

PARTE 3

PELIGROS PARA LA SALUD

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 durante 4 horas.

3.1.2 Criterios de clasificación de las sustancias

3.1.2.1 Las sustancias se clasificarán en cinco categorías de toxicidad basadas en la toxicidad aguda por ingestión, absorción cutánea o inhalación, con arreglo a los criterios numéricos expresados en valores umbral tal como muestra la tabla siguiente. Los valores de toxicidad aguda se expresan en valores (aproximados) de la DL_{50} (ingestión, absorción cutánea) o CL_{50} (inhalación) o en estimaciones de la toxicidad aguda (ETA). La tabla 3.1.1 va seguida de notas explicativas.

Tabla 3.1.1: Categorías de peligro de toxicidad aguda y estimaciones de la toxicidad aguda (ETA) que definen las categorías respectivas

Vía de exposición	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 5
Oral (mg/kg de peso corporal) véanse <i>notas a) y b)</i>	5	50	300	2000	5000 <i>Véanse criterios detallados en nota g)</i>
Cutánea (mg/kg de peso corporal) véanse <i>notas a) y b)</i>	50	200	1000	2000	
Gases (ppmV) véanse <i>notas a) b) y c)</i>	100	500	2500	20000	<i>Véanse criterios detallados en nota g)</i>
Vapores (mg/l) véanse <i>notas a), b), c), d) y e)</i>	0,5	2,0	10,0	20,0	
Polvos y nieblas (mg/l) véanse <i>notas a), b), c) y f)</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) La estimación de la toxicidad aguda (ETA) para la clasificación de una sustancia se deducirá a partir de la DL_{50}/CL_{50} cuando se conozca;
- b) La estimación de la toxicidad aguda (ETA) de una sustancia en una mezcla se deducirá a partir de:
 - i) La DL_{50}/CL_{50} cuando se conozca; de lo contrario,
 - ii) El valor de conversión apropiado obtenido de la tabla 3.1.2 que se refiere a los resultados de un rango de ensayos;
 - iii) El valor de conversión apropiado obtenido de la tabla 3.1.2 que se refiere a una categoría de clasificación.
- c) Los valores de corte/limites 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;

- d) *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);*
- e) *En algunas sustancias, la atmósfera del ensayo no será sólo un vapor sino que consistirá en una mezcla de fases líquidas y gaseosas. En otras sustancias, 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 (20000 ppmV). Los términos “polvo”, “niebla” y “vapor” se definen como sigue:*
- i) *Polvo: partículas de una sustancia o de una mezcla en suspensión en un gas (en el aire por lo general)*
 - ii) *Niebla: gotas líquidas de una sustancia o de una mezcla en suspensión en un gas (en el aire por lo general)*
 - iii) *Vapor: forma gaseosa de una sustancia o de una mezcla liberada a partir de su estado líquido o sólido.*

El polvo se forma generalmente por un proceso mecánico. Las nieblas se forman generalmente por condensación de vapores supersaturados o por el fraccionamiento físico de líquidos. El tamaño de polvos y nieblas oscila generalmente entre valores que van desde menos de 1 a alrededor de 100 µm;

- f) *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;*
- g) *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 y sólo deberían contemplarse cuando sea muy probable que los resultados de esos ensayos proporcionen información importante para 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 pertinentes para el transporte, los consumidores, los trabajadores y la protección del medioambiente. Con tal fin se han definido cinco categorías de toxicidad aguda.

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 tanto a la rata como al 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 Los valores de corte/límites de concentración (véase la tabla 3.1.1) de la categoría de mayor toxicidad (Categoría 1), son los que se utilizan actualmente en el sector del transporte para la clasificación en grupos de embalaje/envase.

3.1.2.5 La Categoría 5 se refiere a las sustancias 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 pertenecientes a esta categoría figuran en la nota g) 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 la necesidad 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 proporcionen información importante para 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 realizar 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.

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 la tabla 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 (véase la nota g) de la tabla 3.1.1). En algunos sistemas, la autoridad competente puede prescribir esos valores.*

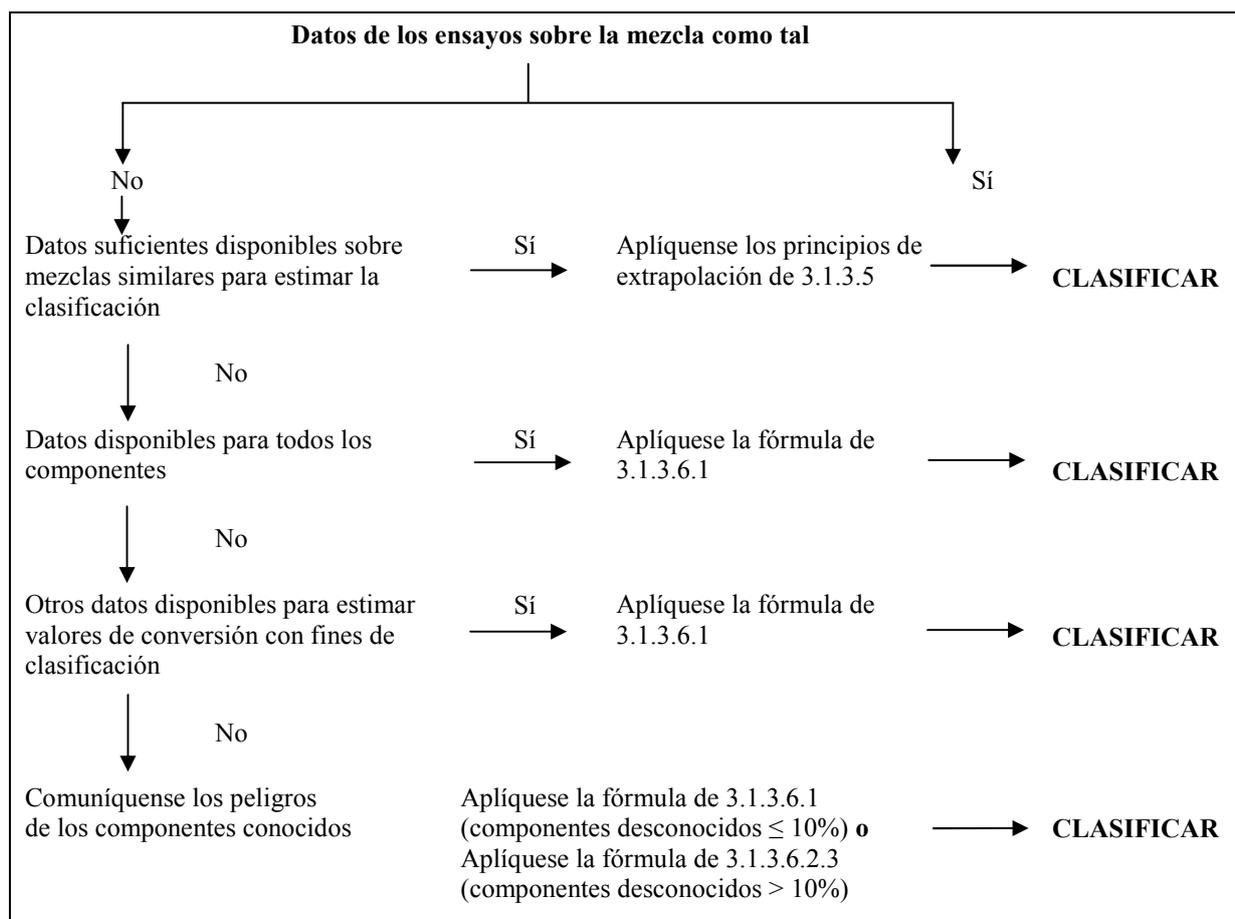
3.1.2.6.3 Los valores de toxicidad por inhalación de vapores sirven para la clasificación de la toxicidad aguda en todos los sectores. También se reconoce que la concentración de vapor saturado de una sustancia se usa en el sector del transporte como un elemento adicional para clasificar esas sustancias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

3.1.2.6.4 Para las categorías de alta toxicidad de polvos y nieblas, es especialmente importante el empleo de valores bien definidos. Las partículas inhaladas con un diámetro aerodinámico (MDAD) de entre 1 y 4 micrones se depositan en todas las regiones del aparato respiratorio de las ratas. Este rango de tamaño de partícula corresponde a una dosis máxima 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 distintas condiciones de ensayo. Los valores para polvos y nieblas deberán revisarse en el futuro 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.

3.1.2.6.5 Además de la clasificación de la toxicidad por inhalación, si se dispone de datos que indiquen que el mecanismo de toxicidad es la corrosividad de la sustancia o de la mezcla, ciertas autoridades pueden, además, decidir etiquetar el producto como *corrosivo para las vías respiratorias*. La corrosión de las vías respiratorias se define como la destrucción de los tejidos de las vías respiratorias tras un único y limitado período de exposición, análogo a la corrosión cutánea; la corrosión incluye la destrucción de las mucosas. La evaluación de la corrosividad puede basarse en opinión de expertos con información sobre experiencias en seres humanos y animales, los datos (*in vitro*) existentes, los valores del pH, información de sustancias similares o cualesquiera otros datos pertinentes.

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 para 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 para una de las vías cuando sea la que se utilice (por estimación o ensayo) para todos los componentes y no haya ninguna prueba válida que indique una toxicidad aguda por vías múltiples. Cuando existan pruebas válidas de toxicidad por múltiples vías de exposición, la clasificación deberá aplicarse a todas las vías de exposición que correspondan. Deberá tenerse en cuenta toda la información disponible. El pictograma y la palabra de advertencia que se utilicen deberán corresponder a la categoría de mayor peligro y deberán emplearse todas las indicaciones de peligro pertinentes.

3.1.3.3 Con el fin de utilizar 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 $\geq 1\%$ (en p/p para sólidos, líquidos, polvos, nieblas y vapores y en v/v para gases), a menos que haya motivos para sospechar que un componente presente en una concentración $< 1\%$ es, sin embargo, relevante para clasificar la mezcla por su toxicidad aguda. Este punto reviste particular importancia cuando se clasifican mezclas no ensayadas que contienen componentes clasificados en las Categorías 1 y 2;
- b) 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 3.1.3.6.1 y 3.1.3.6.2.3;
- c) Si las estimaciones puntuales de toxicidad aguda para todos los componentes de una mezcla caen dentro de la misma categoría, la mezcla se clasificará en esa categoría;
- d) Si sólo se dispone de datos sobre el rango de valores (o de información sobre la categoría de peligro de toxicidad aguda) para los componentes de una mezcla, esos

datos podrán convertirse en estimaciones puntuales con arreglo a la tabla 3.1.2 al calcular la clasificación de la nueva mezcla utilizando las fórmulas que figuran en 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 su uso en las fórmulas de clasificación de las mezclas

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)
Ingestión (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
Cutánea (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
Gases (ppmV)	0 < Categoría 1 ≤ 100	10
	100 < Categoría 2 ≤ 500	100
	500 < Categoría 3 ≤ 2500	700
	2500 < Categoría 4 ≤ 20000	4500
	<i>Categoría 5 - Véase la nota de pie de página en 3.1.2.5</i>	
Vapores (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>	
Polvo/niebla (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. Habida cuenta de la necesidad de proteger a los animales, se desaconsejan los ensayos con éstos en la Categoría 5 y sólo deberán contemplarse cuando sea muy probable que los resultados de esos ensayos proporcionen elementos de información importantes para la protección de la salud humana.

NOTA 2: Estos valores sirven para calcular la ETA con fines de clasificación 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 1/10º 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 tanto sobre sus componentes individuales como 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 una mezcla sometida a ensayo se diluye con un diluyente clasificado en una categoría de toxicidad igual o inferior a la del componente original menos tóxico, y del que no se espera que influya sobre la toxicidad del resto de los componentes, la nueva mezcla diluida se considerará, a efectos de clasificación, como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo. Como alternativa, también se puede aplicar la fórmula de 3.1.3.6.1.

3.1.3.5.3 Variación entre lotes

La toxicidad de un lote sometido a ensayo de una mezcla se considerará equivalente a la de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido 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 no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra será necesaria una nueva clasificación.

3.1.3.5.4 Concentración de mezclas muy tóxicas

Si una mezcla sometida a ensayo se clasifica en la Categoría 1, y se aumenta la concentración de los componentes de esa mezcla que corresponden a esa misma categoría, la mezcla no sometida a ensayo resultante 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 (A, B y C) con componentes idénticos, en que las mezclas A y B hayan sido sometidas a ensayo y clasificadas en la misma categoría de toxicidad y la mezcla C, no sometida a ensayo, tenga los mismos componentes toxicológicamente activos que las mezclas A y B pero concentraciones de esos componentes intermedias entre las de las mezclas A y B, se considerará que la mezcla C pertenece a 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, ambos figuren en la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B;

Si la mezcla i) o ii) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la otra mezcla 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 no aerosolizada sometida a ensayo 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:

- a) Se incluyen los componentes con una toxicidad aguda conocida, que correspondan a alguna de las categorías de toxicidad aguda del SGA;
- b) Se ignoran los componentes que se supone no presentan toxicidad aguda (por ejemplo, agua, azúcar);
- c) Se ignoran los componentes si los datos disponibles proceden de un ensayo de dosis límite (en el umbral superior de la Categoría 4 para la vía de exposición apropiada según figura en la tabla 3.1.1) y no indican toxicidad aguda.

Se considerará que los componentes que satisfagan estos criterios tienen una estimación de toxicidad aguda (ETA) conocida. En la nota b) de la tabla 3.1.1 y en el párrafo 3.1.3.3 se indica la aplicación adecuada de los datos disponibles a la ecuación que figura a continuación. Véase también el párrafo 3.1.3.6.2.3.

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 facilite 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 facilite 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 para la clasificación de un componente que se use en una mezcla con una concentración $\geq 1\%$, 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 \times % de la mezcla consiste en uno o varios componentes de toxicidad aguda desconocida (por vía oral/cutánea, por inhalación). La autoridad competente podrá determinar que la declaración o las declaraciones adicionales figuren en la etiqueta o en la FDS o en ambas, o dejar que sea el fabricante/proveedor quien elija el lugar donde hayan de aparecer.

3.1.3.6.2.3 Si la concentración total del componente o componentes pertinentes de toxicidad aguda desconocida es $\leq 10\%$, debería usarse entonces la fórmula de 3.1.3.6.1. Si la concentración total del componente o los componentes pertinentes de toxicidad desconocida es $> 10\%$, la fórmula de 3.1.3.6.1 deberá corregirse para ajustarse al porcentaje 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**

3.1.4.1 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 de precaución 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 Cuando las mezclas contengan componentes para los que no se disponga de datos de toxicidad aguda respecto de cada vía de exposición, las estimaciones de la toxicidad aguda podrán extrapolarse a partir de los datos disponibles y aplicarse a las vías que correspondan (véase 3.1.3.2). Sin embargo, las autoridades competentes podrán exigir que se efectúen ensayos para una vía determinada. En esos casos, se efectuará la clasificación para esa vía de acuerdo con los requisitos impuestos por la autoridad competente.

Tabla 3.1.3: Elementos que deben figurar en las etiquetas de 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 (véase <i>Nota</i>)	Mortal si se inhala	Mortal si se inhala	Tóxico si se inhala	Nocivo si se inhala	Puede ser nocivo si se inhala

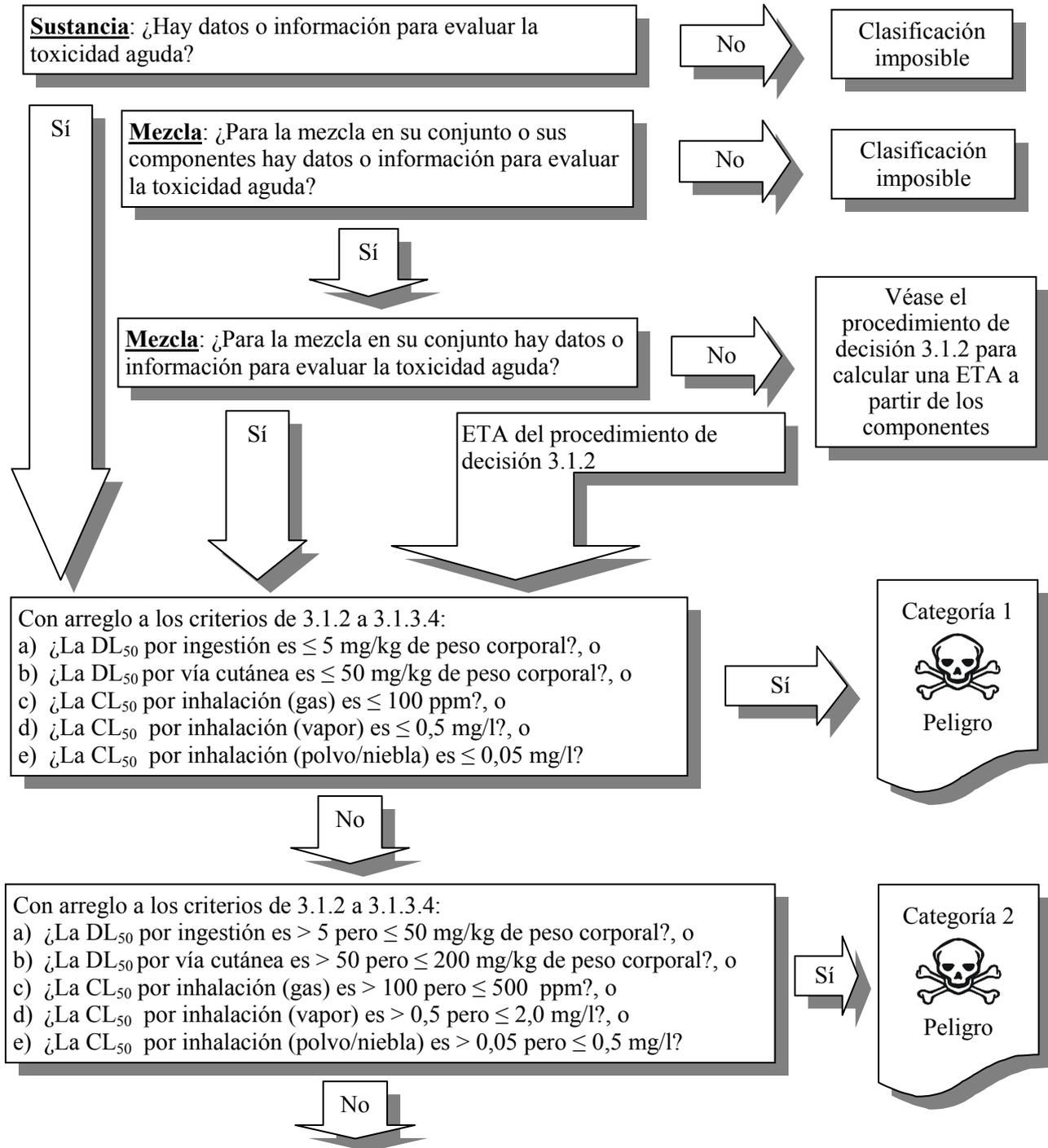
NOTA: Si de una sustancia o mezcla se determina también que es corrosiva (basándose en datos sobre los efectos en la piel o en los ojos), algunas autoridades también podrán decidir comunicar el peligro de corrosividad a través de un símbolo o de una indicación de peligro. Es decir, además del símbolo apropiado para la toxicidad aguda, se puede añadir un símbolo de corrosión (utilizado para la corrosividad en la piel y en los ojos) junto con una indicación de peligro de corrosividad tal como “corrosiva” o “corrosiva para las vías respiratorias”.

3.1.4.2 En las indicaciones de peligro relativas a la toxicidad aguda se diferencia el peligro en función de la vía de exposición. La comunicación de la clasificación correspondiente también debería reflejar esa distinción. Por ejemplo, toxicidad aguda por vía oral, Categoría 1; toxicidad aguda por vía cutánea, Categoría 1; y toxicidad aguda por inhalación, Categoría 1. En el caso de sustancias o mezclas que estén clasificadas como tóxicas por más de una vía de exposición, todas las clasificaciones pertinentes deberán aparecer en la ficha de datos de seguridad tal y como se especifica en el Anexo 4, y los elementos pertinentes de comunicación de peligros deberán figurar en la etiqueta según lo dispuesto en 3.1.3.2. Cuando, conforme a lo prescrito en 3.1.3.6.2.2, se requiera la mención “x % de la mezcla consiste en uno o varios componentes de toxicidad aguda desconocida (por vía oral/cutánea, por inhalación)”, también se podrá especificar en cada caso la vía de exposición. Por ejemplo, “x % de la mezcla consiste en uno o varios componentes de toxicidad aguda desconocida por vía oral” y “x % de la mezcla consiste en uno o varios componentes de toxicidad aguda desconocida por vía cutánea”.

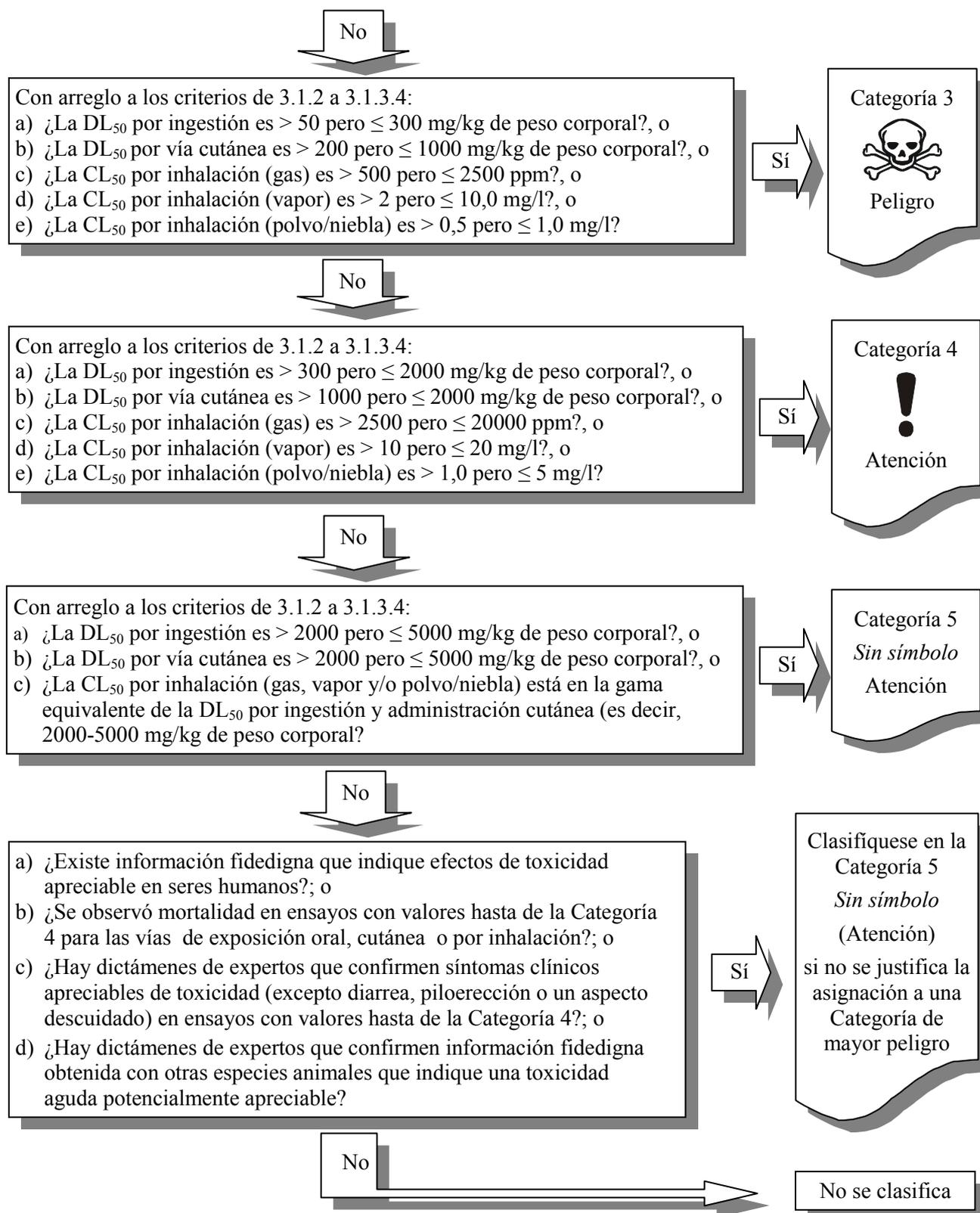
3.1.5 Procedimiento de decisión

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.

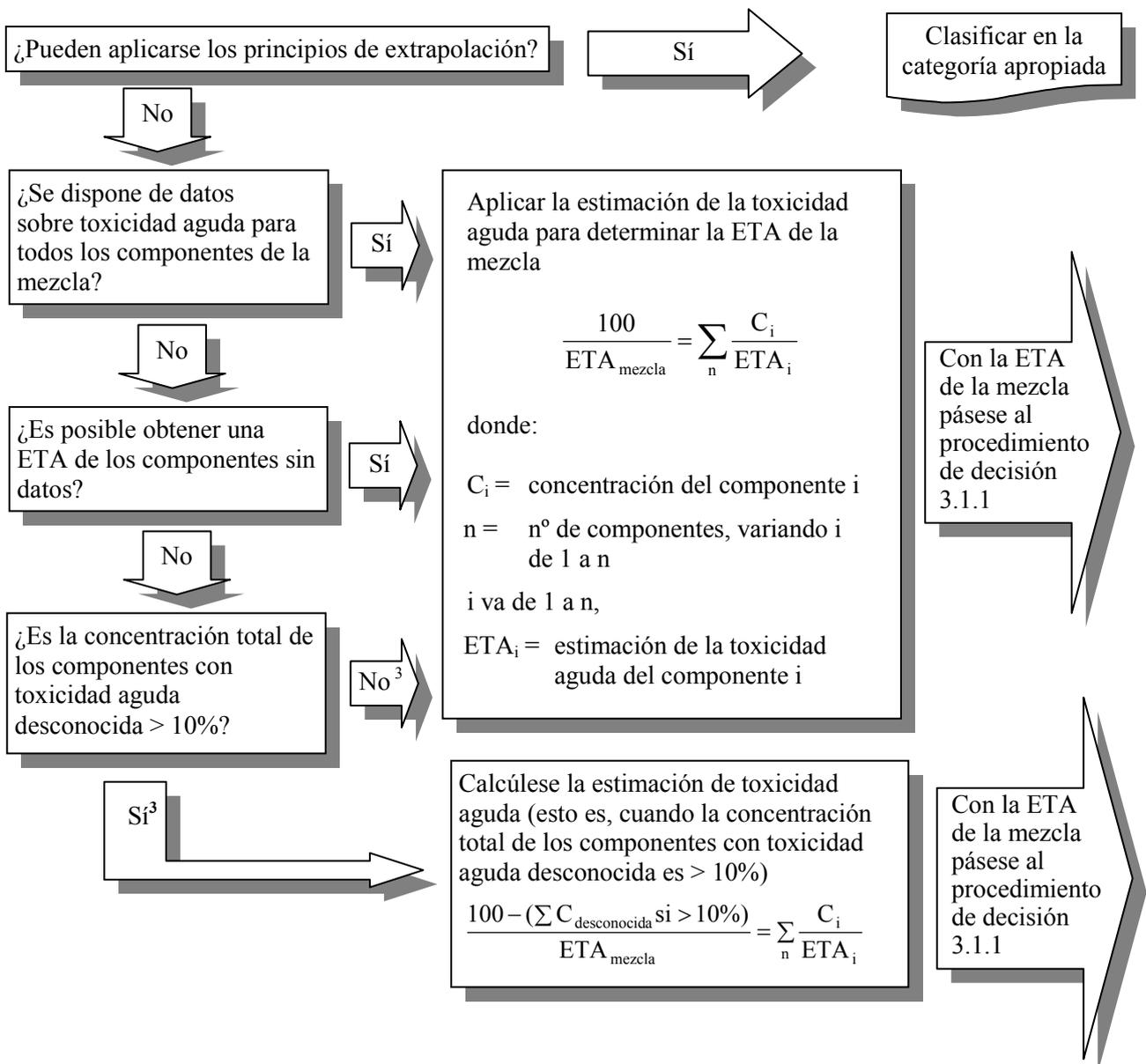
3.1.5.1 Procedimiento de decisión 3.1.1 para la toxicidad aguda



(Continúa en la página siguiente)



3.1.5.2 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 $\geq 1\%$, la clasificación se basará únicamente en los componentes con toxicidad aguda conocida, y en una o varias declaraciones adicionales se informará de que un $x\%$ de la mezcla consiste en uno o varios componentes de toxicidad aguda desconocida (por vía oral/cutánea, por inhalación). La autoridad competente podrá determinar que la declaración o las declaraciones adicionales figuren en la etiqueta o en la FDS o en ambas, o dejar que sea el fabricante/proveedor quien elija el lugar donde hayan de aparecer.

