseca de producir dichos efectos. Las evaluaciones deberían apoyarse en todos los datos existentes, los estudios publicados que hayan sido revisados por otros científicos y los datos adicionales aceptados por los organismos reguladores.

3.6.2.3 La clasificación de un carcinógeno es un proceso que se efectúa en una etapa y está basado en criterios que implican dos determinaciones relacionadas entre sí: evaluar la fuerza convincente de los datos y considerar el resto de la información pertinente para clasificar las sustancias con propiedades carcinógenas para el hombre, dentro de las diferentes categorías de peligro.

3.6.2.4 La evaluación de la *fuerza convincente de los datos* implica contabilizar el número de tumores, observados en los estudios con seres humanos y animales y determinar su grado de significación estadística. Se consideran datos suficientes en humanos los que demuestran la existencia de una relación causal entre la exposición del hombre a una sustancia y la aparición de cáncer, mientras que datos suficientes en animales son los que muestran una relación causal entre la sustancia y el aumento en la incidencia de tumores. Los datos limitados en humanos permiten establecer una asociación positiva entre exposición humana y cáncer pero no una relación causal. También se consideran indicativos los datos limitados procedentes de estudios en animales cuando los resultados sólo sugieren un efecto carcinógeno. Los términos “suficiente” y “limitado” son utilizados aquí tal como han sido definidos por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (AIIC) y aparecen explicados en el párrafo 3.6.5.3.1.

3.6.2.5 *Otras consideraciones (peso de los datos)*: Además de evaluar la fuerza convincente de los datos, deberían considerarse otros factores que influyen en la probabilidad de que una sustancia posea un riesgo carcinógeno para el hombre. La lista completa de los factores que influyen en esta probabilidad es muy larga, pero aquí se señalan algunos de los más importantes.

3.6.2.5.1 Estos factores pueden aumentar o disminuir el grado de preocupación que supone el riesgo de cáncer en el hombre. El peso relativo atribuido a cada factor dependerá de la cantidad y la coherencia de los datos que se tengan en cada caso. Generalmente, se requiere una información más completa para disminuir el grado de preocupación que para aumentarlo. La información adicional concerniente a los tumores y los otros factores debería ser evaluada, siguiendo el criterio del caso por caso.

3.6.2.5.2 Algunos factores importantes que pueden tomarse en consideración al evaluar el riesgo de cáncer, son:

- El tipo de tumor y su incidencia de base;
- Los efectos sobre múltiples sitios;
- La evolución de las lesiones hacia un carácter maligno;
- La reducción de la latencia tumoral.

Entre otros factores que pueden aumentar o disminuir el grado de preocupación se incluyen:

- Que las respuestas aparezcan en un solo sexo o en los dos;
- Que las respuestas afecten a una sola especie o a varias;
- Que la sustancia presente o no una estructura análoga a la de una o varias sustancia(s) considerada(s) como carcinógena(s).
- Las vías de exposición;
- La comparación de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción entre los animales de experimentación y el hombre;
- La posibilidad de que una toxicidad excesiva de las dosis utilizadas en los ensayos pueda conducir a una interpretación errónea de los resultados;
- El modo de acción y su relevancia para el hombre (mutagenicidad, citotoxicidad con estimulación de la proliferación, mitogénesis, inmunosupresión).

3.6.2.5.3 *Mutagenicidad*: Se sabe que los fenómenos genéticos desempeñan un papel central en el proceso general de desarrollo del cáncer. Por lo tanto, una sustancia con actividad mutagénica demostrada en ensayos *in vivo* podría ser considerada potencialmente carcinógena.

3.6.2.5.4 Las siguientes consideraciones se aplican a la clasificación de las sustancias en la Categoría 1 o en la Categoría 2. Aunque no se hayan realizado ensayos de carcinogenicidad con una determinada sustancia, ésta podrá clasificarse, en ciertos casos, como carcinógena Categoría 1 o Categoría 2, cuando existen datos sobre tumores inducidos por otra sustancia de estructura análoga, apoyados por otras consideraciones importantes tales como la formación de metabolitos comunes en cantidades significativas, por ejemplo el caso de los colorantes benzoicos.

3.6.2.5.5 La clasificación debería también tener en cuenta la vía de absorción de la sustancia, la aparición de tumores locales en el lugar de administración y la ausencia de potencial carcinógeno para otras vías de absorción.

3.6.2.5.6 Es importante que los conocimientos sobre las propiedades fisicoquímicas, toxicocinéticas y toxicodinámicas de las sustancias así como la información pertinente sobre análogos químicos (relación estructura-actividad) de que se disponga se tomen en consideración al hacer la clasificación.

3.6.2.6 Es bien sabido que algunas autoridades reguladoras podrían necesitar una mayor flexibilidad que la permitida por el sistema de clasificación de peligros. Así, debería contemplarse la posibilidad de incluir en las fichas de datos de seguridad los resultados positivos y estadísticamente significativos de cualquier estudio de carcinogenicidad realizado según los buenos principios científicos.

3.6.2.7 La peligrosidad potencial relativa de una sustancia depende de su potencia intrínseca. La potencia varía mucho de unas sustancias a otras y puede ser importante tener en cuenta estas diferencias. El trabajo que queda por hacer es examinar los métodos de estimación de la potencia. La potencia carcinógena que se utiliza aquí no excluye una evaluación del riesgo. El informe del grupo de trabajo WHO/IPCS sobre *Harmonization of Risk Assessment for Carcinogenicity and Mutagenicity (Germ cells)- A Scoping Meeting (1995, Carshalton, UK)* puso de manifiesto la existencia de una serie de cuestiones científicas suscitadas a la hora de clasificar una sustancia, por ejemplo cómo deben valorarse, entre otros, los tumores hepáticos en ratones, la proliferación de los peroxisomas, las reacciones mediadas por receptores o las sustancias que sólo son carcinógenas a dosis tóxicas y no muestran actividad mutagénica. En consecuencia, es preciso establecer los principios necesarios para resolver estas cuestiones científicas que han dado lugar a clasificaciones divergentes en el pasado. Una vez resueltas estas cuestiones, habremos conseguido una base sólida que permita llevar a cabo la clasificación de los carcinógenos.

3.6.3 Criterios de clasificación para las mezclas

3.6.3.1 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas*

La clasificación de las mezclas se basará en los datos disponibles de ensayos realizados con cada uno de sus componentes, utilizándose valores de corte/límites de concentración para esos componentes. Siguiendo el criterio del “caso por caso”, esta clasificación podrá modificarse si se dispone de datos experimentales para la mezcla en su conjunto. En estos casos, los resultados de los ensayos de carcinogenicidad llevados a cabo con la mezcla se considerarán concluyentes siempre que se tenga en cuenta la dosis utilizada y otros factores tales como la duración, las observaciones y el análisis (por ejemplo, análisis estadísticos, sensibilidad del ensayo). Toda la documentación que justifique la clasificación deberá conservarse con el fin de poder facilitarla a aquellos que la soliciten para hacer una revisión.

3.6.3.2 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación*

3.6.3.2.1 Cuando la mezcla como tal no haya sido ensayada para determinar su carcinogenicidad pero existen datos suficientes sobre sus componentes y sobre ensayos realizados con mezclas similares para caracterizar debidamente sus peligros, se usarán esos datos de acuerdo con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera, se asegura la utilización del mayor número posible de datos

disponibles durante el proceso de clasificación para caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.6.3.2.2 *Dilución*

Si una mezcla se diluye con un diluyente del que no se espera que afecte a la carcinogenicidad de otros componentes, entonces la nueva mezcla podrá clasificarse como la mezcla original.

3.6.3.2.3 *Variación entre lotes*

El potencial carcinogénico de un lote de producción de una mezcla compleja de sustancias químicas puede considerarse semejante al de otro lote de producción del mismo producto comercial obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla varíe de tal forma que pueda modificar el potencial carcinogénico del lote, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.6.3.2.4 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas: i) A + B;
 ii) C + B;
- b) La concentración del componente carcinogénico B es la misma en las dos mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) es igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) Se dispone de datos, esencialmente similares, sobre la toxicidad de los componentes A y C, es decir, que ambas sustancias pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la carcinogenicidad del componente B.

Si la mezcla i) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la mezcla ii) podrá clasificarse en la misma categoría.

3.6.3.3 ***Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos***

La mezcla se clasificará como carcinógena cuando al menos un componente haya sido clasificado como carcinógeno Categoría 1 o Categoría 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del valor de corte/límite de concentración indicado en la Tabla 3.6.1 para las Categorías 1 y 2, respectivamente.

Tabla 3.6.1: Valores de corte/límites de concentración de los componentes de una mezcla clasificados como carcinógenos y que determinan la clasificación de la mezcla¹

Componente clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de la mezcla como:	
	Carcinógena Categoría 1	Carcinógena Categoría 2
Carcinógeno Categoría 1	≥ 0,1%	-
Carcinógeno Categoría 2	-	≥ 0,1% (nota 1)
		≥ 1,0% (nota 2)

NOTA 1: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como carcinógeno Categoría 2 en una concentración comprendida entre 0,1% y 1%, todas las autoridades reguladoras deberán requerir que figure la información en la ficha de datos de seguridad del producto. No obstante, será facultativo incluir una advertencia en la etiqueta. Algunas autoridades optarán por incluir dicha advertencia en la etiqueta mientras que otras no la requerirán.

NOTA 2: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como carcinógeno Categoría 2 en una concentración ≥ 1%, generalmente se requerirá tanto la ficha de datos de seguridad del producto como la etiqueta.

3.6.4 Comunicación de peligro

En el Capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) figuran las consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El Anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El Anexo 3 presenta ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente. La tabla 3.6.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas como carcinógenas con arreglo a los criterios de este capítulo.

Tabla 3.6.2: Elementos que deben figurar en la etiqueta de sustancias carcinógenas

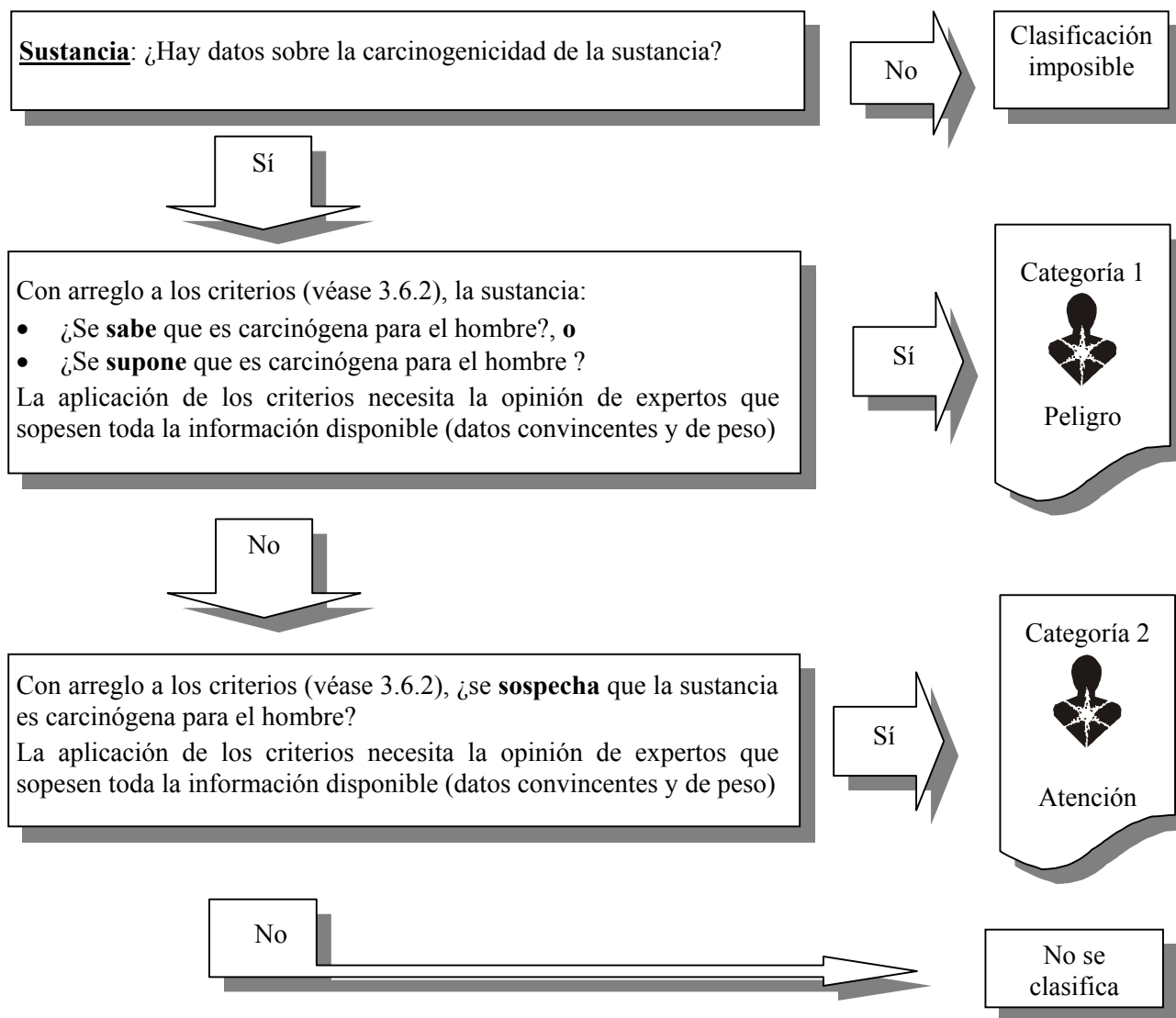
	Categoría 1A	Categoría 1B	Categoría 2
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud	Peligro para la salud
Palabra de advertencia	Peligro	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Puede provocar cáncer (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Puede provocar cáncer (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Susceptible de provocar cáncer (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)

¹ Este sistema de clasificación supone un compromiso entre las diferentes prácticas de comunicación de peligros de los sistemas existentes. Se espera que el número de mezclas afectadas sea pequeño; las diferencias se limitarán a las advertencias en la etiqueta, y la situación evolucionará con el tiempo hacia un enfoque más armonizado.

3.6.5 Procedimiento de decisión e indicaciones complementarias en relación con la carcinogenicidad

El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

3.6.5.1 Procedimiento de decisión 3.6.1 para sustancias

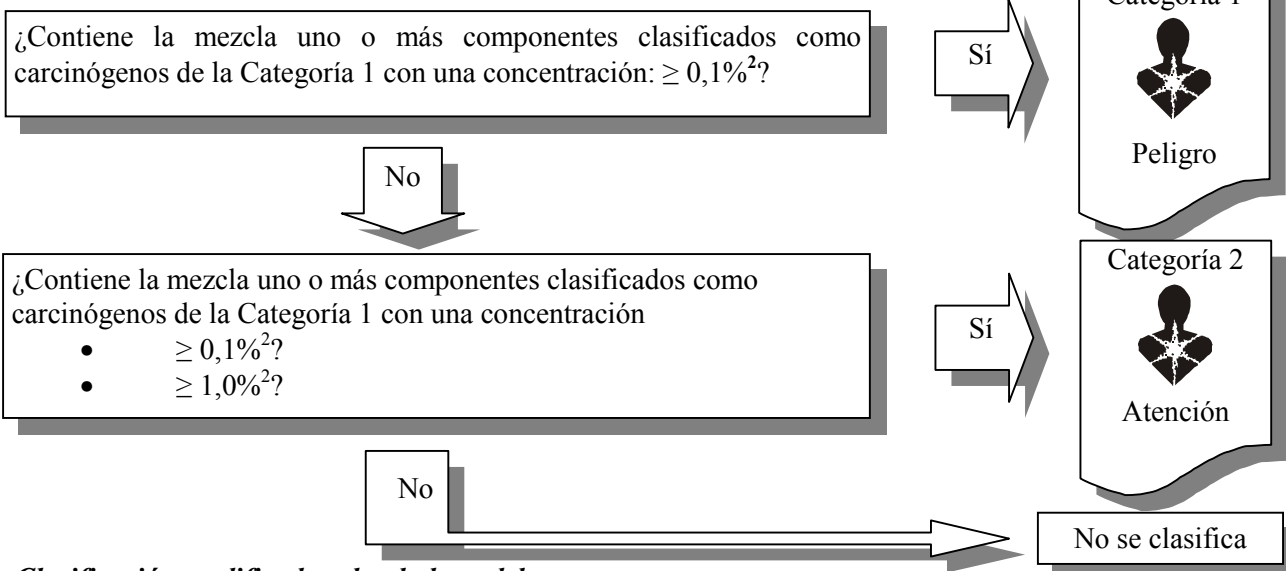


Continúa en la página siguiente

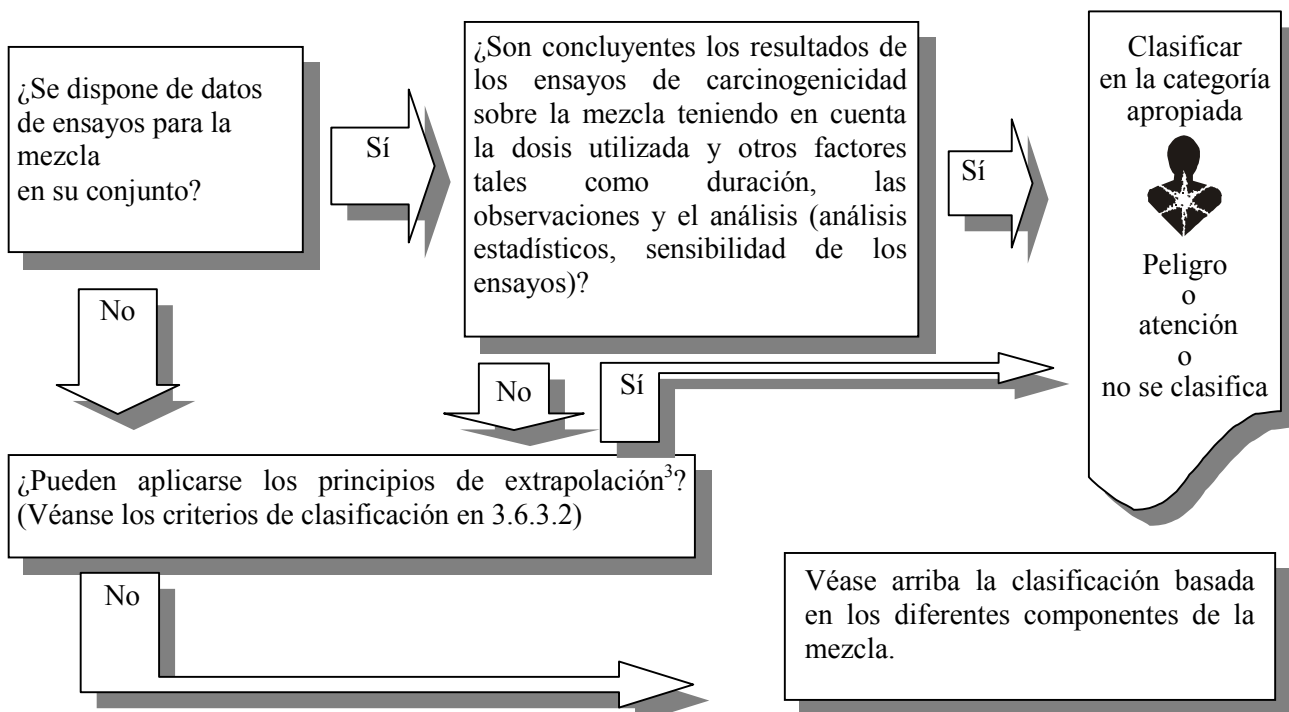
3.6.5.2 Procedimiento de decisión 3.6.2 para mezclas

Mezclas: La clasificación de las mezclas se basará en los datos disponibles de los ensayos para los **diferentes componentes** de la mezcla, usando sus valores de corte/límites de concentración. La clasificación podrá modificarse caso por caso, si se dispone de datos experimentales para la mezcla en su conjunto o si se aplican los principios de extrapolación. Véase abajo una clasificación modificada sobre la base del caso por caso. Para más detalles, véanse los criterios de clasificación (párrafos 3.6.2.7, 3.6.3.1 y 3.6.3.2).

Clasificación basada en los diferentes componentes de la mezcla



Clasificación modificada sobre la base del caso por caso



² Para límites específicos de concentración, véase “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3 y en la tabla 3.6.1 de este capítulo.

³ Si se utilizan datos de otra mezcla en la aplicación de los principios de extrapolación, los datos de esa mezcla deberán ser concluyentes con arreglo a lo que se indica en el párrafo 3.6.3.1.

3.6.5.3 Indicaciones complementarias⁴

Los párrafos 3.6.5.3.1 y 3.6.5.3.2⁵ siguientes son extractos de las monografías del Programa de Monografías "*Evaluation of the Strength of Evidence of Carcinogenic Risks to Humans*" de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (AIIC).

3.6.5.3.1 *Carcinogenicidad en humanos*

3.6.5.3.1.1 Los datos que demuestran la existencia de un efecto carcinógeno, obtenidos a partir de estudios en humanos, pueden incluirse dentro de una de las categorías siguientes:

- a) Datos suficientes: Según el grupo de trabajo se consideran datos suficientes los que permiten establecer una relación causal entre la exposición al agente (mezcla) o entre las circunstancias de esa exposición y el cáncer humano. Dicho de otro modo, se ha observado una relación positiva entre la exposición y el cáncer, en estudios donde el azar, los sesgos y los factores de confusión pueden descartarse con un grado de confianza razonable;
- b) Datos limitados: El grupo de trabajo considera que los datos son limitados cuando se ha observado una asociación positiva entre la exposición al agente o a la mezcla o entre las circunstancias de esa exposición y el cáncer, que podría interpretarse como causal pero donde el azar, los sesgos y los factores de confusión no pueden descartarse con un grado de confianza razonable.

3.6.5.3.1.2 En algunos casos, las categorías mencionadas anteriormente pueden ser utilizadas para clasificar los datos que demuestran la existencia de un efecto carcinógeno en determinados órganos o tejidos.

3.6.5.3.2 *Carcinogenicidad en animales de experimentación*

Los datos que demuestran la existencia de un efecto carcinógeno, obtenidos a partir de estudios en animales de experimentación, pueden incluirse dentro de una de las categorías siguientes:

- a) Datos suficientes: Según el grupo de trabajo se consideran datos suficientes los que permiten establecer una relación causal entre el agente (o mezcla) y el incremento en la incidencia de neoplasmas malignos o de una combinación apropiada de neoplasmas benignos y malignos en (i) dos o más especies de animales, o (ii) en dos o más estudios independientes llevados a cabo con una misma especie en diferentes momentos, o en diferentes laboratorios o siguiendo protocolos distintos;
- b) Excepcionalmente, un único estudio con una especie podrá ser considerado suficiente para establecer el efecto carcinógeno cuando los neoplasmas malignos aparecen en un grado inusual con respecto a su incidencia, lugar, tipo de tumor o momento de aparición;
- c) Datos limitados: Los datos sugieren la existencia de un efecto carcinógeno, pero se consideran limitados para hacer una evaluación definitiva, porque i) la información se reduce a un solo experimento; o ii) se plantean dudas sobre el diseño, la realización o la interpretación del estudio; o iii) el agente o la mezcla incrementan únicamente la incidencia de neoplasmas benignos o de lesiones de potencial neoplásico dudoso, o de determinados neoplasmas que pueden presentarse espontáneamente, con una incidencia elevada, en ciertas cepas.

⁴ Los extractos de las monografías de la AIIC siguientes han sido sacadas del documento integrado de la OCDE sobre la armonización de la clasificación y el etiquetado. No forman parte del texto del sistema de clasificación armonizado adoptado por el grupo de trabajo OCDE-HCL, pero figuran aquí como orientación adicional.

⁵ Ver párrafo 3.6.2.4 de este capítulo.

CAPÍTULO 3.7

TOXICIDAD PARA LA REPRODUCCIÓN

3.7.1 Definiciones y consideraciones generales

3.7.1.1 *Toxicidad para la reproducción*

La *toxicidad para la reproducción* incluye los efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad de hombres y mujeres adultos, y los efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes. Las definiciones aquí presentadas son adaptaciones de las acordadas por el grupo de trabajo IPCS/OCDE sobre la armonización de la evaluación de los riesgos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo (Carshalton, Reino Unido, 17-21 octubre, 1994)¹. En lo concerniente a su clasificación, los efectos con base genética transmisibles a los descendientes son específicamente tratados en el capítulo 3.5 (*Mutagenicidad en células germinales*), ya que en el sistema actual de clasificación se considera más apropiado incluir estos efectos en una categoría de peligro aparte, la de mutagenicidad en células germinales.

Dentro de este sistema de clasificación, la toxicidad para la reproducción se subdivide en dos categorías de efectos:

- Efectos adversos sobre la capacidad reproductora;
- Efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes.

3.7.1.2 *Efectos adversos sobre la capacidad reproductora*

Cualquier sustancia química que interfiera en la capacidad reproductora puede provocar estos efectos. Dentro de esta categoría se incluyen, fundamentalmente, las alteraciones del aparato reproductor masculino y femenino y los efectos adversos sobre el comienzo de la pubertad, la producción y el transporte de los gametos, el desarrollo normal del ciclo reproductor, el comportamiento sexual, la fertilidad, el parto, la senescencia reproductora prematura o las modificaciones de otras funciones que dependen de la integridad del aparato reproductor.