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 las sustancias deberían considerarse varios factores antes de proceder a la realización de los ensayos. Las sustancias sólidas (polvos) pueden volverse corrosivas o irritantes cuando se humedecen o en contacto con piel húmeda o con las mucosas. 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 ≥ 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 una sustancia es muy tóxica 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 ^{f)}	→ Corrosiva	→ Clasificar como corrosiva ^{a)}
	No es corrosiva o no se tienen datos		
1b	Existe experiencia en seres humanos o animales ^{f)}	→ 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	→ Corrosiva	→ Clasificar como corrosiva ^{a)}
	No es corrosiva o no se tienen datos		
2b	Relación estructura-actividad	→ Irritante	→ Clasificar como irritante ^{a)}
	No es irritante o no se tienen datos		
3	pH con tamponamiento ^{b)}	→ $\text{pH} \leq 2$ 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 ^{c)}	→ 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 ^{d)}	→ 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 ^{e)}	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) ^{g)}	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 ^{f)}	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) 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;
- c) 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;
- d) Las directrices 430 y 431 de la OCDE son ejemplos de métodos de ensayo *in vitro* de corrosión cutánea, internacionalmente aceptados y validados;
- e) Actualmente no existen métodos de ensayo *in vitro* de irritación cutánea validados e internacionalmente aceptados;
- f) 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;
- g) 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, que se basa 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 a una exposición de 3 minutos y hasta 1 hora de observación, como máximo; subcategoría 1B donde las respuestas corresponden a una exposición de entre 3 minutos y 1 hora y hasta 14 días de observación; y subcategoría 1C, donde las respuestas corresponden a exposiciones de 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 min	≤ 1 h
	1B	> 3 min ≤ 1 h	≤ 14 días
	1C	> 1 h ≤ 4 h	≤ 14 días

^a El uso de datos obtenidos a partir de ensayos en seres humanos se trata en 3.2.2.1 y en el capítulo 1.3 (párrafo 1.3.2.4.7).

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 cutánea 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) (aplicable por todas las autoridades)</p>	<p>1) Valor medio de $\geq 2,3 \leq 4,0$ 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) (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 3.2.2.1 y en el capítulo 1.3 (párrafo 1.3.2.4.7).

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 mismos criterios que se aplican a las sustancias, teniendo en cuenta las estrategias de ensayo y de evaluación de datos.

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 $\text{pH} \leq 2$ o $\geq 11,5$. Si la reserva alcalina/ácida es tal que sugiere que la sustancia o mezcla 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 como tal para determinar su potencial de irritación/corrosión cutánea, pero se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como 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 una mezcla se diluye con un diluyente clasificado en una categoría de corrosión/irritación igual o inferior a la del componente original menos corrosivo/irritante, y del que no se espera que influya sobre la corrosión/irritación del resto de los componentes, la nueva mezcla diluida se considerará a efectos de clasificación, como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo. Como alternativa, también se puede aplicar el método explicado en 3.2.3.3.

3.2.3.2.3 *Variación entre lotes*

El potencial irritante/corrosivo de un lote sometido a ensayo de una mezcla se considerará equivalente a la de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que se han producido cambios que pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad del lote no sometido a ensayo. 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 una mezcla sometida a ensayo se clasifica en la categoría de corrosión más alta y se aumenta la concentración de los componentes de la misma, la mezcla más concentrada no sometida a ensayo se clasificará en esa misma categoría sin necesidad de efectuar ensayos adicionales. Si una mezcla sometida a ensayo se clasifica en la categoría de irritación cutánea más alta y no contiene componentes corrosivos, la mezcla más concentrada no sometida a ensayo se clasificará en la categoría de irritación más alta sin que sea necesario realizar ensayos adicionales.

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, en que las mezclas A y B hayan sido sometidas a ensayo y clasificadas en la misma categoría de toxicidad por irritación/corrosión, y la mezcla C no sometida a ensayo, tenga los mismos componentes toxicológicamente activos que las mezclas A y B pero concentraciones de esos componentes intermedias entre las de las mezclas A y B, se considerará que la mezcla C pertenece a 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, ambos figuren en la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B.

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

3.2.3.2.7 *Aerosoles*

Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro que una mezcla no aerosolizada sometida a ensayo, siempre que el propelente añadido no afecte a las propiedades irritantes o corrosivas 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 $\geq 1\%$ (p/p, para sólidos, líquidos, polvos, nieblas y vapores y v/v para gases), a menos que haya motivos para suponer (por ejemplo, en el caso de componentes corrosivos) que un componente presente en una concentración $< 1\%$ 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 $< 1\%$. 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/límites 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 valores superiores a los valores de corte/límites de concentración genéricos 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 componentes pueden ser corrosivos o irritantes en una concentración < 1% (para los corrosivos) o < 3% (para los irritantes), la mezcla debería clasificarse en consecuencia (véase también 1.3.3.2 *Clasificación de sustancias y mezclas de peligrosas – Uso de valores de corte/limites de concentración*).

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 corrosiva/irritante para la piel (Categorías 1, 2 o 3)

Suma de componentes clasificados en:	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 para la piel). 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 alguna 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 corrosiva/irritante 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 adición	≥ 1 %	Categoría 1
Otros componentes irritantes (Categoría 2/3) 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 de precaución 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.

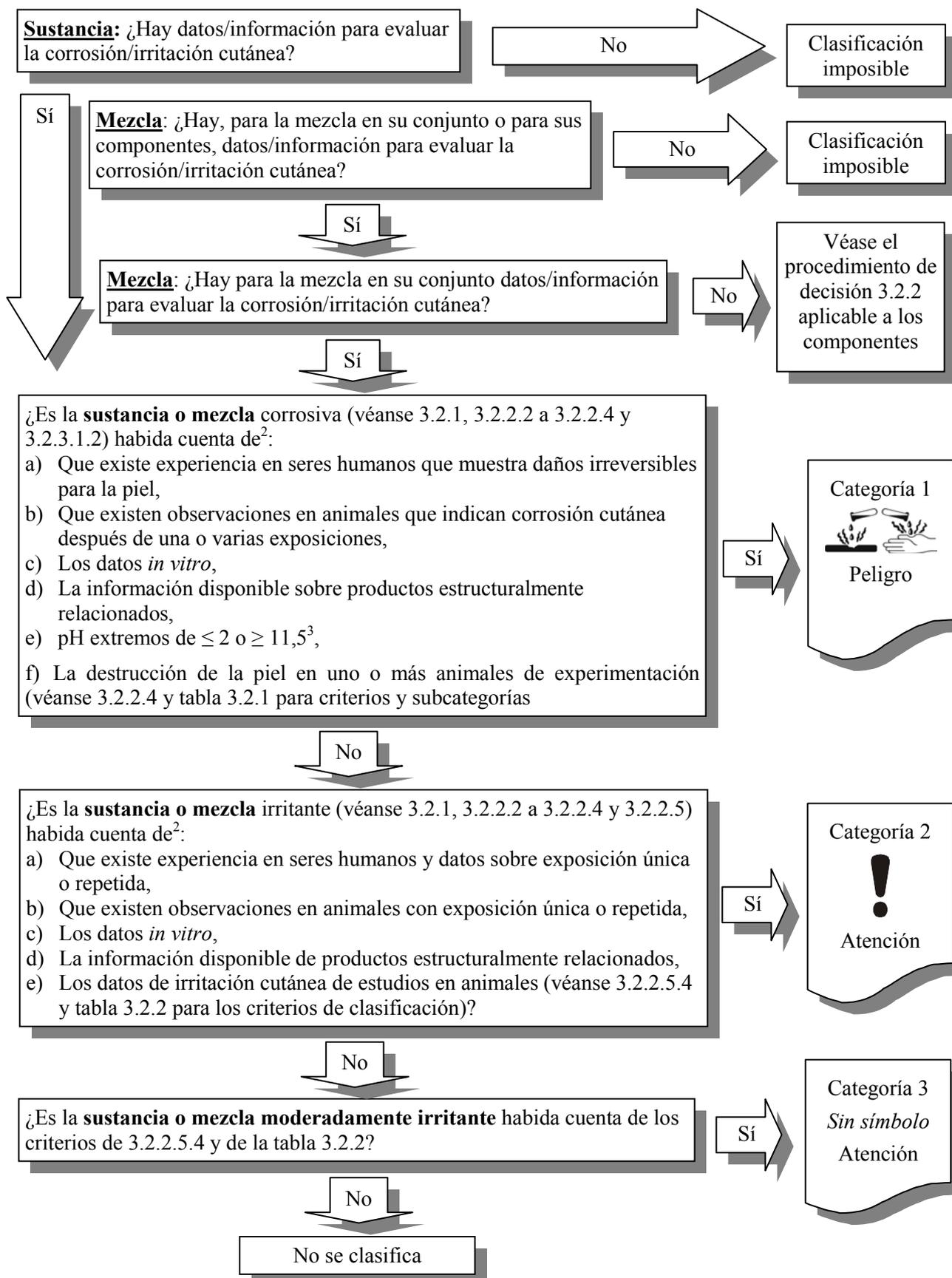
Tabla 3.2.5: Elementos que deben figurar en las etiquetas de corrosión/irritación cutánea

	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

Los procedimientos de decisión siguientes no forman parte del sistema de clasificación armonizado, pero figuran 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 estos procedimientos de decisión.

3.2.5.1 Procedimiento de decisión 3.2.1 para corrosión/irritación cutánea

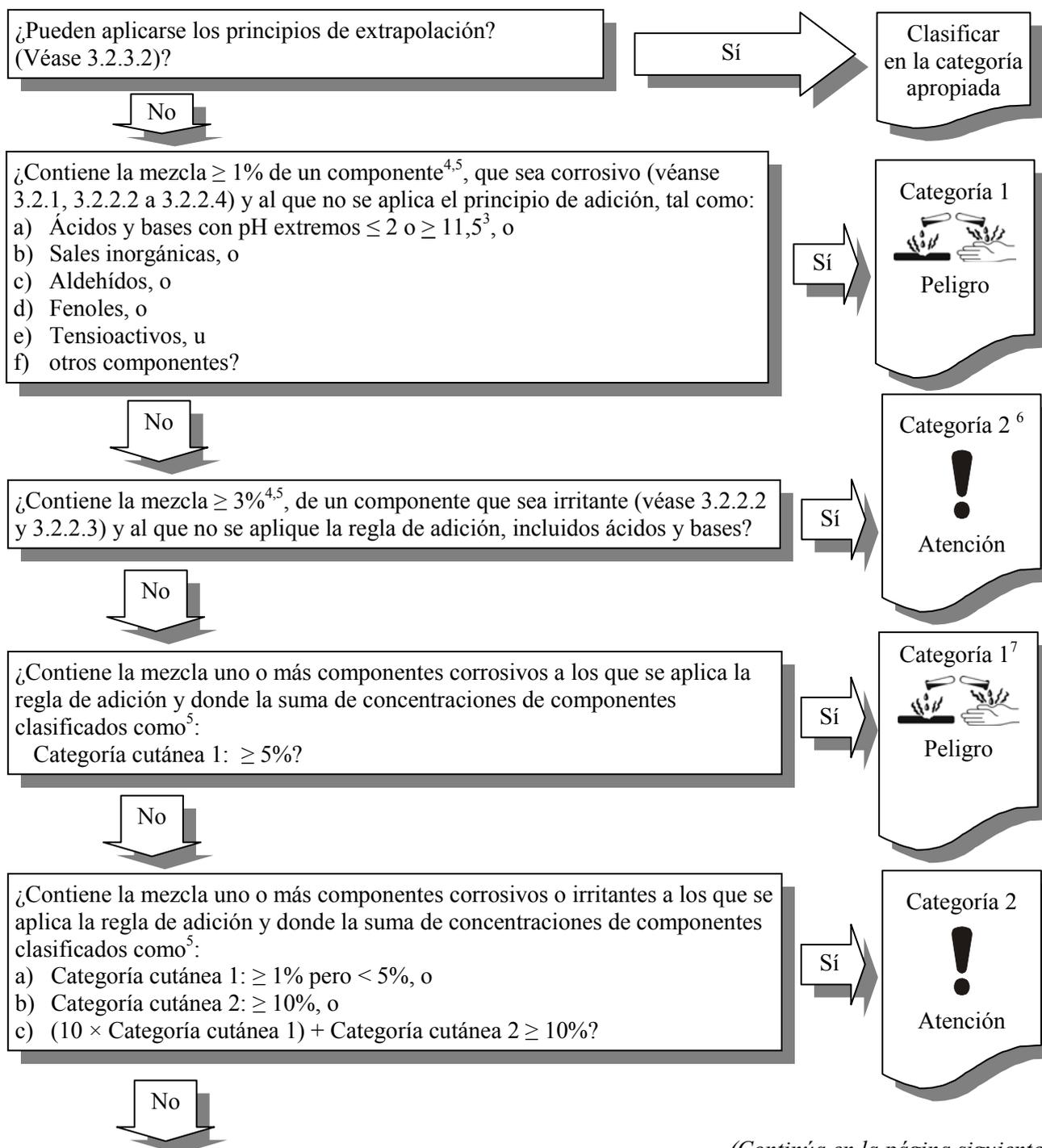


² En la figura 3.2.1 se dan detalles sobre ensayos y evaluación.

³ Se tendrá también presente la capacidad de reserva ácida/alcalina, si procede.

3.2.5.2 Procedimiento de decisión 3.2.2 para corrosión/irritación cutánea:

Clasificación de mezclas basándose en información o datos de los componentes



(Continúa en la página siguiente)

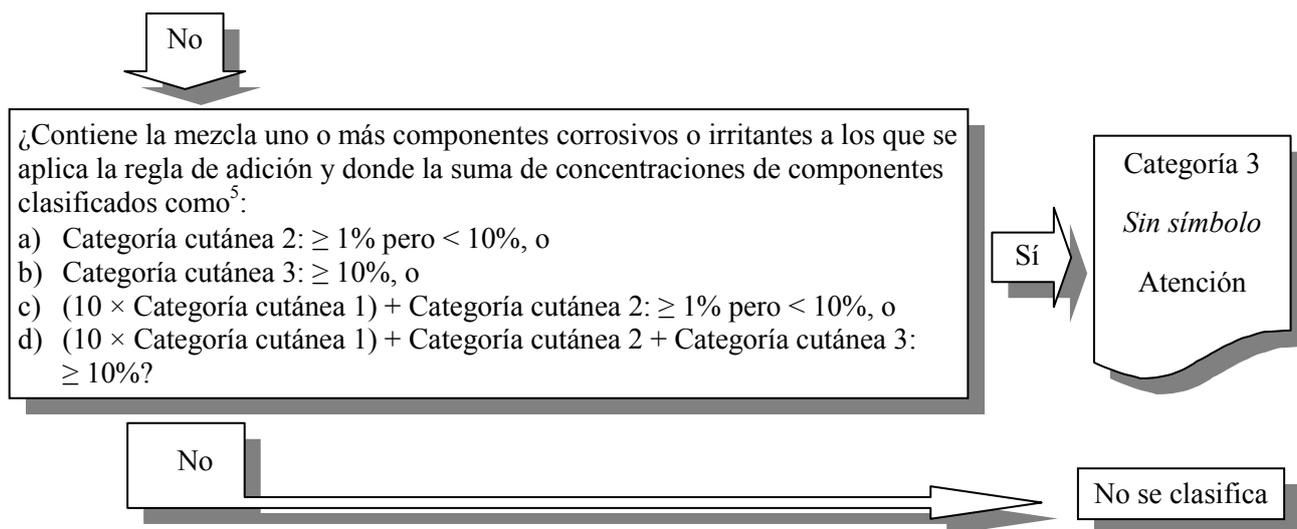
³ Se tendrá también presente la capacidad de reserva ácida/alcalina, si procede.

⁴ O si se toman valores < 1%, véase 3.2.3.3.1.

⁵ Para valores de corte/límites de concentración específicos, véase 3.2.3.3.6. Véase también 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.

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



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

CAPÍTULO 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) 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 utilizados por todas las autoridades, así como subcategorías opcionales que sólo serán aplicadas por algunas autoridades (por ejemplo, las que clasifican plaguicidas).

El sistema armonizado incluye indicaciones 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 el potencial que tiene una sustancia para provocar lesiones oculares graves o irritación ocular 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 una sustancia deberá usarse para determinar la necesidad de hacer ensayos *in vivo* sobre irritación ocular. Aunque podrá obtenerse información con la evaluación de un solo parámetro dentro un esquema (por ejemplo, un álcali cáustico con pH extremo debería

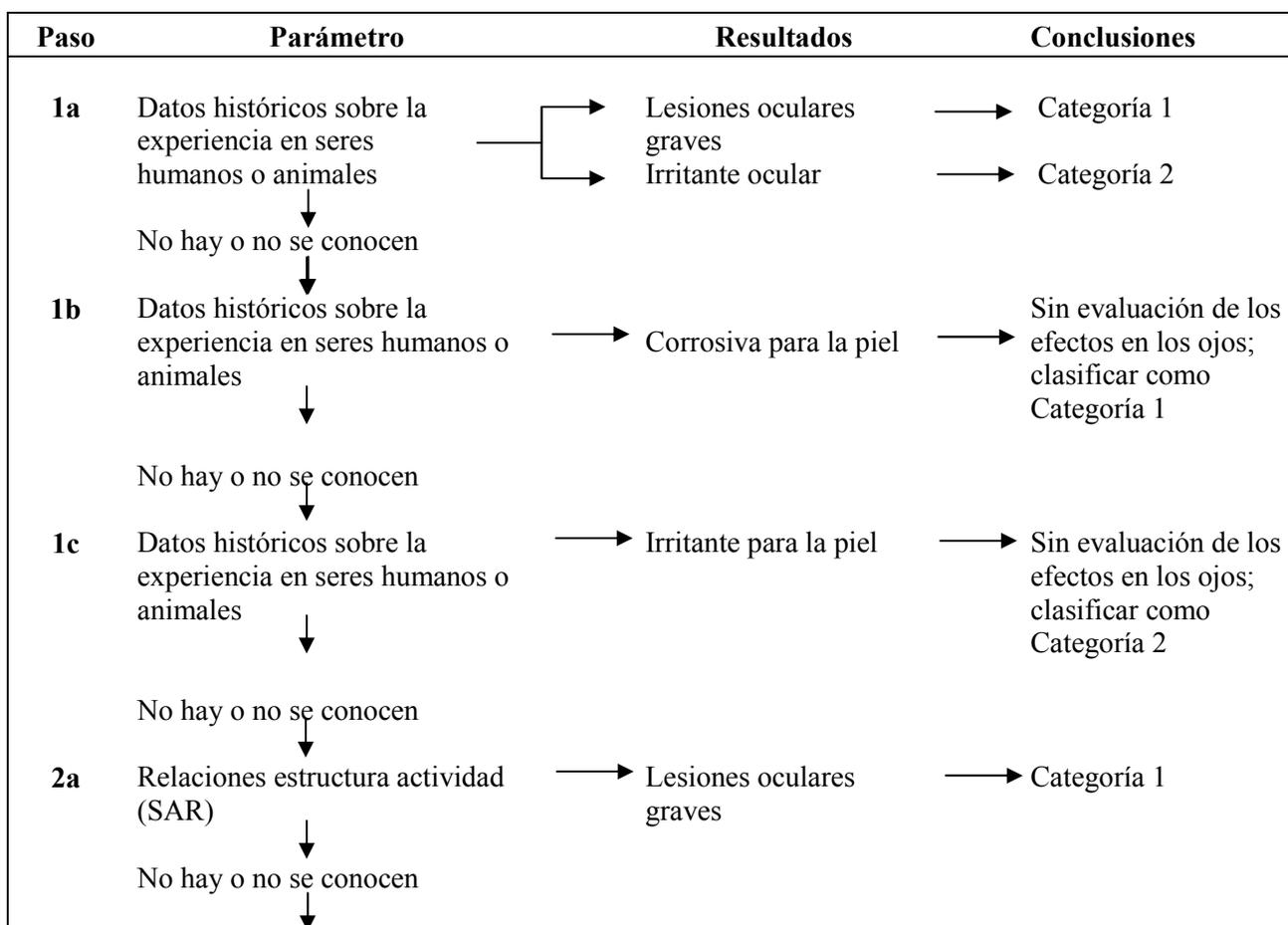
¹ Es ésta una definición de trabajo a los efectos del presente documento.

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.

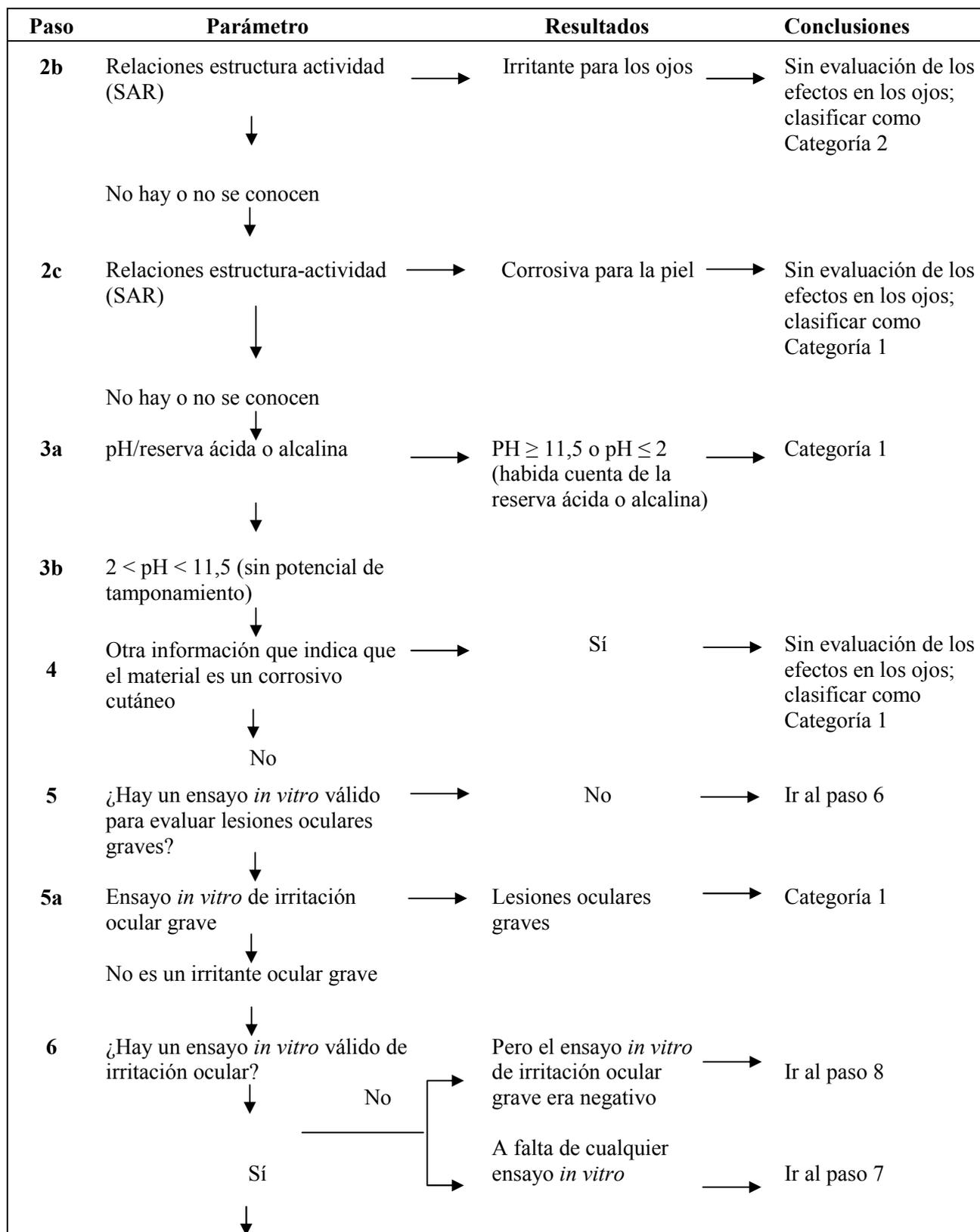
Figura 3.3.1: Estrategia de ensayos y de evaluación de lesiones oculares graves y de irritación ocular (véase también: “Estrategia de ensayos y de evaluación de corrosión e irritación cutáneas”, figura 3.2.1)



(Continúa en la página siguiente)

² OCDE (1996) *Final Report of the OECD Workshop on Harmonisation of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods*.

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 la sustancia 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 2 a/b/c: Las SAR (Relaciones estructura-actividad) 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 validadas y aceptadas. El análisis SAR 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 $\geq 11,5$ pueden indicar efectos locales fuertes, especialmente en combinación con la evaluación de la 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 DL_{50} 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 1.3.2 en el 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 3.2.2).*

Paso 8: *Evaluación gradual de la irritación ocular in vivo. Cuando un ensayo con concentración límite del producto sobre un conejo pone de manifiesto lesiones oculares graves no será necesario efectuar 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^a

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

- a) 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
- b) al menos en dos de tres animales, una respuesta positiva:
 - i) de opacidad de la córnea ≥ 3 y/o
 - ii) iritis $> 1,5$

con datos calculados como media de los resultados obtenidos 24, 48 y 72 horas después de la instilación de la sustancia de ensayo.

^a El uso de los datos en seres humanos se examina en el capítulo 1.1, párrafo 1.1.2.5 c) (“Propósito, alcance y aplicación del SGA”) y en el capítulo 1.3, párrafo 1.3.2.4.7 (“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:

- a) al menos en dos de tres animales, una respuesta positiva de:
 - i) opacidad de la córnea ≥ 1 ; y/o
 - ii) irritación del iris (iritis) ≥ 1 ; y/o
 - iii) enrojecimiento de la conjuntiva ≥ 2 ; y/o
 - iv) edema de la conjuntiva (quemosis) ≥ 2

con datos calculados como medio de los resultados obtenidos 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

Se pueden agrupar en una categoría aparte (**Categoría 2B**) las **sustancias moderadamente irritantes** para los ojos cuando los efectos indicados anteriormente sean totalmente reversibles durante el período de observación de 7 días.

Para aquellas sustancias 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 mismos criterios que se aplican a las sustancias teniendo en cuenta las estrategias de ensayo y de evaluación de datos.

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 $\text{pH} \leq 2$ o $\geq 11,5$. Si la reserva alcalina/ácida es tal que sugiere que la sustancia o mezcla puede no provocar lesiones oculares graves 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.

3.3.3.2 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 sobre la mezcla como tal para determinar su potencial para provocar corrosión cutánea o lesiones oculares graves o irritación ocular, pero se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como 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.

3.3.3.2.2 Dilución

Si una mezcla sometida a ensayo se diluye con un diluyente clasificado en una categoría de lesiones oculares graves o irritación ocular igual o inferior a la del componente original menos corrosivo/irritante, y del que no se espera que influya sobre la corrosión/irritación del resto de los componentes, la nueva mezcla diluida se considerará a efectos de clasificación como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo. Como alternativa también se puede aplicar 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 sometido a ensayo de una mezcla se considerará equivalente al de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que se han producido cambios que pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad del lote no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra 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 sometida a ensayo se clasifica en la categoría más alta de lesiones oculares graves y se aumenta la concentración de los componentes de la misma, la mezcla más concentrada no sometida a ensayo se clasificará en la misma categoría sin que sea necesario realizar ensayos adicionales. Si una mezcla sometida a ensayo se clasifica en la sub-categoría más alta de irritación cutánea/ocular y se aumenta la concentración de componentes de la misma y no contiene componentes que provoquen lesiones oculares graves, la mezcla más concentrada no sometida a ensayo se clasificará en la categoría más alta de irritación sin que sea necesario realizar ensayos adicionales.