Los efectos adversos sobre o a través de la lactancia también pueden incluirse dentro de la toxicidad para la reproducción pero en lo concerniente a su clasificación, son tratados separadamente (Véase 3.7.2.1) porque es conveniente disponer de una categoría distinta para clasificar las sustancias que provoquen efectos adversos específicamente sobre la lactancia con el fin de advertir a las madres lactantes.

3.7.1.3 *Efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes*

En su sentido más amplio, la toxicidad para el desarrollo incluye cualquier efecto que interfiera en el desarrollo normal del organismo, antes o después del nacimiento, y sea una consecuencia de la exposición de los padres antes de la concepción o de la exposición de los descendientes durante su desarrollo prenatal o postnatal hasta el momento de la madurez sexual. Sin embargo, la clasificación dentro de la categoría “toxicidad para el desarrollo” está orientada, fundamentalmente, a llamar la atención de las mujeres embarazadas y de los hombres y mujeres en edad reproductora. Por lo tanto, a efectos de clasificación, la toxicidad para el desarrollo se refiere, fundamentalmente, a aquellos efectos adversos, inducidos durante el embarazo o que resultan de la exposición de los padres, que pueden manifestarse en cualquier momento de la vida del organismo. Las principales manifestaciones de la toxicidad para el desarrollo incluyen: a) la muerte del organismo en desarrollo, b) las anomalías estructurales, c) las alteraciones del crecimiento y d) las deficiencias funcionales.

¹ OECD Monograph Series on Testing and Assessment N° 17, 1998.

3.7.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.7.2.1 Categorías de peligro

La clasificación de la toxicidad para la reproducción establece dos categorías, donde los efectos sobre la capacidad reproductora y el desarrollo son tratados separadamente. Además, los efectos sobre o a través de la lactancia son incluidos en una categoría de peligro diferente.

Figura 3.7.1 a): Categorías de peligro para las sustancias tóxicas para la reproducción

<u>Categoría 1:</u>	Sustancias de las que se sabe o se supone que son tóxicas para la reproducción o el desarrollo humano Esta categoría incluye sustancias que, se sabe, han producido efectos adversos sobre la capacidad reproductora o el desarrollo de los seres humanos o para las que existen datos de estudios en animales que, apoyados quizás por otra información suplementaria, hacen suponer de manera firme que la sustancia es capaz de interferir en la reproducción humana. A efectos de regulación, se establecen dos subcategorías según que los datos utilizados para la clasificación procedan de estudios en humanos (Categoría 1A) o en animales (Categoría 1B).
<u>Categoría 1A:</u>	Sustancias de las que se sabe que han producido un efecto adverso sobre la capacidad reproductora o el desarrollo de los seres humanos La inclusión de una sustancia en esta categoría se basa fundamentalmente en la existencia de pruebas convincentes procedentes de estudios en humanos.
<u>Categoría 1B:</u>	Sustancias de las que se supone que producen un efecto adverso sobre la capacidad reproductora o el desarrollo de los seres humanos La inclusión de una sustancia en esta categoría se basa fundamentalmente en los datos procedentes de estudios en animales, que deberían demostrar claramente que la toxicidad es específica de la reproducción, en ausencia de otros efectos tóxicos, o, si no lo fuera, demostrar que el efecto adverso sobre la reproducción no es una consecuencia secundaria e inespecífica de los otros efectos tóxicos. En cualquier caso, si existe información sobre el mecanismo de los efectos que ponga en duda su relevancia para el hombre, resultará más apropiado clasificar la sustancia en la Categoría 2.
<u>Categoría 2:</u>	Sustancias sospechosas de ser tóxicas para la reproducción o el desarrollo La inclusión de una sustancia en esta Categoría se basa en los datos procedentes de estudios en humanos o en animales, apoyados quizás por otra información suplementaria, que no son suficientemente convincentes para clasificar la sustancia en la Categoría 1 pero que ponen de manifiesto la existencia de un efecto adverso en la capacidad de reproducción, en ausencia de otros efectos tóxicos, o, si la toxicidad no fuera específica de la reproducción, permiten demostrar que el efecto adverso sobre la reproducción no es una consecuencia secundaria e inespecífica de los otros efectos. Por ejemplo, las deficiencias en un estudio pueden contribuir a considerar menos convincentes los datos, en vista de lo cual, la Categoría 2 podría ser la clasificación más apropiada.

Figura 3.7.1 b): Categoría de peligro para los efectos sobre o a través de la lactancia

EFFECTOS SOBRE O A TRAVÉS DE LA LACTANCIA

Los efectos sobre o a través de la lactancia se agrupan en una categoría única y diferente. No existe información para muchas de las sustancias sobre los efectos adversos que, a través la lactancia, pueden originar en los descendientes. No obstante, las sustancias absorbidas por las mujeres cuya interferencia en la lactancia ha sido demostrada o aquellas que podrían estar presentes (incluidos sus metabolitos) en la leche materna, en cantidades suficientes para amenazar la salud de los lactantes, deberían clasificarse en una categoría que indicara el peligro que representa para los bebés alimentados con la leche materna. Esta clasificación puede hacerse sobre la base de:

- a) estudios de absorción, metabolismo, distribución y excreción que indiquen la probabilidad de que la sustancia esté presente en la leche materna, en niveles potencialmente tóxicos; y/o
- b) resultados de estudios en una o dos generaciones de animales que demuestren inequívocamente la existencia de efectos adversos en los descendientes transmitidos a través de la leche o de efectos adversos en la calidad de la misma; y/o
- c) datos humanos que indiquen que existe un peligro para los bebés durante el período de lactancia.

3.7.2.2 *Base de la clasificación*

3.7.2.2.1 La clasificación se hace sobre la base de los criterios apropiados, descritos anteriormente, y de una evaluación del peso total de los datos disponibles. La clasificación de una sustancia como tóxica para la reproducción o el desarrollo se aplica a las sustancias que tienen la propiedad intrínseca y específica de producir efectos adversos sobre la reproducción o el desarrollo. Las sustancias no deberían clasificarse en esta categoría si tales efectos se producen aisladamente como una consecuencia secundaria e inespecífica de otros efectos tóxicos.

3.7.2.2.2 En la evaluación de los efectos tóxicos sobre el desarrollo de los descendientes es importante considerar la posible influencia de la toxicidad materna.

3.7.2.2.3 Para que una sustancia se clasifique en la categoría 1A, en base a estudios en humanos, es preciso disponer de datos fiables que muestren la existencia de un efecto adverso sobre la reproducción humana. Idealmente, la información utilizada para la clasificación debería proceder de estudios epidemiológicos bien hechos, que incluyan controles apropiados y una evaluación sopesada que haya considerado todas las causas de sesgos y los factores de confusión. Cuando los datos procedentes de estudios en humanos son menos rigurosos deberían estar apoyados por datos adecuados procedentes de estudios en animales, en cuyo caso se consideraría más apropiada la clasificación en la Categoría 1B.

3.7.2.3 *El peso de los datos*

3.7.2.3.1 La clasificación de una sustancia como tóxica para la reproducción se basa en la evaluación del peso total de los datos. Esto significa que toda la información disponible que contribuya a determinar la toxicidad para la reproducción habrá de ser examinada conjuntamente. Esta información incluye datos procedentes de estudios epidemiológicos y de informes de casos en humanos, y datos procedentes de estudios específicos sobre reproducción y de estudios subcrónicos, crónicos o especiales en animales, que suministran información pertinente sobre la toxicidad para los órganos reproductores y el sistema endocrino conexo. La evaluación de las sustancias químicamente análogas a la sustancia objeto de estudio podría también ser tenida en cuenta para la clasificación, sobre todo cuando la información sobre la sustancia objeto de estudio sea escasa. El peso atribuido a los datos disponibles se verá influido por factores tales como la calidad de los estudios, la consistencia de los resultados, la naturaleza y gravedad de los efectos, el grado de

significación estadística de las diferencias entre grupos, el número de efectos observados, la relevancia de la vía de administración para el hombre y la ausencia de sesgos. Los resultados tanto positivos como negativos se considerarán en su conjunto para determinar el peso de los datos. No obstante, los resultados positivos, estadística o biológicamente significativos, procedentes de un único estudio realizado según los buenos principios científicos podrían justificar la clasificación (véase también el párrafo 3.7.2.2.3).

3.7.2.3.2 Tanto los estudios toxicocinéticos en animales y en humanos, como los resultados de estudios sobre el lugar y el mecanismo o modo de acción podrían suministrar una información útil para disminuir o aumentar la preocupación que supone este peligro para la salud humana. Si es posible demostrar concluyentemente que el mecanismo o el modo de acción claramente identificado no es relevante para el hombre, o si las diferencias toxicocinéticas son tan pronunciadas que permiten asegurar que la propiedad tóxica no se manifestará a nivel humano, entonces una sustancia que produzca efectos adversos sobre la reproducción en animales no debería clasificarse.

3.7.2.3.3 En algunos estudios de toxicidad para la reproducción llevados a cabo en animales, los únicos efectos observados podrían considerarse de bajo o mínimo significado toxicológico y no conducir necesariamente a una clasificación. Estos incluyen, por ejemplo, pequeños cambios en los parámetros relativos al esperma o en la incidencia de defectos espontáneos en el feto, o en las proporciones de las variantes fetales comunes que son observadas al examinar el esqueleto, o en el peso del feto, o pequeñas diferencias en las evaluaciones del desarrollo postnatal.

3.7.2.3.4 Idealmente, los datos procedentes de estudios en animales deberían demostrar claramente que la toxicidad es específica de la reproducción, en ausencia de otros efectos tóxicos sistémicos. No obstante, si la toxicidad para el desarrollo se da conjuntamente con otros efectos tóxicos sobre la madre, la influencia potencial de los efectos adversos generalizados debería ser valorada en la medida de lo posible. A la hora de sopesar todos los datos, es aconsejable considerar primero los efectos adversos sobre el embrión o el feto, y luego, evaluar la toxicidad materna junto con cualquier otro factor que pudiera haber influido sobre estos efectos. Por lo general, no deberían descartarse automáticamente los efectos sobre el desarrollo observados a dosis tóxicas para la madre. Estos efectos sólo podrán descartarse, siguiendo el criterio del caso por caso, cuando se haya establecido o excluido la existencia de una relación causal.

3.7.2.3.5 Si se dispone de información apropiada es importante hacer todo lo posible para determinar si la toxicidad para el desarrollo es debida a un mecanismo específico transmitido por la madre o a un mecanismo inespecífico y secundario, como un estrés maternal o una perturbación de la homeostasis. Por lo general, la toxicidad materna no debería servir como pretexto para descartar los efectos observados en el embrión o el feto, a menos que fuera posible demostrar claramente que estos efectos son secundarios e inespecíficos. Esto se aplicaría especialmente al caso en que los efectos sobre los descendientes son importantes, por ejemplo la aparición de efectos irreversibles tales como las malformaciones estructurales. En algunas situaciones parece razonable asumir que la toxicidad para la reproducción es una consecuencia secundaria de la toxicidad materna y, por lo tanto, descartar los efectos sobre la reproducción; por ejemplo si la sustancia es tan tóxica que las madres quedan muy debilitadas y sufren de inanición grave, o son incapaces de alimentar a sus crías, o se encuentran postradas o moribundas.

3.7.2.4 Toxicidad materna

3.7.2.4.1 El desarrollo de los descendientes a lo largo de la gestación y durante las primeras etapas postnatales puede verse influido por la toxicidad materna, bien a través de mecanismos inespecíficos relacionados con el estrés y la perturbación de la homeostasis materna, o bien a través de mecanismos específicos transmitidos por la madre. Así, para interpretar los resultados con vistas a decidir una clasificación en la categoría de “efectos sobre el desarrollo” es importante considerar la posible influencia de la toxicidad materna. Esta cuestión es compleja debido a las incertidumbres que rodean la relación entre la toxicidad materna y sus consecuencias sobre el desarrollo. Habrá que recurrir a la opinión de un experto que sopesa todos los datos disponibles para determinar el grado de influencia atribuido a la toxicidad materna cuando se interpreten los criterios de clasificación relacionados con los efectos sobre el desarrollo. A la hora de sopesar los datos con vistas a la clasificación, deberán considerarse en primer lugar, los efectos adversos

observados sobre el embrión o el feto, y luego, la toxicidad materna junto con cualquier otro factor que pudiera haber influido sobre estos efectos.

3.7.2.4.2 En base a observaciones prácticas se piensa que la toxicidad materna puede, según sea su gravedad, influir en el desarrollo a través de mecanismos secundarios inespecíficos y producir efectos tales como una disminución del peso fetal, un retraso en la osificación y eventualmente, en algunas cepas de ciertas especies, reabsorciones y algunas malformaciones. Sin embargo el limitado número de estudios que han investigado la relación entre los efectos sobre el desarrollo y la toxicidad general para la madre no han conseguido demostrar una relación constante y reproducible a través de las diferentes especies. Los efectos sobre el desarrollo, incluso si suceden en presencia de toxicidad materna, se consideran signos de toxicidad para el desarrollo, a menos que pueda demostrarse inequívocamente, siguiendo el criterio del caso por caso, que estos efectos son una consecuencia secundaria de la toxicidad materna. En cualquier caso, debería considerarse la clasificación cuando se observan efectos tóxicos graves en los descendientes tales como malformaciones estructurales, letalidad del embrión o el feto, o importantes deficiencias funcionales postnatales.

3.7.2.4.3 No debería descartarse automáticamente la clasificación de aquellas sustancias que sólo presentan toxicidad para el desarrollo en asociación con la toxicidad materna, aunque se haya demostrado la existencia de un mecanismo específico transmitido por la madre. En tal caso, podría ser considerada más apropiada la clasificación en la Categoría 2 que en la Categoría 1. Sin embargo, cuando una sustancia es tan tóxica que produce la muerte de la madre o una inanición grave, o que las madres queden postradas e incapaces de alimentar a las crías, podría considerarse razonable asumir que la toxicidad para el desarrollo se produce aisladamente como una consecuencia secundaria de la toxicidad materna, pudiéndose descartar entonces los efectos sobre el desarrollo. La clasificación podría no ser necesaria si sólo se observan pequeños cambios en el desarrollo, tales como una pequeña reducción en el peso corporal de los fetos o de las crías, o un retraso en la osificación, asociados a una toxicidad materna.

3.7.2.4.4 Seguidamente se indican algunas de las observaciones utilizadas para evaluar la toxicidad materna. Los datos relativos a estos efectos, cuando se disponga de ellos, deberán ser evaluados a la luz de la significación estadística o biológica y de la relación dosis/respuesta.

Mortalidad materna: un incremento de la mortalidad de las madres tratadas respecto a la de las madres control debería considerarse como un signo de toxicidad materna, siempre que el incremento sea proporcional a la dosis y pueda atribuirse a la toxicidad sistémica de la sustancia objeto de ensayo. Una mortalidad materna superior al 10% se considera excesiva y los datos de toxicidad para el desarrollo, correspondientes a esos niveles de dosis, no deberían, normalmente, ser evaluados.

Índice de apareamiento (n° de animales con tapón vaginal o trazas de esperma/ n° de animales apareados $\times 100$)².

Índice de fertilidad (n° de animales con implantaciones/ n° de apareamientos $\times 100$)².

Duración de la gestación (si las hembras tienen la posibilidad de parir).

Peso corporal y cambios en el peso corporal: los cambios en el peso corporal materno y/o el ajuste (corrección) del peso corporal materno deberían ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar la toxicidad materna, siempre que se disponga de esos datos. El cálculo del cambio de peso corporal materno medio ajustado (corregido), que equivale a la diferencia entre el peso corporal inicial y final, menos el peso del útero grávido (la suma de los pesos de los fetos), podría indicar si el efecto es materno o intrauterino. En los conejos, el aumento de peso corporal no se puede considerar un indicador útil de la toxicidad materna debido a las fluctuaciones de peso que presentan de forma natural a lo largo de la gestación.

² Se admite que este índice puede verse afectado también por el macho.

Consumo de alimento y agua (si procede): la observación de una disminución significativa en el consumo medio de alimento o de agua en las madres tratadas, con respecto de las madres control, puede ser útil para evaluar la toxicidad materna, en particular cuando la sustancia se administra en la dieta o en el agua de bebida. Los cambios en el consumo de alimento o de agua deberían evaluarse conjuntamente con los pesos corporales maternos para determinar si los efectos observados reflejan una toxicidad materna o, simplemente, una inapetencia por la sustancia presente en el alimento o en el agua.

Evaluaciones clínicas (signos clínicos, marcadores, hematología y estudios de química clínica): para evaluar la toxicidad materna, puede ser útil observar si la incidencia de signos clínicos de toxicidad importante en las madres tratadas se incrementa con respecto a la de las madres control. Si esta observación está destinada a servir de base para evaluar la toxicidad materna, deberían indicarse en el estudio los tipos, la incidencia, el grado y la duración de los signos clínicos. Entre los ejemplos de signos clínicos, inequívocos de toxicidad materna, figuran: el coma, la postración, la hiperactividad, la pérdida de los reflejos de recuperación, la ataxia, o la dificultad al respirar.

Datos post-mortem: Una mayor incidencia y/o gravedad de las observaciones post-mortem podría ser indicativa de toxicidad materna. Las observaciones post-mortem incluyen los resultados de exámenes patológicos macroscópicos o microscópicos o datos sobre el peso de los órganos, tales como el peso absoluto o los pesos relativos al peso corporal o al peso del cerebro. La existencia de un efecto histopatológico adverso en un órgano, revelada por los exámenes post-mortem, sirve de apoyo para considerar como toxicidad materna la observación de un cambio significativo en el peso medio de dicho órgano en las madres tratadas con respecto a las madres control.

3.7.2.5 Datos procedentes de estudios en animales y de otros experimentos

3.7.2.5.1 Se dispone de varios métodos de ensayo internacionalmente aceptados. Entre ellos se incluyen los que sirven para determinar la toxicidad para el desarrollo (por ejemplo, la Línea Directriz 414 de la OCDE y la Línea Directriz S5A de la ICH, 1993), la toxicidad peri y post-natal (por ejemplo, la Línea Directriz S5B de la ICH - Conferencia internacional sobre la armonización de las normas técnicas aplicables a la homologación de los productos farmacéuticos destinados al hombre- 1995) y la toxicidad sobre una o dos generaciones (por ejemplo, las Líneas Directrices 415 y 416 de la OCDE).

3.7.2.5.2 Los resultados de los ensayos de detección (por ejemplo, la Línea Directriz 421 de la OCDE – Ensayo de detección de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo, y la Línea Directriz 422 de la OCDE – Estudio combinado de toxicidad por dosis repetidas y de detección de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo) pueden también ser utilizados para justificar la clasificación, aunque se admite que esta información es menos fiable que la obtenida a través de estudios completos.

3.7.2.5.3 Los efectos o cambios adversos observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas a corto o largo plazo, que se consideran perjudiciales para la capacidad reproductora y se producen en ausencia de una toxicidad generalizada importante, pueden servir como base para la clasificación, por ejemplo los cambios histopatológicos que afectan a las gónadas.

3.7.2.5.4 La información procedente de ensayos *in vitro* o de ensayos realizados en animales no mamíferos, y los datos de sustancias análogas, sobre la base de la relación estructura-actividad, deberían tenerse en cuenta para la clasificación. En todos los casos de esta naturaleza, deberá recurrirse a la opinión de un experto para valorar la relevancia de los datos. La clasificación no puede, en ningún caso, basarse en datos inadecuados.

3.7.2.5.5 Es preferible que los estudios en animales se lleven a cabo utilizando vías de administración apropiadas que guarden relación con las posibles vías de exposición humana. No obstante, aunque en la práctica, los estudios de toxicidad para la reproducción suelen ser orales, normalmente se consideran apropiados para evaluar las propiedades peligrosas de la sustancia relacionadas con la toxicidad para la reproducción. Sin embargo, si puede demostrarse concluyentemente que el mecanismo o modo de acción

claramente identificado no es relevante para el hombre, o si las diferencias toxicocinéticas son tan pronunciadas que permiten asegurar que la propiedad tóxica no se manifestará a nivel humano, entonces una sustancia que produzca un efecto adverso sobre la reproducción en animales no debería clasificarse.

3.7.2.5.6 Cuando en los estudios se utilizan vías de administración tales como la inyección intravenosa o intraperitoneal, podría ocurrir que los órganos reproductores estuvieran expuestos a niveles de sustancia sensiblemente elevados, no ajustados a la realidad, o que se produjeran lesiones locales en esos órganos, por ejemplo por irritación. Por ello, los resultados de estos estudios tienen que interpretarse con suma cautela y por sí mismos no deberían, normalmente, servir de base para la clasificación.

3.7.2.5.7 Existe un acuerdo general sobre el concepto de dosis límite, por encima de la cual la aparición de un efecto adverso podría considerarse como que queda fuera de los criterios utilizados en la clasificación. Sin embargo, en el grupo de trabajo de la OCDE no hubo acuerdo respecto a la inclusión en los criterios de clasificación de una dosis límite específica. Algunas líneas directrices establecen una dosis límite específica, otras mencionan que podrían ser necesarias dosis más elevadas si se prevé una exposición humana tan alta que el margen de exposición adecuado no pueda ser alcanzado. Por otro lado, debido a las diferencias toxicocinéticas entre las especies, establecer una dosis límite específica puede no ser adecuado en situaciones en las que el hombre es más sensible que el modelo animal.

3.7.2.5.8 En principio, los efectos adversos sobre la reproducción, observados solamente a dosis muy elevadas en estudios con animales (por ejemplo, las dosis que producen postración, inapetencia grave, mortalidad excesiva), no conducirían normalmente a una clasificación, a menos que se disponga de otra información (por ejemplo, estudios toxicocinéticos que indiquen que las personas pueden ser más sensibles que los animales) que sugiera que la clasificación es apropiada. Para más orientación, puede consultarse la sección sobre toxicidad materna.

3.7.2.5.9 No obstante, la especificación de la “dosis límite” real dependerá del método de ensayo que se haya utilizado para obtener los resultados; por ejemplo, en la Línea Directriz de la OCDE para estudios de toxicidad por dosis repetidas administradas por vía oral, la dosis máxima de 1000 mg/kg ha sido recomendada como la dosis límite, a menos que la respuesta humana esperada indique la necesidad de utilizar una dosis más elevada.

3.7.2.5.10 Será necesario continuar con las discusiones acerca de la inclusión en los criterios de clasificación de una dosis específica como dosis límite.

3.7.3 Criterios de clasificación para las mezclas

3.7.3.1 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas*

La clasificación de las mezclas se basará en los datos disponibles de ensayos realizados con cada uno de sus componentes, utilizándose valores de corte/límites de concentración para esos componentes. Siguiendo el criterio del “caso por caso”, esta clasificación podrá modificarse si se dispone de datos experimentales para la mezcla en su conjunto. En estos casos, los resultados de los ensayos sobre reproducción llevados a cabo con la mezcla se considerarán concluyentes siempre que se tenga en cuenta la dosis utilizada y otros factores tales como la duración, las observaciones y el análisis (por ejemplo, análisis estadísticos y sensibilidad del ensayo). Toda la documentación que justifique la clasificación deberá conservarse con el fin de poder facilitarla a aquellos que la soliciten para hacer una revisión.

3.7.3.2 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación*

3.7.3.2.1 Cuando la mezcla como tal no haya sido ensayada para determinar su toxicidad para la reproducción pero existen datos suficientes sobre sus componentes y sobre ensayos realizados con mezclas similares para caracterizar debidamente sus peligros, se usarán esos datos de acuerdo con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera, se asegura la utilización del mayor número posible de datos disponibles durante el proceso de clasificación con el fin de caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.7.3.2.2 *Dilución*

Si una mezcla se diluye con un diluyente del que no se espera que afecte a la toxicidad para la reproducción de otros componentes, entonces la nueva mezcla podrá clasificarse como la mezcla original.

3.7.3.2.3 *Variación entre lotes*

La toxicidad potencial para la reproducción de un lote de producción de una mezcla compleja de sustancias químicas puede considerarse semejante a la de otro lote de producción del mismo producto comercial obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla varíe de tal forma que pueda modificar la toxicidad potencial para la reproducción del lote, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.7.3.2.4 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas: i) A + B;
 ii) C + B;
- b) La concentración del componente B, tóxico para la reproducción, es la misma en las dos mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) es igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) Se dispone de datos sobre la toxicidad de los componentes A y C que demuestran que son esencialmente similares, es decir, ambas sustancias pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad para la reproducción del componente B.

Si la mezcla i) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, la mezcla ii) podrá clasificarse en la misma categoría.

3.7.3.3 ***Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos***

La mezcla se clasificará como tóxica para la reproducción cuando al menos un componente haya sido clasificado como tóxico para la reproducción Categoría 1 o Categoría 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del valor de corte/límite de concentración indicado en la tabla 3.7.1 para las Categorías 1 y 2, respectivamente.

Tabla 3.7.1: Valores de corte/límites de concentración de los componentes de una mezcla clasificados como tóxicos para la reproducción y que determinan la clasificación de la mezcla³

Componente clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de la mezcla como:	
Tóxico para la reproducción Categoría 1	Tóxica para la reproducción Categoría 1	Tóxica para la reproducción Categoría 2
	≥ 0,1% (nota 1) ≥ 0,3% (nota 2)	
Tóxico para la reproducción Categoría 2		≥ 0,1% (nota 3)
		≥ 3,0% (nota 4)

NOTA 1: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico para la reproducción Categoría 1 en una concentración comprendida entre 0,1% y 0,3%, todas las autoridades reguladoras deberán requerir que figure la información en la ficha de datos de seguridad del producto. No obstante, será facultativo incluir una advertencia en la etiqueta. Algunas autoridades optarán por incluir dicha advertencia en la etiqueta mientras que otras no la requerirán.