3.3.3.2.5 *Interpolación dentro de una misma categoría de toxicidad*

En el caso de tres mezclas (A, B y C) con componentes idénticos, en que las mezclas A y B hayan sido sometidas a ensayo y clasificadas en la misma categoría de toxicidad por irritación/lesiones oculares graves, y la mezcla C no sometida a ensayo tenga los mismos componentes toxicológicamente activos que las mezclas A y B pero concentraciones de esos componentes intermedias entre las de las mezclas A y B, se considerará que la mezcla C pertenece a 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, ambos figuren en la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B.

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

3.3.3.2.7 *Aerosoles*

Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro que la mezcla no aerosolizada sometida a ensayo, 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. La mezcla se clasificará como causante de lesiones oculares graves o irritación

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

ocular cuando la suma de las concentraciones de esos componentes supere el valor de corte/límite de concentración.

3.3.3.3 La tabla 3.3.3 ofrece los valores de corte/límites de concentración que se usarán para determinar si la mezcla se considera como irritante o causante de lesiones oculares graves.

3.3.3.4 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 3.3.3.3.1 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 3.3.3.1), ya 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 con componentes corrosivos o irritantes que no pueda clasificarse con el procedimiento de adición aplicado en la tabla 3.3.3 debido a sus características químicas, debería clasificarse en la Categoría 1 si contiene $\geq 1\%$ de un componente corrosivo y en la Categoría 2 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.

3.3.3.5 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 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 3.3.3 y en la figura 3.3.1 y que se explica en detalle en el presente capítulo.

3.3.3.6 Si hay datos que indican que uno o varios componentes pueden ser corrosivos o irritantes en una concentración $< 1\%$ (para los corrosivos) o $< 3\%$ (para los irritantes), 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 en:	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		$\geq 10\%$
$(10 \times \text{Categoría 1 ocular}) + \text{Categoría 2/2A ocular}$		$\geq 10\%$
Categoría 1 cutánea + Categoría 1 ocular	$\geq 3\%$	$\geq 1\%$ pero $< 3\%$
$10 \times (\text{Categoría 1 cutánea} + \text{Categoría 1 ocular}) + \text{Categoría 2A/2B ocular}$		$\geq 10\%$

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 de precaución que pueden ser utilizados con la aprobación de la autoridad competente.

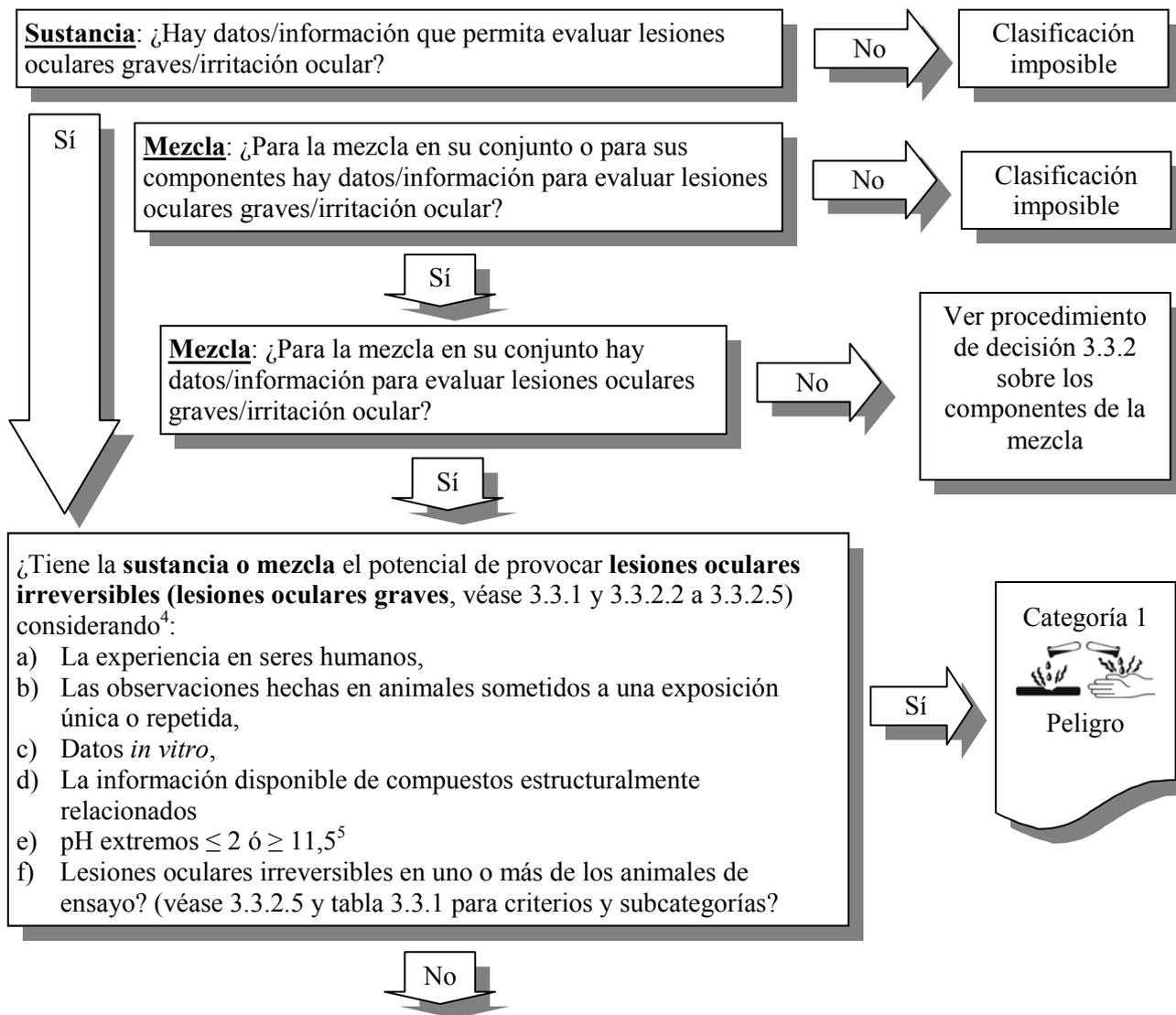
Tabla 3.3.5: Elementos que deben figurar en la etiqueta para lesiones oculares graves/irritación ocular

	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

Los procedimientos de decisión siguientes no forman parte del sistema de clasificación armonizado, pero figuran 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 estos procedimientos de decisión.

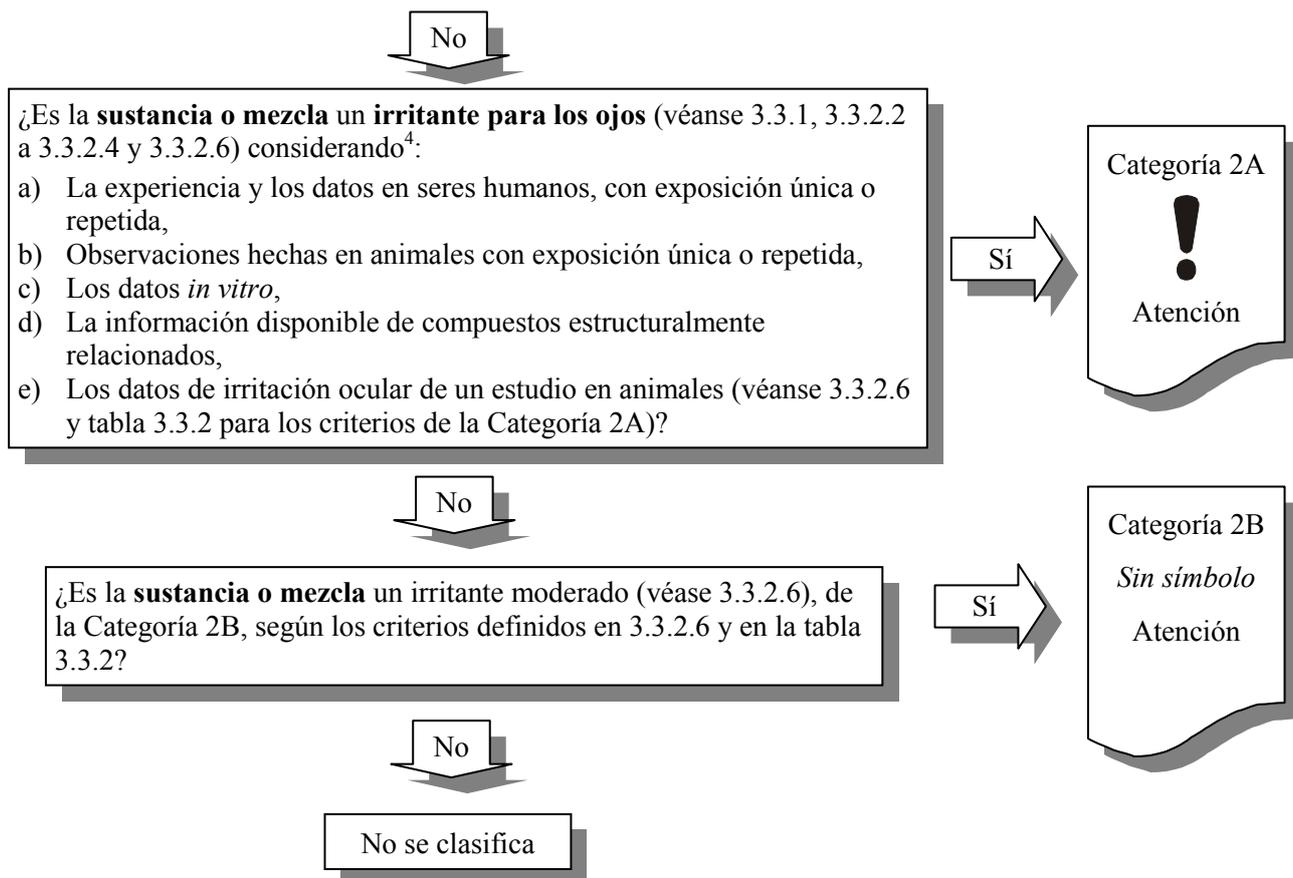
3.3.5.1 Procedimiento de decisión 3.3.1 para lesiones oculares graves/irritación ocular



(Continúa en la página siguiente)

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

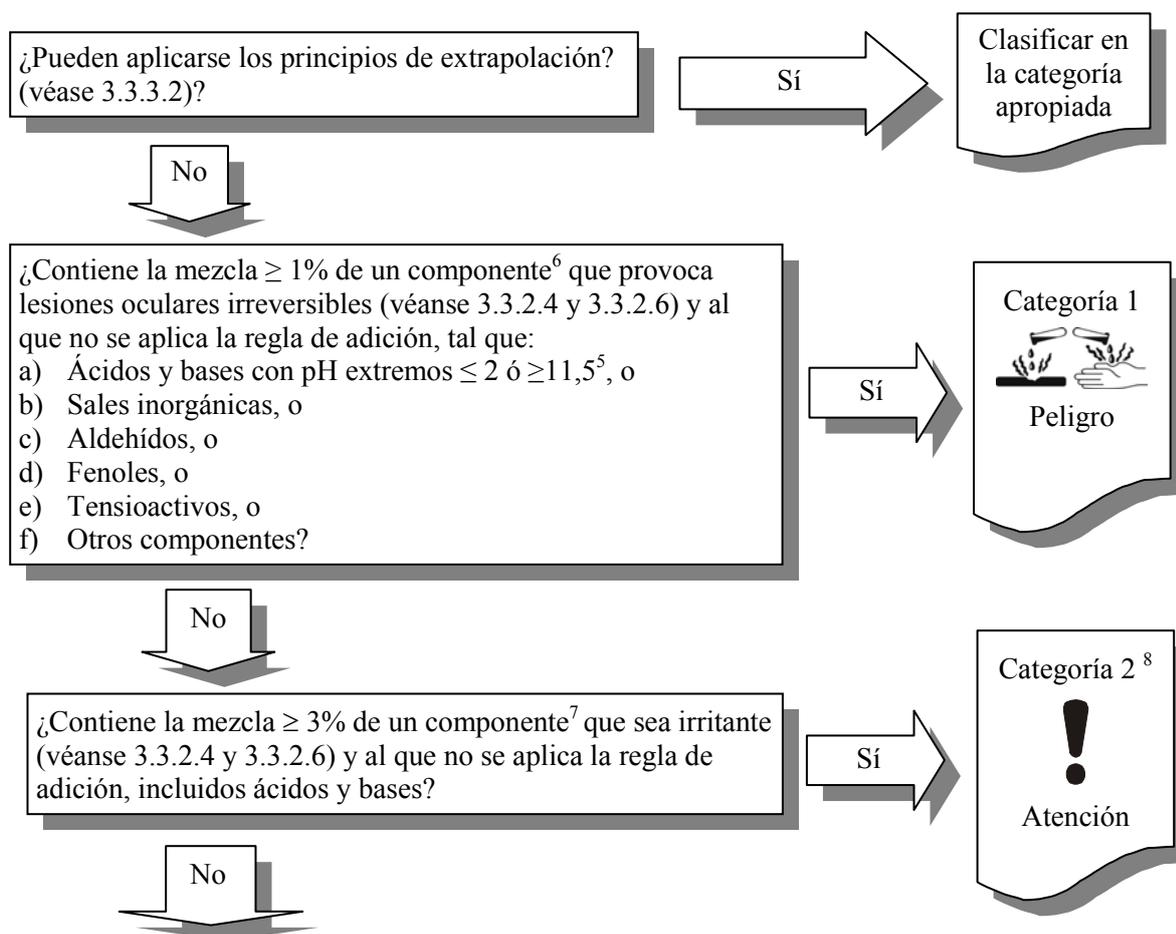
⁵ Se tendrá también presente la capacidad de reserva ácida/alcalina, cuando proceda.



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

3.3.5.2 Procedimiento de decisión 3.3.2 para lesiones oculares graves/irritación ocular

Clasificación de mezclas sobre la base de información/datos de sus componentes



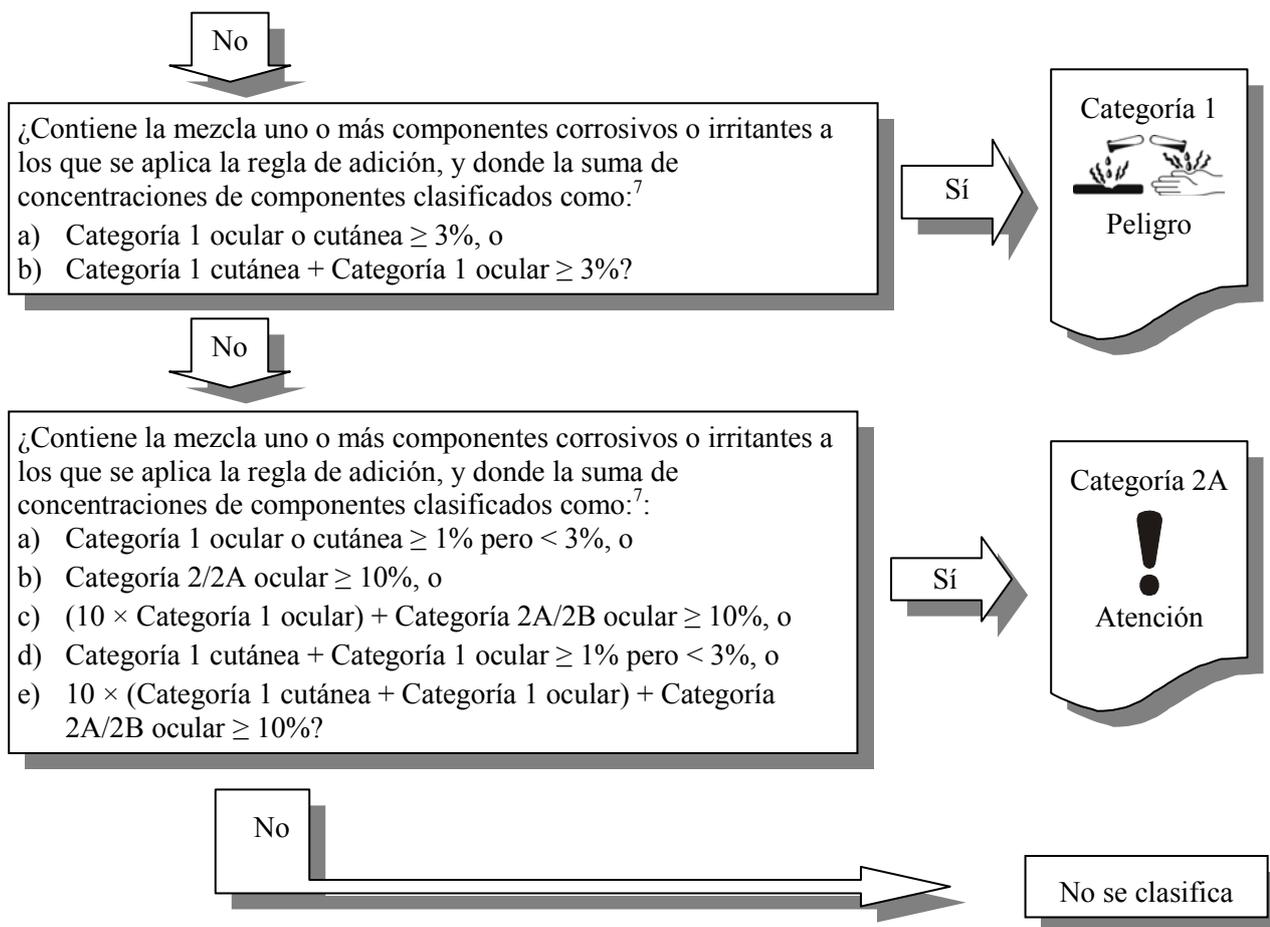
(Continúa en la página siguiente)

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

⁶ O cuando sea relevante $< 1\%$, véase 3.3.3.3.1.

⁷ Para los límites de concentración específicos, véase 3.3.3.3.4. Véase también 1.3.3.2 en el 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.



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

CAPÍTULO 3.4

SENSIBILIZACIÓN RESPIRATORIA O CUTÁNEA

3.4.1 Definiciones y consideraciones generales

3.4.1.1 Un *sensibilizante respiratorio* es una sustancia cuya inhalación da lugar a hipersensibilidad en las vías respiratorias¹.

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

3.4.1.2 A los efectos del presente capítulo, la sensibilización tiene dos fases. La primera es la inducción de una memoria inmunológica especializada en una persona cuando ésta se halla expuesta a un alérgeno. La segunda fase es la activación, es decir, la producción de una reacción alérgica por medio de una célula o un anticuerpo a raíz de la exposición de una persona sensibilizada a un alérgeno.

3.4.1.3 El proceso de inducción seguido por una fase de activación se desarrolla de la misma manera en la sensibilización respiratoria y en la sensibilización cutánea. En el caso de esta última, la fase de inducción es necesaria para que el sistema inmunitario aprenda a reaccionar; a continuación pueden aparecer síntomas clínicos cuando la exposición subsecuente es suficiente para activar una reacción cutánea visible (fase de activación). Por consiguiente, suelen realizarse pruebas de predicción después de un proceso en que hay una fase de inducción, y la reacción a esta última se mide por una fase de activación normalizada que, en general, recurre a una prueba epicutánea. La prueba local sobre los ganglios linfáticos es la excepción, en el sentido de que mide directamente la inducción. La sensibilización cutánea en el ser humano generalmente queda revelada por un test epicutáneo diagnóstico.

3.4.1.4 En general, tanto en el caso de la sensibilización cutánea como en el de la sensibilización respiratoria, se requieren niveles inferiores a los que son necesarios para la inducción. Las disposiciones destinadas a alertar a las personas sensibilizadas respecto de la presencia de un sensibilizante determinado en una mezcla se hallan en 3.4.4.2.

3.4.1.5 La clase de peligro “sensibilización respiratoria o cutánea” se divide en:

- a) Sensibilización respiratoria; y
- b) Sensibilización cutánea.

3.4.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.4.2.1 *Sensibilizantes respiratorios*

3.4.2.1.1 *Categorías de peligro*

3.4.2.1.1.1 Los sensibilizantes respiratorios se clasificarán en la Categoría 1 cuando la autoridad competente no exija su clasificación en una subcategoría o cuando los datos no sean suficientes para esa clasificación.

3.4.2.1.1.2 Cuando los datos sean suficientes y cuando lo exija una autoridad competente, una evaluación más precisa con arreglo a lo dispuesto en 3.4.2.1.1.3 permitirá asignar los sensibilizantes respiratorios a la subcategoría 1A, sensibilizantes fuertes, o a la subcategoría 1B, en el caso de otros sensibilizantes respiratorios.

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

3.4.2.1.1.3 Los efectos observados ya sea en seres humanos o en animales justificarán normalmente la clasificación de los sensibilizantes respiratorios sobre la base del valor probatorio de los datos disponibles. Las sustancias pueden asignarse a una de las dos subcategorías, 1A o 1B, aplicando este enfoque conjuntamente con los criterios consignados en la tabla 3.4.1 y basándose en pruebas fiables y de buena calidad procedentes de la experiencia en seres humanos o en estudios epidemiológicos y/u observaciones recabadas de estudios adecuados en animales de experimentación.

Tabla 3.4.1: Categoría y subcategorías de peligro para los sensibilizantes respiratorios

CATEGORÍA 1:	Sensibilizante respiratorio
	Una sustancia se clasificará como sensibilizante respiratorio: a) Si hay pruebas en seres humanos de que puede provocar hipersensibilidad respiratoria específica y/o b) Si un ensayo adecuado en animales arroja resultados positivos ² .
Sub-categoría 1A:	Sustancias asociadas con una frecuencia elevada de casos de sensibilización en seres humanos; o que, a juzgar por los resultados de ensayos en animales o de otra índole, tienen probabilidades de producir una alta tasa de sensibilización en seres humanos ² . También puede tomarse en consideración la gravedad de la reacción.
Sub-categoría 1B:	Sustancias asociadas con una frecuencia de baja a moderada de casos de sensibilización en seres humanos; o que, a juzgar por los resultados de ensayos en animales o de otra índole, tienen probabilidades de producir una tasa de sensibilización de baja a moderada en seres humanos ² . También puede tomarse en consideración la gravedad de la reacción.

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 provocar 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:

- a) El tamaño de la población expuesta;
- b) La duración de la exposición.

3.4.2.1.2.3 Estos datos podrían consistir en:

- a) 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:
 - i) un ensayo inmunológico *in vivo* (por ejemplo, un ensayo de inyección dérmica);
 - ii) un ensayo inmunológico *in vitro* (por ejemplo, un análisis serológico);
 - iii) estudios que puedan indicar otras reacciones de hipersensibilidad específica cuando no se han probado los mecanismos de acción inmunológica, por

² Actualmente no se dispone de modelos reconocidos y validados para el ensayo de la hipersensibilidad respiratoria en animales. En determinadas circunstancias, los datos obtenidos a partir de estudios en animales pueden proporcionar información útil para una evaluación basada en el valor probatorio de los datos disponibles.

ejemplo una irritación ligera recurrente o reacciones inducidas por medicamentos;

iv) una estructura química relacionada con sustancias de las que se sabe que provocan hipersensibilidad respiratoria;

b) 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 ya se habrán 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 para provocar sensibilización por inhalación en seres humanos³ figuran:

a) mediciones de la inmunoglobulina E (IgE) y otros parámetros inmunológicos específicos, por ejemplo en el ratón;

b) reacciones pulmonares específicas en cobayas.

3.4.2.2 *Sensibilizantes cutáneos*

3.4.2.2.1 *Categorías de peligro*

3.4.2.2.1.1 Los sensibilizantes cutáneos se clasificarán en la Categoría 1 cuando la autoridad competente no exija su clasificación en una subcategoría o cuando los datos no sean suficientes para esa clasificación.

3.4.2.2.1.2 Cuando los datos sean suficientes y cuando lo exija una autoridad competente, una evaluación más precisa con arreglo a lo dispuesto en 3.4.2.2.1.3 permitirá asignar los sensibilizantes cutáneos a la subcategoría 1A, sensibilizantes fuertes, o a la subcategoría 1B, en el caso de otros sensibilizantes cutáneos.

3.4.2.2.1.3 Los efectos observados ya sea en seres humanos o en animales justificarán normalmente la clasificación de los sensibilizantes cutáneos sobre la base del valor probatorio de los datos disponibles como se describe en 3.4.2.2.2. Las sustancias pueden asignarse a una de las dos subcategorías, 1A o 1B, aplicando este enfoque conjuntamente con los criterios consignados en la tabla 3.4.2 y basándose en pruebas fiables y de buena calidad procedentes de la experiencia en seres humanos o en estudios epidemiológicos y/u observaciones recabadas de estudios adecuados en animales de experimentación, de conformidad con los

² Actualmente no se dispone de modelos reconocidos y validados para el ensayo de la hipersensibilidad respiratoria en animales. En determinadas circunstancias, los datos obtenidos a partir de estudios en animales pueden proporcionar información útil para una evaluación basada en el valor probatorio de los datos disponibles.

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.

valores de orientación proporcionados en 3.4.2.2.2.1 y 3.4.2.2.3.2 para la subcategoría 1A y en 3.4.2.2.2.2 y 3.4.2.2.3.3 para la subcategoría 1B.

Tabla 3.4.2: Categoría y subcategorías de peligros para los sensibilizantes cutáneos

CATEGORÍA 1	Sensibilizante cutáneo
	Una sustancia se clasificará como sensibilizante cutáneo: a) Si hay pruebas en seres humanos de que puede dar lugar a sensibilización por contacto cutáneo en un número elevado de personas, o b) Si un ensayo adecuado en animales arroja resultados positivos.
Sub-categoría 1A	Las sustancias asociadas con una frecuencia elevada de casos de sensibilización en seres humanos y/o una alta potencia en animales pueden considerarse como sustancias capaces de producir una sensibilización importante en seres humanos. También puede tomarse en consideración la gravedad de la reacción.
Sub-categoría 1B	Las sustancias asociadas con una frecuencia de baja a moderada de casos de sensibilización en seres humanos y/o una potencia de baja a moderada en animales pueden considerarse como sustancias capaces de producir sensibilización en seres humanos. También puede tomarse en consideración la gravedad de la reacción.

3.4.2.2.2 *Datos obtenidos en seres humanos*

3.4.2.2.2.1 Los datos obtenidos en seres humanos para la categoría 1A pueden consistir en:

- a) Respuestas positivas a concentraciones $\leq 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (HRIPT, ensayos de maximización en seres humanos - umbral de inducción);
- b) Datos diagnósticos de ensayos con parches, cuando exista una incidencia relativamente alta y sustancial de reacciones en una población definida en relación con una exposición relativamente baja;
- c) Otros datos epidemiológicos cuando exista una incidencia relativamente alta y sustancial de dermatitis de contacto alérgica en relación con una exposición relativamente baja.

3.4.2.2.2.2 Los datos obtenidos en seres humanos para la categoría 1B pueden consistir en:

- a) Respuestas positivas a concentraciones $> 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (HRIPT, ensayos de maximización en seres humanos - umbral de inducción);
- b) Datos diagnósticos de ensayos con parches cuando exista una incidencia relativamente baja pero sustancial de reacciones en una población definida en relación con una exposición relativamente alta;
- c) Otros datos epidemiológicos cuando exista una incidencia relativamente baja pero sustancial de dermatitis de contacto alérgica en relación con una exposición relativamente alta.

3.4.2.2.3 *Estudios con animales*

3.4.2.2.3.1 Para la Categoría 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 en cobayas se requerirá una respuesta de al menos el 15%. Para la Categoría 1, un índice de estimulación de tres o más se considera una respuesta positiva en un ensayo local en nódulos linfáticos. Los métodos de ensayo de sensibilización cutánea se describen en las Directrices 406 (Ensayo de maximización en cobaya y ensayo de Buehler también en cobaya) y 429 (ensayo local en nódulos linfáticos) de la OCDE. 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.