NOTA 2: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico para la reproducción Categoría 1 en una concentración $\geq 0,3\%$, generalmente se requerirá tanto la ficha de datos de seguridad del producto como la etiqueta.

NOTA 3: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico para la reproducción Categoría 2 en una concentración comprendida entre 0,1% y 3,0%, todas las autoridades reguladoras deberán requerir que figure la información en la ficha de datos de seguridad del producto. No obstante, será facultativo incluir una advertencia en la etiqueta. Algunas autoridades optarán por incluir dicha advertencia en la etiqueta mientras que otras no la requerirán.

NOTA 4: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico para la reproducción Categoría 2 en una concentración $\geq 3,0\%$, generalmente se requerirá la ficha de datos de seguridad del producto y también que aparezca una advertencia en la etiqueta.

3.7.3.4 Criterios para la clasificación de mezclas que contienen sustancias con efectos nocivos sobre o través de la lactancia⁴

Hasta ahora no se han desarrollado criterios armonizados para clasificar las mezclas que contienen sustancias con efectos nocivos sobre la lactancia. La base de datos para esta categoría de peligro es extremadamente limitada, y habrá que aprender a utilizar esta categoría en el sistema armonizado antes de poder abordar el tema de la clasificación de las mezclas que contienen componentes susceptibles de contaminar la leche materna. Este tema debería ser considerado en el futuro.

3.7.4 Comunicación de peligro

En el capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) figuran las consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El Anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El Anexo 3 presenta ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente.

³ Este sistema de clasificación supone un compromiso entre las diferentes prácticas de comunicación de peligros de los sistemas existentes. Se espera que el número de mezclas afectadas sea pequeño; las diferencias se limitarán a las advertencias en la etiqueta, y la situación evolucionará con el tiempo hacia un enfoque más armonizado.

⁴ Este texto figura aquí para llamar la atención sobre ese tema, y no forma parte del texto adoptado sobre el sistema de clasificación armonizado desarrollado por el grupo de trabajo de la OCDE – ACE.

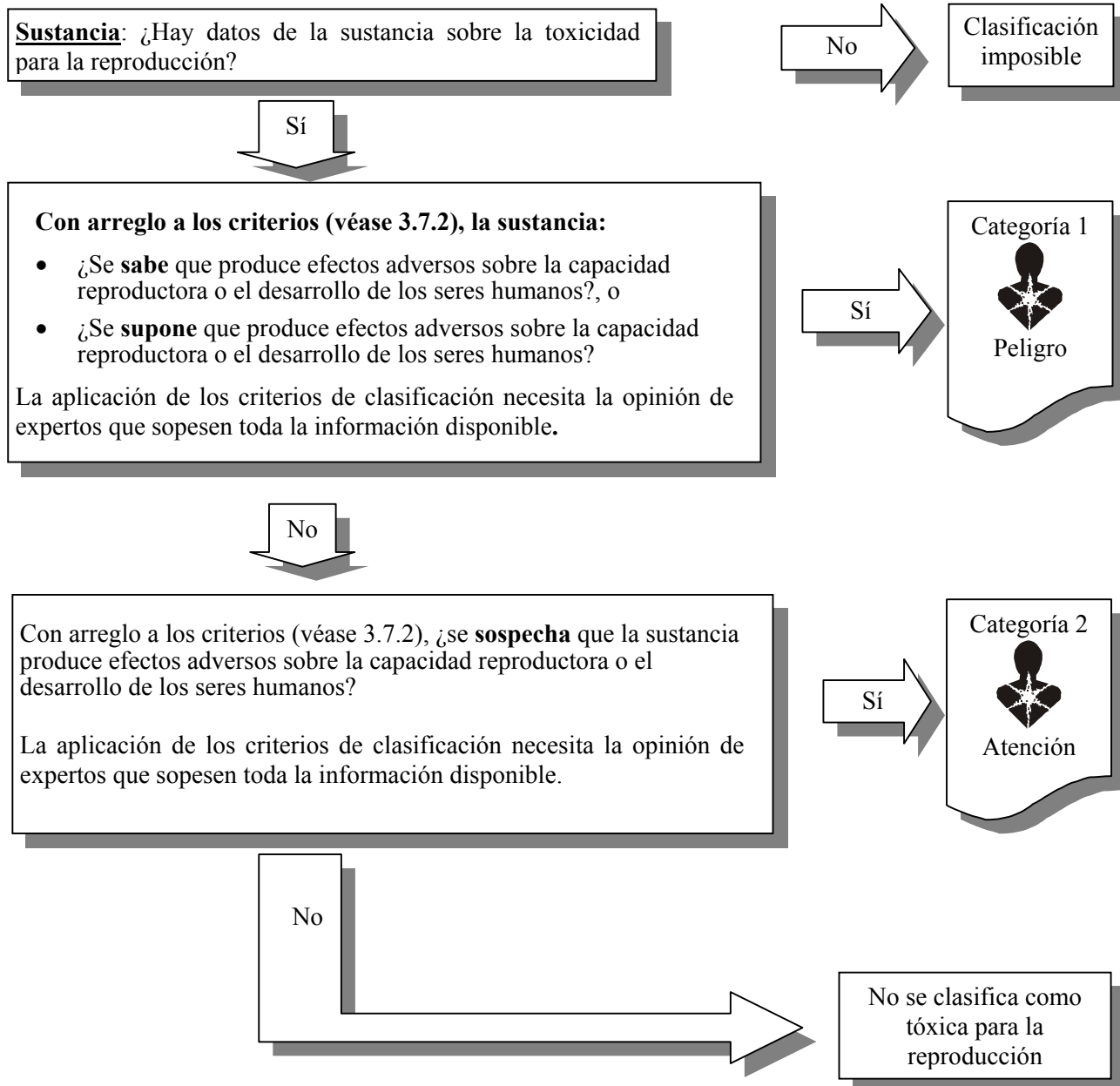
Tabla 3.7.2: Elementos que deben figurar en la etiqueta de las sustancias tóxicas para la reproducción

	Categoría 1 A	Categoría 1 B	Categoría 2	Categoría adicional para efectos sobre o a través de la lactancia
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud	Peligro para la salud	<i>Sin símbolo</i>
Palabra de advertencia	Peligro	Peligro	Atención	<i>Sin palabra de advertencia</i>
Indicación de peligro	Puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto (indicar el efecto específico si se conoce o la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Puede perjudicar la fertilidad o dañar al feto (indicar el efecto específico si se conoce o la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Susceptible de perjudicar la fertilidad o dañar al feto (indicar el efecto específico si se conoce o la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Podría ser nocivo para los lactantes

3.7.5 Procedimiento de decisión para la clasificación de productos tóxicos para la reproducción

El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

3.7.5.1 Procedimiento de decisión 3.7.1 para las sustancias

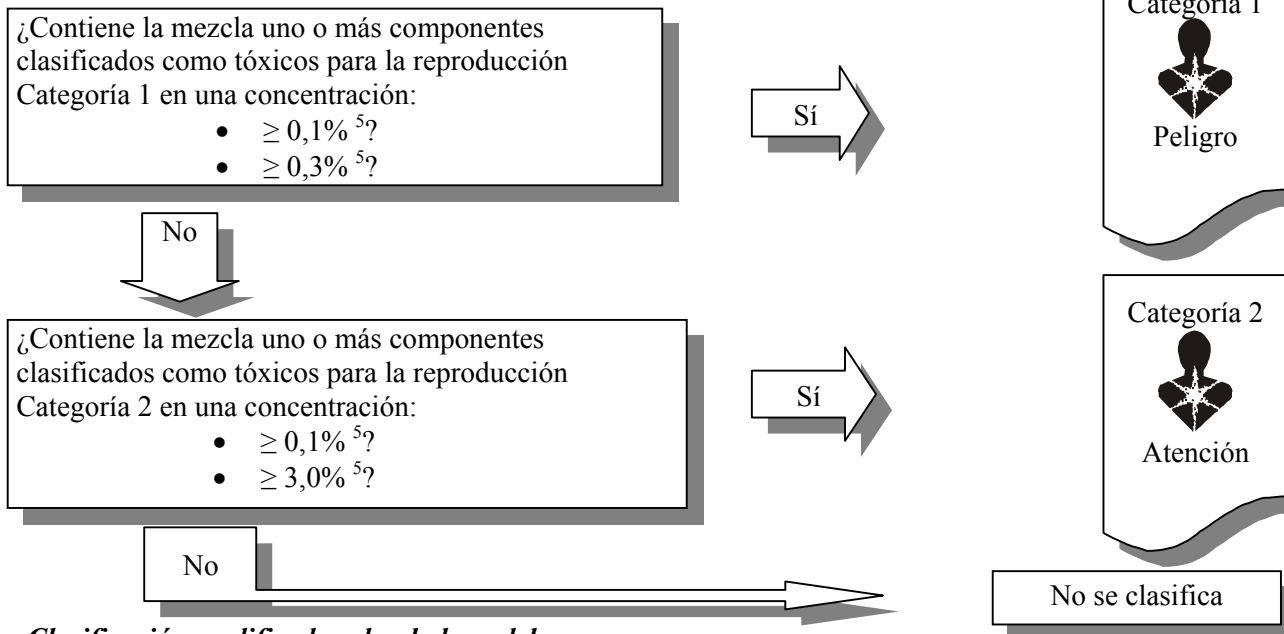


Continúa en la página siguiente

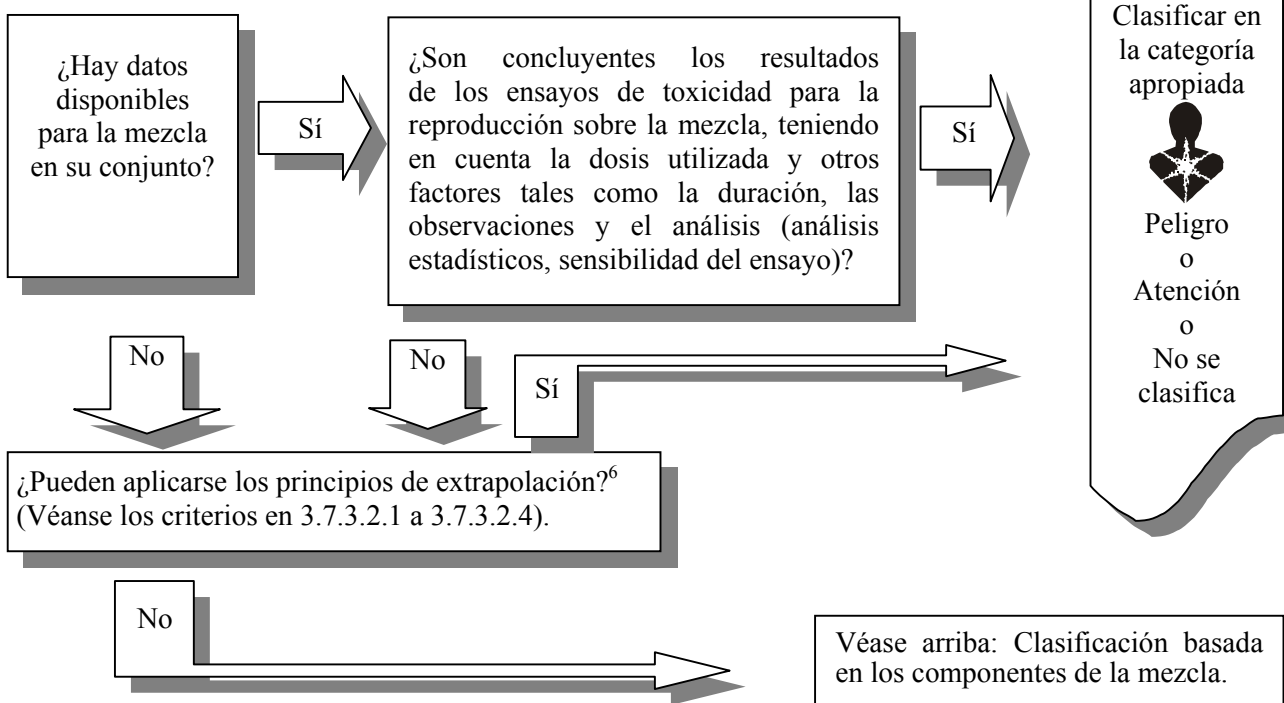
3.7.5.2 Procedimiento de decisión 3.7.2 para mezclas

Mezclas: La clasificación de las mezclas se basará en los datos disponibles de los ensayos realizados con sus **componentes**, utilizándose valores de corte/límites de concentración para esos componentes. **Esta clasificación podrá modificarse “caso por caso”**, si se dispone de datos experimentales para la mezcla en su conjunto o si se aplican los principios de extrapolación. Véase a continuación una clasificación modificada sobre la base del caso por caso. Para más detalles, véanse los criterios (3.7.3.1, 3.7.3.2 y 3.7.3.3).

Clasificación basada en los diferentes componentes de la mezcla



Clasificación modificada sobre la base del caso por caso



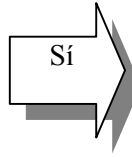
⁵ Para límites específicos de concentración, véase “Usos de valores de corte/límites de concentración” en el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3, y en la Tabla 3.7.1 de este capítulo.

⁶ Si se utilizan datos de otra mezcla en la aplicación de los principios de extrapolación, los datos de esa mezcla deberán ser concluyentes con arreglo a lo que se indica en el párrafo 3.7.3.2.

3.7.6 Procedimiento de decisión para clasificar los efectos sobre o a través de la lactancia

Procedimiento de decisión 3.7.3

¿Supone la sustancia una amenaza para la salud de los lactantes con arreglo a los criterios de clasificación (véase 3.7.2)?



Categoría adicional para los efectos sobre o a través de la lactancia



No se clasifica en la categoría adicional para los efectos sobre o a través de la lactancia

CAPÍTULO 3.8

TOXICIDAD SISTÉMICA PARA ÓRGANOS DIANA (EXPOSICIÓN ÚNICA)

3.8.1 Definiciones y consideraciones generales

3.8.1.1 El propósito de este capítulo es ofrecer un sistema de clasificación de sustancias que producen toxicidad sistémica específica y no letal en órganos diana, tras una única exposición. Comprende todos los efectos sobre la salud, tanto reversibles como irreversibles, inmediatos o retardados, que puedan alterar el funcionamiento.

3.8.1.2 La clasificación se aplica a sustancias químicas que producen una toxicidad sistémica en los órganos diana y que, de hecho, pueden tener efectos adversos para la salud en las personas que se expongan a ellas.

3.8.1.3 La clasificación depende de la disponibilidad de información fiable que muestre que con una única exposición a la sustancia se han producido efectos tóxicos consistentes e identificables en seres humanos o en animales de experimentación, cambios toxicológicamente significativos que afecten a la función o la morfología de un tejido u órgano o graves alteraciones en la bioquímica o la hematología del organismo, y esas alteraciones sean relevantes para la salud humana. Se admite que los datos en seres humanos serán la fuente principal de evidencia para esa categoría de peligro.

3.8.1.4 En la evaluación deberían tenerse en cuenta no sólo los cambios significativos en un sólo órgano o en el sistema biológico sino también los cambios generalizados de naturaleza menos grave en varios órganos.

3.8.1.5 La toxicidad sistémica en un órgano podrá producirse por cualquier vía que sea relevante en seres humanos, es decir, principalmente oral, cutánea o inhalatoria.

3.8.1.6 La toxicidad sistémica para los órganos diana como consecuencia de una exposición repetida se clasificará en el SGA tal como se describe en el capítulo 3.9 (*Toxicidad sistémica para órganos diana – Exposición repetida*) y, queda excluida, por tanto, del presente capítulo. Otros efectos tóxicos específicos, tales como toxicidad/letalidad aguda, lesiones oculares graves/irritación ocular y corrosión/irritación cutánea, sensibilización cutánea y respiratoria, carcinogenicidad, mutagenicidad y toxicidad para la reproducción se evalúan por separado en el SGA y, por consiguiente, no figuran aquí.

3.8.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.8.2.1 Las sustancias son clasificadas por separado, según sean sus efectos inmediatos o retardados, por un experto que analizará y sopesará todos los datos disponibles y que tendrá en cuenta, además, los valores indicativos recomendados (ver 3.8.2.9).

**Figura 3.8.1: Categorías de toxicidad sistémica para órganos diana
exposición única**

CATEGORÍA 1: Sustancias que producen toxicidad significativa en seres humanos o de las que, en base a estudios en animales de experimentación, se puede esperar que pueden producir una toxicidad significativa en seres humanos tras una exposición única

La clasificación de una sustancia en la Categoría 1 se basará en:

- Datos fiables y de buena calidad obtenidos mediante el estudio de casos en humanos o a partir de estudios epidemiológicos; u
- Observaciones de estudios apropiados en animales de experimentación en los que se observaron efectos tóxicos significativos y/o graves que pueden producirse en seres humanos tras ser expuestos a concentraciones generalmente bajas. Más adelante (véase 3.8.2.9) se dan valores indicativos de dosis/concentración que ayudan a sopesar los datos.

CATEGORÍA 2: Sustancias de las que, en base a estudios en animales de experimentación, se puede esperar que sean nocivas para la salud humana tras una exposición única

La clasificación de una sustancia en la Categoría 2 se basará en las observaciones de estudios apropiados en animales de experimentación en los que se observaron efectos tóxicos significativos, que pueden producirse en seres humanos tras ser expuestos a concentraciones generalmente moderadas. Más adelante (véase 3.8.2.9) se dan valores indicativos de dosis/concentración que facilitan la clasificación.

En casos excepcionales, también podrá clasificarse una sustancia en la Categoría 2 sobre la base de datos en humanos (véase 3.8.2.9).

***NOTA:** Para estas dos categorías, o bien puede identificarse el órgano diana o el tejido específico que se haya visto principalmente afectado por la sustancia clasificada, o bien ésta podrá identificarse como un tóxico sistémico general. Deberá procurarse determinar el principal órgano (órgano diana) afectado por la toxicidad con el fin de clasificar las sustancias en hepatotóxicas, neurotóxicas, etc. Convendrá evaluar cuidadosamente los datos y, siempre que sea posible, no incluir efectos secundarios, ya que, por ejemplo, un hepatotóxico puede producir efectos secundarios en los sistemas nervioso o gastrointestinal.*

3.8.2.2 Deberá identificarse la vía de exposición por la que la sustancia clasificada produce los daños.

3.8.2.3 La clasificación se determinará basándose en la opinión de los expertos, sopesando todos los datos disponibles y teniendo en cuenta las indicaciones que figuran a continuación.

3.8.2.4 La evaluación de los efectos de toxicidad sistémica y de efectos en un órgano diana dará lugar a una clasificación basada en los datos disponibles, debidamente sopesados, sobre incidentes en seres humanos, estudios epidemiológicos y otros estudios efectuados en animales de experimentación.

3.8.2.5 La información requerida para evaluar la toxicidad sistémica para un órgano diana procederá bien de una única exposición en seres humanos, por ejemplo una exposición en el hogar, en el lugar de trabajo o en el medio ambiente, o bien de estudios efectuados en animales de experimentación. Los estudios habituales con ratas o ratones que proporcionan esa información son estudios de toxicidad aguda que pueden incluir observaciones clínicas y exámenes macroscópicos y microscópicos detallados que permiten identificar los efectos tóxicos sobre los tejidos u órganos diana. Los resultados de estudios de toxicidad aguda efectuados en otras especies también pueden proporcionar información relevante.

3.8.2.6 En casos excepcionales y basándose en el dictamen de los expertos, convendrá incluir en la Categoría 2 ciertas sustancias de las que se tenga información sobre toxicidad sistémica para órganos diana en seres humanos: a) cuando los datos en humanos no sean suficientemente convincentes como para justificar una clasificación en la Categoría 1, y/o b) basándose en la naturaleza y gravedad de los efectos. Los

niveles de dosis/concentración en seres humanos no deberían tenerse en cuenta para la clasificación, y toda la información disponible de estudios con animales tendría que ser coherente con la clasificación en la Categoría 2. En otras palabras, si también se dispone de datos de estudios con animales que lo justifique, la sustancia debería clasificarse en la Categoría 1.

3.8.2.7 *Efectos que se deben tener en cuenta para la clasificación*

3.8.2.7.1 Los datos fiables que asocien una única exposición a la sustancia con un efecto tóxico constante e identificable justificarán la clasificación.

3.8.2.7.2 Se admite que la información acerca de experiencias o incidentes en seres humanos se limita generalmente a la evaluación de las consecuencias adversas para la salud, debido, a menudo, a la incertidumbre sobre las condiciones de exposición; Además esta información puede no proporcionar la precisión científica que puede obtenerse con estudios bien hechos en animales de experimentación.

3.8.2.7.3 Los resultados de estudios apropiados en animales pueden proporcionar muchos más detalles, gracias a observaciones clínicas, y exámenes patológicos, macroscópicos y microscópicos, que a menudo muestran peligros que quizá no supongan una amenaza para la vida pero que indican alteraciones funcionales. En consecuencia, deberá tenerse en cuenta en el proceso de clasificación toda la información disponible y relevante para la salud humana. A continuación, se dan ejemplos de efectos tóxicos relevantes para los seres humanos y/o los animales:

- Morbilidad resultante de una exposición única;
- Cambios funcionales significativos en el sistema nervioso central o periférico o en otros sistemas orgánicos, en particular signos de depresión del sistema nervioso central y efectos en los sentidos (por ejemplo, en la vista, el oído y el olfato);
- Todo cambio adverso constante y significativo en la bioquímica clínica, la hematología o el análisis de orina;
- Lesiones orgánicas importantes observadas en la autopsia y/o detectadas o confirmadas posteriormente con un examen microscópico;
- Necrosis multifocal o difusa, fibrosis o formación de granulomas en órganos vitales con capacidad regenerativa;
- Cambios morfológicos potencialmente reversibles, pero que indican claramente disfunciones marcadas de los órganos;
- Signos que ponen de manifiesto una mortalidad celular apreciable (incluso degeneración celular y disminución de su número) en órganos vitales incapaces de regenerarse.

3.8.2.8 *Efectos que no se deben tener en cuenta para la clasificación*

Se reconoce que pueden observarse efectos que no justifican la clasificación. A continuación, se señalan algunos de esos efectos en seres humanos y/o animales:

- Observaciones clínicas o pequeñas variaciones del peso corporal, el consumo de alimentos o de agua, que pueden revestir importancia toxicológica pero que, por sí mismos, no indican una toxicidad “significativa”;
- Pequeñas alteraciones en la bioquímica clínica, la hematología o el análisis de orina y/o efectos pasajeros, cuando tales cambios o efectos tengan una importancia toxicológica dudosa o mínima;

- Cambios en el peso de los órganos, sin signos de disfunciones orgánicas;
- Respuestas de adaptación que no se consideren toxicológicamente relevantes;
- Mecanismos de toxicidad inducidos por la sustancia pero específicos para una especie, es decir, en los que se demuestre con una certeza razonable que no son relevantes para la salud humana;
- Cuando haya sólo efectos locales en la zona de administración de las vías ensayadas, y especialmente cuando unos ensayos adecuados respecto de otras vías principales muestren ausencia de toxicidad sistémica para el órgano diana.

3.8.2.9 *Valores indicativos para facilitar la clasificación basados en resultados obtenidos a partir de estudios en animales de experimentación*

3.8.2.9.1 Con el fin de facilitar que se llegue a una decisión sobre si una sustancia debería clasificarse o no y en dónde (en la Categoría 1 o 2), se dan ‘valores indicativos’ de la dosis/concentración para compararlos con valores en los que se haya demostrado que producen efectos significativos para la salud. El argumento principal para proponer esos valores es que todos los productos químicos son potencialmente tóxicos y tiene que haber una dosis/concentración razonable por encima de la cual se observa un efecto tóxico.

3.8.2.9.2 Así, cuando en estudios en animales se observen efectos tóxicos significativos que aconsejen una clasificación, el examen de la dosis/concentración en que se observaron esos efectos en relación con los valores indicativos propuestos, puede proporcionar información útil sobre la necesidad de clasificar la sustancia (ya que los efectos tóxicos son consecuencia de la propiedad o propiedades peligrosa(s) y también de la dosis o concentración).

3.8.2.9.3 Los intervalos de valores indicativos propuestos para una exposición única que hayan producido un efecto no letal significativo se aplican a los ensayos de toxicidad aguda, tal como se indica en la tabla 3.8.1 siguiente.

Tabla 3.8.1: Intervalos de valores indicativos para exposiciones con dosis única

Vía de exposición	Unidades	Intervalos de valores indicativos	
		Categoría 1	Categoría 2
Oral (ratas)	mg/kg de peso corporal	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$
cutánea (ratas o conejos)	mg/kg de peso corporal	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$
Inhalación de un gas (ratas)	ppm	$C \leq 2500$	$5000 \geq C > 2500$
Inhalación de vapor (ratas)	mg/l	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$
Inhalación de polvo/niebla / humo (ratas)	mg/l/4h	$C \leq 1,0$	$5,0 \geq C > 1,0$

Los valores e intervalos indicativos que figuran en la tabla 3.8.1 son sólo orientativos y deberán tenerse en cuenta a la hora de sopesar los datos para facilitar la clasificación. No se proponen como valores de demarcación estrictos.