3.4.2.2.3.2 Los resultados de ensayos en animales para la subcategoría 1A pueden incluir datos con los valores indicados en la tabla 3.4.3:

Tabla 3.4.3: Resultados de ensayos en animales para la subcategoría 1A

Ensayo	Criterios
Ensayo local en nódulos linfáticos	Valor de la CE3 \leq 2%
Ensayo de maximización con cobayas	\geq 30% responde a una dosis de inducción intradérmica \leq 0,1% o \geq 60% responde a una dosis de inducción intradérmica $>$ 0,1% e \leq 1%
Ensayo de Buehler	\geq 15% responde a una dosis de inducción tópica \leq 0,2% o \geq 60% responde a una dosis de inducción tópica $>$ 0,2% e \leq 20%

3.4.2.2.3.3 Los resultados de ensayos en animales para la subcategoría 1B pueden incluir datos con los valores que se indican en la tabla 3.4.4:

Tabla 3.4.4: Resultados de ensayos en animales para la subcategoría 1B

Ensayo	Criterios
Ensayo local en nódulos linfáticos	Valor de la CE3 $>$ 2%
Ensayo de maximización con cobayas	\geq 30% a $<$ 60% responde a una dosis de inducción intradérmica $>$ 0,1% e \leq 1% o \geq 30% responde a una dosis de inducción intradérmica $>$ 1%
Ensayo de Buehler	\geq 15% a $<$ 60% responde a una dosis de inducción tópica $>$ 0,2% e \leq 20% o \geq 15% responde a una dosis de inducción tópica $>$ 20%

3.4.2.2.4 Consideraciones específicas

3.4.2.2.4.1 La clasificación de una sustancia debe hacerse sobre el análisis de la totalidad o parte de la información siguiente, aplicando un enfoque basado en el valor probatorio de los datos disponibles:

- 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 1.3.2.4.7 en el capítulo 1.3);
- Episodios bien documentados de dermatitis alérgica por contacto, normalmente observados en más de una clínica dermatológica;
- También podrá tenerse en cuenta la gravedad de la reacción.

3.4.2.2.4.2 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 cutánea 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. Tanto en el caso de datos humanos como en el de datos de animales, deberá tenerse en cuenta el efecto del vector.

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

- a) Episodios aislados de dermatitis alérgica de contacto;
- b) Estudios epidemiológicos de alcance limitado, por ejemplo cuando no cabe confiar razonablemente en que se hayan descartado totalmente casualidades, sesgos o factores de confusión;
- c) Datos de ensayos en animales, efectuados con arreglo a las pautas existentes, que no cumplen los criterios sobre resultados positivos descritos en 3.4.2.2.3, pero que son lo bastante cercanos al límite para que se consideren significativos;
- d) Datos positivos de métodos no normalizados;
- e) Resultados positivos de productos análogos de estructura muy parecida.

3.4.2.2.4.4 *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 cutáneos, 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.

3.4.3 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. (Respecto del etiquetado especial requerido por algunas autoridades competentes, véanse la nota de la tabla 3.4.5 del presente capítulo y el párrafo 3.4.4.2).

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 sobre la mezcla como tal para determinar sus propiedades sensibilizantes, pero se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como 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 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 sometida a ensayo se diluye con un diluyente no sensibilizante y del que no se espera que influya sobre la sensibilización de otros componentes, la nueva mezcla diluida se considerará a efectos de clasificación como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo.

3.4.3.2.3 Variación entre lotes

Las propiedades sensibilizantes de un lote sometido a ensayo de una mezcla se considerarán esencialmente equivalentes a la de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que se han producido cambios que pueden provocar modificaciones en el potencial de sensibilización del lote no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra será necesaria una nueva clasificación.

3.4.3.2.4 Concentración de las mezclas de la categoría/subcategoría de sensibilización más alta

Si una mezcla sometida a ensayo se clasifica en la Categoría 1 o en la sub-categoría 1A, y se aumenta la concentración de los componentes de esa mezcla sometida a ensayo clasificados en la Categoría 1 y la sub-categoría 1A, la mezcla no sometida a ensayo resultante se clasificará en la Categoría 1 o en la Subcategoría 1A sin que sea necesario realizar ensayos adicionales.

3.4.3.2.5 Interpolación dentro de una categoría/subcategoría

En el caso de tres mezclas (A, B y C) con componentes idénticos, en que las mezclas A y B hayan sido sometidas a ensayo y clasificadas en la misma categoría/subcategoría, y la mezcla C, no sometida a ensayo, tenga los mismos componentes toxicológicamente activos que las mezclas A y B pero concentraciones de esos componentes intermedias entre las de las mezclas A y B, se considerará que la mezcla C pertenece a la misma categoría/subcategoría que A y B.

3.4.3.2.6 Mezclas esencialmente similares

Cuando se tenga lo siguiente:

- a) Dos mezclas:
 - i) A + B;
 - ii) C + B;
- b) La concentración del componente B sea 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) o ii) está ya clasificada gracias a los ensayos, entonces la otra mezcla podrá asignarse a la misma categoría de peligro.

3.4.3.2.7 *Aerosoles*

Una mezcla en forma de aerosol podrá clasificarse en la misma categoría de peligro que la mezcla no aerosolizada sometida a ensayo, 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 3.4.5 para los sólidos/líquidos y el gas respectivamente.

Tabla 3.4.5: Valores de corte/límites de concentración de componentes de una mezcla, clasificados como sensibilizantes respiratorios o cutáneos 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 respiratorio Categoría 1		Sensibilizante cutáneo Categoría 1
	Sólido/líquido	Gas	Todos los estados físicos
Sensibilizante respiratorio Categoría 1	$\geq 0,1\%$ (véase la nota)	$\geq 0,1\%$ (véase la nota)	--
	$\geq 1,0\%$	$\geq 0,2\%$	
Sensibilizante respiratorio Subcategoría 1A	$\geq 0,1\%$	$\geq 0,1\%$	
Sensibilizante respiratorio Subcategoría 1B	$\geq 1,0\%$	$\geq 0,2\%$	
Sensibilizante cutáneo Categoría 1	--	--	$\geq 0,1\%$ (véase la nota)
	--	--	$\geq 1,0\%$
Sensibilizante cutáneo Sub-categoría 1A	--	--	$\geq 0,1\%$
Sensibilizante cutáneo Sub-categoría 1B	--	--	$\geq 1,0\%$

NOTA: Algunas autoridades competentes pueden exigir una FDS y/o un etiquetado complementario únicamente, tal y como se describe en 3.4.4.2, en el caso de mezclas que contienen un componente sensibilizante en concentraciones comprendidas entre el 0,1 y el 1,0% (o entre el 0,1 y el 0,2% para un sensibilizante respiratorio gaseoso). Si bien los valores de corte actuales reflejan los sistemas existentes, todos ellos reconocen que en casos especiales puede requerirse información por debajo de esos niveles.

3.4.4 **Comunicación de peligro**

3.4.4.1 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 de precaución que pueden ser utilizados con la aprobación de la autoridad competente. La tabla 3.4.6 presenta elementos de etiquetado específicos para sustancias y mezclas clasificados como sensibilizantes respiratorios y cutáneos según los criterios de este capítulo.

Tabla 3.4.6: Elementos que deben figurar en las etiquetas para sensibilizantes respiratorios y cutáneos

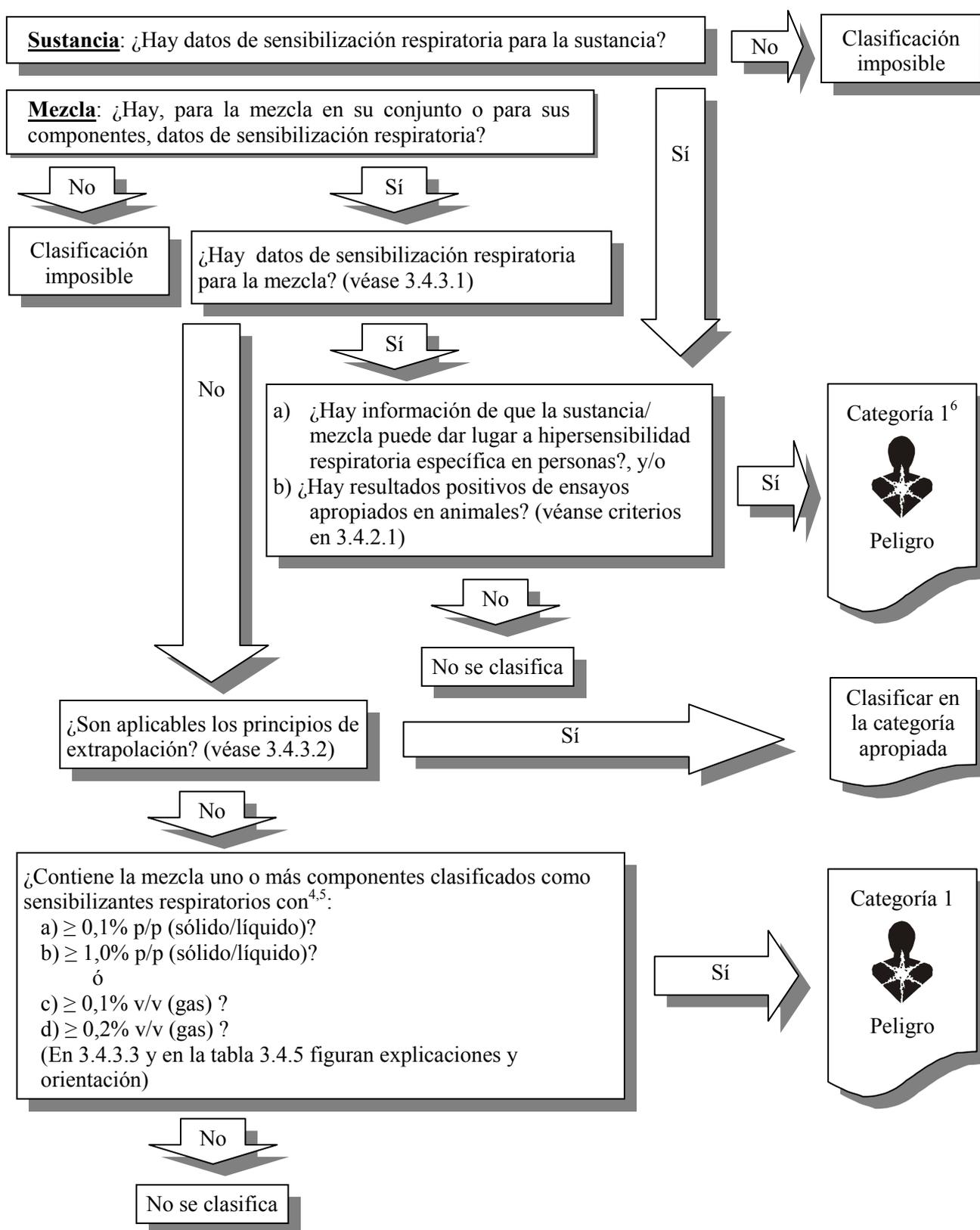
	Sensibilización respiratoria Categoría 1 y sub-categorías 1A y 1B	Sensibilización cutánea Categoría 1 y sub-categorías 1A y 1B
Símbolo	Peligro para la salud	Signo de exclamación
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias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

3.4.4.2 Algunas sustancias químicas clasificadas como sensibilizantes pueden activar una reacción cuando están en una mezcla en cantidades inferiores a los valores de corte indicados en la tabla 3.4.5, en personas que ya están sensibilizadas a las sustancias químicas. Para proteger a esas personas, algunas autoridades pueden exigir que el nombre de los componentes se indique como elemento adicional de una etiqueta, tanto si la mezcla en conjunto está clasificada como sensibilizante como si no.

3.4.5 Procedimiento de decisión

Los procedimientos de decisión siguientes no forman parte del sistema de clasificación armonizado, pero figuran 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 estos procedimientos de decisión.

3.4.5.1 Procedimiento de decisión 3.4.1 sobre sensibilización respiratoria

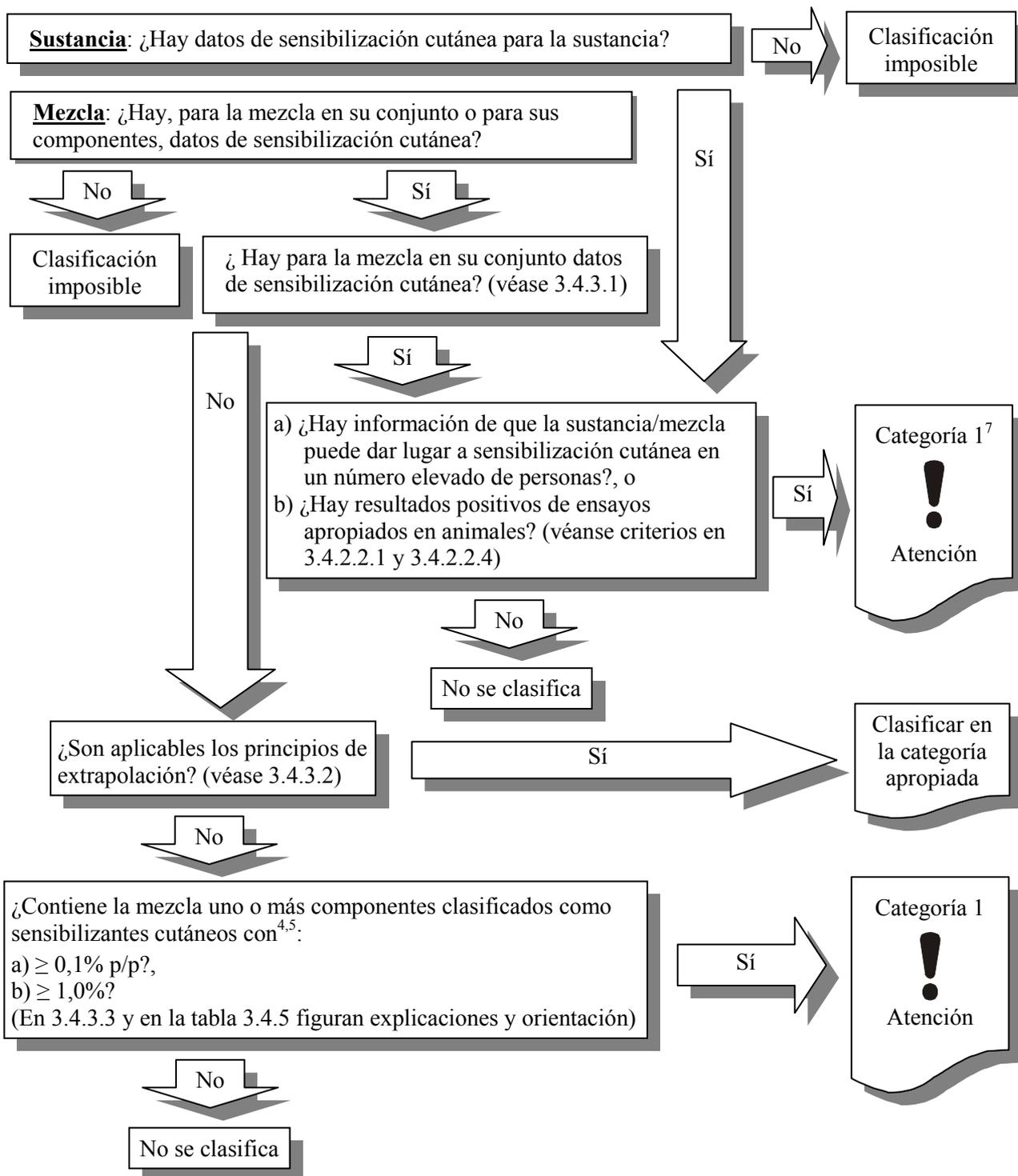


⁴ Para límites de concentración específicos, véase 1.3.3.2 “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el capítulo 1.3.

⁵ Véase 3.4.4.2.

⁶ En 3.4.2.1.1 se dan detalles sobre la utilización de las subcategorías de la Categoría 1.

3.4.5.2 *Procedimiento de decisión 3.4.2 sobre sensibilización cutánea*



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

⁵ Véase 3.4.4.2.

⁷ En 3.4.2.2.1 se dan detalles sobre la utilización de las subcategorías de la Categoría 1.

CAPÍTULO 3.5

MUTAGENICIDAD EN CÉLULAS GERMINALES

3.5.1 Definiciones y consideraciones generales

3.5.1.1 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*.

3.5.1.2 En el presente capítulo, 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 en la estructura del material genético de una célula.

3.5.1.3 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.

3.5.1.4 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 aquéllos 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 las sustancias.

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 en células germinales

<p><u>CATEGORÍA 1:</u> Sustancias de las que se sabe que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales de seres humanos o que se consideran como si las indujeran</p> <p>Categoría 1A: Sustancias de las que se sabe que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales de seres humanos</p> <p>Datos positivos procedentes de estudios epidemiológicos en humanos</p> <p>Categoría 1B: Sustancias que se consideran como si indujeran mutaciones hereditarias en las células germinales de los seres humanos</p> <p>a) Resultado(s) positivo(s) de ensayos <i>in vivo</i> de mutaciones hereditarias en células germinales de mamíferos; o</p> <p>b) Resultado(s) positivo(s) de ensayos <i>in vivo</i> 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 <i>in vivo</i> 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</p> <p>c) 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.</p> <p><u>CATEGORÍA 2:</u> Sustancias que son motivo de preocupación por la posibilidad de que puedan inducir mutaciones hereditarias en las células germinales de los seres humanos</p> <p>Resultados positivos de experimentos llevados a cabo con mamíferos y/o en algunos casos de experimentos <i>in vitro</i>, obtenidos a partir de:</p> <p>a) Ensayos <i>in vivo</i> de mutaciones en células somáticas de mamíferos; o</p> <p>b) Otros ensayos <i>in vivo</i> para efectos genotóxicos en células somáticas de mamíferos siempre que estén corroborados por resultados positivos de ensayos de mutagenicidad <i>in vitro</i>.</p> <p><i>NOTA: Las sustancias que resultan positivas en los ensayos <i>in vitro</i> de mutagenicidad en mamíferos, y que también muestran una analogía en cuanto a la relación estructura-actividad con mutágenos conocidos de células germinales deberían clasificarse como mutágenos de la Categoría 2.</i></p>
--

3.5.2.7 Ejemplos de ensayos de mutagenicidad/genotoxicidad en células germinales son:

a) Ensayos de mutagenicidad:

Ensayo de aberraciones cromosómicas en espermatogonios 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 de la sustancia 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 se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como sobre mezclas similares sometidas a ensayo 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 sometida a ensayo 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 diluida se considerará, a efectos de clasificación, como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo.

3.5.3.2.3 *Variación entre lotes*

El potencial mutagénico de células germinales de un lote sometido a ensayo de una mezcla se considerará equivalente al de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que se han producido cambios significativos en la composición que puedan modificar el potencial mutagénico sobre las células germinales del lote no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra, 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, ambos pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten al potencial mutagénico de B sobre las células germinales.

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

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
	Categoría 1A	Categoría 1B	
Mutagénico de la Categoría 1A	≥ 0,1%	--	--
Mutagénico de la Categoría 1B	--	≥ 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 de precaución 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

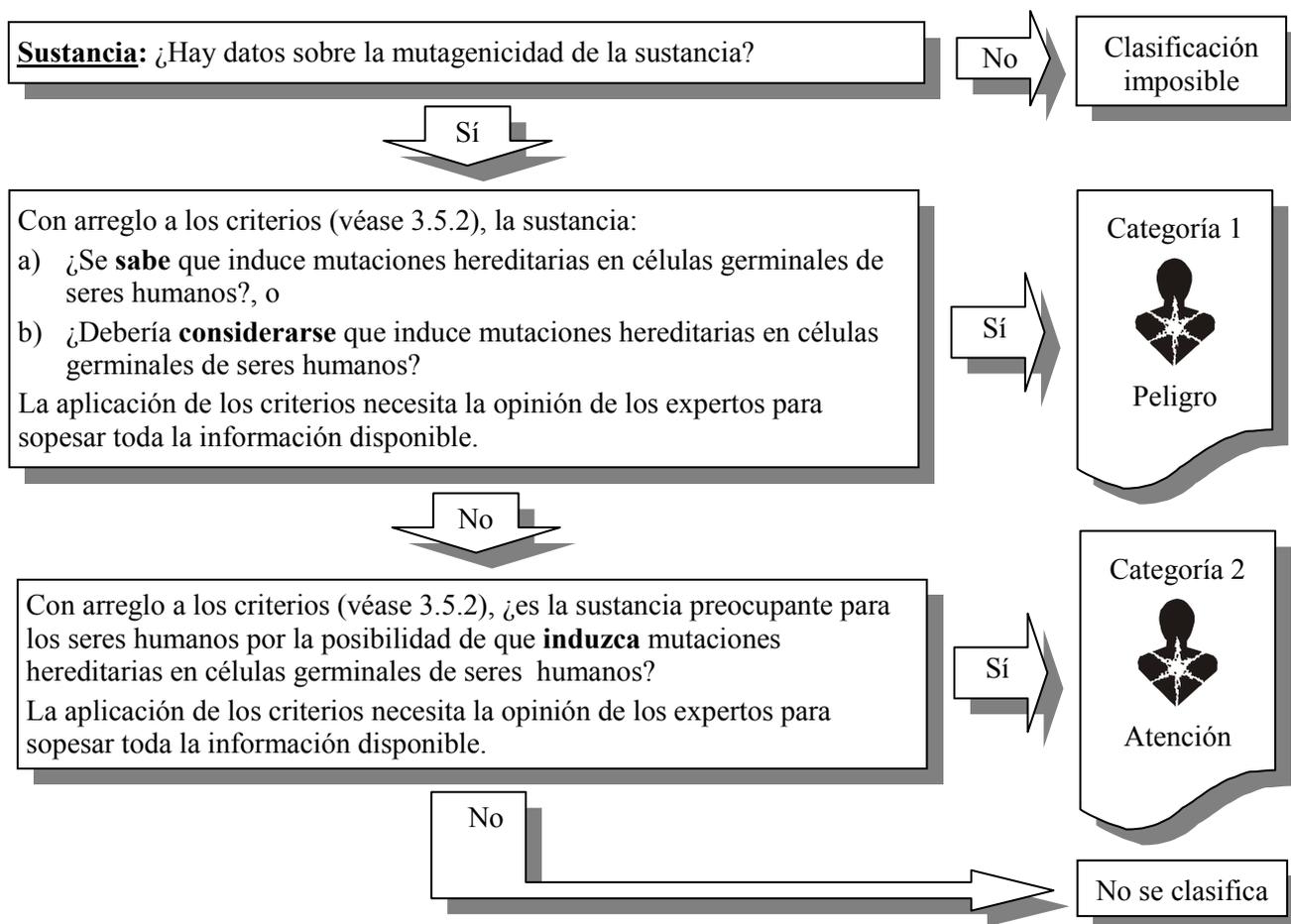
	Categoría 1 (1A , 1B)	Categoría 2
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Puede provocar defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Susceptible de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

Los procedimientos de decisión siguientes no forman parte del sistema de clasificación armonizado, pero figuran 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 estos procedimientos de decisión.

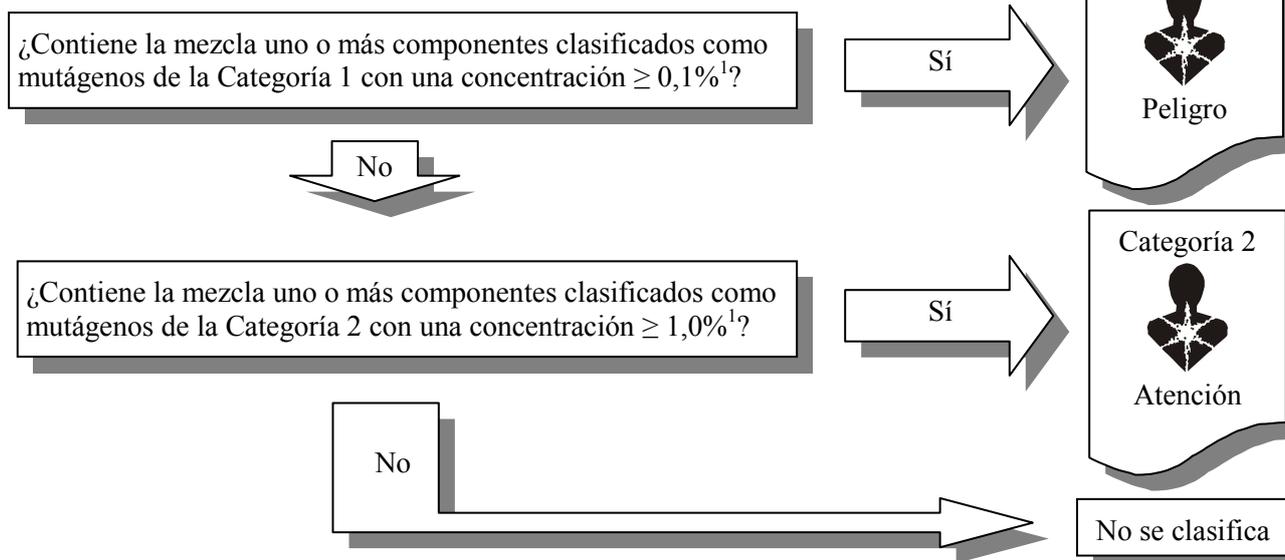
3.5.5.1.1 Procedimiento de decisión 3.5.1 para sustancias



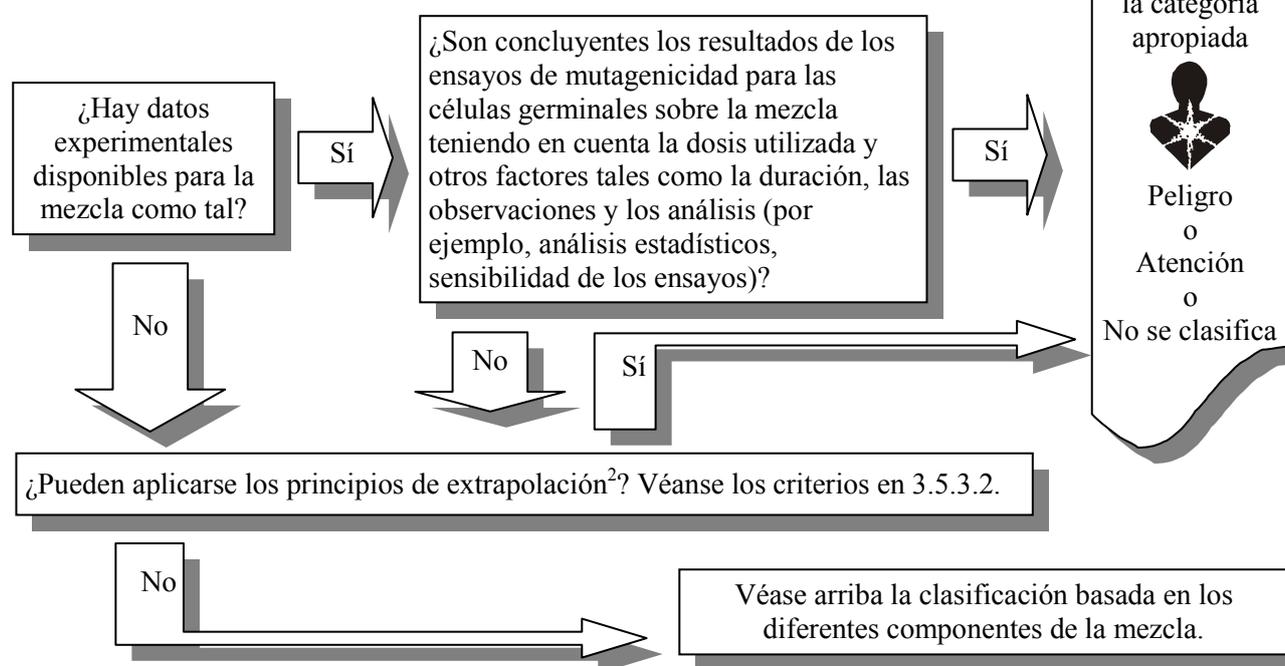
3.5.5.1.2 Procedimiento de decisión 3.5.2 para mezclas

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 1.3.3.2 “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el capítulo 1.3 y 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 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 o mezclas que inducen cáncer o aumentan su incidencia. Las sustancias y mezclas 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 o mezcla 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: Carcinógenos o supuestos carcinógenos para el hombre</u></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: Sustancias sospechosas de ser carcinógenas para el hombre</u></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 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 peligro de carcinogenicidad 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 plantea el peligro 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:

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

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

- e) Que las respuestas aparezcan en un solo sexo o en los dos;
- f) Que las respuestas afecten a una sola especie o a varias;
- g) Que la sustancia presente o no una estructura análoga a la de una o varias sustancia(s) considerada(s) como carcinógena(s);
- h) Las vías de exposición;
- i) La comparación de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción entre los animales de experimentación y el hombre;

- j) La posibilidad de que una toxicidad excesiva de las dosis utilizadas en los ensayos pueda conducir a una interpretación errónea de los resultados;
- k) El modo de acción y su relevancia para el hombre (mutagenicidad, citotoxicidad con estimulación de la proliferación, mitogénesis, inmunosupresión).

Las indicaciones sobre cómo han de tomarse en consideración ciertos factores importantes en la clasificación de la carcinogenicidad figuran en 3.6.5.3.

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 no se hayan realizado ensayos sobre la mezcla como tal para determinar su carcinogenicidad pero se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como sobre mezclas similares sometidas a ensayo 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 sometida a ensayo se diluye con un diluyente del que no se espera que afecte a la carcinogenicidad de otros componentes, entonces la nueva mezcla diluida se considerará, a efectos de clasificación, como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo.

3.6.3.2.3 Variación entre lotes

El potencial carcinogénico de un lote de producción sometido a ensayo de una mezcla puede considerarse equivalente al de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que se han producido cambios en la composición que puedan modificar el potencial carcinogénico del lote no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra, 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, ambos pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la carcinogenicidad de B.

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

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 mezcla^a

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

^a 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.

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 de precaución 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.

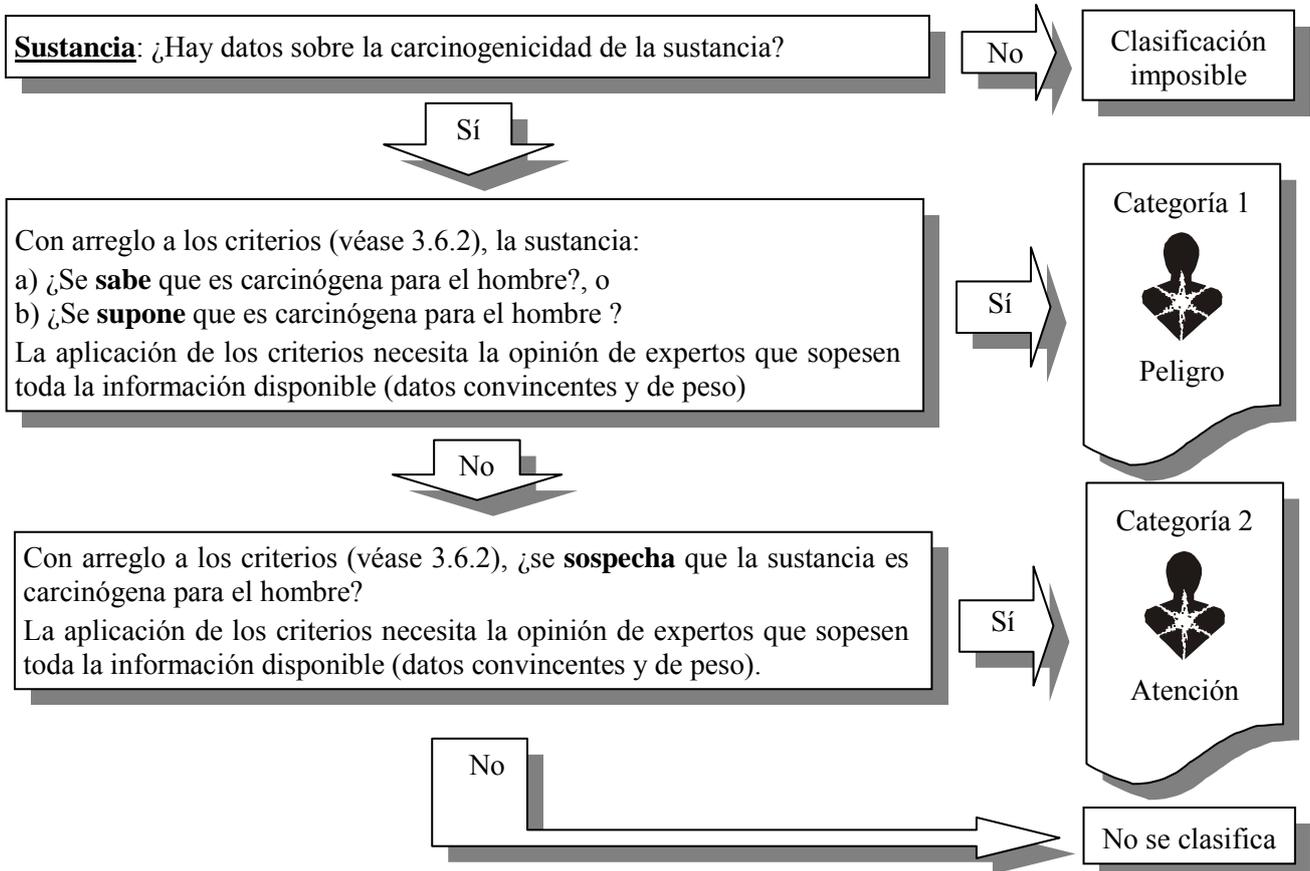
Tabla 3.6.2: Elementos que deben figurar en la etiqueta de sustancias carcinógenas

	Categoría 1 (1A, 1B)	Categoría 2
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	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)

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

Los procedimientos de decisión siguientes no forman parte del sistema de clasificación armonizado pero figuran 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 estos procedimientos de decisión.

3.6.5.1 Procedimiento de decisión 3.6.1 para sustancias

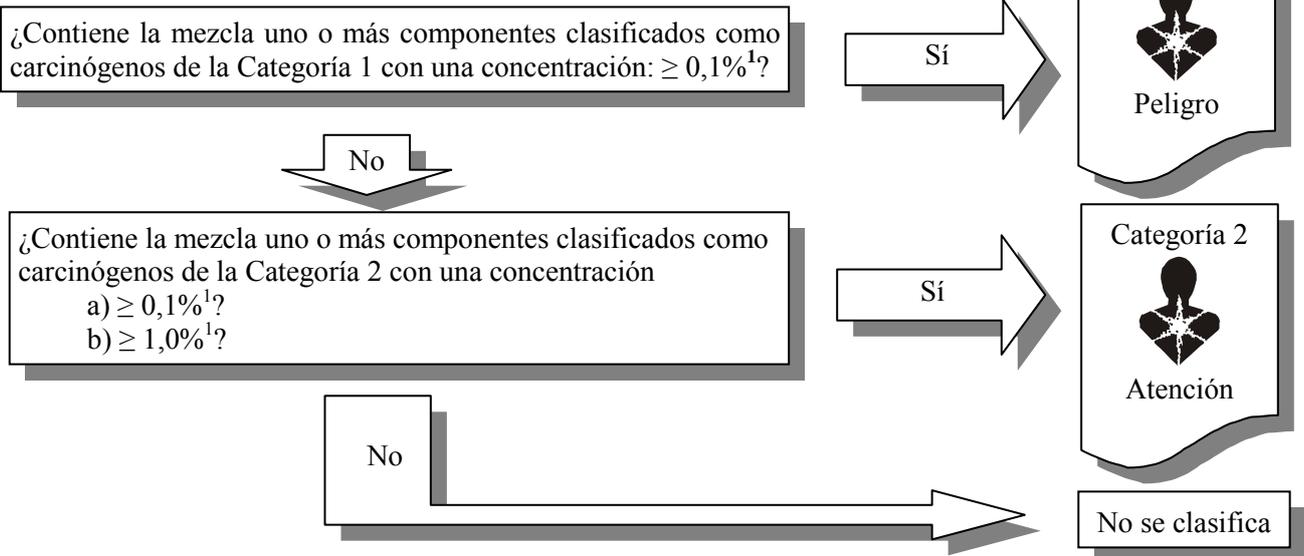


(Continúa en la página siguiente)

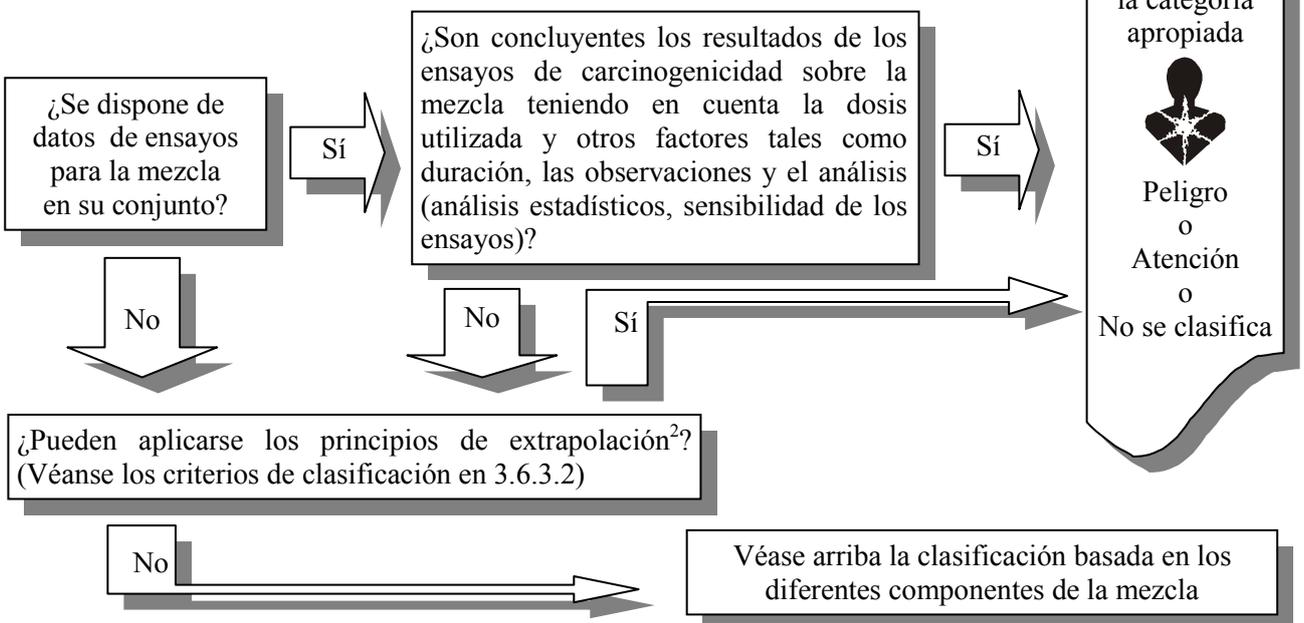
3.6.5.2 Procedimiento de decisión 3.6.2 para mezclas

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 a continuación una clasificación modificada sobre la base del caso por caso. Para más detalles, véanse los criterios de clasificación (3.6.2.7, 3.6.3.1 y 3.6.3.2).

Clasificación basada en los diferentes componentes de la mezcla



Clasificación modificada con un estudio caso por caso



¹ Para límites específicos de concentración, véase 1.3.3.2 “Uso de valores de corte/límites de concentración” en el capítulo 1.3 y en la tabla 3.6.1 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 3.6.3.2.

3.6.5.3 Indicaciones complementarias

3.6.5.3.1 Extractos³ 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) se reproducen en los párrafos 3.6.5.3.1.1 y 3.6.5.3.1.2⁴ siguientes.

3.6.5.3.1.1 Carcinogenicidad en humanos

3.6.5.3.1.1.1 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 o a la 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.

3.6.5.3.1.1.2 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.

3.6.5.3.1.2 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.

³ Los extractos de las monografías de la AIIC siguientes se han tomado 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.

⁴ Véase 3.6.2.4.

3.6.5.3.2 *Indicaciones sobre cómo han de tomarse en consideración ciertos factores importantes en la clasificación de la carcinogenicidad**

Las indicaciones constituyen un enfoque de análisis, más que un conjunto de normas inmutables. En esta sección se presentan algunas consideraciones. El análisis del peso de los datos que se pide en el SGA es un planteamiento integrado en el que se consideran factores importantes en la determinación del potencial carcinogénico, junto con el análisis de la fuerza convincente de los datos. En el “*Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis*” (2001), en el “*Framework for Human Relevance Analysis of Information on Carcinogenic Modes of Action*” (Meek y otros., 2003; Cohen y otros, 2003, 2004) y en el AIIC (Preámbulo, artículo 12 b)) se da una base para evaluaciones sistemáticas que pueden realizarse internacionalmente de manera coherente; además, el IPCS convocó en 2004 a un grupo de estudio para desarrollar y clarificar el marco de importancia de los experimentos para el hombre. Sin embargo, los instrumentos internacionales disponibles no tienen por objeto dictar respuestas ni tampoco dar listas de criterios que deban verificarse.

3.6.5.3.2.1 Modo de acción

En todos los documentos internacionales sobre evaluación de carcinógenos se señala que el modo de acción, en sí y por sí mismo, o el estudio del metabolismo comparado, debe evaluarse caso por caso y forma parte de un planteamiento evaluativo analítico. Hay que estudiar detenidamente cualquier modo de acción en los experimentos con animales, teniendo en cuenta las características toxicogenéticas/toxicodinámicas comparadas entre la especie animal objeto de experimentación y los seres humanos, a fin de determinar la pertinencia de los resultados para el hombre. Ello puede dar lugar a que se descarten efectos muy concretos de ciertos tipos de sustancias químicas. Los efectos sobre la diferenciación celular, cuando estén vinculados con la fase vital en que se realizan, también pueden dar lugar a diferencias cualitativas entre los animales y el hombre. Sólo si se ha determinado de manera concluyente que un modo de formación de tumores no se da en el hombre podrán descartarse los elementos de prueba en cuanto a la carcinogenicidad de ese tumor. Sin embargo, cuando se aprecian las consideraciones sobre el peso de los datos en el caso de una sustancia, es preciso evaluar asimismo cualquier otra actividad de formación de tumores.

3.6.5.3.2.2 Reacciones en experimentos con varios animales

Las reacciones positivas en varias especies contribuyen a reforzar el peso de los datos según los cuales una sustancia química es carcinógena. Teniendo en cuenta los factores enumerados en 3.6.2.5.2 y otros, las sustancias que dan resultados positivos en dos o más especies se clasificarían provisionalmente en la Categoría 1B del SGA hasta que pudiera apreciarse en su totalidad la pertinencia de los resultados de los experimentos con animales para el hombre. Cabe señalar, sin embargo, que cuando se tienen resultados positivos para una especie en algunos de los estudios independientes, o cuando un solo estudio positivo revela elementos particularmente convincentes de malignidad, también se puede clasificar la sustancia en la Categoría 1B.

3.6.5.3.2.3 Las reacciones aparecen en un sexo o en ambos

Los casos de tumores propios de un solo sexo deben evaluarse a la luz de la reacción tumorigénica total a la sustancia, observada en otros sitios (efectos en múltiples sitios por incidencia superior a la de base) para determinar el potencial carcinógeno de la sustancia.

Cuando los tumores se observan en un solo sexo de una especie animal, debe evaluarse minuciosamente el modo de acción para ver si el efecto es coherente con el modo de acción postulado. Los efectos observados únicamente en uno de los sexos de una especie objeto de experimentación pueden ser menos convincentes que los efectos observados en ambos sexos, a menos que haya una clara diferencia patofisiológica compatible con el modo de acción para explicar la reacción en un solo sexo.

3.6.5.3.2.4 Posible interpretación errónea de la toxicidad excesiva o de los efectos localizados.

Los tumores que sólo aparecen en dosis excesivas asociadas con una gran toxicidad suelen tener un dudoso potencial carcinógeno en el hombre. Además, los tumores que sólo se presentan en sitios de contacto o en dosis excesivas deben evaluarse muy detenidamente en cuanto a su riesgo carcinógeno para los humanos. Por ejemplo, los tumores del proventrículo, a raíz de la administración, por alimentación forzada, de una sustancia química irritante o corrosiva, no mutagénica, pueden ser de dudosa pertinencia. No obstante, tales determinaciones deben evaluarse cuidadosamente para justificar el potencial carcinógeno en los humanos; también habrá que tener en cuenta la aparición de otros tumores en sitios alejados.

3.6.5.3.2.5 Tipo de tumor, reducción de la latencia tumoral

Los tipos de tumores poco habituales o los tumores que se presentan con reducción de la latencia, pueden contribuir a reforzar el peso de los datos para determinar el potencial carcinógeno de una sustancia, aun cuando los tumores no sean significativos desde el punto de vista estadístico.

Normalmente se da por supuesto que el comportamiento toxicocinético es similar en los animales y en el hombre, por lo menos desde un punto de vista cualitativo. Por el contrario, puede ocurrir que ciertos tipos de tumores en los animales estén asociados con factores toxicocinéticos o toxicodinámicos que son exclusivos de la especie animal objeto de experimentación y no permitan hacer predicciones de carcinogenicidad en los humanos. Muy pocos ejemplos de esta índole están reconocidos internacionalmente. Sin embargo, uno de esos ejemplos es que no se considera pertinente en el caso del hombre la aparición de tumores renales en el macho de la rata asociada con la administración de compuestos que causan nefropatía α 2u-globulínica (AIIC, Publicación científica N° 147). Incluso cuando pueda descartarse un determinado tipo de tumor, habrá que recurrir a una apreciación especializada para evaluar el perfil tumoral total de un experimento con animales.

* Referencias

Cohen, S.M., J. Klaunig, M.E. Meek, R.N. Hill, T. Pastoor, L. Lehman-McKeeman, J. Bucher, D.G. Longfellow, J. Seed, V. Dellarco, P. Fenner-Crisp, y D. Patton. 2004. *Evaluating the human relevance of chemically induced animal tumors*. Toxicol. Sci., 78(2): 181-186.

Cohen, S.M., M.E. Mkke, J.E. Klaunig, D.E. Patton, P.A. Fenner-Crisp. 2003. *The human relevance of information on carcinogenic modes of action: overview*. Crit. Rev. Toxicol. 33(6), 581-9.

Meek, M.E., J.R. Bucher, S.M. Cohen, V. Dellarco, R.N. Hill, L. Lehman-McKeeman, D.G. Longfellow, T. Pastoor, J. Seed, D.E. Patton. 2003. *A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action*. Crit. Rev. Toxicol., 33(6), 591-653.

Sonich-Mullin, C., R. Fielder, J. Wiltse, K. Baetcke, J. Dempsey, P. Fenner-Crisp, D. Grant, M. Hartley, A. Knapp, D. Kroese, I. Mangelsdorf, E. Meek, J.M. Rice, y M. Younes. 2001. *The Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis*. Reg. Tox. Pharm. 34, 146-152.

International Programme on Chemical Safety Harmonization Group. 2004 *Report of the First Meeting of the Cancer Working Group*. World Health Organization. Report IPCS/HSC-CWG-1/04. Ginebra.

International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Preambles to volumes*. World Health Organization. Lyon, France.

S.M. Cohen, P.A.Fenner-Crisp, y D.E. Patton. 2003. *Special Issue: Cancer Modes of Action and Human Relevance*. Critical Reviews in Toxicology, R.O. McClellan, ed., Volume 33/Issue 6. CRC Press.

C.C. Capen, E. Dybing y J.D. Wilbourn. 1999. *Species differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis*. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publication N° 147.”

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 como definiciones de trabajo en el documento N° 225 del IPCS, titulado “*Principles for evaluating health risks to reproduction associated with exposure to chemicals*”. 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:

- a) Efectos adversos sobre la función sexual y fertilidad;
- b) Efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes.

Algunos efectos tóxicos reproductivos no pueden asignarse claramente ni a alteraciones de la función sexual y la fertilidad ni a la toxicidad sobre el desarrollo. No obstante, los productos químicos con esos efectos se clasificarán como tóxicos para la reproducción con una indicación de peligro general.

3.7.1.2 *Efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad*

Cualquier producto químico que interfiera en la función sexual y la fertilidad 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, resultados de la gestación, 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, se consideran por separado (véase 3.7.2.1). Esto es así porque conviene disponer de una categoría distinta para clasificar los productos químicos 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: la muerte del organismo en desarrollo, las anomalías estructurales, las alteraciones del crecimiento y las deficiencias funcionales.

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 función sexual y la fertilidad y el desarrollo son tenidos en cuenta. 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

<p><u>Categoría 1:</u> Sustancias de las que se sabe o se supone que son tóxicas para la reproducción humana</p> <p>Esta categoría incluye sustancias que, se sabe, han producido efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad 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 sub-categorías según que los datos utilizados para la clasificación procedan de estudios en humanos (<u>Categoría 1A</u>) o en animales (<u>Categoría 1B</u>).</p>
<p><u>Categoría 1A:</u> Sustancias de las que se sabe que son tóxicas para la reproducción humana</p> <p>La inclusión de una sustancia en esta categoría se basa fundamentalmente en la existencia de pruebas convincentes procedentes de estudios en humanos.</p>
<p><u>Categoría 1B:</u> Sustancias de las que se presume que son tóxicas para la reproducción humana</p> <p>La inclusión de una sustancia en esta categoría se basa fundamentalmente en los datos procedentes de estudios en animales, que deberían demostrar claramente un efecto adverso en la función sexual y la fecundidad o en el desarrollo, 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.</p>
<p><u>Categoría 2:</u> Sustancias de las que se sospecha que son tóxicas para la reproducción humana</p> <p>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 función sexual y la fertilidad, 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.</p>

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 se aplica a las sustancias que tienen la propiedad intrínseca y específica de producir efectos adversos sobre la reproducción. 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 sub-crónicos, 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 materno 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 la 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.

- a) 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 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.
- b) Índice de apareamiento (n° de animales con tapón vaginal o trazas de esperma/ n° de animales apareados \times 100)¹.
- c) Índice de fertilidad (n° de animales con implantaciones/ n° de apareamientos \times 100)².
- d) Duración de la gestación (si las hembras tienen la posibilidad de parir).
- e) 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.
- f) 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.

¹ Se admite que este índice puede verse afectado también por el macho.

- g) 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.
- h) 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 función reproductiva 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 no se hayan realizado ensayos sobre la mezcla como tal para determinar su toxicidad para la reproducción pero se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como sobre mezclas similares sometidas a ensayo 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 sometida a ensayo 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 diluida se considerará, a efectos de clasificación, como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo.

3.7.3.2.3 *Variación entre lotes*

El potencial de toxicidad para la reproducción de un lote de producción sometido a ensayo de una mezcla puede considerarse equivalente a la de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que se han producido cambios en la composición que puedan modificar toxicidades potencial de toxicidad para la reproducción del lote no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra, 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 A y C que demuestran que son esencialmente similares, es decir, ambos pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad para la reproducción de B.

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

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

3.7.3.3.1 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.

3.7.3.3.2 La mezcla se clasificará en la categoría de efectos sobre o a través de la lactancia cuando al menos un ingrediente se haya clasificado en esa categoría con un contenido superior o igual al valor de corte/límite de concentración apropiado que se indica en la tabla 3.7.1 para la categoría adicional de efectos sobre o a través de la lactancia.

Tabla 3.7.1: Valores de corte/límites de concentración de ingredientes de una mezcla clasificada como tóxica para la reproducción o con efectos sobre o a través de la lactancia que determinan la clasificación de la mezcla^a

Componente clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de una mezcla como:			
	Tóxica para la reproducción, Categoría 1		Tóxica para la reproducción, Categoría 2	Con efectos sobre o a través de la lactancia (categoría adicional)
	Categoría 1A	Categoría 1B		
Tóxico para la reproducción, Categoría 1A	≥ 0,1% (nota 1)	--	--	--
	≥ 0,3% (nota 2)			
Tóxico para la reproducción, Categoría 1B	--	≥ 0,1% (nota 1)	--	--
		≥ 0,3% (nota 2)		
Tóxico para la reproducción, Categoría 2	--	--	≥ 0,1% (nota 3)	--
			≥ 3,0% (nota 4)	
Con efectos sobre o a través de la lactancia (categoría adicional)	--	--	--	≥ 0,1% (nota 1)
				≥ 0,3% (nota 2)

^a Este sistema de clasificación supone un compromiso entre las diferentes prácticas de comunicación de peligro 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.

NOTA 1: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico para la reproducción Categoría 1 o en la categoría adicional por sus efectos sobre o a través de la lactancia 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 o en la categoría adicional por sus efectos sobre o a través de la lactancia en una concentración ≥ 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 ≥ 3,0%, generalmente se requerirá la ficha de datos de seguridad del producto y también que aparezca una advertencia en la etiqueta.

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 de precaución que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente.

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

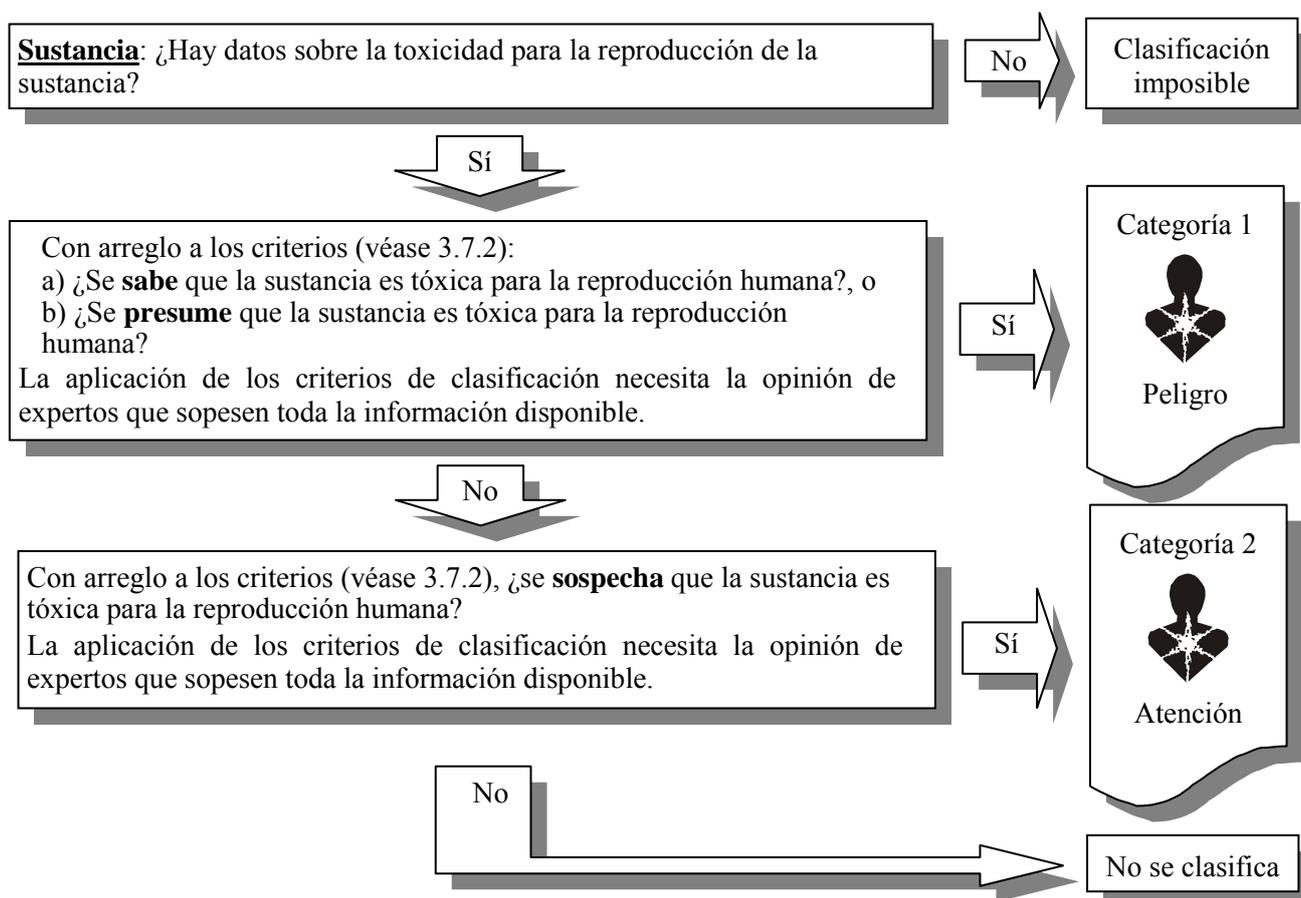
	Categoría 1 (1A, 1B)	Categoría 2	Categoría adicional para los efectos sobre o a través de la lactancia
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud	<i>Sin símbolo</i>
Palabra de advertencia	Peligro	Atención	<i>Sin palabra de advertencia</i>
Indicación de peligro	Puede perjudicar la fertilidad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

3.7.5 Procedimiento de decisión para la clasificación

3.7.5.1 Procedimiento de decisión para las sustancias y mezclas tóxicas 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.