3.8.2.9.4 Es posible que un perfil específico de toxicidad se manifieste en una dosis/concentración inferior al valor indicativo, por ejemplo < 2000 mg/kg de peso corporal por vía oral y, sin embargo, la gravedad del efecto pueda llevar a la decisión de no clasificar la sustancia. Por otra parte, cuando se cuente con estudios en animales en los que se haya observado un perfil específico de toxicidad con valores superiores a los indicativos, por ejemplo iguales o superiores a 2000 mg/kg de peso corporal por vía oral y, además, exista información complementaria de otros estudios de dosis única o de casos en humanos que respalden la decisión, lo más prudente será clasificar la sustancia en base al análisis ponderado de los datos.

3.8.2.10 *Otras consideraciones*

3.8.2.10.1 Cuando la caracterización de una sustancia química se base únicamente en datos obtenidos a partir de estudios en animales (lo que es habitual en sustancias nuevas, aunque también ocurra en muchas sustancias ya existentes), el proceso de clasificación deberá hacer referencia a los valores indicativos de dosis/concentración como uno de los elementos que contribuyen al análisis ponderado de los datos.

3.8.2.10.2 Cuando se disponga de datos, bien comprobados, en humanos, que muestren un efecto tóxico sistémico y específico para un órgano diana y que puedan atribuirse con fundamento a una única exposición a una sustancia química, ésta podrá clasificarse. Los datos positivos en humanos, con independencia de la dosis probable, prevalecen sobre los datos en animales. Así, si una sustancia no se clasifica porque se haya considerado que la toxicidad sistémica para un órgano diana no es relevante o significativa en los seres humanos y con posterioridad aparecen datos que muestren un efecto tóxico sistémico para órganos diana en humanos, la sustancia deberá clasificarse.

3.8.2.10.3 Una sustancia cuya toxicidad sistémica para un órgano diana no se haya probado podrá, en ciertos casos y cuando resulte apropiado, clasificarse a tenor de los datos de unas relaciones validadas estructura-actividad y de una extrapolación basada en la opinión de los expertos sobre un análogo estructural ya clasificado, junto con un respaldo sustancial de otros factores importantes, tales como la formación de metabolitos comunes significativos.

3.8.2.10.4 Se entiende que algunos sistemas reguladores podrán usar una concentración de vapor saturada como elemento adicional para proteger de manera específica la salud y la seguridad.

3.8.3 *Criterios de clasificación para las mezclas*

3.8.3.1 Las mezclas se clasifican con los mismos criterios que las sustancias o también tal como se describe a continuación. Al igual que las sustancias, las mezclas podrán clasificarse por su toxicidad sistémica para un órgano diana tras una única exposición o tras exposiciones repetidas o ambas cosas a la vez.

3.8.3.2 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas*

Cuando para una mezcla se disponga de información fiable y de buena calidad procedente de experiencias en humanos o de estudios apropiados en animales, de conformidad con los criterios descritos para las sustancias, la mezcla podrá clasificarse mediante una evaluación de todos los datos. Con todo, deberá tenerse cuidado al evaluar los datos de las mezclas para que la dosis, la duración, la observación o el análisis no hagan que los resultados sean poco concluyentes.

3.8.3.3 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación*

3.8.3.3.1 Cuando la mezcla como tal no haya sido ensayada para determinar su toxicidad sistémica para un órgano diana, pero existan datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre ensayos realizados con mezclas similares para caracterizar debidamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera se asegura la utilización del mayor número posible de datos disponibles durante el proceso de clasificación con el fin de caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.8.3.3.2 *Dilución*

Si una mezcla se diluye y el diluyente está clasificado en una categoría de toxicidad igual o inferior a la del componente original menos tóxico y del que no se espera que influya en la toxicidad de los demás componentes, la mezcla nueva podrá clasificarse como equivalente a la mezcla original.

3.8.3.3.3 *Variación entre lotes*

La toxicidad de un lote de una mezcla compleja se considerará esencialmente equivalente a la de otro lote del mismo producto comercial y obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla ha cambiado y que dichos cambios pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad del lote, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.8.3.3.4 *Concentración de mezclas muy tóxicas*

En una mezcla de Categoría 1, si aumenta la concentración de un componente tóxico, la mezcla concentrada se clasificará en la Categoría 1 sin que sea necesario realizar más ensayos.

3.8.3.3.5 *Interpolación dentro de una misma categoría de toxicidad*

En el caso de tres mezclas A, B y C con componentes idénticos, donde A y B figuran en la misma categoría de toxicidad y la mezcla C tenga concentraciones intermedias de los mismos componentes toxicológicamente activos con respecto a las de las mezclas A y B, entonces la mezcla C figurará en la misma categoría de toxicidad que A y B.

3.8.3.3.6 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas:
 - i) A + B;
 - ii) C + B;
- b) La concentración del componente B sea la misma en ambas mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) es prácticamente igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) Se dispone de datos, esencialmente equivalentes, sobre la toxicidad de A y C, es decir, ambas sustancias pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B.

Si la mezcla i) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la mezcla ii) podrá asignarse a la misma categoría de peligro.

3.8.3.3.7 *Aerosoles*

3.8.3.3.7.1 Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro de toxicidad por vía oral y cutánea que la mezcla ensayada y que no tenga forma de aerosol, siempre que el propelente añadido no afecte a las propiedades corrosivas o irritantes de la mezcla durante la vaporización. La clasificación de mezclas aerosolizadas en lo que atañe a la toxicidad por inhalación debería hacerse por separado.

3.8.3.4 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos*

3.8.3.4.1 Cuando no se disponga de información fiable o de datos de ensayos sobre la mezcla y no puedan usarse principios de extrapolación a la hora de clasificar, entonces la clasificación de la mezcla se basará en la de los componentes. En tal caso, la mezcla se clasificará como tóxica sistémica para un órgano diana (que debe especificarse), tras una única exposición, tras exposiciones repetidas o ambas cosas, cuando al menos un componente se haya clasificado en la Categoría 1 o 2 y esté presente con un contenido igual o superior al valor de corte/límite de concentración apropiado que se indica en la tabla 3.8.2 para las Categorías 1 y 2 respectivamente.

Tabla 3.8.2: Valores de corte/límites de concentración de los componentes de una mezcla clasificados como tóxicos sistémicos para un órgano diana que determinan la clasificación de la mezcla¹

Componentes clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de la mezcla como:	
	Categoría 1	Categoría 2
Categoría 1 Tóxico sistémico para un órgano diana	≥ 1,0% (nota 1)	1,0 ≤ componente <10% (nota 3)
	≥ 10% (nota 2)	
Categoría 2 Tóxico sistémico para un órgano diana		≥ 1,0% (nota 4)
		≥ 10% (nota 5)

NOTA 1: Si un tóxico sistémico de la Categoría 1 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 1,0% y 10%, las autoridades encargadas de la regulación requerirán información sobre la FDS del producto. No obstante, será facultativo poner una advertencia en la etiqueta. Algunas autoridades optarán por la etiqueta cuando el componente esté presente en la mezcla entre 1,0% y 10%, mientras que otras no la exigirán.

NOTA 2: Si un tóxico sistémico de la Categoría 1 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración de ≥ 10%, por lo general se solicitará tanto una FDS como una etiqueta.

NOTA 3: Si un tóxico sistémico de la Categoría 1 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 1,0% y 10%, algunas autoridades optarán por la clasificación de la mezcla en la Categoría 2 como tóxica sistémica para un órgano diana.

NOTA 4: Si un tóxico sistémico de la Categoría 2 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 1,0% y 10%, las autoridades encargadas de la regulación solicitarán información sobre la FDS del producto. No obstante, será facultativo poner una advertencia en la etiqueta. Algunas autoridades optarán por solicitar la etiqueta cuando el componente esté presente en la mezcla entre 1,0% y 10%, mientras que otras no la exigirán.

NOTA 5: Si un tóxico sistémico de la Categoría 2 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración ≥ 10%, por lo general se solicitará tanto una FDS como una etiqueta.

¹ Este sistema de clasificación supone un compromiso entre las diferentes prácticas de comunicación de peligros de los sistemas existentes. Se espera que el número de mezclas afectadas sea pequeño; las diferencias se limitarán a las advertencias en la etiqueta y la situación evolucionará con el tiempo hacia un enfoque más armonizado.

Estos valores de corte/límites de concentración y las sucesivas clasificaciones deberán aplicarse por igual y de manera apropiada a las sustancias tóxicas para órganos diana en dosis tanto únicas como repetidas.

3.8.3.4.3 Las mezclas deberían clasificarse por separado según que su toxicidad se deba a la administración de dosis únicas o de dosis repetidas.

3.8.3.4.4 En presencia de una combinación de tóxicos que afecten a más de un sistema orgánico, habrá que prestar atención a las interacciones sinérgicas, ya que ciertas sustancias pueden ser tóxicas para un órgano diana con una concentración < 1% en los casos en que es conocido que otros componentes de la mezcla potencian ese efecto tóxico.

3.8.4 Comunicación de peligro

3.8.4.1 En el capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) figuran las consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente.

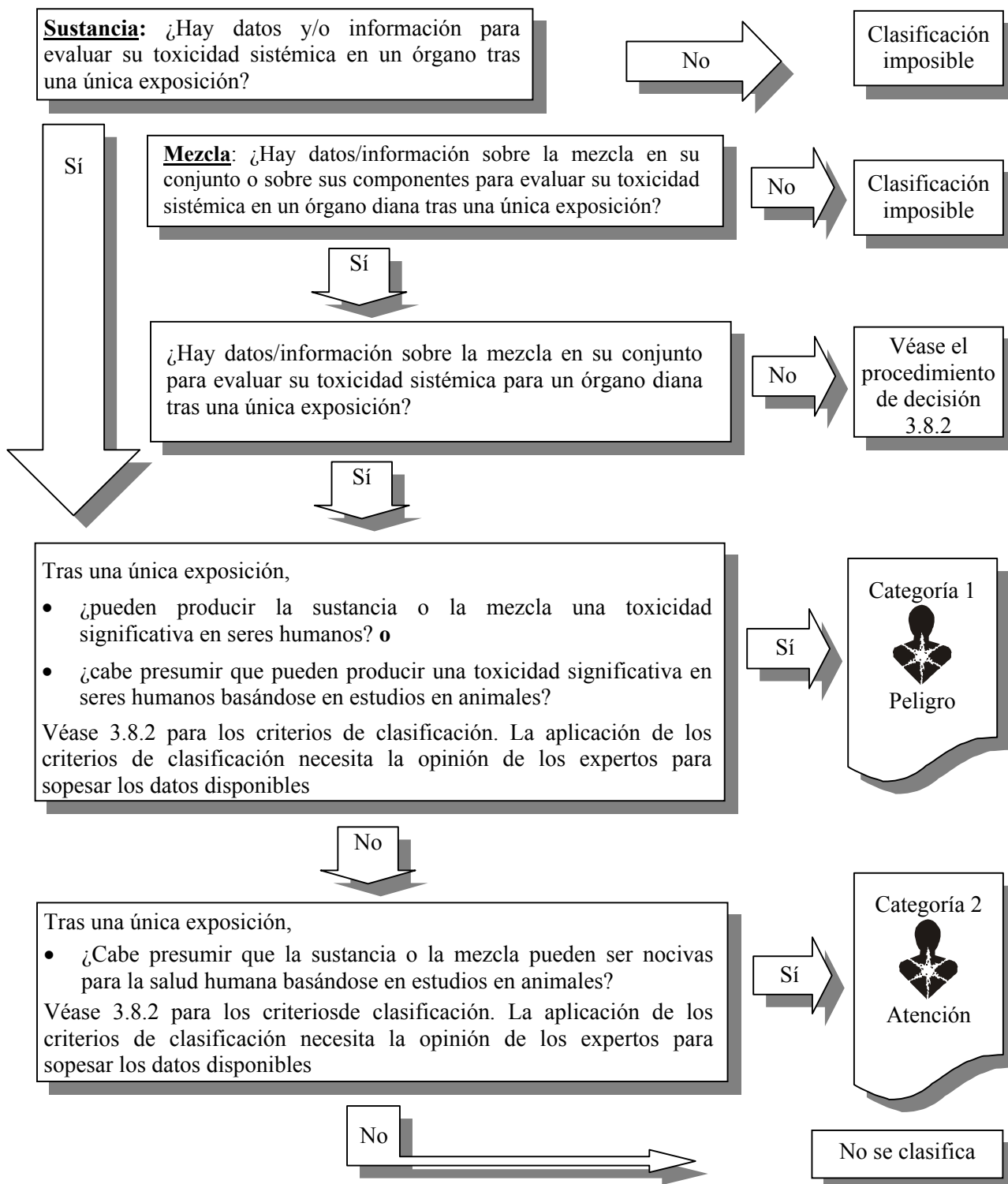
Tabla 3.8.3: Elementos que deben figurar en las etiquetas para la toxicidad sistémica para órganos diana tras una exposición única

	Categoría 1	Categoría 2
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Provoca daños en órganos (indíquense, si se conocen, todos los órganos afectados) tras una exposición única (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Puede causar daños en órganos (indíquense, si se conocen, todos los órganos afectados) tras una exposición única (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)

3.8.5 Procedimiento de decisión para la clasificación de la toxicidad sistémica para un órgano diana tras una única exposición

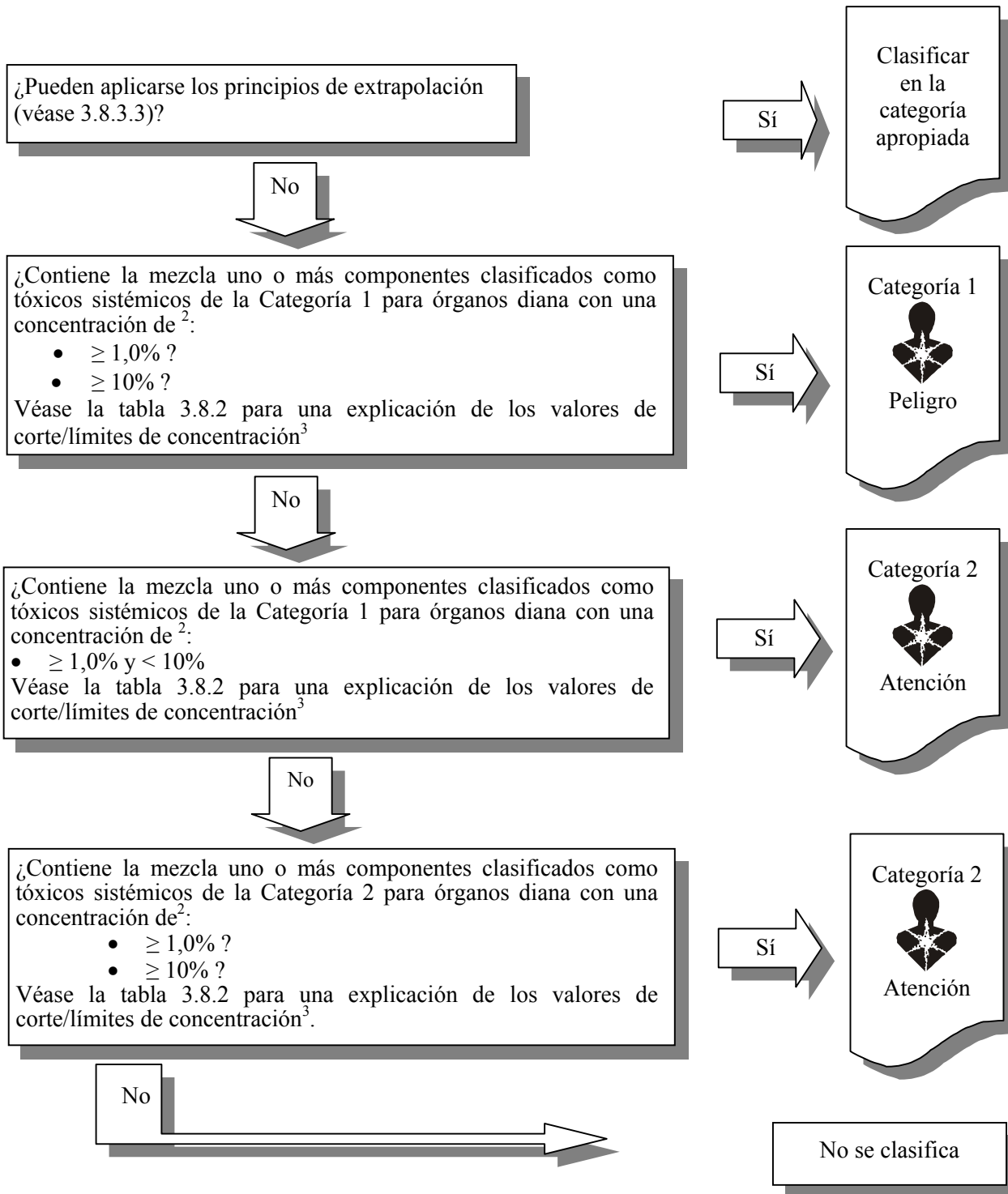
El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado, pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

Procedimiento de decisión 3.8.1



Continúa en la página siguiente

Procedimiento de decisión 3.8.2



² Véase el párrafo 3.8.2 de este capítulo y “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3.

³ Véanse 3.8.3.4 y tabla 3.8.2 para explicaciones y orientación.

CAPÍTULO 3.9

TOXICIDAD SISTÉMICA PARA ÓRGANOS DIANA (EXPOSICIONES REPETIDAS)

3.9.1 Definiciones y consideraciones generales

3.9.1.1 El propósito de este documento es ofrecer un sistema de clasificación de sustancias que producen toxicidad sistémica específica y no letal, en órganos diana, tras una exposición repetida. Comprende todos los efectos para la salud, reversibles o irreversibles, inmediatos o retardados que puedan alterar el funcionamiento.

3.9.1.2 La clasificación se aplica a sustancias químicas que producen una toxicidad sistémica en los órganos diana y que pueden tener efectos adversos para la salud de las personas que se expongan a ellas.

3.9.1.3 La clasificación depende de la disponibilidad de información fiable que muestre que con una exposición repetida a la sustancia se han producido efectos tóxicos consistentes e identificables en seres humanos o en animales de experimentación, cambios toxicológicamente significativos que afecten a la función o a la morfología de un tejido u órgano, o graves alteraciones en la bioquímica o la hematología del organismo, y esos cambios sean relevantes para la salud humana. Se admite que los datos en seres humanos serán la principal fuente de información para esta categoría de peligro.

3.9.1.4 En la evaluación deberían tenerse en cuenta no sólo los cambios significativos en un solo órgano o en el sistema biológico sino también los cambios generalizados de carácter menos grave en varios órganos.

3.9.1.5 La toxicidad sistémica para un órgano diana podrá producirse por cualquier vía que sea relevante en los seres humanos, principalmente por vía oral, cutánea e inhalatoria.

3.9.1.6 Los efectos tóxicos no letales observados tras una única exposición se clasificarán en el SGA tal como se describe en el capítulo 3.8 (*Toxicidad sistémica para órganos diana – exposición única*) y quedan excluidos, por tanto, del presente capítulo. Otros efectos tóxicos específicos tales como toxicidad/letalidad aguda, lesiones oculares graves/irritación ocular y corrosión/irritación cutánea, sensibilización cutánea y respiratoria, carcinogenicidad, mutagenicidad y toxicidad para la reproducción se evalúan por separado en el SGA y, por consiguiente, no figuran aquí.

3.9.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.9.2.1 Las sustancias son clasificadas en función de su toxicidad sistémica para órganos diana por un experto que analizará y sopesará todos los datos disponibles, sirviéndose además de los valores indicativos recomendados que tengan en cuenta la duración de la exposición y la dosis/concentración que producen el efecto o los efectos (véase 3.9.2.9). Las sustancias se clasificarán en una de las dos categorías a tenor de la naturaleza y gravedad del efecto o los efectos observados.

Figura 3.9.1: Categorías de toxicidad sistémica para órganos diana exposiciones repetidas

<p><u>CATEGORÍA 1:</u> Sustancias que producen toxicidad significativa en seres humanos o de las que en base a estudios en animales de experimentación, se puede suponer que pueden producir una toxicidad significativa en los seres humanos tras exposiciones repetidas</p> <p>La clasificación de una sustancia en la Categoría 1 se basará en:</p> <ul style="list-style-type: none">– Datos fiables y de buena calidad obtenidos mediante el estudio de casos en humanos o a partir de estudios epidemiológicos; u– Observaciones de estudios apropiados en animales de experimentación en los que se observaron efectos tóxicos significativos y/o graves, que pueden producirse en seres humanos, tras ser expuestos a concentraciones generalmente bajas. Más adelante (véase 3.9.2.9) se dan valores indicativos de dosis/concentración que ayudan a sopesar los datos.
<p><u>CATEGORÍA 2:</u> Sustancias de las que, en base a estudios en animales de experimentación, se puede suponer que pueden ser nocivas para la salud humana tras exposiciones repetidas</p> <p>La clasificación de una sustancia en la Categoría 2 se basará en las observaciones de estudios apropiados en animales de experimentación en los que se observaron efectos tóxicos significativos, que pueden producirse en seres humanos tras ser expuestos a concentraciones generalmente moderadas. Más adelante (véase 3.9.2.9) se dan valores indicativos de dosis/concentración que facilitan la clasificación.</p> <p>En casos excepcionales, también podrá clasificarse una sustancia en la Categoría 2 sobre la base de datos en humanos (véase 3.9.2.6).</p> <p><i>NOTA: Para estas dos categorías, o bien puede identificarse el órgano diana o el tejido específico que se haya visto principalmente afectado por la sustancia clasificada, o bien ésta podrá identificarse como un tóxico sistémico general. Deberá procurarse determinar el principal órgano (órgano diana) afectado por la toxicidad con el fin de clasificar las sustancias como hepatotóxicas, neurotóxicas, etc. Convendrá evaluar cuidadosamente los datos y, siempre que sea posible, no incluir efectos secundarios, ya que, por ejemplo, un hepatotóxico puede producir efectos secundarios en los sistemas nervioso o gastrointestinal.</i></p>

3.9.2.2 Deberá identificarse la vía de exposición por la que la sustancia clasificada produce los daños.

3.9.2.3 La clasificación se determinará basándose en la opinión de los expertos, sopesando todos los datos disponibles y teniendo en cuenta las indicaciones que figuran a continuación.

3.9.2.4 La evaluación de los efectos de toxicidad sistémica y de efectos en un órgano diana dará lugar a una clasificación basada en los datos disponibles, debidamente sopesados, sobre incidentes en seres humanos, estudios epidemiológicos y otros estudios efectuados en animales de experimentación. Para ello, se aprovecharán todos los datos recopilados a lo largo de los años en toxicología industrial. La evaluación debería basarse en todos los datos existentes, incluidos los estudios publicados y revisados previamente por otros científicos y datos adicionales aceptados por los organismos reguladores.

3.9.2.5 La información requerida para evaluar la toxicidad sistémica para un órgano diana procederá de exposiciones repetidas en seres humanos, por ejemplo, exposiciones en el hogar, en el lugar de trabajo o en el medio ambiente, o bien de estudios efectuados en animales de experimentación. Los estudios habituales con ratas o ratones que proporcionan esa información son estudios de 28 días, 90 días o a lo largo de la vida (hasta 2 años) que comprenden análisis hematológicos y clínico-químicos y exámenes macroscópicos y microscópicos detallados que permiten identificar los efectos tóxicos sobre los tejidos u órganos diana. También se pueden usar datos de trabajos con dosis repetidas efectuados en otras especies. Estudios de exposición a largo plazo, por ejemplo estudios de carcinogenicidad, neurotoxicidad y toxicidad para la reproducción, también pueden proporcionar información acerca de la toxicidad sistémica para el órgano diana que podría usarse para la clasificación.

3.9.2.6 En casos excepcionales y basándose en el dictamen de los expertos, convendrá incluir en la Categoría 2 ciertas sustancias de las que se tenga información sobre toxicidad sistémica para órganos diana en seres humanos: a) cuando los datos en humanos no sean lo suficientemente convincentes como para justificar una clasificación en la Categoría 1, y/o b) basándose en la naturaleza y gravedad de los efectos. Los niveles de dosis/concentración en seres humanos no deberían tenerse en cuenta para la clasificación, y toda la información disponible de estudios en animales tendría que ser coherente con la clasificación en la Categoría 2. En otras palabras, si también se dispone de datos de estudios en animales que lo justifique, la sustancia deberá clasificarse en la Categoría 1.

3.9.2.7 *Efectos que se deben tener en cuenta para la clasificación*

3.9.2.7.1 Los datos fiables que asocien exposiciones repetidas a la sustancia con un efecto tóxico constante e identificable justificarán la clasificación.

3.9.2.7.2 Se admite que la información acerca de experiencias o incidentes en seres humanos se limita generalmente a la evaluación de las consecuencias adversas para la salud, debido, a menudo, a la incertidumbre sobre las condiciones de exposición; Además esta información puede no proporcionar la precisión científica que puede obtenerse con estudios bien hechos en animales de experimentación.