3.7.5.1.1 Procedimiento de decisión 3.7.1 para las sustancias

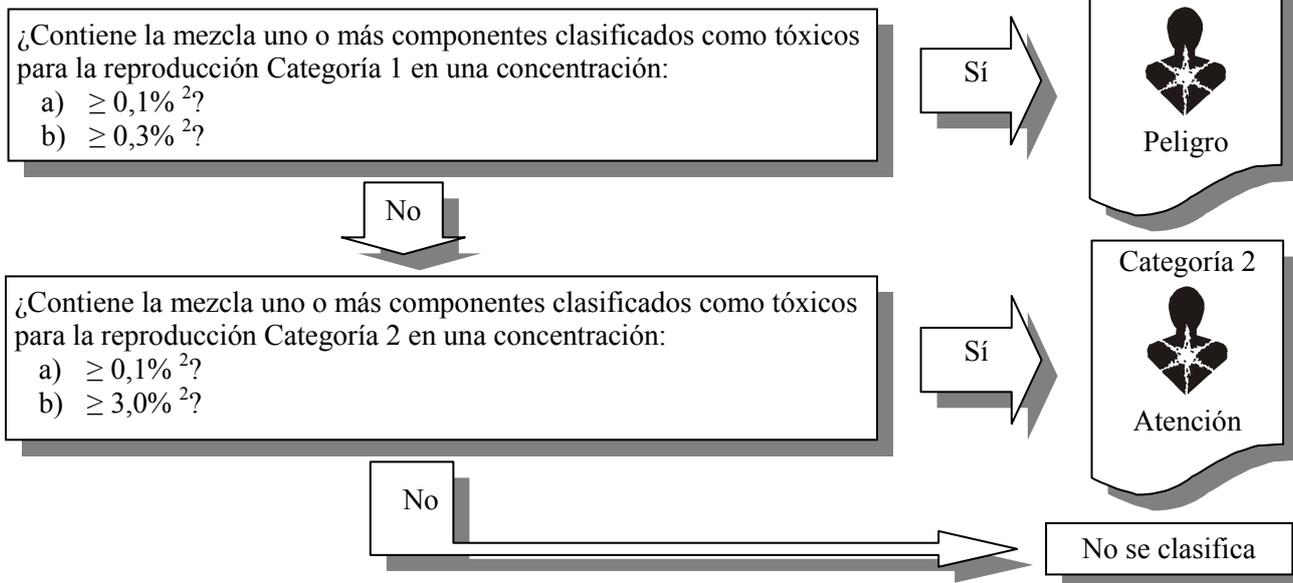


(Continúa en la página siguiente)

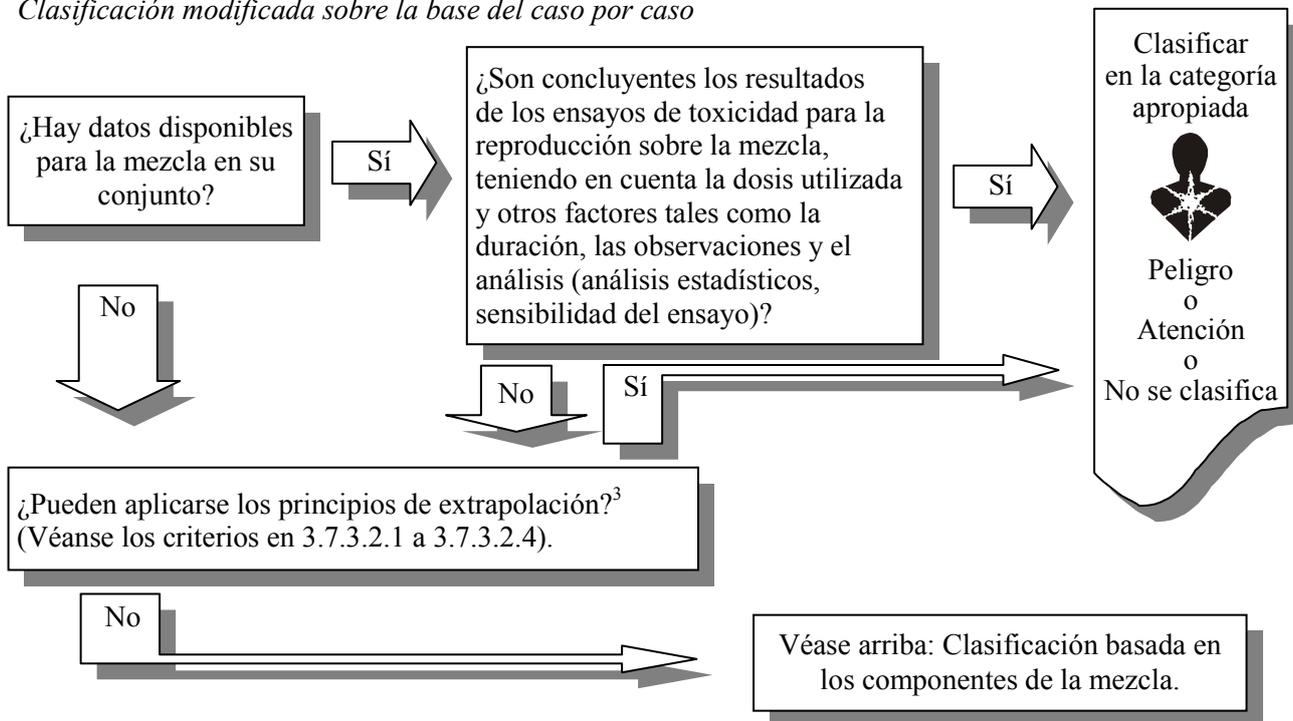
3.7.5.1.2 Procedimiento de decisión 3.7.2 para mezclas

Mezclas: La clasificación de las mezclas se basará en los datos disponibles de los ensayos para los **diferentes 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, veáanse los criterios en 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

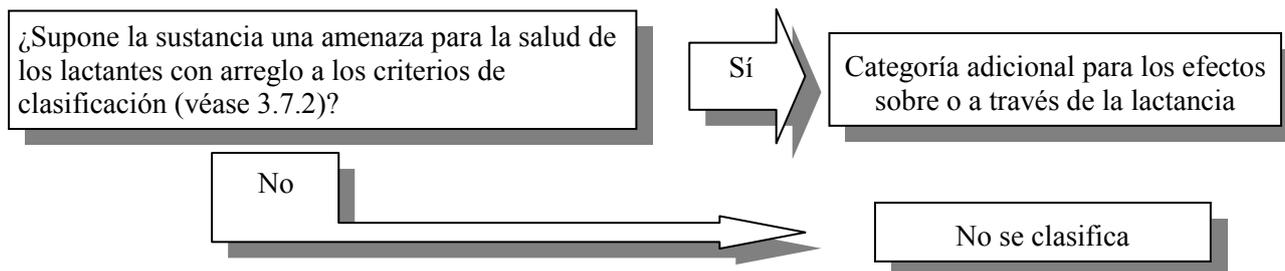


² Para límites específicos de concentración, véase 1.3.3.2 “Usos de valores umbral/límites de concentración” en el capítulo 1.3 y la tabla 3.7.1 del presente capítulo.

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 3.7.3.2.

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

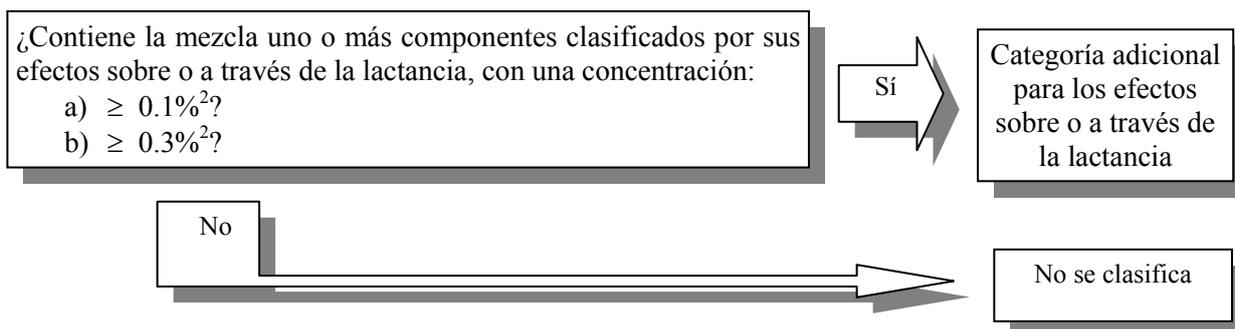
3.7.5.2.1 Procedimiento de decisión 3.7.3 para las sustancias



3.7.5.2.2 Procedimiento de decisión 3.7.4 para mezclas

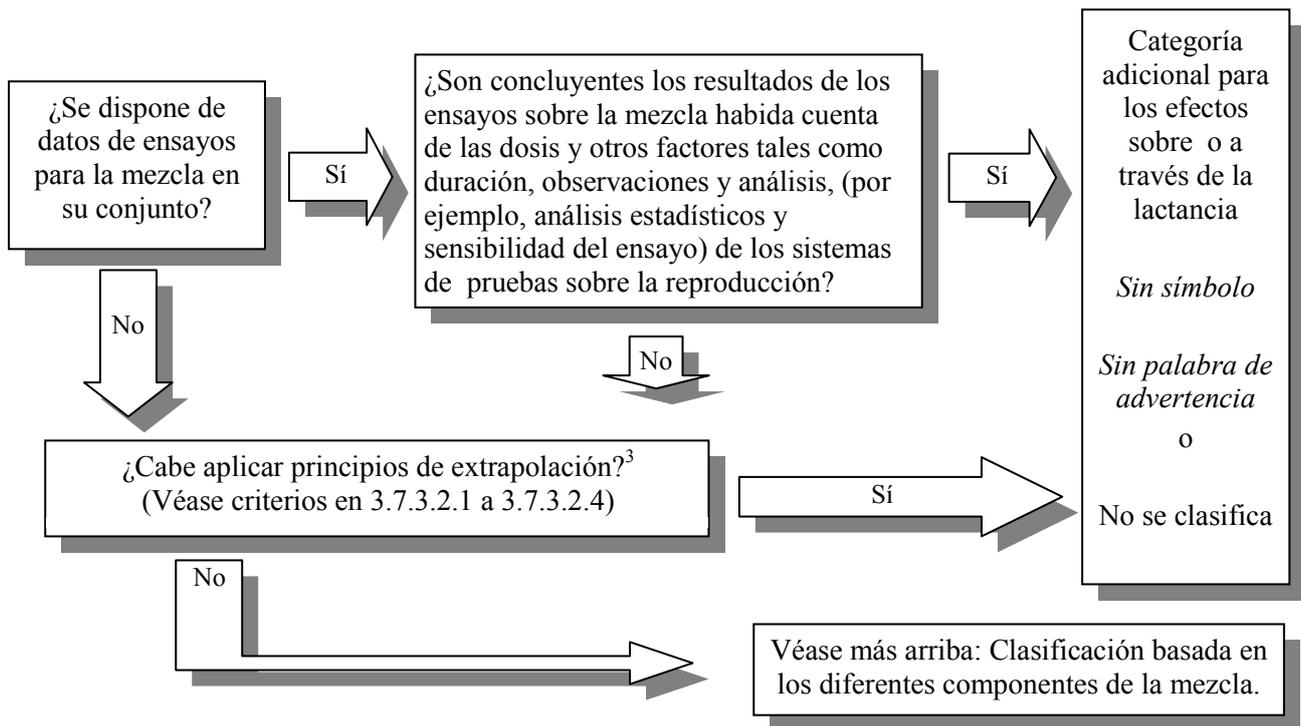
Mezclas: La clasificación de las mezclas se basa en los datos disponibles de los ensayos para los **diferentes componentes** de la mezcla, usando valores de corte/límites de concentración de esos componentes. La clasificación podrá **modificarse caso por caso** con arreglo a los datos disponibles de los ensayos para la mezcla en su conjunto o mediante principios de extrapolación. Para más detalles, véanse los criterios en 3.7.3.1, 3.7.3.2 y 3.7.3.3).

Clasificación basada en los diferentes componentes de la mezcla



² Para límites específicos de concentración, véase 1.3.3.2 “Usos de valores umbral/límites de concentración” en el capítulo 1.3 y la tabla 3.7.1 del presente capítulo.

Clasificación modificada sobre la base del “caso por caso”



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 3.7.3.2.

CAPÍTULO 3.8

TOXICIDAD ESPECÍFICA DE 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 las sustancias y mezclas que producen toxicidad no letal y específica de órganos diana, tras una exposición única. Dicho sistema incluye todos los efectos sobre la salud que pueden provocar alteraciones funcionales, ya sean reversibles o irreversibles, inmediatas o retardadas que no hayan sido tratados específicamente en los capítulos 3.1 a 3.7 y 3.10 (véase también 3.8.1.6).

3.8.1.2 La clasificación se aplica a las sustancias o mezclas que producen toxicidad específica de órganos diana y que, por lo tanto, pueden tener efectos adversos para la salud de las personas que se expongan a ellas.

3.8.1.3 La clasificación depende de la disponibilidad de datos fiables que muestren que una única exposición a la sustancia o mezcla produce un efecto tóxico constante e identificable en humanos o, en el caso de animales de experimentación, cambios toxicológicamente significativos que afecten al funcionamiento o a la morfología de un tejido u órgano, o que provoquen graves alteraciones en la bioquímica o la hematología del organismo, y que esas alteraciones sean relevantes para la salud humana. Se admite que los datos en humanos serán la principal fuente de evidencia para esta categoría de peligro.

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

3.8.1.5 La toxicidad específica de órganos diana podrá producirse por cualquier vía que sea relevante en humanos, es decir, oral, cutánea o inhalatoria, principalmente.

3.8.1.6 La toxicidad específica de órganos diana tras una exposición repetida se clasificará en el SGA tal como se describe en el capítulo 3.9 (Toxicidad específica de órganos diana – Exposición repetida) y, queda excluida, por tanto, del presente capítulo. Otros efectos tóxicos específicos que se indican a continuación se evalúan por separado en el SGA y por consiguiente no figuran aquí:

- a) toxicidad aguda (Capítulo 3.1);
- b) corrosión/irritación cutánea (Capítulo 3.2);
- c) lesiones oculares graves/irritación ocular (Capítulo 3.3);
- d) sensibilización respiratoria o cutánea (Capítulo 3.4);
- e) mutagenicidad en células germinales (Capítulo 3.5);
- f) carcinogenicidad (Capítulo 3.6);
- g) toxicidad para la reproducción (Capítulo 3.7); y
- h) peligro por aspiración (Capítulo 3.10).

3.8.1.7 Los criterios de clasificación utilizados en el presente capítulo se organizan en tres grupos: criterios para las sustancias de las Categorías 1 y 2 (véase 3.8.2.1), criterios para las sustancias de la Categoría 3 (véase 3.8.2.2) y criterios para las mezclas (véase 3.8.3). Véase también la Figura 3.8.1.

3.8.2 Criterios de clasificación para las sustancias

3.8.2.1 Sustancias de las Categorías 1 y 2

3.8.2.1.1 Las sustancias se clasificarán según sus efectos sean inmediatos o retardados, sobre la base del juicio de un experto que analizará y sopesará todos los datos disponibles y que tendrá en cuenta, además, los valores indicativos recomendados (ver 3.8.2.1.9). A continuación, las sustancias se clasificarán en la Categoría 1 o 2 en función de la naturaleza y gravedad del o de los efectos observados (véase la figura 3.8.1).

Figura 3.8.1: Categorías de peligro para la toxicidad específica de órganos diana tras una exposición única

<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 esperar que produzcan una toxicidad significativa en humanos tras una exposición única</p> <p>La clasificación de una sustancia en la Categoría 1 se basará en:</p> <ol 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; oEstudios apropiados con animales de experimentación donde los efectos tóxicos significativos y/o graves que pueden considerarse relevantes para los humanos, se observaron a concentraciones de exposición generalmente bajas. Más adelante se dan valores indicativos de dosis/concentración que ayudan a sopesar los datos (véase 3.8.2.1.9). <p><u>CATEGORÍA 2:</u> 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</p> <p>La clasificación de una sustancia en la Categoría 2 se basará en estudios apropiados con animales de experimentación donde los efectos tóxicos significativos y/o graves que pueden considerarse relevantes para los humanos, se observaron a concentraciones de exposición generalmente moderadas. Más adelante se dan valores indicativos de dosis/concentración que facilitan la clasificación (véase 3.8.2.9).</p> <p>En casos excepcionales, también podrá clasificarse una sustancia en la Categoría 2 sobre la base de datos en humanos (véase 3.8.2.1.9).</p> <p><u>CATEGORÍA 3:</u> Efectos transitorios en los órganos diana</p> <p>Hay ciertos efectos en los órganos diana para los cuales la sustancia/mezcla que los produce no cumple los criterios para ser clasificada en las Categorías 1 o 2 indicadas anteriormente. Son efectos que provocan alteraciones funcionales en humanos durante un corto periodo de tiempo tras la exposición, y revierten en un plazo razonable sin dejar secuelas estructurales o funcionales apreciables. Esta categoría sólo comprende los efectos narcóticos y la irritación de las vías respiratorias. Las sustancias/mezclas podrán clasificarse específicamente por esos efectos tal como se indica en 3.8.2.2.</p> <p>NOTA: Para estas categorías, puede identificarse el órgano o sistema diana específico que se haya visto principalmente afectado por la sustancia clasificada, o bien ésta puede identificarse como un tóxico general. Debería determinarse cuál es el principal órgano o sistema (órgano diana) de la toxicidad y clasificar las sustancias en función del mismo, por ejemplo: 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.</p>

3.8.2.1.2 Debería identificarse la vía de exposición más relevante por la que la sustancia clasificada produce los daños.

3.8.2.1.3 La clasificación se basará en el juicio de los expertos que analizarán y sopesarán todos los datos disponibles, teniendo en cuenta las indicaciones que figuran a continuación.

3.8.2.1.4 Los datos disponibles sobre incidentes en humanos, estudios epidemiológicos y otros estudios efectuados con animales de experimentación, debidamente sopesados, se utilizarán para determinar si los efectos de toxicidad específica de órganos diana son objeto de clasificación.

3.8.2.1.5 La información requerida para evaluar la toxicidad específica de órganos diana tras una exposición única se obtendrá a partir de datos en humanos, por ejemplo tras una exposición en el hogar, en el lugar de trabajo o a través del medio ambiente, o de estudios realizados con animales de experimentación. Los estudios estándar en ratas y ratones que proporcionan esta información son estudios de toxicidad aguda que pueden incluir tanto observaciones clínicas como exámenes macroscópicos y microscópicos detallados que permiten identificar los efectos tóxicos sobre los tejidos u órganos diana. Los resultados de los estudios de toxicidad aguda realizados en otras especies también pueden proporcionar información relevante.

3.8.2.1.6 En casos excepcionales y basándose en el juicio de los expertos, podría considerarse apropiado incluir en la Categoría 2 ciertas sustancias para las que existen datos de toxicidad específica de órganos diana en humanos: a) cuando los datos en humanos no sean lo suficientemente convincentes como para justificar la clasificación en la Categoría 1, y/o b) basándose en la naturaleza y gravedad de los efectos. Los niveles de dosis/concentración en humanos no deberían tenerse en cuenta para la clasificación, y toda la información disponible de estudios en animales tendría que ser consecuente con la clasificación en la Categoría 2. En otras palabras, si también se dispone de datos de estudios con animales que justifiquen la clasificación de la sustancia en la Categoría 1, la sustancia debería clasificarse en la Categoría 1.

3.8.2.1.7 *Efectos que deben tenerse en cuenta para la clasificación en las Categorías 1 y 2*

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

3.8.2.1.7.2 Se admite que los datos procedentes de experiencias o incidentes en humanos se limitan generalmente a informes de consecuencias adversas para la salud, en los que, a menudo, existen incertidumbres sobre las condiciones de exposición, por lo que dicha información podría no proporcionar la precisión científica que se obtiene en los estudios bien hechos con animales de experimentación.

3.8.2.1.7.3 Los datos obtenidos a partir de estudios apropiados en animales pueden proporcionar muchos más detalles, gracias a las observaciones clínicas, y los exámenes patológicos, macroscópicos y microscópicos que, a menudo, revelan peligros que quizá no supongan una amenaza para la vida pero que ponen de manifiesto la existencia de alteraciones funcionales. En consecuencia, toda la información disponible y pertinente para la salud humana deberá tenerse en cuenta en el proceso de clasificación. A continuación, se dan ejemplos de efectos tóxicos relevantes para los humanos y/o los animales:

- a) La morbilidad resultante de una exposición única;
- b) Los cambios funcionales significativos que no puedan ser considerados como transitorios, en el sistema respiratorio, en el sistema nervioso central o periférico, o en otros órganos o sistemas, incluyendo los signos de depresión del sistema nervioso central y los efectos sobre ciertos órganos de los sentidos (por ejemplo, la vista, oído y el olfato);
- c) Todo cambio adverso constante y significativo en la bioquímica clínica, la hematología o el análisis de orina;
- d) Las lesiones graves en los órganos observadas en la autopsia y/o detectadas o confirmadas posteriormente en el examen microscópico;

- e) La necrosis multifocal o difusa, y la fibrosis o formación de granulomas en órganos vitales con capacidad regenerativa;
- f) Los cambios morfológicos que, aunque sean potencialmente reversibles, indican claramente disfunciones marcadas de los órganos;
- g) Los signos que ponen de manifiesto una mortalidad celular apreciable (incluyendo la degeneración celular y la disminución del número de células) en órganos vitales incapaces de regenerarse.

3.8.2.1.8 *Efectos que no deben tenerse en cuenta para la clasificación en las Categorías 1 y 2*

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

- a) Las observaciones clínicas o pequeñas variaciones en el peso corporal, el consumo de alimento o de agua, que pueden tener cierta importancia toxicológica pero que, por sí mismos, no indican una toxicidad “significativa”;
- b) Las pequeñas alteraciones en la bioquímica clínica, la hematología o el análisis de orina y/o efectos transitorios, cuando tales alteraciones o efectos tengan una importancia toxicológica dudosa o mínima;
- c) Los cambios en el peso de los órganos, sin signos de disfunciones orgánicas;
- d) Las respuestas de adaptación que no se consideren toxicológicamente relevantes;
- e) Los mecanismos de toxicidad inducidos por la sustancia pero específicos de especie, es decir, en los que se demuestre con una certeza razonable que no son relevantes para la salud humana;

3.8.2.1.9 *Valores indicativos para facilitar la clasificación en las Categorías 1 y 2 basados en resultados obtenidos a partir de estudios en animales de experimentación*

3.8.2.1.9.1 Con el fin de facilitar la toma de decisión sobre si una sustancia debería clasificarse o no y en qué categoría (1 o 2), se dan “valores indicativos” de la dosis/concentración para ambas de forma que puedan compararse con los valores reales de la dosis/concentración que hayan producido un efecto significativo sobre la salud. El argumento principal para proponer esos valores indicativos es que todos los productos químicos son potencialmente tóxicos y tiene que haber una dosis/concentración razonable por encima de la cual se observe un efecto tóxico.

3.8.2.1.9.2 Así, en estudios con animales cuando se observan efectos tóxicos significativos que pudieran sugerir una clasificación, la comparación de la dosis/concentración a la cual se observaron esos efectos con los valores indicativos propuestos, puede proporcionar información útil sobre la necesidad de clasificar la sustancia (ya que los efectos tóxicos son una consecuencia de la propiedad o propiedades peligrosas y también de la dosis o concentración).

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

Tabla 3.8.1: Intervalos de valores indicativos para exposiciones únicas^a

Vía de exposición		Intervalos de valores indicativos		
	Unidades	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3
Oral (ratas)	mg/kg de peso corporal	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$	No se aplican valores indicativos ^b
cutánea (ratas o conejos)	mg/kg de peso corporal	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$	
Inhalación de un gas (ratas)	ppmV/4h	$C \leq 2500$	$20000 \geq C > 2500$	
Inhalación de vapor (ratas)	mg/l/4h	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
Inhalación de polvo/niebla/humo (ratas)	mg/l/4h	$C \leq 1,0$	$5,0 \geq C > 1,0$	

^a Los valores e intervalos 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 estrictos de demarcación.

^b No se da ningún valor orientativo porque los datos en humanos constituyen la base fundamental de esta clasificación. No obstante, las observaciones procedentes de estudios en animales podrán ser incluidas y utilizadas a la hora de evaluar el peso de todos los datos.

3.8.2.1.9.4 Es posible que el perfil específico de toxicidad de una sustancia se manifieste a una dosis/concentración inferior al valor orientativo, por ejemplo < 2000 mg/kg de peso corporal por vía oral y, sin embargo, se decida no clasificarla al tener en cuenta la naturaleza del efecto. En el caso contrario cuando el perfil específico de toxicidad de una sustancia, en estudios realizados en animales, se manifieste a valores superiores a los indicativos, por ejemplo ≥ 2000 mg/kg de peso corporal por vía oral, pero exista información complementaria procedente de otras fuentes, tales como otros estudios de dosis única o de casos en humanos, que sobre la base del peso de los datos respalden la clasificación, lo más prudente será clasificar la sustancia.

3.8.2.1.10 Otras consideraciones

3.8.2.1.10.1 Cuando la caracterización de una sustancia 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 existentes), el proceso de clasificación deberá hacer referencia a los valores indicativos de dosis/concentración como uno de los elementos a tener en cuenta al evaluar el peso de todos los datos.

3.8.2.1.10.2 Cuando se disponga de datos fiables en humanos, que muestren que un efecto tóxico específico de órganos diana y que puede atribuirse inequívocamente a una única exposición a una sustancia, ésta puede 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 su toxicidad específica de órganos diana no es relevante o significativa para los humanos y con posterioridad aparecen datos que muestren un efecto tóxico específico de órganos diana en humanos, la sustancia deberá clasificarse.

3.8.2.1.10.3 Una sustancia cuya toxicidad específica de órganos diana no se haya probado podrá clasificarse, en ciertos casos y cuando resulte apropiado, por extrapolación, a juicio de un experto, a partir de un análogo estructural que haya sido clasificado previamente, siempre que exista una relación estructura-actividad validada y se den otros factores importantes, tales como la formación de metabolitos comunes significativos.

3.8.2.1.10.4 Se entiende que algunos sistemas reglamentarios puedan utilizar la concentración de vapor saturada como elemento adicional para proteger de manera específica la salud y la seguridad.

3.8.2.2 Sustancias de la Categoría 3

3.8.2.2.1 Los criterios para clasificar la irritación de las vías respiratorias como Categoría 3 son:

- (a) Efectos irritantes sobre el sistema respiratorio (caracterizados por enrojecimiento local, edema, prurito y/o dolor) que alteran su funcionamiento y van acompañados de síntomas tales como tos, dolor, ahogo y dificultades respiratorias. Se entiende que esta evaluación se basa principalmente en datos procedentes de humanos;
- (b) En los humanos, las observaciones subjetivas podrían verse apoyadas por mediciones objetivas que muestren claramente una irritación de las vías respiratorias (por ejemplo, reacciones electrofisiológicas, biomarcadores de inflamación en líquidos de lavado nasal o broncoalveolar);
- (c) Los síntomas observados en humanos deberían ser también representativos de los que se podrían manifestarse en la población expuesta, y no constituir una respuesta o reacción idiosincrásica aislada desencadenada sólo en personas con vías respiratorias hipersensibles. Deberían excluirse los informes ambiguos que se refieran simplemente a “irritación”, ya que este término se usa comúnmente para describir una amplia gama de sensaciones que quedan fuera de este criterio de clasificación como olor, sabor desagradable, picor y sequedad;
- (d) Actualmente no existen ensayos validados en animales que estudien específicamente la irritación de las vías respiratorias, aunque se puede obtener información útil de los ensayos de toxicidad por inhalación tras una exposición única o repetida. Por ejemplo, los estudios en animales pueden aportar datos útiles sobre signos clínicos de toxicidad (disnea, rinitis, etc) e histopatología (por ejemplo, hiperemia, edema, inflamación mínima, engrosamiento de la capa mucosa) reversibles y susceptibles de reflejar los síntomas clínicos característicos descritos antes. La información derivada de los estudios en animales podrá utilizarse como elemento a tener en cuenta en la evaluación del peso de todos los datos;
- (e) Esta clasificación especial sólo se utilizaría cuando no se observen efectos más graves en otros órganos o sistemas, en particular en el sistema respiratorio.