3.9.2.7.3 Los resultados de estudios apropiados en animales pueden proporcionar muchos más detalles, gracias a observaciones clínicas, hematología, química clínica y exámenes patológicos macroscópicos y microscópicos, que a menudo muestran peligros que quizá no supongan una amenaza para la vida, pero que indican alteraciones funcionales. En consecuencia, deberá tenerse en cuenta en el proceso de clasificación toda la información disponible y relevante para la salud humana. A continuación, se dan ejemplos de efectos tóxicos relevantes para los seres humanos y/o los animales:

- Morbilidad o mortalidad después de exposiciones repetidas o a largo plazo. Exposiciones repetidas, incluso en dosis/concentraciones relativamente bajas, pueden producir morbilidad o mortalidad por bioacumulación de la sustancia o de sus metabolitos, o por superarse la capacidad de desintoxicación a causa de exposiciones repetidas;
- Cambios funcionales significativos en el sistema nervioso central o periférico o en otros sistemas orgánicos, en particular signos de depresión del sistema nervioso central y efectos en los sentidos (por ejemplo, en la vista, el oído y el olfato);
- Todo cambio adverso constante y significativo en la bioquímica, la hematología o el análisis de orina;
- Lesiones orgánicas importantes observadas en la autopsia y/o detectadas o confirmadas posteriormente en un examen microscópico;
- Necrosis multifocal o difusa, fibrosis o formación de granulomas en órganos vitales con capacidad regenerativa;
- Cambios morfológicos potencialmente reversibles, pero que indican claramente disfunciones marcadas de los órganos (por ejemplo, una grave alteración de la acumulación de grasa en el hígado);
- Signos que ponen de manifiesto una mortalidad celular apreciable (incluso degeneración celular y disminución de su número) en órganos vitales incapaces de regenerarse.

3.9.2.8 *Efectos que no se deben tener en cuenta para la clasificación*

Se reconoce que pueden observarse efectos que no justifican la clasificación. A continuación, se señalan ejemplos de esos efectos en seres humanos y/o animales:

- Observaciones clínicas o pequeñas variaciones del peso corporal, el consumo de alimentos o de agua, que pueden revestir importancia toxicológica pero que, por sí mismos, no indican una toxicidad “significativa”;
- Pequeñas alteraciones en la bioquímica clínica, la hematología o el análisis de orina y/o efectos pasajeros, cuando tales cambios o efectos tengan una importancia toxicológica dudosa o mínima;
- Cambios en el peso de los órganos, sin signos de disfunciones orgánicas;
- Respuestas de adaptación que no se consideren toxicológicamente relevantes;
- Mecanismos de toxicidad inducidos por la sustancia pero específicos de una especie, es decir, en los que se demuestre con una certeza razonable que no son relevantes para la salud humana.

3.9.2.9 *Valores indicativos para facilitar la clasificación basados en resultados obtenidos a partir de estudios en animales de experimentación*

3.9.2.9.1 En estudios efectuados en animales de experimentación, cuando se basan en la observación de los efectos únicamente, sin referencia a la duración de la exposición experimental y a la dosis/concentración, se omite un concepto fundamental de toxicología, a saber, que todas las sustancias son potencialmente tóxicas y que lo que determina la toxicidad es la dosis/concentración y la duración de la exposición. En la mayoría de los estudios hechos en animales, las directrices para los ensayos señalan un límite superior de la dosis.

3.9.2.9.2 Con el fin de facilitar que se llegue a una decisión sobre si una sustancia debería clasificarse o no y en dónde (en la Categoría 1 o 2), en la tabla 3.9.1 se dan valores indicativos de la dosis/concentración que deben compararse con los valores de dosis/concentración para los que se haya demostrado que producen efectos significativos para la salud. El argumento principal para proponer esos valores es que todos los productos químicos son potencialmente tóxicos y tiene que haber una dosis/concentración razonable por encima de la cual se observa un efecto tóxico. También, los estudios con dosis repetidas efectuados en animales de experimentación están diseñados para producir toxicidad a las dosis más alta utilizada con el fin de optimizar el objetivo del ensayo, y así la mayoría de los estudios mostrarán algún efecto tóxico al menos a esas dosis máximas. Se trata, por tanto, de decidir no sólo qué efectos se han producido, sino también con qué dosis/concentración se produjeron y si es relevante para los seres humanos.

3.9.2.9.3 Así, cuando en estudios en animales, se observen efectos tóxicos significativos que aconsejen una clasificación, el examen de la duración de la exposición experimental y de la dosis/concentración a la que se observan esos efectos en relación con los valores indicativos propuestos, puede proporcionar información útil sobre la necesidad de clasificar la sustancia (ya que los efectos tóxicos son consecuencia de la propiedad o propiedades peligrosa(s) y también de la duración de la exposición y de la dosis/concentración).

3.9.2.9.4 La decisión de clasificar una sustancia puede verse influida por los valores indicativos de la dosis o concentración a la cual o por debajo de la cual se haya observado un efecto toxicológico significativo.

3.9.2.9.5 Los valores indicativos propuestos se refieren fundamentalmente a los efectos observados en un estudio clásico de toxicidad de 90 días con ratas. Pueden servir de base para la extrapolación de valores indicativos equivalentes en estudios de toxicidad de mayor o menor duración, haciendo una extrapolación de

la dosis o de la duración de la exposición siguiendo la regla de Haber para la inhalación, según la cual la dosis efectiva es directamente proporcional a la concentración y la duración de la exposición. La evaluación debería hacerse caso por caso; por ejemplo, en un estudio de 28 días los valores indicativos por debajo de los cuales se observa un efecto, deberían multiplicarse por tres.

3.9.2.9.6 Por tanto, se justificaría una clasificación en la Categoría 1 si se observan efectos tóxicos significativos en un estudio de 90 días con dosis repetidas efectuado en animales de experimentación y con unos valores iguales o inferiores a los valores indicativos (propuestos) en la tabla 3.9.1:

Tabla 3.9.1: Valores indicativos que facilitan la clasificación en la Categoría 1

Vía de exposición	Unidades	Valores indicativos (dosis/concentración)
Oral (ratas)	mg/kg pc/d	10
Cutánea (ratas o conejos)	mg/kg pc/d	20
Inhalación de un gas (ratas)	ppm/6h/d	50
Inhalación de vapor (ratas)	mg/litro/6h/d	0,2
Inhalación de polvo/niebla/humo (ratas)	mg/litro/6h/d	0,02

Nota: En esta tabla, “pc” significa “peso corporal”, “h” significa “hora” y “d” significa “día”.

3.9.2.9.7 La clasificación en la Categoría 2 se justificaría si se observan efectos tóxicos significativos en un estudio de 90 días con dosis repetidas efectuado en animales de experimentación y con unos valores iguales o inferiores a los valores indicativos (propuestos) en la tabla 3.9.2:

Tabla 3.9.2: Valores indicativos que facilitan la clasificación en la Categoría 2

Vía de exposición	Unidades	Valores indicativos (dosis/concentración)
Oral (ratas)	mg/kg pc/d	10 -100
Cutánea (ratas o conejos)	mg/kg pc/d	20 - 200
Inhalación de un gas (ratas)	ppm/6h/d	50 - 250
Inhalación de vapor (ratas)	mg/litro/6h/d	0,2 – 1,0
Inhalación de polvo/niebla/humo (ratas)	mg/litro/6h/d	0,02 – 0,2

Nota: En esta tabla, “pc” significa “peso corporal”, “h” significa “hora” y “d” significa “día”.

3.9.2.9.8 Los valores e intervalos indicativos que figuran en los párrafos 3.2.9.9.6 y 3.2.9.9.7 son sólo orientativos y deberán tenerse en cuenta a la hora de sopesar los datos para facilitar la clasificación. No se proponen como valores de demarcación estrictos.

3.9.2.9.9 Es posible que un perfil específico de toxicidad se manifieste en estudios en animales con dosis repetidas pero con una dosis/concentración inferior al valor indicativo, esto es < 100 mg/kg pc/día por vía oral por ejemplo y, sin embargo, la gravedad del efecto, es decir, una nefrotoxicidad observada sólo en ratas machos de una cepa determinada que se sepa es sensible a ese efecto, puede llevar a la decisión de no clasificar la sustancia. Por otra parte, cuando se cuente con estudios en animales en los que se haya observado un perfil específico de toxicidad con valores superiores a los indicativos, por ejemplo iguales o superiores a 100 mg/kg pc/día por vía oral y, además, exista información complementaria de otros estudios de administración a largo plazo, o experiencia con casos humanos que respalden la decisión, lo más prudente será clasificar la sustancia en base al análisis ponderado de los datos.

3.9.2.10 *Otras consideraciones*

3.9.2.10.1 Cuando la caracterización de una sustancia química se base únicamente en datos obtenidos a partir de estudios en animales (lo que es habitual en sustancias nuevas, aunque también ocurra en muchas sustancias ya existentes), el proceso de clasificación deberá hacer referencia a los valores indicativos de dosis/concentración como uno de los elementos que contribuyen al análisis ponderado de los datos.

3.9.2.10.2 Cuando se disponga de datos, bien comprobados, en humanos, que muestren un efecto tóxico sistémico y específico para un órgano diana y que puedan atribuirse con fundamento a exposiciones repetidas o prolongadas a una sustancia química, ésta podrá clasificarse. Los datos positivos en humanos, con independencia de la dosis probable, prevalecen sobre los datos en animales. Así, si una sustancia no se clasifica porque no se ha observado toxicidad sistémica para el órgano diana en valores iguales o inferiores al valor indicativo propuesto para la dosis/concentración en ensayos en animales, y con posterioridad aparecen datos que muestren un efecto tóxico sistémico específico para órganos diana en humanos, la sustancia deberá clasificarse.

3.9.2.10.3 Una sustancia cuya toxicidad sistémica para un órgano diana no se haya probado podrá, en ciertos casos y cuando sea apropiado, clasificarse a tenor de los datos de unas relaciones validadas estructura-actividad y de una extrapolación basada en la opinión de los expertos sobre un análogo estructural ya clasificado, junto con un respaldo sustancial de otros factores importantes tales como la formación de metabolitos comunes significativos.

3.9.2.10.4 Se entiende que algunos sistemas reguladores podrán usar una concentración de vapor saturada como elemento adicional para proteger de manera específica la salud y la seguridad.

3.9.3 **Criterios de clasificación para las mezclas**

3.9.3.1 Las mezclas se clasifican con los mismos criterios que las sustancias, o también tal como se describe a continuación. Al igual que en las sustancias, las mezclas podrán clasificarse por su toxicidad sistémica para un órgano diana tras una única exposición o tras exposiciones repetidas o ambas cosas a la vez.

3.9.3.2 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas*

 Cuando para una mezcla se disponga de información fiable y de buena calidad procedente de experiencias en humanos o de estudios apropiados en animales, de conformidad con los criterios descritos para las sustancias, la mezcla podrá clasificarse mediante una evaluación de todos los datos. Con todo, deberá tenerse cuidado al evaluar los datos de mezclas para que la dosis, la duración, la observación o el análisis no hagan que los resultados sean poco concluyentes.

3.9.3.3 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación*

3.9.3.3.1 Cuando la mezcla como tal no haya sido ensayada para determinar su toxicidad sistémica para un órgano diana, pero existan datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre ensayos realizados con mezclas similares para caracterizar debidamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera se asegura la utilización del mayor número posible de datos disponibles durante el proceso de clasificación con el fin de caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.9.3.3.2 *Dilución*

 Si una mezcla se diluye y el diluyente está clasificado en una categoría de toxicidad igual o inferior a la del componente original menos tóxico y del que no se espera que influya en la toxicidad de los demás componentes, la nueva mezcla podrá clasificarse como equivalente a la mezcla original.

3.9.3.3.3 *Variación entre lotes*

La toxicidad de un lote de una mezcla compleja se considerará esencialmente equivalente a la de otro lote del mismo producto comercial y obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla ha cambiado y que dichos cambios pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad del lote, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.9.3.3.4 *Concentración de mezclas muy tóxicas*

En una mezcla de Categoría 1, si aumenta la concentración de un componente tóxico, la mezcla concentrada se clasificará en la Categoría 1 sin que sea necesario realizar más ensayos.

3.9.3.3.5 *Interpolación dentro de una misma categoría de toxicidad*

En el caso de tres mezclas A, B y C con componentes idénticos, donde A y B figuran en la misma categoría de toxicidad y la mezcla C tenga concentraciones intermedias de los mismos componentes toxicológicamente activos con respecto a las de las mezclas A y B, entonces la mezcla C figurará en la misma categoría que A y B.

3.9.3.3.6 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas:
 - i) A + B;
 - ii) C + B;
- b) La concentración del componente B sea la misma en ambas mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) es prácticamente igual a la del componente C en la mezcla ii);
- d) Se dispone de datos, esencialmente equivalentes, sobre la toxicidad de A y C, es decir, ambas sustancias pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B.

Si la mezcla i) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la mezcla ii) podrá clasificarse en la misma categoría de peligro.

3.9.3.3.7 *Aerosoles*

Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro de toxicidad por vía oral y cutánea que la mezcla ensayada y que no tenga forma de aerosol, siempre que el propelente añadido no afecte a las propiedades corrosivas o irritantes de la mezcla durante la vaporización. La clasificación de mezclas aerosolizadas en lo que atañe a la toxicidad por inhalación debería hacerse por separado.

3.9.3.4 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos*

3.9.3.4.1 Cuando no se disponga de información fiable o de datos de ensayos sobre la mezcla, y no puedan usarse principios de extrapolación a la hora de clasificar, entonces la clasificación de la mezcla se basará en la de los componentes. En tal caso, la mezcla se clasificará como tóxica sistémica para un órgano diana (que debe especificarse), tras una única exposición, tras exposiciones repetidas o ambas cosas, cuando al menos un componente se haya clasificado en la Categoría 1 o 2 y esté presente con un contenido igual o superior al valor de corte/límite de concentración apropiado que se indica en la tabla 3.9.3 para las Categorías 1 y 2 respectivamente.

Tabla 3.9.3: Valores de corte/límites de concentración de componentes de una mezcla clasificados como tóxicos sistémicos para un órgano diana que determinan la clasificación de la mezcla¹

Componentes Clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de una mezcla como:	
	Categoría 1	Categoría 2
Categoría 1 Tóxico sistémico para un órgano diana	≥ 1,0 (nota 1)	1,0 ≤ componente < 10% (nota 3)
	≥ 10% (nota 2)	1,0 ≤ componente < 10% (nota 3)
Categoría 2 Tóxico sistémico para un órgano diana		≥ 1,0% (nota 4)
		≥ 10% (nota 5)

NOTA 1: Si un tóxico sistémico de la Categoría 1 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 1,0% y 10%, las autoridades encargadas de la regulación solicitarán información sobre la FDS del producto. No obstante, será facultativo poner una advertencia en la etiqueta. Algunas autoridades optarán por la etiqueta cuando el componente esté presente en la mezcla entre 1,0% y 10%, mientras que otras no la requerirán.

NOTA 2: Si un tóxico sistémico de la Categoría 1 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración de ≥ 10%, por lo general se solicitará tanto una FDS como una etiqueta.

NOTA 3: Si un tóxico sistémico de la Categoría 1 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 1,0% y 10%, algunas autoridades optarán por la clasificación de la mezcla en la Categoría 2 como tóxica sistémica para un órgano diana.

NOTA 4: Si un tóxico sistémico de la Categoría 2 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración entre 1,0% y 10%, las autoridades encargadas de la regulación solicitarán información sobre la FDS del producto. No obstante, será facultativo poner una advertencia en la etiqueta. Algunas autoridades optarán por solicitar la etiqueta cuando el componente esté presente en la mezcla entre 1,0% y 10%, mientras que otras no la solicitarán.

NOTA 5: Si un tóxico sistémico de la Categoría 2 para un órgano diana está presente en la mezcla como un componente con una concentración ≥ 10%, por lo general se solicitará tanto una FDS como una etiqueta.

3.9.3.4.2 Estos valores de corte/límites de concentración y las sucesivas clasificaciones se aplicarán por igual y de manera apropiada a sustancias tóxicas para órganos diana con dosis tanto únicas como repetidas.

3.9.3.4.3 Las mezclas deberían clasificarse por separado según que su toxicidad se deba a la administración de dosis únicas o de dosis repetidas.

3.9.3.4.4 En presencia de una combinación de tóxicos que afecten a más de un sistema orgánico, habrá que prestar atención a las interacciones sinérgicas, ya que ciertas sustancias pueden ser tóxicas para un órgano diana con una concentración < 1% en los casos en que es conocido que otros componentes de la mezcla potencian ese efecto tóxico.

¹ Este sistema de clasificación supone un compromiso entre las diferentes prácticas de comunicación de peligros de los sistemas existentes. Se espera que el número de mezclas afectadas sea pequeño; las diferencias se limitarán a las advertencias en la etiqueta y la situación evolucionará con el tiempo hacia un enfoque más armonizado.

3.9.4 Comunicación de peligro

En el capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) figuran las consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente.

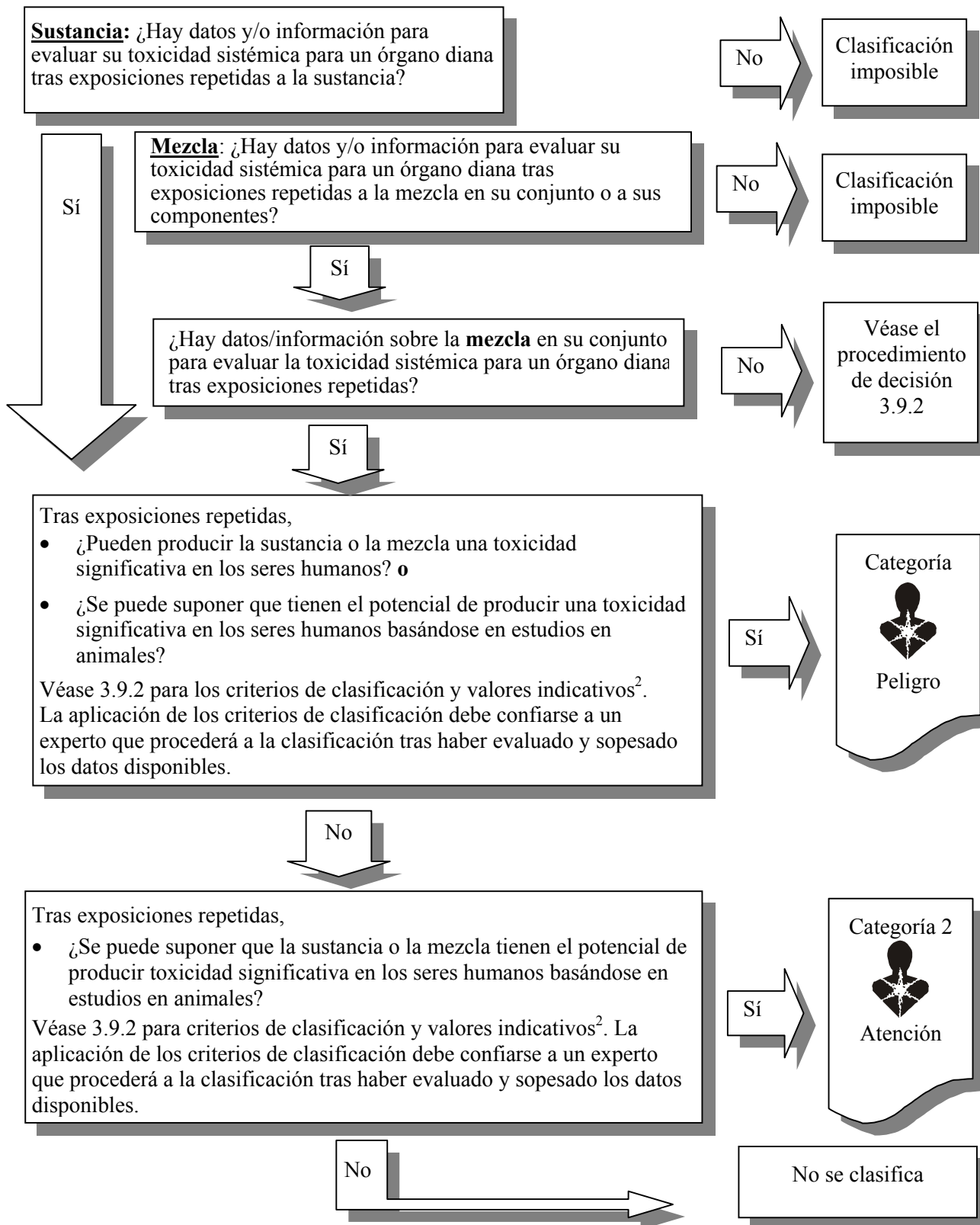
Tabla 3.9.4: Elementos que deben figurar en las etiquetas para la toxicidad sistémica para órganos diana tras exposiciones repetidas

	Categoría 1	Categoría 2
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Provoca daños en órganos (indíquense todos los órganos afectados si se conocen) tras exposiciones prolongadas o repetidas (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Puede causar daños en órganos (indíquense todos los órganos afectados si se conocen) tras exposiciones prolongadas o repetidas (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)

3.9.5 Procedimiento de decisión para la clasificación de la toxicidad sistémica para un órgano diana tras exposiciones repetidas

El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado, pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

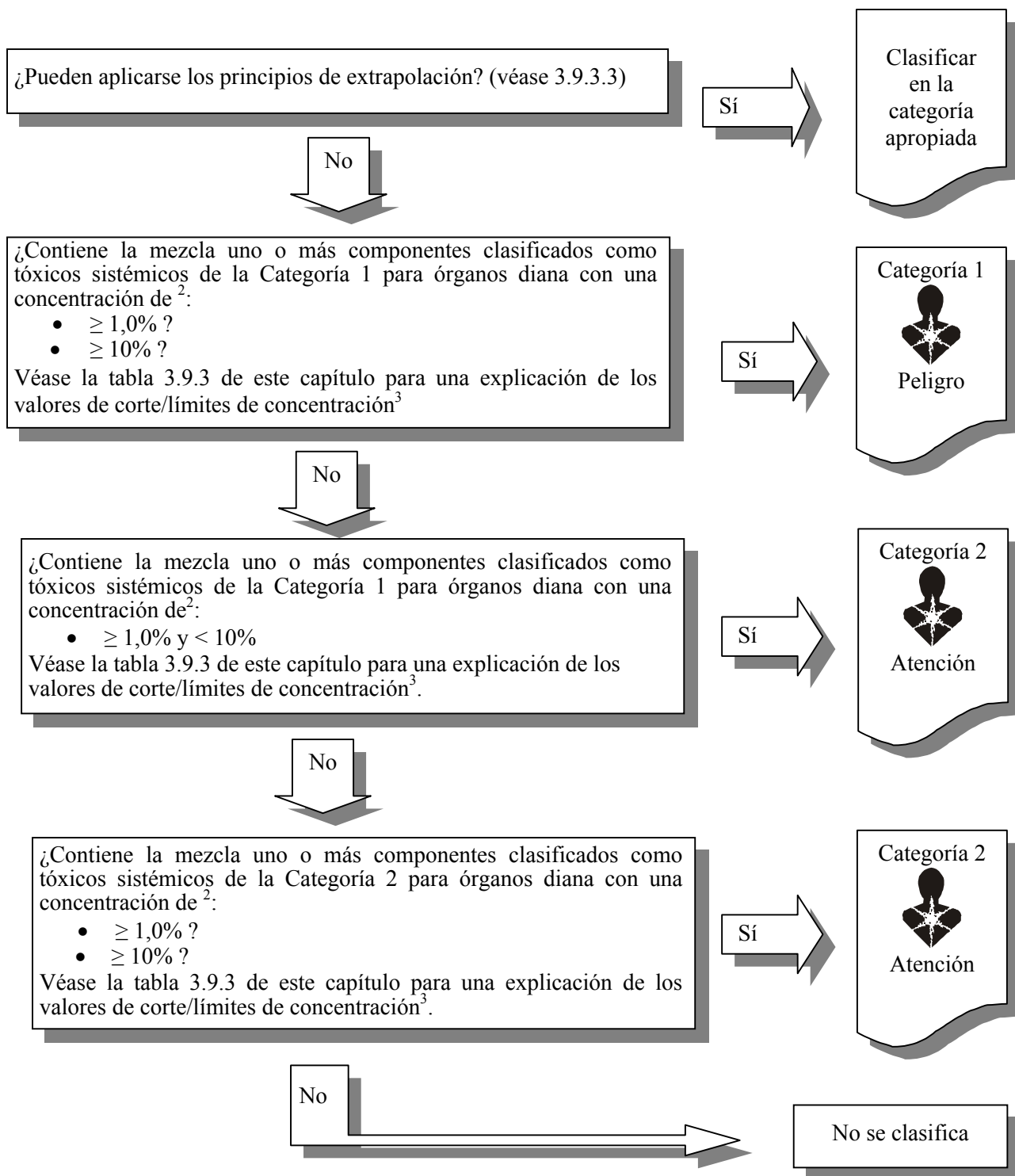
Procedimiento de decisión 3.9.1



Continúa en la página siguiente

² Véanse 3.9.2 y tablas 3.9.1 y 3.9.2 en este capítulo, y “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el párrafo 1.3.3.2 del capítulo 1.3.

Procedimiento de decisión 3.9.2



² Véanse 3.9.2 y tablas 3.9.1 y 3.9.2 en este capítulo, y “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el párrafo. 1.3.3.2 del capítulo 1.3.

³ Véanse 3.9.3.4 y 3.9.4 y la tabla 3.9.3 para explicaciones y orientación.

CAPÍTULO 3.10

PELIGROS PARA EL MEDIO AMBIENTE ACUÁTICO

3.10.1 Definiciones y consideraciones generales

3.10.1.1 *Definiciones*

Bioacumulación es el resultado neto de la absorción, transformación y eliminación de una sustancia por un organismo a través de todas las vías de exposición (es decir, aire, agua, sedimento/suelo y alimentación).