3.8.2.2.2 Criterios para los efectos narcóticos

Los criterios para clasificar los efectos narcóticos de la Categoría 3 son:

- (a) Depresión del sistema nervioso central que incluye efectos narcóticos en los humanos tales como somnolencia, narcosis, disminución de la conciencia, pérdida de reflejos, falta de coordinación y vértigo. Estos efectos también pueden manifestarse en forma de cefaleas intensas o náuseas con merma de la capacidad mental, mareos, irritabilidad, fatiga, problemas de memoria, déficit de la percepción y la coordinación, tiempo de reacción, o somnolencia;
- (b) Los efectos narcóticos observados en los estudios con animales pueden incluir letargo, pérdida de reflejos combinados de coordinación, narcosis y ataxia. Cuando estos efectos no sean transitorios, deberán considerarse para su clasificación en la Categoría 1 o 2.

3.8.3 Criterios de clasificación para las mezclas

3.8.3.1 Las mezclas se clasifican utilizando los mismos criterios que se aplican a las sustancias o también como se describe a continuación. Al igual que las sustancias, las mezclas podrán clasificarse por su toxicidad específica de órganos diana tras una exposición única o repetida o ambas.

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

Cuando para una mezcla se disponga de datos fiables y de buena calidad procedentes de experiencias en humanos o de estudios apropiados en animales, la mezcla podrá clasificarse de acuerdo con los criterios descritos para las sustancias, mediante una evaluación que sopesa todos los datos. Deberá tenerse cuidado al evaluar los datos de las mezclas de forma 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 no se hayan realizado ensayos sobre la mezcla como tal no haya sido ensayada para determinar su toxicidad específica en órganos diana, pero se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como sobre mezclas similares sometidas a ensayo 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.

3.8.3.3.2 *Dilución*

Si una mezcla sometida a ensayo se diluye con un diluyente 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 diluida se considerará a efectos de clasificación como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo.

3.8.3.3.3 *Variación entre lotes*

La toxicidad de un lote sometido a ensayo de una mezcla se considerará esencialmente equivalente a la de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que se han producido cambios que pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad del lote no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra será necesaria una nueva clasificación.

3.8.3.3.4 *Concentración de mezclas muy tóxicas*

Si en una mezcla de la Categoría 1 sometida a ensayo, se aumenta la concentración de un componente tóxico, la mezcla concentrada resultante se clasificará en la Categoría 1 sin que sea necesario realizar ensayos adicionales.

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, en que las mezclas A y B hayan sido sometidas a ensayo y clasificadas en la misma categoría de toxicidad y la mezcla C no sometida a ensayo, tenga los mismos componentes toxicológicamente activos que las mezclas A y B pero concentraciones de esos componentes intermedias entre las de las mezclas A y B, se considerará que la mezcla C pertenece a 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 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, esencialmente equivalentes, sobre la toxicidad de A y C, es decir, ambos pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B.

Si la mezcla i) o ii) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la otra mezcla 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 que la mezcla no aerosolizada sometida a ensayo para la toxicidad por vía oral y cutánea, siempre que el propelente añadido no afecte a la toxicidad de la mezcla durante la vaporización. La clasificación de las mezclas en forma de aerosol para 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 los principios de extrapolación para clasificar, la clasificación de la mezcla se basará en la de los componentes. En ese caso, la mezcla se clasificará como tóxico específico de órganos diana (que deben especificarse), tras una exposición única, repetida o ambas, cuando al menos un componente se haya clasificado en la Categoría 1 o 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del valor de corte/límite de concentración indicado 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 específicos de órganos diana y que determinan la clasificación de la mezcla en las Categorías 1 o 2^a

Componentes clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de la mezcla como:	
	Categoría 1	Categoría 2
Categoría 1 Tóxico específico de órganos diana	$\geq 1,0\%$ (nota 1)	$1,0 \leq \text{componente} < 10\%$ (nota 3)
	$\geq 10\%$ (nota 2)	
Categoría 2 Tóxico específico de órganos diana		$\geq 1,0\%$ (nota 4)
		$\geq 10\%$ (nota 5)

^a *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.*

NOTA 1: *Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico específico de órganos diana Categoría 1, en una concentración comprendida entre 1,0% y 10%, todas las autoridades reguladoras solicitarán que figure la información en la FDS del producto. No obstante, será facultativo incluir 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 en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico específico de órganos diana Categoría 1, en una concentración $\geq 10\%$, generalmente se solicitará tanto la FDS como la etiqueta.*

NOTA 3: *Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico específico de órganos diana Categoría 1, en una concentración comprendida entre 1,0% y 10%, algunas autoridades optarán por clasificar la mezcla como tóxico específico de órganos diana Categoría 2, mientras que otras no lo harán.*

NOTA 4: *Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico específico de órganos diana Categoría 2, en una concentración comprendida entre 1,0% y 10%, todas las autoridades reguladoras solicitarán que figure la información en la FDS del producto. No obstante, será facultativo incluir 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 en la mezcla está presente un componente clasificado tóxico específico de órganos diana Categoría 2 en una concentración $\geq 10\%$, generalmente se solicitará tanto la FDS como la etiqueta.*

3.8.3.4.2 Estos valores de corte/límites de concentración y las consecuentes clasificaciones deberán aplicarse por igual y de manera apropiada a las sustancias tóxicas específicas de 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 una dosis única o de dosis repetidas.

3.8.3.4.4 Cuando los tóxicos afectan a más de un órgano y están combinados, habrá que prestar atención a las interacciones sinérgicas, ya que ciertas sustancias pueden ser tóxicas para un órgano diana a una concentración $< 1\%$ si en la mezcla existen otros componentes conocidos por su capacidad de potenciar ese efecto tóxico.

3.8.3.4.5 La extrapolación de la toxicidad de una mezcla con uno o varios componentes de la Categoría 3 deberá hacerse con prudencia. Se ha sugerido un valor de corte/límite de concentración de 20%. Hay que reconocer, sin embargo, que ese valor de corte/límite de concentración puede ser mayor o menor en función de cuáles sean los efectos provocados por los componentes de la Categoría 3 ya que la irritación de las vías respiratorias puede no ocurrir por debajo de una cierta concentración, mientras que los efectos narcóticos pueden darse por debajo de ese valor del 20%. Debería recurrirse a la opinión de los expertos. La irritación de las vías respiratorias y los efectos narcóticos deben evaluarse por separado de conformidad con los criterios consignados en 3.8.2.2. Al efectuar la clasificación de estos peligros, la contribución de cada componente debe considerarse aditiva, a menos que haya pruebas de que los efectos no lo son.

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 de precaución que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente.

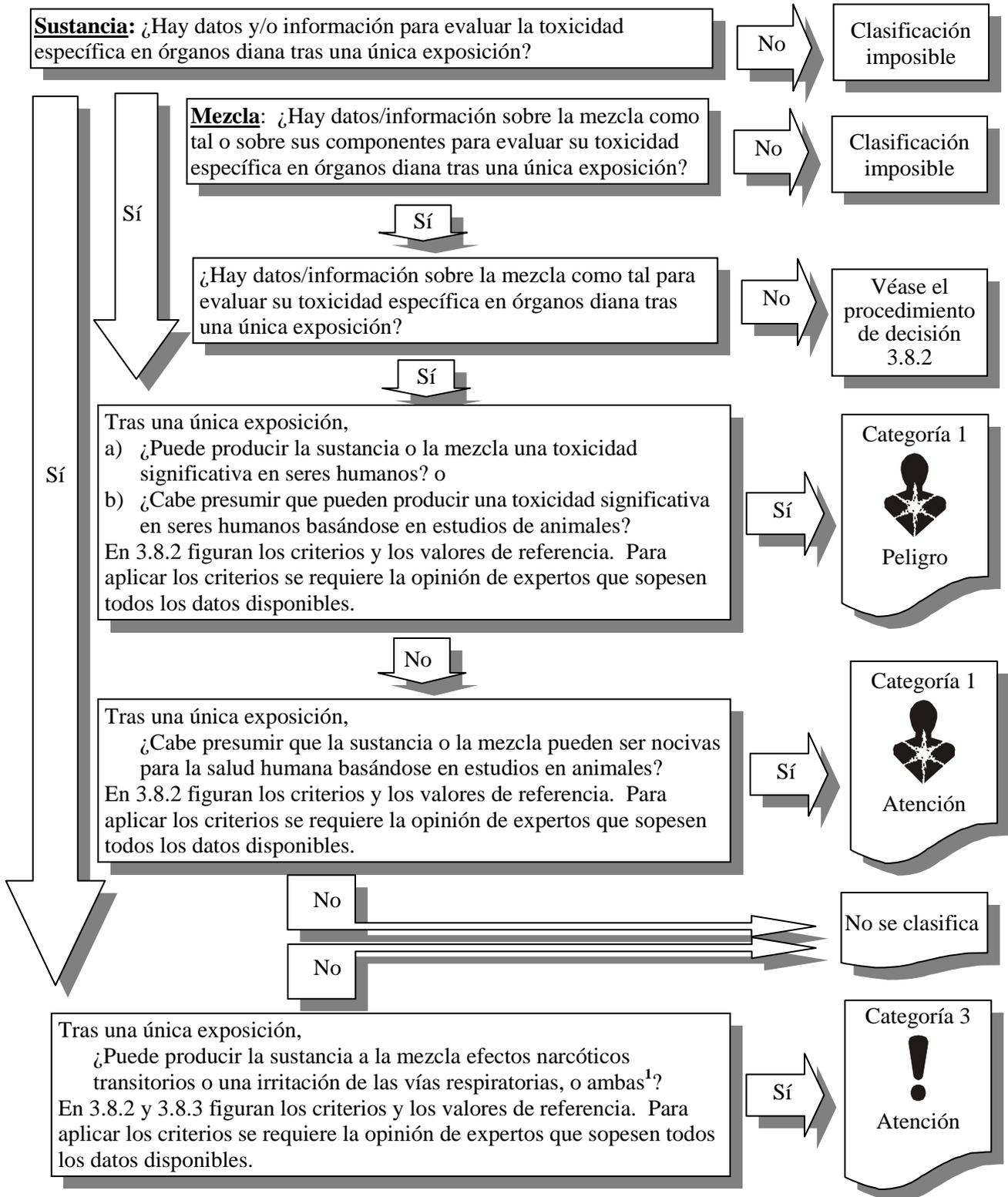
Tabla 3.8.3: Elementos que deben figurar en las etiquetas de sustancias y mezclas clasificadas por su toxicidad específica de órganos diana tras una exposición única

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud	Signo de exclamación
Palabra de advertencia	Peligro	Atención	Atención
Indicación de peligro	Provoca daños en los órganos (o indíquense todos los órganos afectados si se conocen) (indíquese la vía de exposición si se demuestra concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Puede provocar daños en los órganos (o indíquense todos los órganos afectados si se conocen) (indíquese la vía de exposición si se demuestra concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa)	Puede irritar las vías respiratorias o Puede provocar somnolencia o vértigo

3.8.5 Procedimiento de decisión para la clasificación basada en la toxicidad específica de órganos diana tras una única exposición

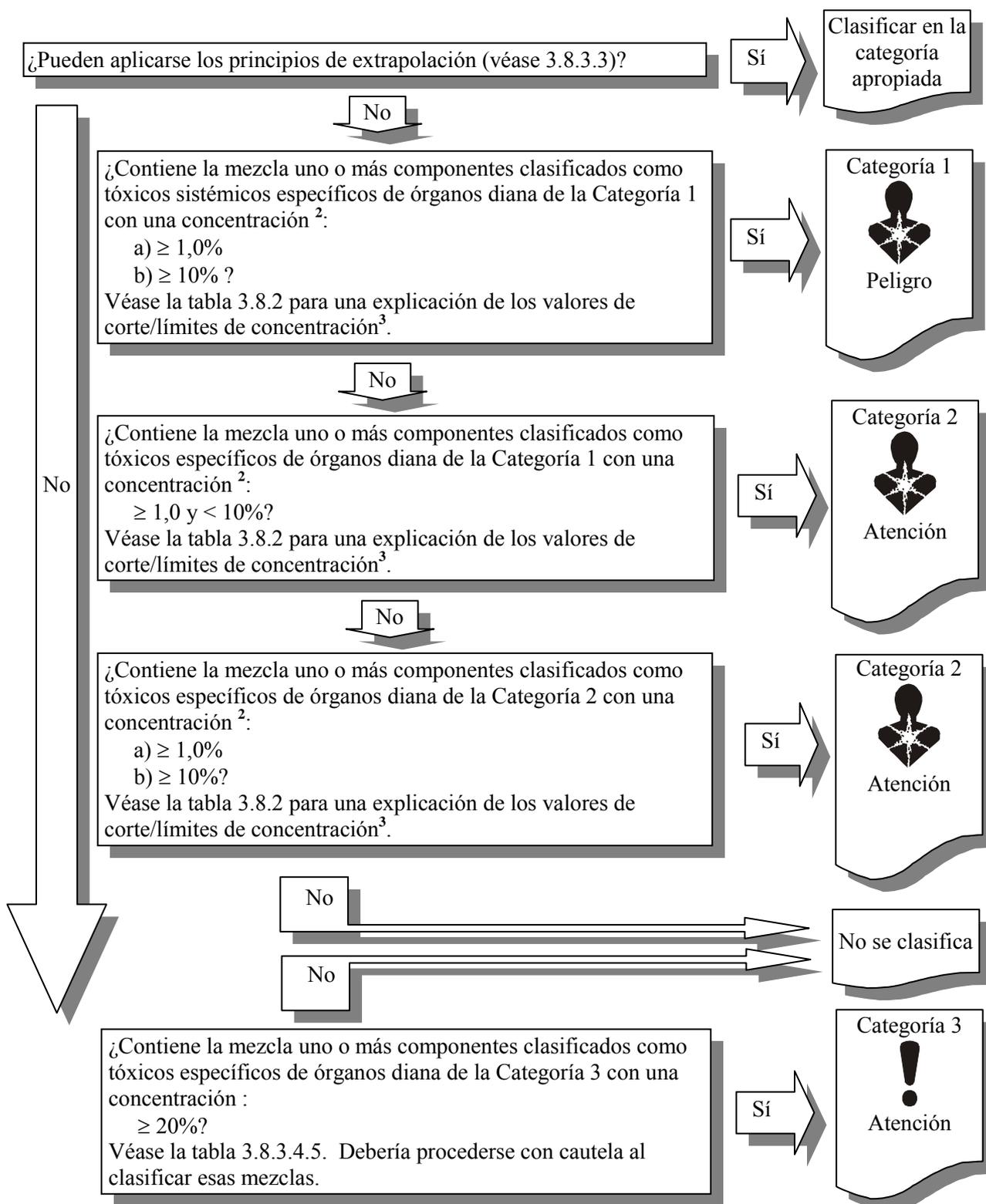
Los procedimientos de decisión siguientes no forman parte del sistema de clasificación armonizado, pero figuran aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de estos procedimientos de decisión.

3.8.5.1 Procedimiento de decisión 3.8.1



¹ La sustancia o mezcla sólo se clasificará en la Categoría 3 cuando no esté justificada su clasificación en la Categoría 1 o en la Categoría 2 (debido a efectos respiratorios más graves o a efectos narcóticos no transitorios). Véanse 3.8.2.2.1 e) (efectos respiratorios) y 3.8.2.2.2 b) (efectos narcóticos).

3.8.5.2 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 En 3.8.3.4 y en la tabla 3.8.2 figuran explicaciones y orientación.

CAPÍTULO 3.9

TOXICIDAD ESPECÍFICA DE ÓRGANOS DIANA (EXPOSICIONES REPETIDAS)

3.9.1 Definiciones y consideraciones generales

3.9.1.1 El propósito de este capítulo es ofrecer un sistema de clasificación de las sustancias y mezclas que producen toxicidad no letal y específica de órganos diana tras una exposición repetida. Dicho sistema incluye todos los efectos para la salud que pueden provocar alteraciones funcionales, ya sean reversibles o irreversibles, inmediatos o retardados.

3.9.1.2 La clasificación se aplica a sustancias y mezclas capaces de producir toxicidad específica de órganos diana y que, por lo tanto, 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 datos fiables que muestren que una exposición repetida a la sustancia o mezcla produce un efecto tóxico constante e identificable en humanos o, en el caso de animales de experimentación, cambios toxicológicamente significativos que afecten al funcionamiento o a la morfología de un tejido u órgano, o que provoquen graves alteraciones en la bioquímica o la hematología del organismo, siempre que dichas alteraciones sean relevantes para la salud humana. Se admite que los datos en humanos serán la principal fuente de evidencia para esta categoría de peligro.

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

3.9.1.5 La toxicidad específica de órganos diana podrá producirse por cualquier vía que sea relevante en humanos, es decir, oral, cutánea o inhalatoria, principalmente.

3.9.1.6 Los efectos tóxicos no letales observados tras una exposición única se clasifican en el SGA tal como se describe en el capítulo 3.8 (*Toxicidad específica de órganos diana – exposición única*) y quedan excluidos, por tanto, del presente capítulo. Otros efectos tóxicos específicos tales como toxicidad aguda, lesiones oculares graves/irritación ocular y corrosión/irritación cutánea, sensibilización cutánea o respiratoria, carcinogenicidad, mutagenicidad en células germinales, toxicidad para la reproducción y toxicidad por aspiración 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 se clasificarán como tóxicos específicos de órganos diana sobre la base del juicio de un experto que analizará y sopesará todos los datos disponibles incluidos los valores indicativos recomendados que tengan en cuenta la duración de la exposición y la dosis/concentración que produzca el efecto o efectos (véase 3.9.2.9). Así, en función de la naturaleza y gravedad del efecto o los efectos observados, las sustancias se clasificarán en la Categoría 1 o 2.

Figura 3.9.1: Categorías de peligro para la toxicidad específica de órganos diana tras exposiciones repetidas

<p><u>CATEGORÍA 1:</u> Sustancias que <u>producen toxicidad significativa</u> en humanos o de las que basándose en estudios en animales de experimentación, se puede esperar que produzcan una toxicidad significativa en 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">a) Datos fiables y de buena calidad obtenidos mediante el estudio de casos en humanos o a partir de estudios epidemiológicos; ub) Estudios apropiados con animales de experimentación en los que los efectos tóxicos significativos y/o graves que pueden considerarse relevantes para los humanos se observaron a concentraciones de exposición generalmente bajas. Más adelante se dan valores indicativos de dosis/concentración que ayudan a sopesar los datos (véase 3.9.2.9).
<p><u>CATEGORÍA 2:</u> Sustancias de las que, basándose en estudios en animales de experimentación, se puede esperar que sean <u>nocivas para la salud humana</u> tras exposiciones repetidas</p> <p>La clasificación de una sustancia en la Categoría 2 se basará en estudios apropiados con animales de experimentación en los que los efectos tóxicos significativos y/o graves que pueden considerarse relevantes para los humanos se observaron a concentraciones de exposición generalmente moderadas. Más adelante se dan valores indicativos de dosis/concentración que facilitan la clasificación (véase 3.9.2.9).</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 ambas categorías, o bien puede identificarse el órgano o sistema diana específico que se haya visto principalmente afectado por la sustancia, o bien ésta podrá identificarse como un tóxico general. Deberá determinarse cuál es el principal órgano o sistema (órgano diana) de la toxicidad y clasificar las sustancias en función del mismo, por ejemplo 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 más relevante por la que la sustancia clasificada produce los daños.

3.9.2.3 La clasificación se basará en el juicio de los expertos que analizarán y sopesarán todos los datos disponibles, teniendo en cuenta las indicaciones que figuran a continuación.

3.9.2.4 Los datos disponibles sobre incidentes en humanos, estudios epidemiológicos y otros estudios efectuados con animales de experimentación, debidamente sopesados, se utilizarán para determinar si los efectos de toxicidad específica de órganos diana son objeto de clasificación. 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 los datos adicionales aceptados por los organismos reguladores.

3.9.2.5 La información requerida para evaluar la toxicidad específica de órganos diana tras exposiciones repetidas puede obtenerse a partir de datos en humanos, por ejemplo, una exposición en el hogar, en el lugar de trabajo o a través del medio ambiente, o de estudios realizados en animales de experimentación. Los estudios estándar en ratas y ratones que proporcionan esta información son estudios de 28 días, 90 días o de toda la vida (hasta 2 años) que incluyen análisis hematológicos, químico-clínicos y exámenes macroscópicos y microscópicos detallados que permiten identificar los efectos tóxicos sobre los tejidos u órganos diana. También pueden utilizarse los datos procedentes de estudios de dosis repetidas efectuados en otras especies. Otros estudios de exposición a largo plazo, por ejemplo de carcinogenicidad, neurotoxicidad y toxicidad para la reproducción, también pueden proporcionar información sobre la toxicidad específica de órganos diana que podría usarse para la clasificación.

3.9.2.6 En casos excepcionales y apoyándose en el juicio de los expertos, podría considerarse apropiado incluir en la Categoría 2 ciertas sustancias para las que existen datos de toxicidad específica de órganos diana en 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 humanos no deberían tenerse en cuenta para la clasificación, y toda la información disponible de estudios en animales tendría que ser consecuente con la clasificación en la Categoría 2. En otras palabras, si también se dispone de datos de estudios en animales que justifiquen la clasificación en la Categoría 1, la sustancia deberá clasificarse en la Categoría 1.

3.9.2.7 Efectos que deben tenerse 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 los datos procedentes de experiencias o incidentes en humanos se limitan generalmente a informes de consecuencias adversas para la salud, en los que, a menudo, existen incertidumbres sobre las condiciones de exposición, por lo que dicha información podría no proporcionar la precisión científica que se obtiene en los estudios bien hechos con animales de experimentación.

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

- a) La morbilidad o mortalidad después de exposiciones repetidas o a largo plazo. Las exposiciones repetidas, incluso a 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 las exposiciones repetidas;
- b) Los cambios funcionales significativos en el sistema nervioso central o periférico o en otros órganos o sistemas, incluyendo los signos de depresión del sistema nervioso central y los efectos sobre ciertos órganos de los sentidos (por ejemplo, la vista, el oído y el olfato);
- c) Todo cambio adverso constante y significativo en la bioquímica, la hematología o el análisis de orina;
- d) Las lesiones graves en los órganos observadas en la autopsia y/o detectadas o confirmadas posteriormente en el examen microscópico;
- e) La necrosis multifocal o difusa, y la fibrosis o formación de granulomas en órganos vitales con capacidad regenerativa;
- f) Los cambios morfológicos que, aunque sean potencialmente reversibles, indican claramente disfunciones marcadas de los órganos (por ejemplo, una grave alteración de la acumulación de grasa en el hígado);
- g) Los signos que ponen de manifiesto una mortalidad celular apreciable (incluyendo la degeneración celular y la disminución del número de células) en órganos vitales incapaces de regenerarse.

3.9.2.8 Efectos que no deben tenerse en cuenta para la clasificación

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

- a) Las observaciones clínicas o pequeñas variaciones en el peso corporal, el consumo de alimento o de agua, que pueden tener cierta importancia toxicológica pero que, por sí mismas, no indican una toxicidad “significativa”;
- b) Las pequeñas alteraciones en la bioquímica clínica, la hematología o el análisis de orina y/o efectos transitorios, cuando tales alteraciones o efectos tengan una importancia toxicológica dudosa o mínima;
- c) Los cambios en el peso de los órganos, sin signos de disfunciones orgánicas;
- d) Las respuestas de adaptación que no se consideren toxicológicamente relevantes;
- e) Los mecanismos de toxicidad inducidos por la sustancia pero específicos de 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 Los estudios efectuados con animales de experimentación, basados únicamente en la observación de los efectos, sin hacer referencia a la duración de la exposición experimental y a la dosis/concentración, omiten un concepto toxicológico fundamental, a saber, que todas las sustancias son potencialmente tóxicas y que lo que determina su toxicidad es la dosis/concentración y la duración de la exposición. En la mayoría de los estudios hechos con animales, las directrices para los ensayos señalan un límite superior de la dosis.

3.9.2.9.2 Con el fin de facilitar la toma de decisión sobre si una sustancia debería clasificarse o no y en qué categoría (1 o 2), en la tabla 3.9.1 se dan valores indicativos de la dosis/concentración para ambas de forma que puedan compararse con los valores reales de dosis/concentración que hayan producido efectos significativos sobre la salud. El argumento principal para proponer esos valores indicativos 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 de dosis repetidas efectuados en animales de experimentación están diseñados para producir toxicidad a la 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 son relevantes para los humanos.

3.9.2.9.3 Así, en estudios con animales cuando se observan efectos tóxicos significativos que pudieran sugerir una clasificación, la comparación de la duración de la exposición experimental y de la dosis/concentración a la que cual se observaron esos efectos 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 peligrosas y también de la duración de la exposición y de la dosis o concentración).

3.9.2.9.4 La decisión de clasificar o no 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 toxico significativo.

3.9.2.9.5 Los valores indicativos propuestos se refieren fundamentalmente a los efectos observados en un estudio estándar de toxicidad de 90 días en ratas. Pueden servir de base para extrapolar valores indicativos equivalentes a estudios de toxicidad de mayor o menor duración. Para realizar la extrapolación de la duración dosis/exposición se utiliza la regla de Haber para 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 un factor de tres.

3.9.2.9.6 Por tanto, se justificaría la clasificación en la Categoría 1 si los efectos tóxicos significativos observados en animales de experimentación de un estudio de dosis repetidas de 90 días, se manifiestan a dosis o concentraciones 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)	ppmV/6h/d	≤ 50
Inhalación de vapor (ratas)	mg/litro/6h/d	$\leq 0,2$
Inhalación de polvo/niebla/humo (ratas)	mg/litro/6h/d	$\leq 0,02$

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 animales de experimentación de un estudio de dosis repetidas de 90 días a dosis o concentraciones 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	$10 < C \leq 100$
Cutánea (ratas o conejos)	mg/kg pc/d	$20 < C \leq 200$
Inhalación de un gas (ratas)	ppmV/6h/d	$50 < C \leq 250$
Inhalación de vapor (ratas)	mg/litro/6h/d	$0,2 < C \leq 1,0$
Inhalación de polvo/niebla/humo (ratas)	mg/litro/6h/d	$0,02 < C \leq 0,2$

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 3.9.2.9.6 y 3.9.2.9.7 son sólo indicativos y en la clasificación se considerarán como elementos a tener en cuenta al evaluar el peso de todos los datos. No se proponen como valores estrictos de demarcación.

3.9.2.9.9 Es posible que el perfil específico de toxicidad de una sustancia se manifieste a una dosis/concentración inferior al valor indicativo (por ejemplo $C < 100$ mg/kg pc/día por vía oral) y, sin embargo se decida no clasificarla, al tener en cuenta la naturaleza del efecto, por ejemplo una nefrotoxicidad observada sólo en ratas machos de una determinada cepa conocida por su sensibilidad a dicho efecto. En el caso contrario, cuando el perfil específico de toxicidad de una sustancia, en estudios realizados en animales, se manifieste a valores superiores a los indicativos (por ejemplo ≥ 100 mg/kg pc/día por vía oral), pero exista información complementaria procedente de otras fuentes, tales como estudios de administración a largo plazo o de casos en humanos, que sobre la base del peso de los datos respalden la clasificación, lo más prudente será clasificar la sustancia.

3.9.2.10 Otras consideraciones

3.9.2.10.1 Cuando la caracterización de una sustancia 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 a tener en cuenta al evaluar el peso de todos los datos.

3.9.2.10.2 Cuando se disponga de datos fiables en humanos, que muestren que un efecto tóxico específico de órganos diana puede atribuirse inequívocamente a exposiciones repetidas o prolongadas a una sustancia, ésta puede clasificarse. Los datos positivos en humanos, con independencia de la dosis, prevalecen sobre los datos en animales. Así, si una sustancia no se clasifica porque no se haya visto toxicidad específica de órganos diana a concentraciones o dosis iguales o inferiores a los valores indicativos propuestos para la dosis/concentración en ensayos en animales, y con posterioridad aparecen datos de incidentes en humanos que muestren un efecto tóxico sistémico específico de órganos diana, la sustancia deberá clasificarse.

3.9.2.10.3 Una sustancia cuya toxicidad específica de órganos diana no se haya probado podrá clasificarse, en ciertos casos y cuando sea apropiado, por extrapolación, a juicio de un experto, a partir de un análogo estructural ya clasificado previamente, siempre que exista una relación estructura-actividad validada y se den otros factores importantes, tales como la formación de metabolitos comunes significativos.