Bioconcentración es el resultado neto de la absorción, transformación y eliminación de una sustancia por un organismo debida a la exposición a través del agua.

Biodisponibilidad (o disponibilidad biológica) indica en qué medida una sustancia es absorbida por un organismo y distribuida en una zona del mismo. Depende de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, de la anatomía y la fisiología del organismo, de la farmacocinética y de la vía de exposición. La disponibilidad no es un requisito previo de la biodisponibilidad.

Degradación es la descomposición de moléculas orgánicas en moléculas más pequeñas y finalmente en dióxido de carbono, agua y sales.

Disponibilidad de una sustancia indica en qué medida esa sustancia se convierte en una especie soluble o desagregada. Para los metales indica en qué medida la parte de iones metálicos de un compuesto metálico (M^o) puede separarse del resto del compuesto (molécula).

Sustancias complejas o **sustancias "multi-componentes"** son mezclas que comprenden una combinación compleja de sustancias individuales con solubilidades y propiedades fisicoquímicas diferentes. En casi todos los casos, pueden caracterizarse como una serie homóloga de sustancias con un determinado rango de longitud en la cadena carbonada /número de sustituyentes o grados de sustitución.

Toxicidad acuática aguda es la propiedad intrínseca de una sustancia de provocar efectos nocivos en los organismos acuáticos tras una exposición de corta duración.

Toxicidad acuática crónica es la propiedad teórica o real que tiene una sustancia de provocar efectos nocivos en los organismos acuáticos durante exposiciones determinadas en relación con el ciclo de vida del organismo.

3.10.1.2 *Elementos básicos*

3.10.1.2.1 Los elementos básicos para la clasificación en el sistema armonizado son:

- toxicidad acuática aguda;
- capacidad de bioacumulación o bioacumulación real;
- degradación (biótica o abiótica) de productos químicos orgánicos; y
- toxicidad acuática crónica.

3.10.1.2.2 Si bien son preferibles los datos obtenidos con métodos de ensayo internacionalmente armonizados, en la práctica se puede recurrir a resultados obtenidos con ensayos reconocidos en el plano nacional, siempre que sean considerados equivalentes. Por lo general, existe consenso en que los datos de toxicidad de especies marinas y de agua dulce pueden considerarse equivalentes y han de obtenerse

preferentemente aplicando las Directrices de la OCDE para los ensayos sobre productos químicos, u otras equivalentes, conforme a los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Cuando no se disponga de esos datos, la clasificación se basará en los mejores datos disponibles.

3.10.1.3 Toxicidad acuática aguda

La toxicidad acuática aguda se determinará normalmente estudiando los resultados de la CL_{50} en peces tras una exposición de 96 horas (Directriz 203 de la OCDE o equivalente), de la CE_{50} en crustáceos tras una exposición de 48 horas (Directriz 202 de la OCDE, o equivalente) y/o de la CE_{50} en algas tras una exposición de 72 o 96 horas (Directriz 201 de la OCDE o equivalente). Estas especies se consideran representativas de todos los organismos acuáticos. También podrán considerarse datos de otras especies tales como *Lemna sp.* si la metodología de los ensayos es adecuada.

3.10.1.4 Potencial de bioacumulación

El potencial de bioacumulación se determinará normalmente utilizando el coeficiente de reparto octanol/agua expresado como $\log K_{ow}$, establecido con arreglo a las Directrices 107 o 117 de la OCDE para los ensayos sobre productos químicos. Aunque este parámetro puede determinarse a partir del citado coeficiente, su cálculo mediante el factor de bioconcentración (FBC) proporciona mejores resultados, por lo que deberá usarse preferentemente siempre que sea posible. El FBC se determinará de conformidad con la Directriz 305 de la OCDE.

3.10.1.5 Degradabilidad rápida

3.10.1.5.1 La degradación ambiental puede ser biótica o abiótica (como, por ejemplo, la hidrólisis) y los criterios utilizados reflejan ese hecho (véase 3.10.2.10.3). Los ensayos de biodegradabilidad de la OCDE (Directriz 301 A a F) constituyen el método más sencillo para determinar la rapidez de biodegradación. Un resultado positivo en dichos ensayos puede considerarse como indicador de la facilidad de las sustancias para biodegradarse en casi todos los medios acuáticos. Tales ensayos se refieren a aguas dulces; también se pueden tener en cuenta los resultados de la Directriz 306 de la OCDE, más adecuada para el medio marino. Cuando no se disponga de esos datos, el cociente DBO (Demanda Bioquímica de Oxígeno en 5 días)/DQO (Demanda Química de Oxígeno) > 0,5 se considerará como indicador de una degradación rápida.

3.10.1.5.2 En la definición de degradabilidad rápida, pueden tenerse en cuenta la degradación abiótica (por ejemplo, la hidrólisis), la degradación primaria tanto biótica como abiótica, la degradación en medios no acuáticos y la degradación rápida demostrada en el medio ambiente. En el Anexo 8 (Documento Guía) figuran indicaciones especiales acerca de la interpretación de estos datos.

3.10.1.6 Toxicidad acuática crónica

Se dispone de menos datos sobre toxicidad crónica que sobre toxicidad aguda y los procedimientos de ensayo están menos normalizados. Podrán aceptarse los datos obtenidos de conformidad con las Directrices de la OCDE 210 (Fases tempranas de la vida del pez), 211 (Reproducción de la *Dafnia*) o 201 (Inhibición del crecimiento de las algas) (Véase también el capítulo 3.3.2 del Anexo 8). También se pueden emplear otros ensayos validados y aceptados internacionalmente. Deberán utilizarse las concentraciones sin efectos observados (NOEC) y otras $C(E)L_x$ (Concentración (de Efecto) Letal) equivalentes.

3.10.1.7 *Otras consideraciones*

3.10.1.7.1 El sistema armonizado para clasificar las sustancias químicas por los peligros que presentan para el medio acuático está basado en los sistemas existentes que se indican en 3.10.1.7.4. El medio ambiente acuático puede considerarse, por una parte, en base a los organismos acuáticos que viven en el agua, y por otra parte, en base al ecosistema acuático del que forman parte. En este sentido, la propuesta no comprende los contaminantes acuáticos en los que puede ser necesario considerar efectos más allá del medio ambiente acuático, como los impactos sobre la salud humana. Por esta razón, la base de la identificación del peligro es la toxicidad acuática de la sustancia, aunque esto puede modificarse con más información sobre el potencial de degradación y bioacumulación.

3.10.1.7.2 Si bien el sistema pretende aplicarse a todas las sustancias y mezclas, se reconoce que para algunas de ellas, por ejemplo los metales, las sustancias poco solubles, etc., serán necesarias indicaciones especiales. Por ejemplo, la aplicación de los criterios a los metales y a los compuestos metálicos dependerá de un ejercicio de validación apropiado, tal como se indica en el N° 29 de la serie de la OCDE sobre Ensayos y Evaluación.

3.10.1.7.3 Se han preparado dos documentos guía (véanse Anexos 8 y 9) para abarcar cuestiones tales como la interpretación de los datos y la aplicación de los criterios que se definen más abajo para esos grupos de sustancias. Habida cuenta de la complejidad de este efecto tóxico y del campo de aplicación tan amplio del sistema, esos documentos guía se consideran un elemento importante del funcionamiento del sistema armonizado. (Como se ha indicado anteriormente, el Anexo 9 está sujeto a validación).

3.10.1.7.4 Se han examinado los sistemas de clasificación actualmente vigentes, incluido el sistema de suministro y uso de la UE, el procedimiento revisado de evaluación de peligros de GESAMP, el Sistema de la OMI sobre los contaminantes marinos, el Acuerdo Europeo sobre el Transporte de mercancías peligrosas por Carretera y Ferrocarril (ADR/ RID), los sistemas de Canadá y los Estados Unidos sobre plaguicidas, y el sistema de éste último país sobre transporte terrestre. El sistema armonizado se considera adecuado para ser aplicado a las mercancías embaladas/envasadas y también a su distribución, utilización y transporte multimodal, y los elementos del mismo pueden usarse en el transporte a granel tanto terrestre como marítimo conforme al Anexo II del Convenio MARPOL 73/78 en las disposiciones relativas a la toxicidad acuática.

3.10.2 **Criterios de clasificación para las sustancias**

3.10.2.1 El sistema de clasificación armonizado de las sustancias consta de tres categorías de toxicidad aguda y cuatro de toxicidad crónica (véase la figura 3.10.1). La clasificación en las categorías de toxicidad aguda y crónica se hace por separado. Los criterios para clasificar una sustancia en las categorías 1 a 3 de toxicidad aguda están definidas sólo en base a los datos que se refieren a esa toxicidad (CE_{50} o CL_{50}), mientras que los relativos a la toxicidad crónica combinan dos tipos de información, a saber, datos de toxicidad aguda y datos del comportamiento/destino del producto en el medio ambiente (datos sobre degradabilidad y bioacumulación). La asignación de las categorías de toxicidad crónica a las mezclas se deriva de los ensayos de degradación y bioacumulación de los componentes individuales.

3.10.2.2 Las sustancias clasificadas con los siguientes criterios se considerarán como peligrosas para el medio ambiente acuático. Estos criterios describen en detalle las categorías de clasificación. Se resumen en forma de diagrama en la figura 3.10.1.

Figura 3.10.1: Categorías de peligro para sustancias peligrosas para el medio ambiente acuático

Toxicidad aguda

Categoría: toxicidad aguda 1	
CL ₅₀ 96h (para peces)	≤ 1 mg/l y/o
CE ₅₀ 48 h (para crustáceos)	≤ 1 mg/l y/o
CE _{r50} 72 o 96 h (para algas u otras plantas acuáticas)	≤ 1 mg/l
La categoría de toxicidad aguda 1 puede dividirse en algunos sistemas regulatorios para incluir una franja inferior con C(E)L ₅₀ ≤ 0,1 mg/l	
Categoría: toxicidad aguda 2	
CL ₅₀ 96h (para peces)	>1 - ≤ 10 mg/l y/o
CE ₅₀ 48 h (para crustáceos)	>1 - ≤ 10 mg/l y/o
CE _{r50} 72 o 96 h (para algas u otras plantas acuáticas)	>1 - ≤ 10 mg/l
Categoría: toxicidad aguda 3	
CL ₅₀ 96h (para peces)	>10 - ≤ 100 mg/l y/o
CE ₅₀ 48 h (para crustáceos)	>10 - ≤ 100 mg/l y/o
CE _{r50} 72 o 96 h (para algas u otras plantas acuáticas)	>10 - ≤ 100 mg/l
Algunos sistemas regulatorios pueden ampliar este rango más allá de una C(E)L ₅₀ de 100 mg/l introduciendo otra categoría.	

Toxicidad crónica

Categoría: toxicidad crónica 1	
CL ₅₀ 96h (para peces)	≤ 1 mg/l y/o
CE ₅₀ 48 h (para crustáceos)	≤ 1 mg/l y/o
CE _{r50} 72 o 96 h (para algas u otras plantas acuáticas)	≤ 1 mg/l.
y la sustancia no sea degradable rápidamente y/o el log K _{ow} ≥ 4 (a menos que el factor de bioconcentración (FBC) determinado por vía experimental < 500).	
Categoría: toxicidad crónica 2	
CL ₅₀ 96h (para peces)	>1 - ≤ 10 mg/l y/o
CE ₅₀ 48 h (para crustáceos)	>1 - ≤ 10 mg/l y/o
CE _{r50} 72 o 96 h (para algas u otras plantas acuáticas)	>1 - ≤ 10 mg/l
y la sustancia no sea degradable rápidamente y/o el log K _{ow} ≥ 4 (a menos que el factor de bioconcentración (FBC) determinado por vía experimental < 500 y las NOEC de toxicidad crónica > 1 mg/l).	
Categoría: toxicidad crónica 3	
CL ₅₀ 96h (para peces)	>10 - ≤ 100 mg/l y/o
CE ₅₀ 48 h (para crustáceos)	>10 - ≤ 100 mg/l y/o
CE _{r50} 72 o 96 h (para algas u otras plantas acuáticas)	>10 - ≤ 100 mg/l
y la sustancia no sea degradable rápidamente y/o el log K _{ow} ≥ 4 (a menos que el factor de bioconcentración (FBC) determinado por vía experimental < 500 y las NOEC de toxicidad crónica > 1 mg/l).	
Categoría: toxicidad crónica 4	
Las sustancias poco solubles para las que no se haya registrado toxicidad aguda en concentraciones inferiores o iguales a su solubilidad en agua y que no sean degradables rápidamente y tengan un log K _{ow} ≥ 4, indicando un potencial de bioacumulación, se clasificarán en esta categoría, a menos que la información científica demuestre que la clasificación no es necesaria. Esa información comprenderá un factor de bioconcentración (FBC) determinado experimentalmente < 500, o unas NOEC de toxicidad crónica > 1 mg/l, o datos que indiquen una degradación rápida en el medio ambiente.	

Tabla 3.10.1: Esquema de clasificación de sustancias peligrosas para el medio ambiente acuático

Elementos de los criterios de clasificación				Categorías de clasificación	
Toxicidad		Degradabilidad	Bioacumulación		
		(Nota 3)	(Nota 4)		
Aguda (Nota 1a y 1b)	Crónica (Nota 2a y 2b)			Toxicidad aguda	Toxicidad crónica
Recuadro 1: Valor $\leq 1,00$ mg/l		Ausencia de degradabilidad rápida	FBC ≥ 500 o, si falta, $\log K_{ow} \geq 4$	Categoría: <u>Tox. Aguda 1</u> Recuadro 1	Categoría: <u>Tox. Crónica 1</u> Recuadros 1+5+6 Recuadros 1+5 Recuadros 1+6
Recuadro 2: $1,00 < \text{valor} \leq 10,0$ mg/l				Categoría: <u>Tox. Aguda 2</u> Recuadro 2	Categoría: <u>Tox. Crónica 2</u> Recuadros 2+5+6 Recuadros 2+5 Recuadros 2+6 Salvo si recuadro 7
Recuadro 3: $10,0 < \text{valor} \leq 100$ mg/l				Categoría: <u>Tox. Aguda 3</u> Recuadro 3	Categoría: <u>Tox. Crónica 3</u> Recuadros 3+5+6 Recuadros 3+5 Recuadros 3+6 Salvo si recuadro 7
Recuadro 4: No hay toxicidad aguda (Nota 5)	Recuadro 7: valor > 1,00 mg/l				Categoría: <u>Tox. Crónica 4</u> Recuadros 4+5+6 Salvo si recuadro 7

Notas a la tabla 3.10.1:

NOTA 1a: Rango de toxicidad aguda basado en los valores de $C(E)L_{50}$ en mg/l para peces, crustáceos y/o algas u otras plantas acuáticas (o estimación de la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) a falta de datos experimentales).

NOTA 1b: Cuando la toxicidad para las algas $CEr_{50} = CE_{50}$ [concentración que produce un efecto sobre la tasa de crecimiento de 50% de la población] sea más de 100 veces inferior a la de la especie de sensibilidad más próxima y se haga una clasificación basada únicamente en ese efecto, convendrá verificar si esa toxicidad es representativa de la toxicidad para plantas acuáticas. Si se ha demostrado que esto no ocurre, deberá recabarse la opinión de los expertos para decidir si se clasifica o no la sustancia. La clasificación debería basarse en la CEr_{50} . Cuando las condiciones de determinación de la CE_{50} no se especifiquen y no se haya registrado ninguna CEr_{50} , la clasificación deberá basarse en la CE_{50} más baja disponible.

NOTA 2a: Rango de toxicidad crónica basado en los valores de la NOEC en mg/l para peces y crustáceos u otras medidas reconocidas de toxicidad a largo plazo.

NOTA 2b: El propósito es que el sistema se desarrolle para incluir datos sobre toxicidad crónica.

NOTA 3: La falta de degradabilidad rápida se basa en que no se produzca una biodegradabilidad fácil u otra evidencia en la falta de degradación rápida.

NOTA 4: *Potencial de bioacumulación basado en un $FBC \geq 500$ obtenido experimentalmente o, en su defecto, un $\log K_{ow} \geq 4$ con la condición de que este indicador sea un descriptor apropiado del potencial de bioacumulación de la sustancia. Los valores medidos de $\log K_{ow}$ prevalecen sobre los valores estimados, y los valores medidos del FBC lo hacen sobre los valores de $\log K_{ow}$.*

NOTA 5: *“No hay toxicidad aguda” significa que la $C(E)L_{50}$ es superior a la solubilidad en agua. También sirve para sustancias poco solubles (solubilidad en agua $< 1,00$ mg/l), cuando se disponga de información de que el ensayo de toxicidad aguda no proporciona una medida real de la toxicidad intrínseca.*

3.10.2.3 El sistema de clasificación reconoce que el peligro intrínseco principal para organismos acuáticos está representado por la toxicidad tanto aguda como crónica de una sustancia, cuya importancia relativa estará determinada por el sistema regulatorio específico vigente. Se puede hacer una distinción entre el peligro de toxicidad aguda y el de toxicidad crónica y, por tanto, definir categorías separadas de peligro para ambas propiedades que representen una graduación del nivel de peligro identificado. Normalmente se usará el valor más bajo de toxicidad disponible para definir la categoría o las categorías apropiadas de peligro. Sin embargo, puede haber circunstancias en que se recurra a ponderar la evidencia disponible. Los datos sobre toxicidad aguda son los más fáciles de obtener y los ensayos utilizados los más normalizados. Por ese motivo, tales datos constituyen el núcleo del sistema de clasificación.

3.10.2.4 La toxicidad aguda constituye una propiedad esencial para definir el peligro cuando el transporte de grandes cantidades de una sustancia puede suscitar peligros a corto plazo por causa de accidentes o grandes vertidos. Así, se definen categorías de peligro con valores de $C(E)L_{50}$ de hasta 100 mg/l, aunque en ciertas disposiciones reglamentarias se usan categorías de hasta 1000 mg/l. La Categoría 1 de toxicidad aguda puede subdividirse para incluir una categoría adicional de $C(E)L \leq 0,1$ mg/l en ciertos sistemas regulatorios tales como los definidos en el Anexo II de MARPOL 73/78. Se prevé que su uso se limitará a los sistemas que regulan el transporte a granel.

3.10.2.5 Para sustancias embaladas/envasadas se considera que el peligro principal viene definido por la toxicidad crónica, aunque sustancias con una toxicidad aguda a niveles de $C(E)L_{50} \leq 1$ mg/l también se consideran peligrosas. Es posible encontrar sustancias con concentraciones de hasta 1 mg/l en el medio ambiente acuático como consecuencia de un uso y desechos normales. En niveles de toxicidad superiores a este, se considera que la toxicidad a corto plazo no describe por sí sola el peligro principal que resulta de bajas concentraciones que provocan efectos a más largo plazo. Por lo tanto, se definen diversas categorías de peligro que se basan en niveles de toxicidad acuática crónica. Sin embargo, para muchas sustancias no se tienen datos sobre su toxicidad crónica, y será necesario usar los datos disponibles sobre toxicidad aguda para estimar esta propiedad. Las propiedades intrínsecas de ausencia de degradabilidad rápida y/o potencial de bioconcentración, en combinación con la toxicidad aguda, pueden usarse para clasificar una sustancia en una categoría de peligro crónico. Cuando los datos de toxicidad crónica muestren una $NOEC > 1$ mg/l, la clasificación en una categoría de peligro crónico no sería necesaria. Igualmente, para sustancias con una $C(E)L_{50} > 100$ mg/l, casi todos los sistemas regulatorios consideran esa toxicidad insuficiente para justificar una clasificación.

3.10.2.6 Si bien el sistema actual sigue basándose en los datos de toxicidad aguda en combinación con una ausencia de degradación rápida y/o un potencial de bioacumulación para clasificar una sustancia en la categoría de peligro crónico, se reconoce que los datos reales de toxicidad crónica, cuando se conozcan, permiten clasificar mejor. Por ello, se tiene el propósito de que el sistema se desarrolle más para integrar esos datos. Se prevé que con ese mayor desarrollo, los datos disponibles de toxicidad crónica se usarán para clasificar una sustancia en la categoría de peligro crónico, con preferencia a la información sobre su toxicidad aguda en combinación con una ausencia de degradación rápida y/o un potencial de bioacumulación.

3.10.2.7 Se tienen presentes los objetivos de clasificación que figuran en el Anexo II del Convenio MARPOL 73/78, que se refieren al transporte de mercancías a granel en buques tanque, con el propósito de regular los vertidos en descargas operacionales y en la designación de los tipos de buque adecuados. Esos objetivos no se limitan únicamente a proteger los ecosistemas acuáticos, aunque esto esté claramente

incluido. De este modo, se pueden usar categorías adicionales de peligro que tengan en cuenta factores tales como las propiedades fisicoquímicas y la toxicidad para los mamíferos.

3.10.2.8 Toxicidad acuática

3.10.2.8.1 Los organismos que se someten a ensayos normalizados, a saber, peces, crustáceos y algas, son especies representativas que abarcan toda una gama de niveles tróficos y taxones. No obstante, también pueden considerarse datos de otros organismos, siempre que representen a una especie y correspondan a efectos experimentales equivalentes. El ensayo de inhibición de crecimiento de las algas es un ensayo crónico pero la CE_{50} se considera un valor agudo para los propósitos de la clasificación. Esa CE_{50} debería normalmente basarse en la inhibición de la tasa de crecimiento. Cuando la CE_{50} disponible se base sólo en la reducción de la biomasa o no se indique a qué parámetro se refiere, ese valor podrá utilizarse igual.

3.10.2.8.2 Los ensayos de toxicidad acuática entrañan, por su propia naturaleza, la disolución de la sustancia ensayada en el medio acuático examinado y el mantenimiento de una concentración de exposición biodisponible y estable durante todo el ensayo. Algunas sustancias son difíciles de someter a ensayo con procedimientos normalizados, por lo que se desarrollarán indicaciones especiales sobre interpretación de datos para esas sustancias y sobre cómo se usarán los mismos al aplicar los criterios de clasificación.

3.10.2.9 Bioacumulación

La bioacumulación de sustancias en organismos acuáticos puede entrañar efectos tóxicos a largo plazo incluso cuando la concentración de esas sustancias en el agua sea baja. El potencial de bioacumulación viene determinado por el reparto de la sustancia ensayada entre el n-octanol y el agua. La relación entre el coeficiente de reparto de una sustancia orgánica y su bioconcentración tal como se mide por el FBC en los peces ha quedado confirmada en muchas publicaciones científicas. Para identificar sólo aquellas sustancias con un potencial real de bioconcentración se usa un valor de corte de $\log K_{ow} \geq 4$. Al reconocerse que este indicador es únicamente un sustituto imperfecto del FBC, el valor cuantificado de éste prevalecerá siempre. Un FBC en peces < 500 se considera indicativo de un nivel bajo de bioconcentración.

3.10.2.10 Degradabilidad rápida

3.10.2.10.1 Las sustancias que se degradan rápidamente se eliminan también con rapidez del medio ambiente. Si bien pueden producir efectos, sobre todo en el caso de un derrame o de un accidente, estos estarán localizados y durarán poco. La ausencia de una degradación rápida en el medio ambiente puede significar que una sustancia en el agua es susceptible de ejercer una acción tóxica a gran escala en el tiempo y el espacio. Un modo de demostrar una degradación rápida consiste en utilizar ensayos de biodegradación para determinar si una sustancia es “fácilmente biodegradable”. Así, una sustancia que de un resultado positivo en este tipo de ensayos es probable que se biodegrade rápidamente en el medio acuático, con lo que es improbable que tenga efectos persistentes. No obstante, un resultado negativo en los ensayos selectivos no significa necesariamente que la sustancia no se degradará rápidamente en el medio ambiente. Por esto, se añadió un criterio más que permite usar datos para mostrar que una sustancia ha registrado realmente una degradación biótica o abiótica en el medio acuático superior al 70% en 28 días. De este modo, si la degradación puede demostrarse en condiciones ambientales realistas, la sustancia responderá a la definición de “degradabilidad rápida”. Muchos datos de degradación están disponibles en forma de vidas medias de degradación, que también se pueden utilizar en la definición de degradación rápida. En el Documento Guía que figura en el Anexo 8 se dan más detalles sobre la interpretación de esos datos. Algunos ensayos miden la biodegradación última de la sustancia, es decir, su mineralización completa. La biodegradación primaria no permitiría normalmente establecer una degradabilidad rápida a menos que pueda demostrarse que los productos de la degradación no cumplen los criterios de clasificación de peligros para el medio ambiente acuático.

3.10.2.10.2 Hay que tener en cuenta que la degradación ambiental puede ser biótica o abiótica (como, por ejemplo, la hidrólisis) y los criterios utilizados reflejan ese hecho. Igualmente, hay que tener presente que el que no se cumplan los criterios de degradabilidad fácil en los ensayos de la OCDE no significa que la sustancia no se degradará rápidamente en el medio real. Así, cuando pueda demostrarse esa degradación rápida, la sustancia deberá considerarse degradable rápidamente. La hidrólisis podrá tomarse en cuenta si sus

productos no cumplen los criterios de clasificación de peligros para el medio ambiente acuático. En el párrafo siguiente se incluye una definición específica de degradabilidad rápida. También cabe considerar otra evidencia de degradación rápida en el medio, que podrá revestir particular importancia si las sustancias inhiben la actividad microbiana a los niveles de concentración usados en los ensayos normalizados. En el documento guía del Anexo 8 se encontrará un conjunto de datos disponibles y orientaciones sobre su interpretación.