3.9.2.10.4 Se admite que algunos sistemas reglamentarios puedan utilizar la 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 utilizando los mismos criterios que se aplican a las sustancias, o también como se describe a continuación. Al igual que las sustancias, las mezclas podrán clasificarse por su toxicidad específica de órganos diana tras una exposición única, repetida o ambas.

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

Cuando para una mezcla se disponga de datos fiables y de buena calidad procedentes de experiencias en humanos o de estudios apropiados en animales, la mezcla podrá clasificarse de acuerdo con los criterios descritos para las sustancias, mediante una evaluación que sopesa todos los datos. Deberá tenerse cuidado al evaluar los datos de mezclas, de forma 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 no se hayan realizado ensayos sobre la mezcla como tal para determinar su toxicidad específica de órganos diana, pero se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como sobre mezclas similares sometidas a ensayo 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.

3.9.3.3.2 *Dilución*

Si una mezcla sometida a ensayo se diluye con un diluyente 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 diluida podrá clasificarse como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo.

3.9.3.3.3 *Variación entre lotes*

La toxicidad de un lote sometido a ensayo de una mezcla se considerará esencialmente equivalente a la de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial, que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que se han producido cambios que pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad del lote no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra será necesaria una nueva clasificación.

3.9.3.3.4 *Concentración de mezclas muy tóxicas*

Si en una mezcla de la Categoría 1 sometida a ensayo, se aumenta la concentración de un componente tóxico, la mezcla concentrada resultante se clasificará en la Categoría 1 sin que sea necesario realizar ensayos adicionales.

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, en que las mezclas A y B hayan sido sometidas a ensayo y clasificadas en la misma categoría de toxicidad y la mezcla C no sometida a ensayo, tenga los mismos componentes toxicológicamente activos que las mezclas A y B pero concentraciones de esos componentes intermedias entre las de las mezclas A y B, se considerará que la mezcla C pertenece a la misma categoría de toxicidad 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, ambos pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B.

Si la mezcla i) o ii) está ya clasificada sobre la base de datos experimentales, entonces la otra mezcla 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 para la toxicidad por vía oral y cutánea que la mezcla no aerosolizada no sometida a ensayo, siempre que el propelente añadido no afecte a la toxicidad de la mezcla durante la vaporización. La clasificación de mezclas en forma de aerosol para 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 los principios de extrapolación para clasificar, la clasificación de la mezcla se basará en la de sus componentes. En este caso, la mezcla se clasificará como tóxica específica de órganos diana (que debe especificarse), tras una exposición única, repetida o ambas, cuando al menos uno de sus componentes se haya clasificado en la Categoría 1 o 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del valor de corte/límite de concentración apropiado indicado en la tabla 3.9.3 para las Categorías 1 y 2 respectivamente.

Tabla 3.9.3: Valores de corte/límites de concentración de los componentes de una mezcla clasificados como tóxicos específicos de órganos diana que determinan la clasificación de la mezcla^a

Componentes Clasificado como:	Valores de corte/límites de concentración que determinan la clasificación de una mezcla como:	
	Categoría 1	Categoría 2
Categoría 1	$\geq 1,0$ (nota 1)	$1,0 \leq \text{componente} < 10\%$ (nota 3)
Tóxico sistémico específico de órganos diana	$\geq 10\%$ (nota 2)	$1,0 \leq \text{componente} < 10\%$ (nota 3)
Categoría 2	---	$\geq 1,0\%$ (nota 4)
Tóxico sistémico específico de órganos diana		$\geq 10\%$ (nota 5)

^a 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.

NOTA 1: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico específico de órganos diana Categoría 1, en una concentración comprendida entre 1,0% y 10%, todas las autoridades reguladoras solicitarán que figure la información en la FDS del producto. No obstante, será facultativo incluir 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 en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico específico de órganos diana Categoría 1 en una concentración $\geq 10\%$, generalmente se solicitará tanto la FDS como la etiqueta.

NOTA 3: Si en la mezcla está presente un componente clasificado como tóxico específico en órganos diana Categoría 1 en una concentración comprendida entre 1,0% y 10%, algunas autoridades optarán por clasificar la mezcla como tóxica específica de órganos diana Categoría 2.

NOTA 4: Si en la mezcla está presente un componente tóxico específico de órganos diana Categoría 2 en una concentración comprendida entre 1,0% y 10%, todas las autoridades reguladoras solicitarán que figure la información sobre la FDS del producto. No obstante, será facultativo incluir 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 en la mezcla está presente un componente tóxico específico de órganos diana Categoría 2 en una concentración $\geq 10\%$, generalmente se solicitará tanto una FDS como la etiqueta.

3.9.3.4.2 Estos valores de corte/límites de concentración y las consecuentes clasificaciones se aplicarán por igual y de manera apropiada a sustancias tóxicas específicas de órganos diana en 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 una dosis única o de dosis repetidas.

3.9.3.4.4 Cuando los tóxicos afectan a más de un órgano y están combinados, habrá que prestar atención a las interacciones sinérgicas, ya que ciertas sustancias pueden ser tóxicas para un órgano diana con una concentración $< 1\%$ si en la mezcla existen otros componentes conocidos por su capacidad de potenciar ese efecto tóxico.

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 de precaución que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente.

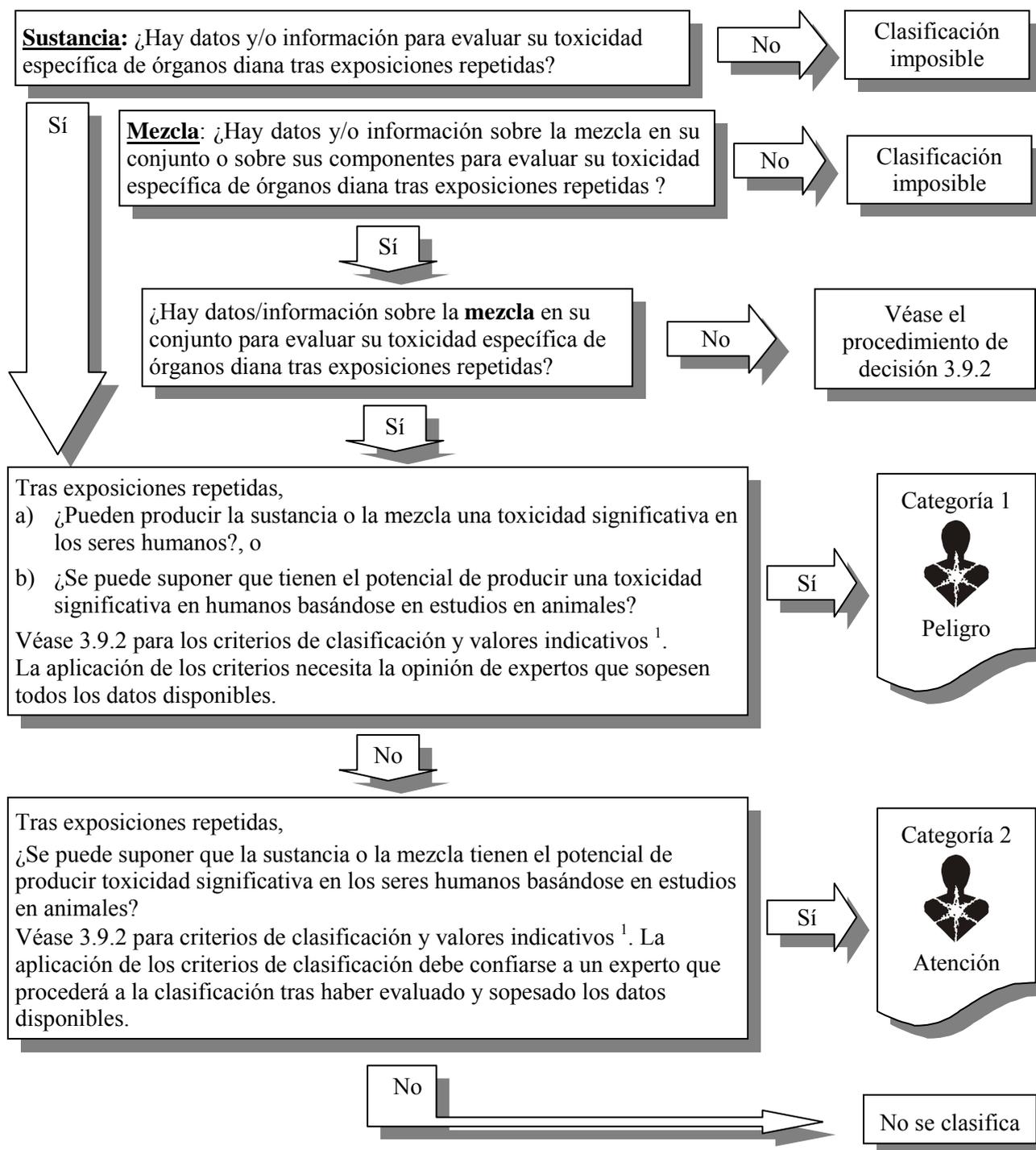
Tabla 3.9.4: Elementos que deben figurar en las etiquetas de sustancias y mezclas clasificadas por su toxicidad específica de órganos diana tras exposiciones repetidas

	Categoría 1	Categoría 2
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Provoca daños en los 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 provocar daños en los 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 basada en la toxicidad específica de órganos diana tras exposiciones repetidas

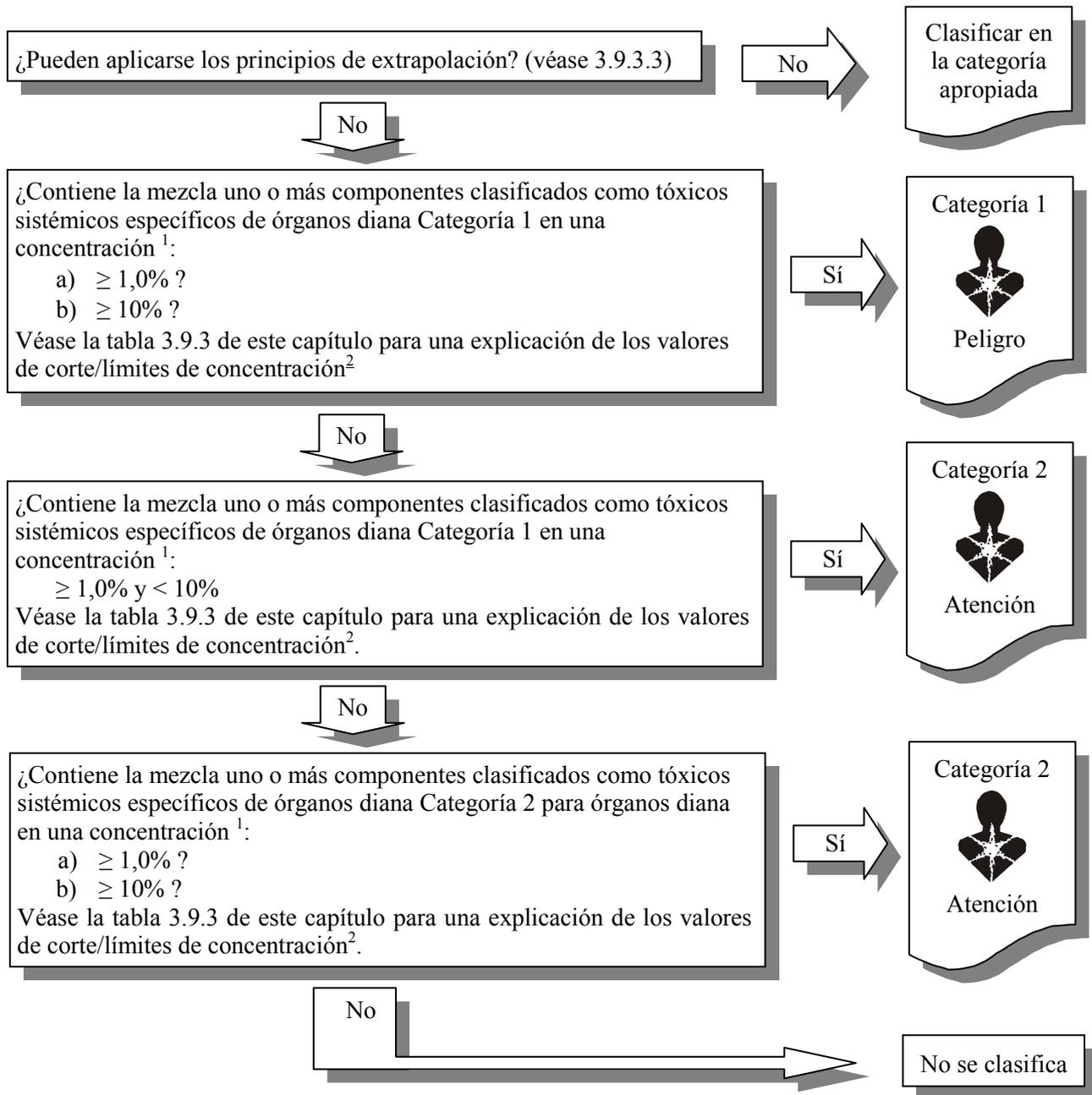
Los procedimientos de decisión siguientes no forman parte del sistema de clasificación armonizado, pero figuran aquí como orientación adicional. Se recomienda encarecidamente que la persona que se encargue de la clasificación estudie los criterios de clasificación antes y durante la aplicación de estos procedimientos de decisión.

3.9.5.1 Procedimiento de decisión 3.9.1



¹ Véase 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.

3.9.5.2 Procedimiento de decisión 3.9.2



¹ 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.

² Véanse 3.9.3.4 y 3.9.4 y la tabla 3.9.3 para explicaciones y orientación.

CAPÍTULO 3.10

PELIGRO POR ASPIRACIÓN

3.10.1 Definiciones y consideraciones generales

3.10.1.1 El propósito de este capítulo es ofrecer un sistema de clasificación de sustancias o mezclas que pueden presentar un peligro de toxicidad por aspiración para el ser humano.

3.10.1.2 Por *aspiración* se entiende la entrada de un producto químico líquido o sólido directamente por la boca o la nariz, o indirectamente por regurgitación, en la tráquea o en las vías respiratorias inferiores.

3.10.1.3 La toxicidad por aspiración puede entrañar graves efectos agudos tales como neumonía química, lesiones pulmonares más o menos importantes e incluso la muerte después de la aspiración.

3.10.1.4 La aspiración comienza con, y dura todo el tiempo de, la inspiración durante la cual el producto de que se trata se ubica en la conjunción de las vías respiratorias superiores y del tubo digestivo en la región laringofaríngea.

3.10.1.5 La aspiración de una sustancia o mezcla puede producirse por regurgitación después de la ingestión. Esto puede tener consecuencias para el etiquetado, en particular cuando, en casos de toxicidad aguda, se considera la posibilidad de recomendar que se provoque el vómito en caso de ingestión. Si la sustancia o mezcla presenta además un peligro de toxicidad por aspiración, la recomendación de que se provoque el vómito deberá modificarse.

3.10.1.6 Consideraciones particulares

3.10.1.6.1 El estudio de la documentación médica sobre la aspiración de sustancias químicas muestra que ciertos hidrocarburos (destilados del petróleo) y ciertos hidrocarburos clorados presentan un peligro de aspiración para el ser humano. El peligro por aspiración de alcoholes primarios y cetonas, sólo se ha manifestado en los estudios realizados con animales.

3.10.1.6.2 Si bien se ha seguido una metodología para determinar los peligros por aspiración en los animales, ésta no se ha normalizado. Los resultados positivos obtenidos a partir de experimentación animal pueden ser tomados únicamente como una indicación acerca de la eventual toxicidad por aspiración en el ser humano. Los datos sobre peligro por aspiración sobre animales deberán evaluarse con especial cuidado.

3.10.1.6.3 Los criterios de clasificación se basan en la viscosidad cinemática. La fórmula siguiente expresa la relación entre la viscosidad dinámica y la cinemática:

$$\frac{\text{Viscosidad dinámica (mPa} \cdot \text{s)}}{\text{Densidad (g/cm}^3\text{)}} = \text{Viscosidad cinemática (mm}^2\text{/s)}$$

3.10.1.6.4 Aunque la definición de aspiración que figura en 3.10.1.2 incluye la entrada de sólidos en el sistema respiratorio, la clasificación con arreglo al apartado b) en la tabla 3.10.1 para la Categoría 1 o la Categoría 2 se aplica a sustancias y mezclas líquidas únicamente.

3.10.1.6.5 Clasificación de productos en forma de aerosoles y nieblas

Los productos aplicados en forma de aerosoles y nieblas se distribuyen generalmente en recipientes a presión tales como los atomizadores o vaporizadores que funcionan apretando o aflojando un mando. La clave para clasificar esos productos está en determinar si se forma una masa líquida en la boca del recipiente que pueda ser aspirada. Si las gotas de las nieblas o del aerosol que salen del recipiente a presión son pequeñas, no debería formarse una masa líquida. En cambio, si un recipiente a presión dispensa un producto en forma de chorro, puede formarse una masa líquida que puede ser aspirada. Por lo general, las nieblas producidas por los vaporizadores que funcionan apretando o aflojando un mando están formadas por

grandes gotas, con la posibilidad, por tanto, de que se forme una masa líquida y exista aspiración. Cuando el dispositivo de bombeo del recipiente puede desmontarse y existe la posibilidad de que se pueda ingerir su contenido, deberá considerarse la clasificación del mismo.

3.10.2 Criterios de clasificación para las sustancias

Tabla 3.10.1: Categorías de peligro para la toxicidad por aspiración

Categorías	Criterios
Categoría 1: Productos químicos de los que se sabe que presentan peligro de toxicidad por aspiración en el ser humano o que deben considerarse como si indujeran peligro de toxicidad por aspiración en el ser humano.	Una sustancia se clasificará en la Categoría 1: a) Cuando existan datos viables y de calidad sobre el ser humano (véase nota 1); o b) si se trata de un hidrocarburo, cuando su viscosidad cinemática, medida a 40° C, sea $\leq 20,5 \text{ mm}^2/\text{s}$.
Categoría 2: Productos químicos que son motivo de preocupación por la posibilidad de que puedan ser tóxicos por aspiración para el ser humano.	Se clasificarán en la Categoría 2, guiándose por los resultados de los estudios efectuados con animales y las opiniones de expertos y habida cuenta de la tensión superficial, la solubilidad en el agua, el punto de ebullición y la volatilidad, aquellas sustancias no incluidas en la Categoría 1, cuya viscosidad cinemática, medida a 40° C, sea $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$ (véase nota 2)

NOTA 1: Ejemplos de sustancias clasificadas en la Categoría 1: ciertos hidrocarburos, trementina y aceite de pino.

NOTA 2: En esas condiciones, ciertas autoridades podrán incluir en esta Categoría: los alcoholes *n*-primarios que tienen entre 3 y 13 átomos de carbono; el alcohol isobutilico y las cetonas con un máximo de 13 átomos de carbono.

3.10.3 Criterios de clasificación para las mezclas

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

Una mezcla se clasificará en la Categoría 1 cuando se disponga de datos fiables y de buena calidad obtenidos en el ser humano.

3.10.3.2 Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos sobre las mismas: principios de extrapolación

3.10.3.2.1 Cuando no se hayan realizado ensayos sobre la mezcla como tal para determinar su toxicidad por aspiración, pero se disponga de datos suficientes tanto sobre sus componentes individuales como sobre mezclas similares sometidas a ensayo para caracterizar adecuadamente sus peligros, esos datos se utilizarán de acuerdo 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.

3.10.3.2.2 Dilución

Si una mezcla sometida a ensayo se diluye con un diluyente que no presenta toxicidad por aspiración y del que no se espera que influya en la toxicidad de los demás componentes de la mezcla, la nueva mezcla diluida podrá clasificarse como equivalente a la mezcla original sometida a ensayo. No obstante, la concentración de los componentes tóxicos por aspiración no deberá ser inferior al 10%.

3.10.3.2.3 *Variación entre lotes*

La toxicidad por aspiración de un lote sometido a ensayo de una mezcla se considerará sustancialmente equivalente a la de otro lote no sometido a ensayo del mismo producto comercial que haya sido obtenido por el mismo fabricante o bajo su control, a menos que haya motivos para creer que, de acuerdo con los valores de viscosidad o de concentración, se han producido cambios que pueden provocar modificaciones en los valores de toxicidad por aspiración del lote no sometido a ensayo. Cuando esto ocurra será necesaria una nueva clasificación.

3.10.3.2.4 *Concentración de mezclas pertenecientes a la Categoría 1*

En una mezcla de Categoría 1 sometida a ensayo, si aumenta la concentración de un componente tóxico, la mezcla no sometida a ensayo resultante se clasificará en el Categoría 1 sin que sea necesario efectuar ensayos adicionales.

3.10.3.2.5 *Interpolación dentro de una misma categoría de toxicidad*

En el caso de tres mezclas (A, B y C) con componentes idénticos, en que las mezclas A y B hayan sido sometidas a ensayo y clasificadas en la misma categoría de toxicidad y la mezcla C no sometida a ensayo tenga los mismos componentes toxicológicamente activos que las mezclas A y B pero concentraciones de esos componentes intermedias entre las de las mezclas A y B, se considerará que la mezcla C pertenece a la misma categoría de toxicidad que A y B.

3.10.3.2.6 *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) es prácticamente igual a la del componente C en el mezcla ii);
- d) Se dispone de datos, esencialmente equivalentes, sobre la toxicidad de A y C, es decir, ambos pertenecen a la misma categoría de peligro y no se espera que afecten a la toxicidad de B.

Si la mezcla i) o ii) está ya clasificada sobre la base de los criterios de la tabla 3.10.1, entonces la otra mezcla podrá clasificarse en la misma categoría de peligro.

3.10.3.3 *Clasificación de una mezcla cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos*

3.10.3.3.1 *Categoría 1*

3.10.3.3.1.1 Se clasificará en la Categoría 1 toda mezcla que contenga en total $\geq 10\%$ de uno o varios componentes clasificados en dicha categoría y cuya viscosidad cinemática, medida a 40° C, sea $\leq 20,5 \text{ mm}^2/\text{s}$.

3.10.3.3.1.2 Se clasificará en la Categoría 1 toda mezcla que se separe en dos o más capas distintas, en las que una contenga $\geq 10\%$ de uno o varios componentes clasificados en dicha categoría y cuya viscosidad cinemática, medida a 40° C, sea $\leq 20,5 \text{ mm}^2/\text{s}$.

3.10.3.3.2 *Categoría 2*

3.10.3.3.2.1 Se clasificará en la Categoría 2 toda mezcla que contenga en total $\geq 10\%$ de uno o varios componentes clasificados en dicha categoría y cuya viscosidad cinemática, medida a 40° C, sea $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$.

3.10.3.3.2.2 La clasificación de mezclas en esta categoría requerirá la opinión de expertos, habida cuenta de la tensión superficial, la solubilidad en el agua, el punto de ebullición y la volatilidad, en particular cuando sustancias de la Categoría 2 estén mezcladas con agua.

3.10.3.3.2.3 Se clasificará en la Categoría 2 toda mezcla que se separe en dos o más capas distintas, en las que una contenga $\geq 10\%$ de uno o varios componentes clasificados en la Categoría 2 y cuya viscosidad cinemática, medida a 40°C, sea $\leq 14 \text{ mm}^2/\text{s}$.

3.10.4 **Comunicación de peligro**

3.10.4.1 En el capítulo 4.1 (Comunicación de peligros: Etiquetado) figuran consideraciones generales y específicas sobre los requisitos de las etiquetas. El anexo 2 contiene tablas resumen sobre clasificación y etiquetado. El anexo 3 contiene ejemplos de consejos de prudencia y pictogramas de precaución que pueden utilizarse con la aprobación de la autoridad competente. La tabla 3.10.2 presenta los elementos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas, en razón de su peligro de toxicidad por aspiración, en las Categorías 1 y 2 con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.

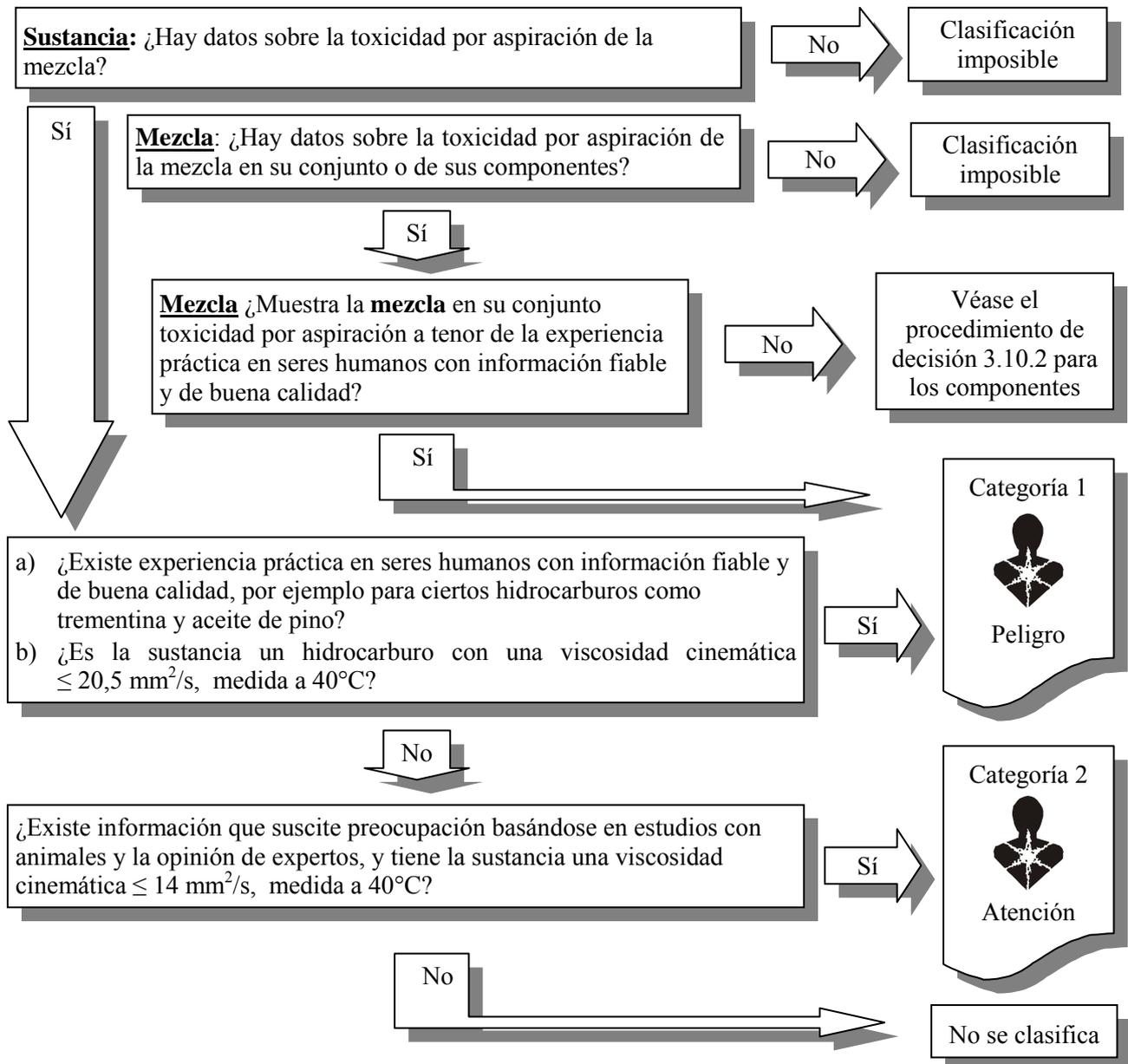
Tabla 3.10.2: Elementos que deben figurar en las etiquetas para la toxicidad por aspiración

	Categoría 1	Categoría 2
Símbolo	Peligro para la salud	Peligro para la salud
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	Puede ser mortal en caso de ingestión y de penetración en las vías respiratorias	Puede ser nocivo en caso de ingestión y de penetración en las vías respiratorias

3.10.5 **Procedimiento de decisión para la toxicidad por aspiración**

Los procedimientos de decisión siguientes no forman parte del sistema de clasificación armonizado, pero figuran 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 estos procedimientos de decisión.

3.10.5.1 *Procedimiento de decisión 3.10.1*



3.10.5.2 Procedimiento de decisión 3.10.2