3.10.2.10.3 Las sustancias se considerarán degradables rápidamente en el medio ambiente si cumplen los siguientes criterios:

- a) Si en estudios de biodegradación fácil de 28 días, se obtienen los siguientes niveles de degradación:
 - Ensayos basados en carbono orgánico disuelto: 70%
 - Ensayos basados en la desaparición de oxígeno o en la generación de dióxido de carbono: 60% del máximo teórico

Estos niveles de biodegradación han de lograrse en los 10 días siguientes al comienzo de la degradación, que se considera el momento en que el 10% de la sustancia se ha degradado;

- b) Si, en los casos en que sólo se dispone de datos de la DBO y la DQO, la razón DBO_5/DQO es $\geq 0,5$; o
- c) Si se dispone de otra información científica convincente que demuestra que la sustancia puede degradarse (biótica y/o abióticamente) en el medio acuático en una proporción $> 70\%$ en un período de 28 días.

3.10.2.11 *Compuestos inorgánicos y metales*

3.10.2.11.1 Para los compuestos inorgánicos y los metales, el concepto de degradabilidad tal como se aplica a los compuestos orgánicos tiene poco o ningún significado. Más bien, la sustancia puede transformarse mediante procesos ambientales normales para aumentar o disminuir la biodisponibilidad de la especie tóxica. Igualmente, los datos sobre bioacumulación deberían tratarse con cautela. Se proporcionará orientación específica sobre cómo usar los datos relativos a tales sustancias para determinar los requisitos de los criterios de clasificación.

3.10.2.11.2 Los metales y los compuestos inorgánicos poco solubles pueden ejercer una toxicidad aguda o crónica sobre el medio ambiente acuático dependiendo de la toxicidad intrínseca de la especie inorgánica biodisponible y de la cantidad de esta especie que puede entrar en solución, así como de la velocidad a la que ello se produce. En el Anexo 9 figura un protocolo para los ensayos con esos materiales poco solubles, protocolo que se está sometiendo a validación bajo los auspicios de la OCDE.

3.10.2.12 *Categoría de toxicidad crónica 4*

El sistema introduce también una clasificación de “red de seguridad” (Categoría: Toxicidad crónica 4) para que se use cuando los datos disponibles no permitan una clasificación con los criterios establecidos, pero susciten, sin embargo, alguna preocupación. Los criterios concretos no están definidos, con una excepción. Las sustancias orgánicas poco solubles en agua para las que no se haya demostrado ninguna toxicidad podrán clasificarse si no se degradan rápidamente y tienen un potencial de bioacumulación. Se considera que para esas sustancias poco solubles, la toxicidad puede no haberse evaluado adecuadamente en un ensayo de corta duración debido a unos niveles de exposición bajos y de una absorción potencialmente lenta por el organismo. La necesidad de esa clasificación puede refutarse si se demuestra la ausencia de efectos en el tiempo, es decir, unas NOEC a largo plazo superiores a la solubilidad en el agua o a 1 mg/l, o una degradación rápida en el medio ambiente.

3.10.2.13 *Uso de las QSAR*

Si bien son preferibles resultados experimentales de ensayos, cuando no se disponga de ellos, podrán usarse en el proceso de clasificación las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) validadas para la toxicidad acuática y el log K_{ow} . Cabe usar esas QSAR validadas sin modificar los criterios convenidos, si se limitan a sustancias químicas cuyo modo de acción y aplicabilidad están bien caracterizados. Los valores calculados de toxicidad y de log K_{ow} deberán ser valorados en el contexto de la red de seguridad. Las QSAR que permiten predecir la biodegradación fácil no son lo suficientemente precisas para estimar la degradación rápida.

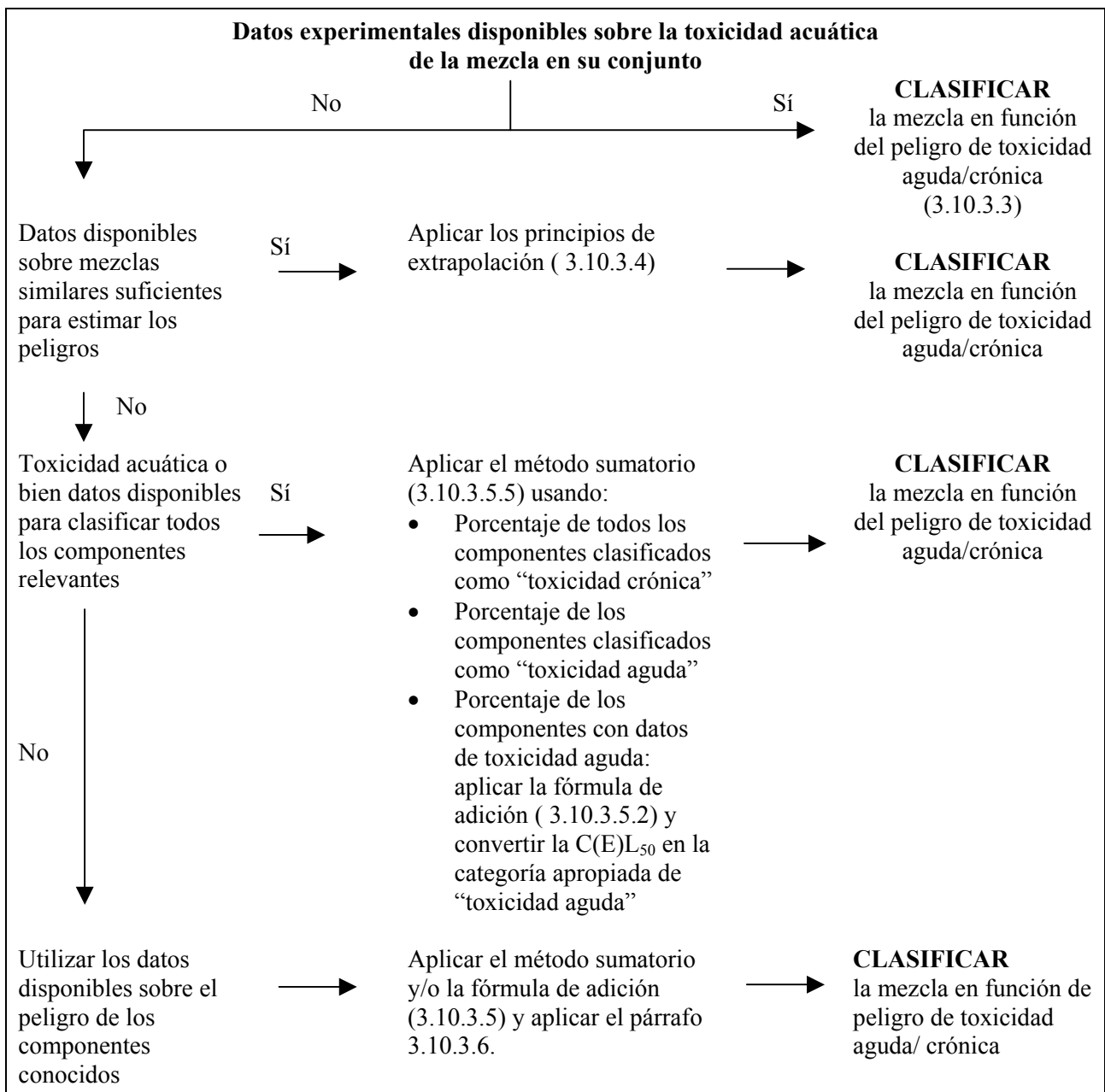
3.10.3 **Criterios de clasificación para las mezclas**

3.10.3.1 El sistema de clasificación de mezclas comprende todas las categorías que se usan para clasificar las sustancias que corresponden a la toxicidad aguda 1 a 3 y la toxicidad crónica 1 a 4. Con el fin de aprovechar todos los datos disponibles a la hora de clasificar los peligros medioambientales de cada mezcla, se efectúa el supuesto siguiente que se aplicará cuando corresponda.

Los “componentes relevantes” de una mezcla son los que están presentes en una concentración igual o superior a 1% (peso/peso), a menos que exista la presunción (por ejemplo, en el caso de componentes muy tóxicos) de que un componente presente en menos del 1% puede ser relevante para clasificar la mezcla en razón de sus peligros para el medio ambiente acuático.

3.10.3.2 La clasificación de los peligros para el medio ambiente acuático se hace mediante un enfoque secuencial y depende del tipo de información disponible sobre la propia mezcla y sus componentes. Comprende estos elementos: *a)* una clasificación basada en las mezclas sometidas a ensayo; *b)* una clasificación basada en los principios de extrapolación; *c)* el método de la “suma de los componentes clasificados” y/o la aplicación de una “fórmula de adición”. En la figura 3.10.2 se presenta un esquema del proceso que hay que seguir.

Figura 3.10.2: Enfoque secuencial para clasificar mezclas por sus peligros para el medio ambiente acuático según su toxicidad aguda y crónica



3.10.3.3 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre las mismas*

3.10.3.3.1 Cuando se hayan realizado ensayos de la mezcla como tal para determinar su toxicidad acuática, se clasificará con arreglo a los criterios adoptados para las sustancias, pero sólo para la toxicidad aguda. La clasificación se basará en los datos para peces, crustáceos, algas/plantas. La clasificación en la categoría de toxicidad crónica de las mezclas a partir de los datos de CL_{50} o CE_{50} no es posible, ya que se necesitan datos sobre la toxicidad y el destino/comportamiento en el medio ambiente de la mezcla, y no existen datos de degradabilidad y bioacumulación para las mezclas como tales. En este caso no es posible aplicar los criterios de toxicidad crónica para la clasificación porque no se pueden interpretar los datos derivados de los ensayos de degradabilidad y bioacumulación de una mezcla. Estos datos sólo tienen sentido para sustancias individuales.

3.10.3.3.2 Cuando se disponga de datos de los ensayos de toxicidad aguda (CL_{50} o CE_{50}) para la mezcla en su conjunto, estos datos, así como la información respecto de la clasificación de los componentes según su toxicidad crónica, se usarán para completar la clasificación de las mezclas sometidas a ensayo del modo que se indica a continuación. Se utilizarán, además, los datos sobre toxicidad crónica (a largo plazo) (NOEC), cuando se disponga de ellos.

- $C(E)L_{50}$ (CL_{50} o CE_{50}) de la mezcla sometida a ensayo ≤ 100 mg/l y NOEC de dicha mezcla $\leq 1,0$ mg/l, o desconocida:
 - Clasificar la mezcla en las categorías de toxicidad aguda 1, 2 o 3;
 - Aplicar el método sumatorio de los componentes clasificados (véase 3.10.3.5.5) para la clasificación en la categoría de toxicidad crónica (Toxicidad crónica 1, 2, 3 o 4, o para determinar que dicha clasificación no es necesaria).
- $C(E)L_{50}$ de la mezcla sometida a ensayo ≤ 100 mg/l y NOEC de dicha mezcla $> 1,0$ mg/l:
 - Clasificar la mezcla en las categorías de toxicidad aguda 1, 2 o 3;
 - Aplicar el método sumatorio de los componentes clasificados (véase 3.10.3.5.5) para la clasificación en la categoría de toxicidad crónica 1. Si la mezcla no se clasifica en dicha categoría, la clasificación en la categoría de toxicidad crónica no será necesaria.
- $C(E)L_{50}$ de la mezcla sometida a ensayo > 100 mg/l, o superior a la solubilidad en agua, y NOEC de dicha mezcla $\leq 1,0$ mg/l, o desconocida:
 - No hay necesidad de una clasificación en la categoría de toxicidad aguda;
 - Aplicar el método sumatorio de los componentes clasificados (véase 3.10.3.5.5) para la clasificación de toxicidad crónica (categoría de toxicidad crónica 4 o no es necesaria su clasificación en ninguna de las categorías de toxicidad crónica).
- $C(E)L_{50}$ de la mezcla sometida a ensayo > 100 mg/l, o superior a la solubilidad en agua, y NOEC de dicha mezcla $> 1,0$ mg/l:
 - No es necesario clasificar la mezcla en las categorías de toxicidad aguda o crónica.

3.10.3.4 *Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: Principios de extrapolación*

Cuando la mezcla no haya sido ensayada como tal para determinar el peligro que presenta para el medio ambiente acuático, pero se disponga de datos sobre sus componentes individuales y sobre mezclas similares que sean suficientes para caracterizar debidamente sus peligros, se usarán estos datos de conformidad con los principios de extrapolación descritos a continuación. De esta manera se asegura la utilización del mayor número posible de datos disponibles durante el proceso de clasificación con el fin de caracterizar los peligros de la mezcla sin necesidad de efectuar ensayos adicionales en animales.

3.10.3.4.2 *Dilución*

Si la mezcla resulta de la dilución de otra mezcla clasificada o de una sustancia con un diluyente clasificado en una categoría de peligro para el medio ambiente acuático igual o inferior a la del componente original menos tóxico y del que no se espera que afecte a los peligros para el medio ambiente acuático de los demás componentes, dicha mezcla se considerará, a efectos de clasificación, como equivalente a la mezcla o sustancia originales.

Si una mezcla resulta de la dilución de otra mezcla clasificada o de una sustancia en agua u otro material no tóxico, la toxicidad de la mezcla se calculará con arreglo a la de la mezcla o sustancia originales.

3.10.3.4.3 *Variación entre lotes*

La clasificación de peligro para el medio ambiente acuático de una mezcla compleja se considerará esencialmente equivalente a la de otro lote del mismo producto comercial y obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que la composición de la mezcla ha cambiado y que dichos cambios pueden provocar modificaciones en la clasificación de peligro del lote para el medio ambiente acuático, en cuyo caso será necesaria una nueva clasificación.

3.10.3.4.4 *Concentración de las mezclas clasificadas en las categorías más tóxicas (toxicidad crónica 1 y toxicidad aguda 1)*

Si una mezcla se clasifica en las categorías de toxicidad crónica 1 y/o toxicidad aguda 1 y se aumenta la concentración de los componentes de la mezcla que se clasifican en esas mismas categorías, la mezcla concentrada se clasificará en la misma categoría que la mezcla original sin que sea necesario realizar ensayos adicionales.

3.10.3.4.5 *Interpolación dentro de una misma categoría de toxicidad*

Si las mezclas A y B figuran en la misma categoría de clasificación y se hace una mezcla C donde los componentes toxicológicamente activos tienen concentraciones intermedias con respecto a las de las mezclas A y B, entonces la mezcla C figurará en la misma categoría que A y B. Nótese que las tres mezclas están constituidas por los mismos componentes.

3.10.3.4.6 *Mezclas esencialmente similares*

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas: i) A + B;
 ii) C + B;
- b) La concentración del componente B es la misma en ambas mezclas;
- c) La concentración del componente A en la mezcla i) es prácticamente igual a la del componente C en la mezcla ii);

- d) Se dispone de datos relativos a la clasificación de A y C y esa clasificación sea la misma, es decir, ambas sustancias pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad acuática de B;

Si la mezcla i) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la mezcla ii) podrá clasificarse en la misma categoría de peligro sin necesidad de realizar nuevos ensayos para la mezcla ii).

3.10.3.5 *Clasificación de mezclas cuando se dispone de datos sobre todos los componentes o sólo sobre algunos*

3.10.3.5.1 La clasificación de una mezcla se basará en la suma de la clasificación de sus componentes. El porcentaje de los componentes clasificados como “tóxicos agudos” o “tóxicos crónicos” se introducirá directamente en el método sumatorio. Los detalles de este método se describen en 3.10.3.5.5.

3.10.3.5.2 Las mezclas pueden estar constituidas por componentes ya clasificados (categorías de toxicidad aguda 1, 2, 3 y/o toxicidad crónica 1, 2, 3, 4) o por componentes para los que se dispone de datos adecuados obtenidos a partir de los ensayos. Cuando se disponga de datos adecuados sobre toxicidad para más de un componente de la mezcla, la toxicidad combinada de esos componentes se calculará usando la fórmula de adición que figura a continuación, y la toxicidad así calculada se utilizará para asignar a esa fracción de la mezcla un peligro de toxicidad aguda que se usará acto seguido para aplicar el método de adición:

$$\frac{\sum C_i}{C(E)L_{50m}} = \sum_n \frac{C_i}{C(E)L_{50i}}$$

donde:

C_i	=	concentración del componente i (porcentaje en peso);
$C(E)L_{50i}$	=	CL_{50} o CE_{50} (en mg/l) del componente i;
n	=	número de componentes, variando i de 1 a n;
$C(E)L_{50m}$	=	$C(E)L_{50}$ de la fracción de la mezcla constituida por componentes para los que se dispone de datos experimentales.

3.10.3.5.3 Si se aplica la fórmula de adición a una fracción de la mezcla, es preferible calcular la toxicidad de esta fracción de la mezcla introduciendo para cada componente los valores de toxicidad de cada uno de ellos obtenidos con respecto a la misma especie (pez, dafnia o algas) y seleccionando a continuación la toxicidad más elevada (valor más bajo) obtenida utilizando la especie más sensible de las tres. Sin embargo, cuando no se disponga de datos de toxicidad para cada componente en las mismas especies, el valor de la toxicidad de cada componente se seleccionará de la misma manera que se seleccionan los valores de toxicidad para clasificar las sustancias, esto es, se usará la toxicidad más alta (del organismo más sensible sometido a ensayo). La toxicidad aguda calculada se utilizará entonces para clasificar esa parte de la mezcla en la categoría de toxicidad aguda 1, 2 o 3 usando los mismos criterios descritos para las sustancias.

3.10.3.5.4 Cuando una mezcla se haya clasificado de diferentes maneras, se tomará el método que arroje el resultado más conservador.

3.10.3.5.5 *Método sumatorio*

3.10.3.5.5.1 Fundamento

3.10.3.5.5.1.1 En el caso de la clasificación de sustancias en las categorías de toxicidad aguda 1/crónica 1 a aguda 3/crónica 3, los criterios de toxicidad subyacentes difieren en un factor 10 entre una categoría y otra. Las sustancias clasificadas en una categoría de peligro alta pueden, por lo tanto, contribuir a la clasificación de una mezcla en una categoría inferior. El cálculo de estas categorías de clasificación ha de tener en cuenta,

por consiguiente, la contribución de todas las sustancias juntas clasificadas en las categorías de toxicidad aguda 1/crónica 1 a aguda 3/crónica 3.

3.10.3.5.5.1.2 Cuando una mezcla contenga componentes clasificados en la categoría de toxicidad aguda 1, deberá prestarse atención al hecho de que tales componentes, cuando su toxicidad aguda sea claramente inferior a 1 mg/l, contribuyen a la toxicidad de la mezcla incluso en bajas concentraciones. (Véase también el capítulo 1.3, *Clasificación de sustancias y mezclas peligrosas*, párrafo 1.3.3.2.1). Los componentes activos de plaguicidas a menudo presentan esa toxicidad acuática elevada, pero también lo hacen algunas otras sustancias tales como los compuestos organometálicos. En esas circunstancias, la aplicación de los valores de corte/límites de concentración normales pueden conducir a una “subclasificación” de la mezcla. Por tanto, para tener en cuenta los componentes muy tóxicos habrá que multiplicar por los factores que se indican en el párrafo 3.10.3.5.5.5.

3.10.3.5.5.2 Procedimiento de clasificación

Por lo general, una clasificación más severa de las mezclas se impone a una clasificación menos severa, por ejemplo una clasificación en la categoría de toxicidad crónica 1 prevalece sobre una clasificación de toxicidad crónica 2. En consecuencia, el procedimiento de clasificación se considerará ya completado cuando el resultado de la clasificación sea tóxico crónico 1. Una clasificación más severa que esta última no es posible y, por tanto, no será necesario continuar con el procedimiento de clasificación.

3.10.3.5.5.3 Clasificación en las categorías de toxicidad aguda 1, 2 y 3

3.10.3.5.5.3.1 Se considerarán en primer lugar todos los componentes clasificados en la categoría de toxicidad aguda 1. Si la suma de esos componentes supera el 25%, toda la mezcla se clasificará como tóxico agudo 1. Si el resultado del cálculo es una clasificación de la mezcla como tóxico agudo 1, el proceso de clasificación habrá terminado.

3.10.3.5.5.3.2 En los casos en que la mezcla no se clasifique como tóxico agudo 1, se considerará su clasificación en la categoría de toxicidad aguda 2. Si la suma de todos los componentes clasificados como tóxicos agudos 1 multiplicada por 10, más la suma de todos los componentes clasificados como agudos 2, supera el 25%, toda la mezcla se clasificará como tóxico agudo 2. Si el resultado del cálculo es una clasificación de la mezcla como tóxico agudo 2, el proceso de clasificación habrá terminado.

3.10.3.5.5.3.3 En los casos en que la mezcla no se clasifique como tóxico agudo 1 o tóxico agudo 2, se considerará su clasificación en la categoría de toxicidad aguda 3, si la suma de los componentes clasificados como tóxico agudo 1 multiplicada por 100, más la suma de todos los componentes clasificados como tóxico agudo 2 multiplicada por 10, más la suma de todos los componentes clasificados como tóxico agudo 3, supera el 25%, toda la mezcla se clasificará en la categoría de toxicidad aguda 3.

3.10.3.5.5.3.4 La clasificación de las mezclas en función de su toxicidad aguda, mediante la suma de los componentes clasificados, se resume en la tabla 3.10.2.

Tabla 3.10.2: Clasificación de mezclas en función de su toxicidad aguda, mediante la suma de los componentes clasificados

Suma de componentes clasificados en:		La mezcla se clasifica como:
Aguda 1 × M ^a	> 25%	Aguda 1
(M×10×Aguda 1) + Aguda 2	> 25%	Aguda 2
(M×100×Aguda 1) +(10×Aguda 2)+ Aguda 3	> 25%	Aguda 3

^a El factor M se explica en el párrafo 3.10.3.5.5.5

3.10.3.5.5.4 Clasificación en las categorías de toxicidad crónica 1, 2, 3 y 4

3.10.3.5.5.4.1 En primer lugar, se considerarán todos los componentes clasificados como tóxico crónico 1. Si la suma de esos componentes supera el 25%, la mezcla se clasificará como tóxico crónico 1. Si el resultado del cálculo es una clasificación de la mezcla como tóxico crónico 1, el proceso de clasificación habrá terminado.

3.10.3.5.5.4.2 En los casos en que la mezcla no se clasifique en la categoría de toxicidad crónica 1, se considerará la clasificación de la mezcla en la categoría de toxicidad crónica 2. Una mezcla se clasificará como tóxico crónico 2 si la suma de todos los componentes clasificados como tóxico crónico 1 multiplicada por 10, más la suma de todos los componentes clasificados como tóxico crónico 2, supera el 25%. Si el resultado del cálculo es una clasificación de la mezcla como tóxico crónico 2, el proceso de clasificación habrá terminado.

3.10.3.5.5.4.3 En los casos en que la mezcla no se clasifique como tóxico crónico 1 o crónico 2, se considerará la clasificación de la mezcla en la categoría de toxicidad crónica 3. La mezcla se clasificará en esta última categoría si la suma de todos los componentes clasificados como tóxico crónico 1 multiplicada por 100, más la suma de todos los componentes clasificados como tóxico crónico 2 multiplicada por 10, más la suma de todos los componentes clasificados como tóxico crónico 3, supera el 25%.

3.10.3.5.5.4.4 En los casos en que la mezcla no se clasifique en la categoría de toxicidad crónica 1, 2 o 3, se considerará la clasificación de la mezcla en la categoría de toxicidad crónica 4. La mezcla se clasificará en esta última categoría si la suma de todos los porcentajes de los componentes clasificados en las categorías de toxicidad crónica 1, 2, 3 y 4 supera el 25%.

3.10.3.5.5.4.5 En la tabla 3.10.3 se resume la clasificación de las mezclas en función de su toxicidad crónica, mediante la suma de los componentes clasificados.

Tabla 3.10.3: Clasificación de mezclas en función de su toxicidad crónica, mediante la suma de los componentes clasificados

Suma de componentes clasificados como:		La mezcla se clasifica como:
Crónica 1 × M ^a	> 25%	Crónica 1
(M×10×Crónica 1) + Crónica 2	> 25%	Crónica 2
(M×100×Crónica 1) +(10×Crónica 2)+ Crónica 3	> 25%	Crónica 3
Crónica 1 +Crónica 2+Crónica 3+Crónica 4	> 25%	Crónica 4

^a El factor M se explica en el párrafo 3.10.3.5.5.5.

3.10.3.5.5.5 Mezclas con componentes altamente tóxicos

Los componentes clasificados en la Categoría aguda 1 con efectos tóxicos a concentraciones muy inferiores a 1 mg/l pueden influir en la toxicidad de la mezcla y por esta razón se les asigna un mayor peso en el método sumatorio de los componentes clasificados. Cuando una mezcla contenga componentes clasificados en la categoría de toxicidad aguda o crónica 1, el enfoque secuencial descrito en 3.10.3.5.5.3 y 3.10.3.5.5.4 se aplicará usando una suma ponderada que se obtiene al multiplicar las concentraciones de componentes de la categoría de toxicidad aguda 1 por un factor de multiplicación, en lugar de sumar sin más los porcentajes. Esto significa que la concentración de tóxico “Agudo 1” en la columna de la izquierda de la tabla 3.10.2 y la concentración de tóxico “Crónico 1” en la columna de la izquierda de la tabla 3.10.3 se multiplican por el factor apropiado. Los factores de multiplicación se definen usando el valor de toxicidad, tal como se resume en la tabla 3.10.4. Por tanto, con el fin de clasificar una mezcla por componentes de toxicidad aguda 1 y/o crónica 1, quien clasifique necesitará estar informado del valor del factor M para aplicar el método sumatorio. Como alternativa también se puede usar la fórmula de adición (3.10.3.5.2) cuando se disponga de datos de la toxicidad para todos los componentes altamente tóxicos de la mezcla y existan pruebas convincentes de que todos los demás componentes, incluidos aquéllos para los que no se

dispone de datos de toxicidad aguda, son poco o nada tóxicos y no contribuyen de modo apreciable al peligro ambiental de la mezcla.

Tabla 3.10.4: Factores de multiplicación para componentes altamente tóxicos de las mezclas

Valor de $C(E)L_{50}$	Factor de multiplicación (M)
$0,1 < C(E)L_{50} \leq 1$	1
$0,01 < C(E)L_{50} \leq 0,1$	10
$0,001 < C(E)L_{50} \leq 0,01$	100
$0,0001 < C(E)L_{50} \leq 0,001$	1000
$0,00001 < C(E)L_{50} \leq 0,0001$	10000
(continúa a intervalos del factor 10)	

3.10.3.6 Clasificación de mezclas con componentes sobre los que no se dispone de ninguna información utilizable

Cuando no exista información útil sobre el peligro acuático agudo y/o crónico de uno o más componentes pertinentes, se concluirá que la mezcla no puede asignarse a ninguna categoría de peligro definitivo. En esa situación, la mezcla se clasificará basándose sólo en los componentes conocidos, con la mención adicional de que: “x % de la mezcla está constituida por uno o varios componentes de peligro desconocido para el medio ambiente acuático”.

3.10.4 Comunicación de peligro

En el Capítulo 1.4 (*Comunicación de peligros: Etiquetado*) figuran consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de etiquetado. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente.

Tabla 3.10.5: Elementos que deben figurar en las etiquetas de peligro para sustancias peligrosas para el medio ambiente acuático

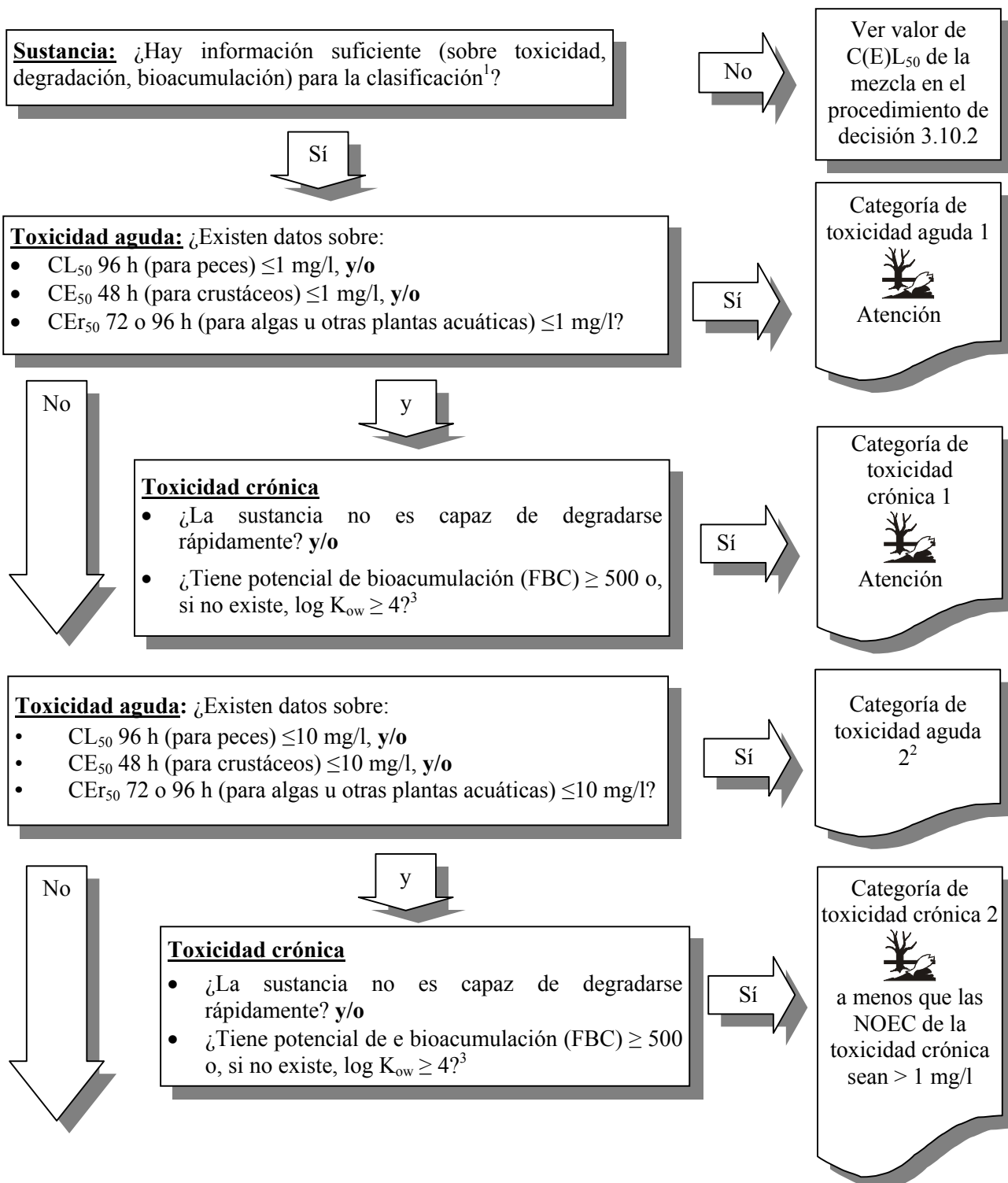
AGUDA				
	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	
Símbolo	Pez y árbol	<i>Sin símbolo</i>	<i>Sin símbolo</i>	
Palabra de advertencia	Atención	<i>Sin palabra de advertencia</i>	<i>Sin palabra de advertencia</i>	
Indicación de Peligro	Muy tóxico para los organismos acuáticos	Tóxico para los organismos acuáticos	Nocivo para los organismos acuáticos	
CRÓNICA				
	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4
Símbolo	Pez y árbol	Pez y árbol	<i>Sin símbolo</i>	<i>Sin símbolo</i>
Palabra de advertencia	Atención	<i>Sin palabra de advertencia</i>	<i>Sin palabra de advertencia</i>	<i>Sin palabra de advertencia</i>
Indicación de peligro	Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos	Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos	Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos	Puede ser nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos

3.10.5 Procedimiento de decisión

El procedimiento de decisión siguiente no forma parte del sistema de clasificación armonizado, pero figura aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de este procedimiento de decisión.

3.10.5

Procedimiento de decisión 3.10.1 sobre los peligros para el medio ambiente acuático

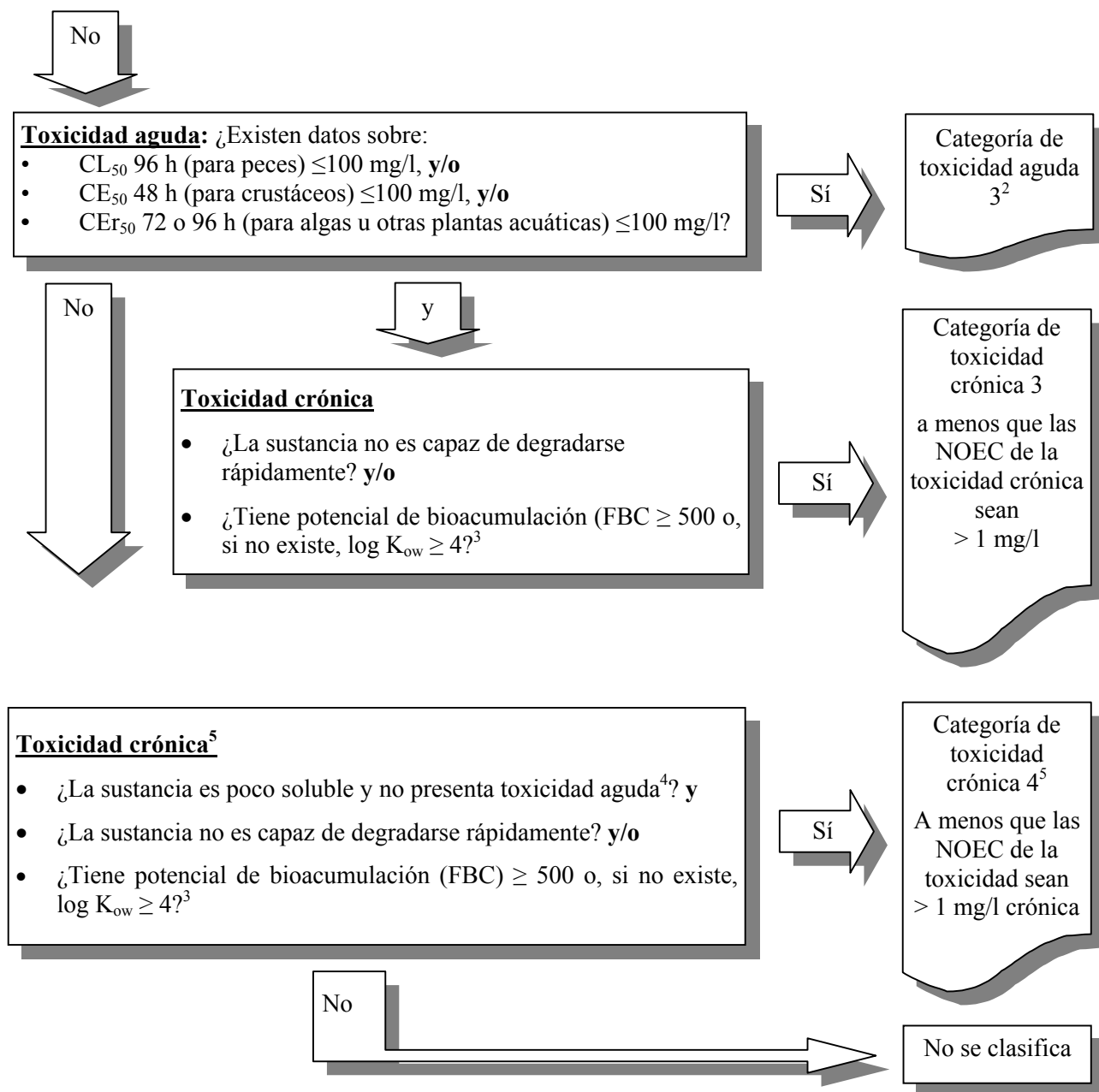


Continúa en la página siguiente

¹ La clasificación puede basarse en datos medidos y/o calculados (véanse el párrafo 3.10.2.13 de este capítulo y el anexo 8) y/o, en decisiones por analogía (véase el párrafo A8.6.4.5 del anexo 8).

² Los requisitos de etiquetado difieren entre unos sistemas reguladores y otros y algunas categorías de clasificación sólo se usan en algunos sistemas.

³ Véanse la nota 4 de la tabla 3.10.1 y el capítulo A8.5 del anexo 8.



Continúa en la página siguiente

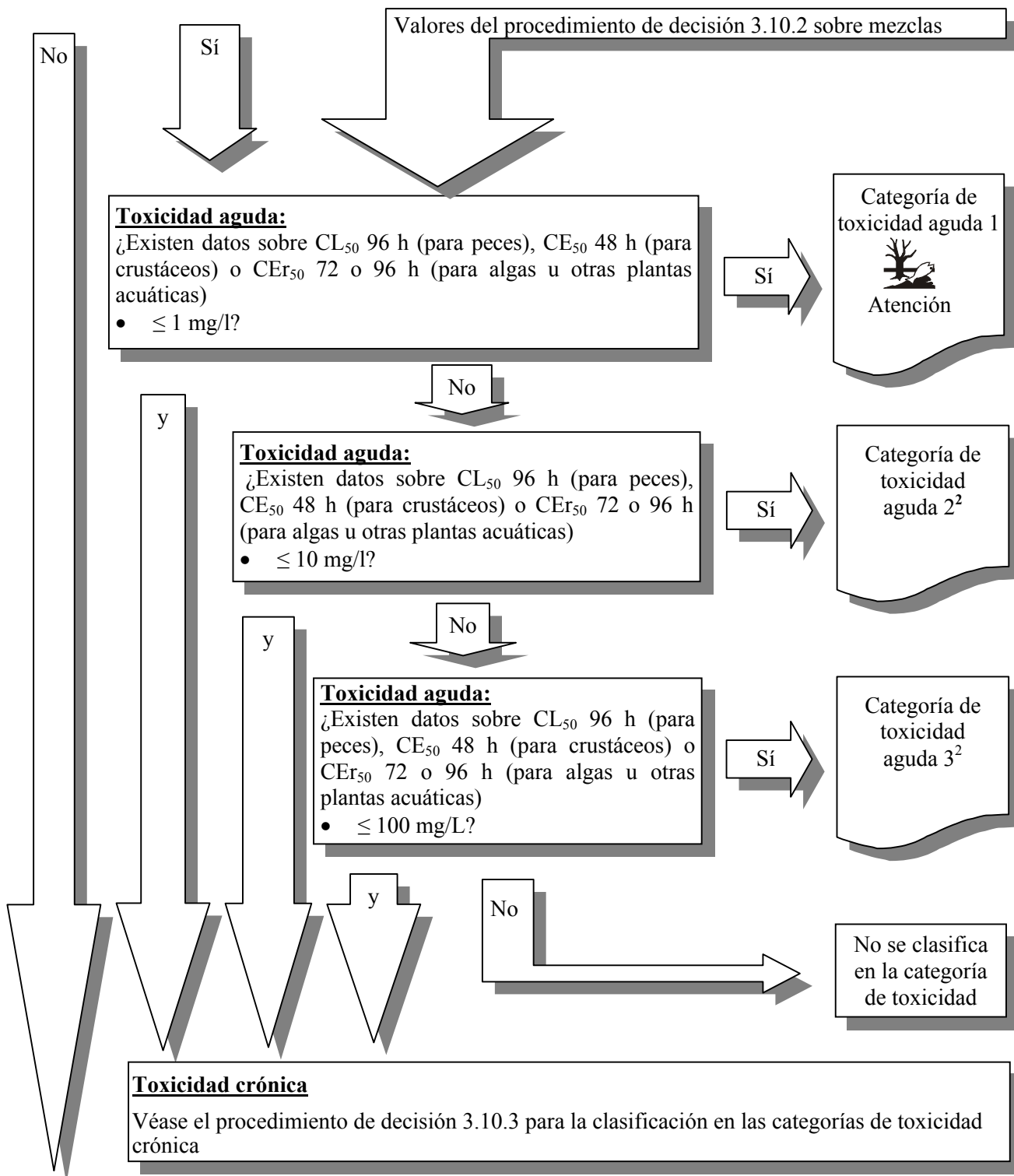
² Los requisitos de etiquetado difieren entre unos sistemas reguladores y otros y algunas categorías de clasificación sólo se usan en algunos sistemas.

³ Véanse la nota 4 de la tabla 3.10.1 y el capítulo A8.5 del anexo 8.

⁴ Véase la nota 5 de la tabla 3.10.1, desarrollada en más profundidad en la subsección A8.3.5.7 del Anexo 8.

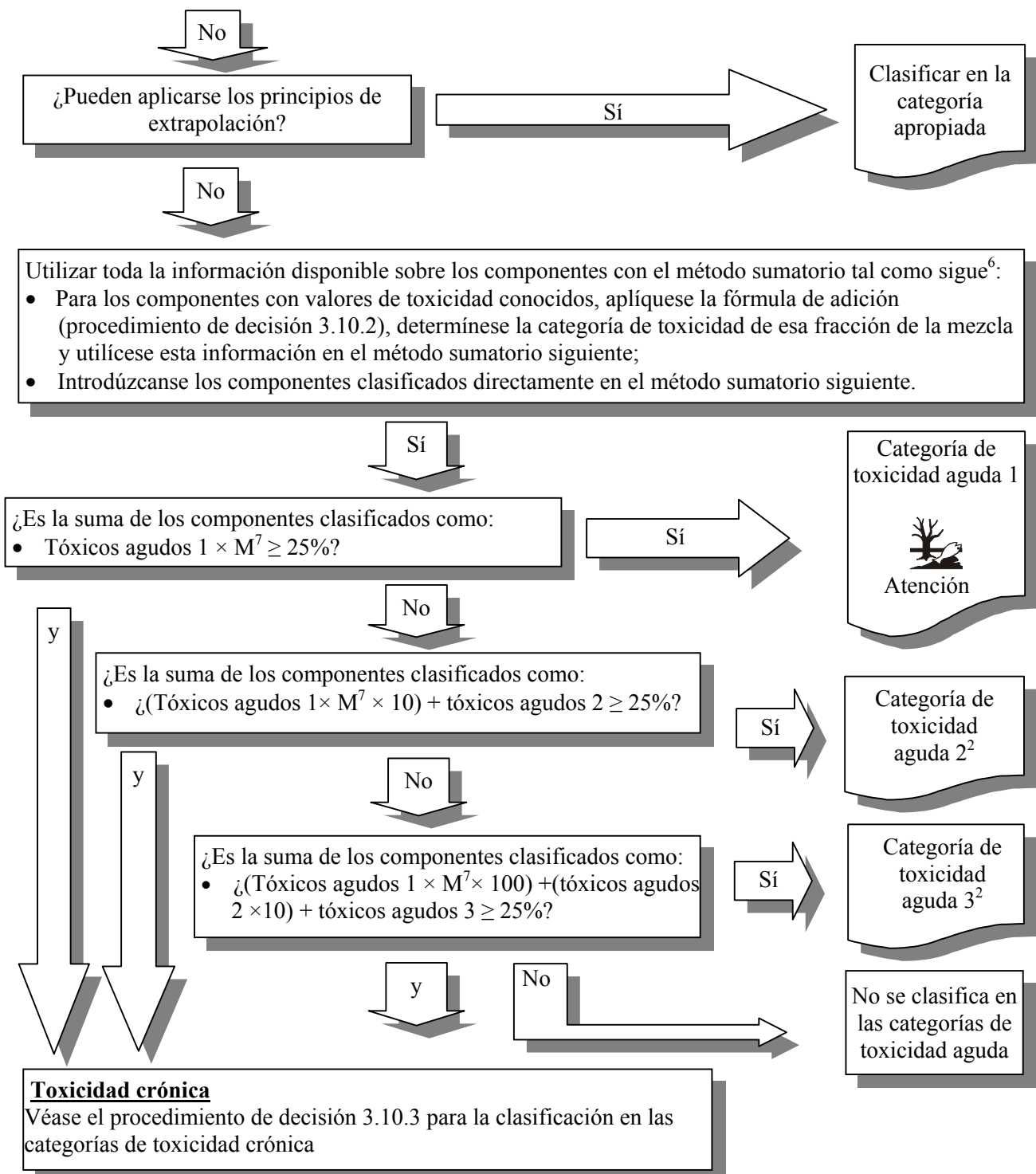
⁵ Véase el párrafo 3.10.2.12.

Mezcla: ¿Hay datos sobre la toxicidad acuática de la mezcla en su conjunto para peces, crustáceos y algas/plantas acuáticas?



Continúa en la página siguiente

² Los requisitos de etiquetado difieren entre unos sistemas reguladores y otros y algunas categorías de clasificación sólo se usan en algunos sistemas.



Continúa en la página siguiente

² Los requisitos de etiquetado difieren entre unos sistemas reguladores y otros y algunas categorías de clasificación sólo se usan en algunos sistemas.

⁶ Si no hay información sobre todos los componentes, menciónese en la etiqueta que "x % de la mezcla está constituido por uno o varios componentes de peligro desconocido para el medio ambiente acuático". Como alternativa, en el caso de una mezcla con componentes muy tóxicos, si se conocen los valores de toxicidad de esos componentes y el resto de ellos no contribuyen de manera significativa al riesgo de la mezcla, entonces podrá aplicarse la fórmula de adición. (Véase el párrafo 3.10.3.5.5.5). En este caso y en los demás en que se disponga de los valores de toxicidad para todos los componentes, la clasificación en la categoría de toxicidad aguda podrá hacerse basándose tan sólo en la fórmula de adición.

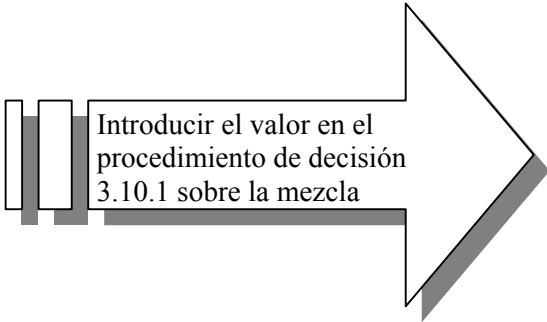
⁷ El factor M se explica en el párrafo 3.10.3.5.5.5.

Procedimiento de decisión 3.10.2 sobre mezclas (método sumatorio)

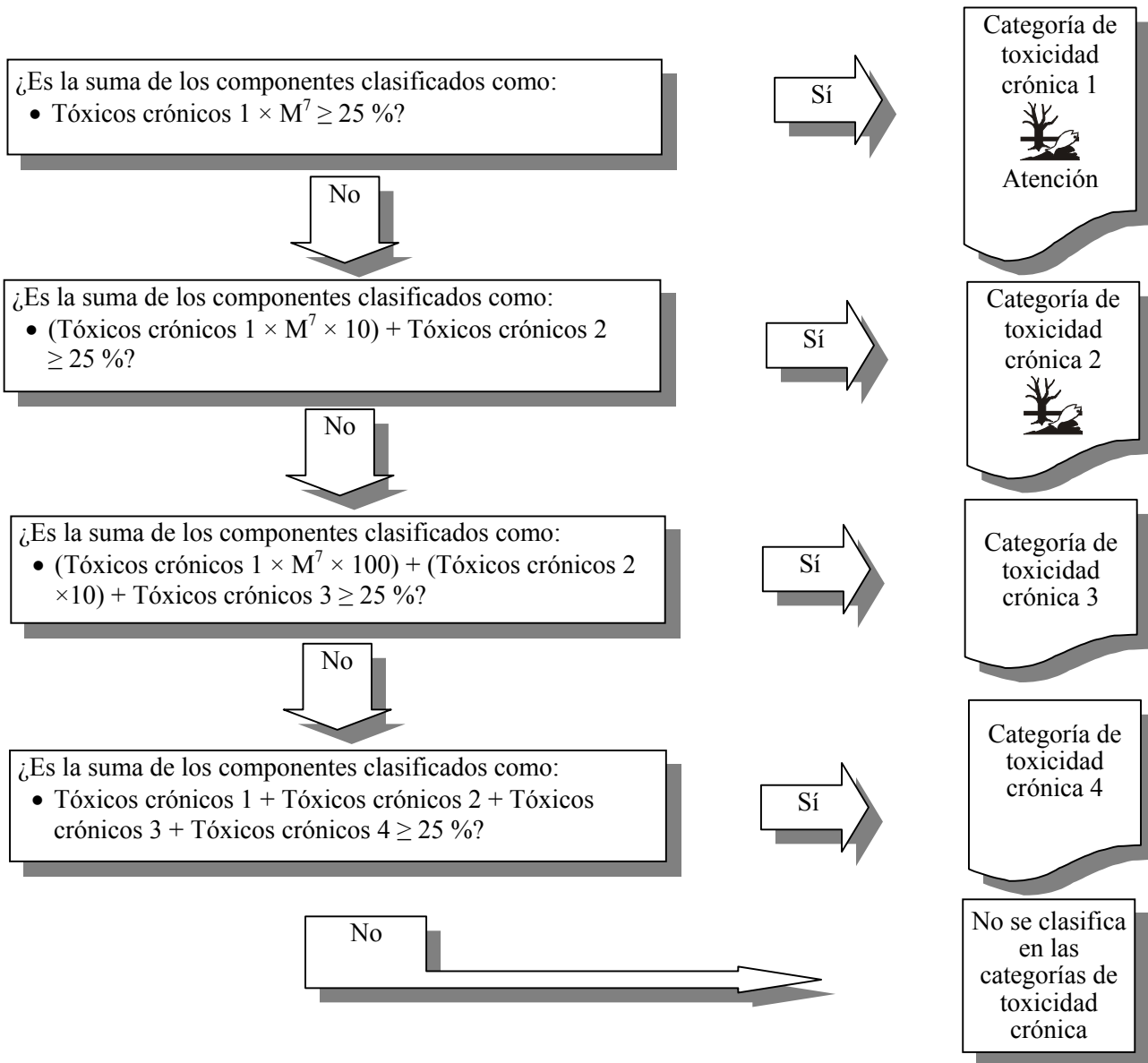
Aplíquese el método de adición:

$$\frac{\sum C_i}{C(E)L_{50m}} = \sum \frac{C_i}{C(E)L_{50i}}$$

donde:
 C_i = concentración del componente i (porcentaje en peso);
 $C(E)L_{50i}$ = CL_{50} o CE_{50} (en mg/l) para el componente i;
 N = número de componentes, variando i de 1 a n;
 $C(E)L_{50m}$ = $C(E)L_{50}$ de la fracción de la mezcla constituida por componentes de los que se dispone de datos obtenidos de los ensayos



Procedimiento de decisión 3.10.3 sobre mezclas (Clasificación de la toxicidad crónica)



⁷ El factor M se explica en el párrafo 3.10.3.5.5.5.

