



- 3.5.3.3. *Clasificación de las mezclas cuando no se dispone de datos para la mezcla como tal: principios de extrapolación*
- 3.5.3.3.1. Cuando no se hayan realizado ensayos sobre la propia mezcla para determinar su mutagenicidad en células germinales, pero se disponga de datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre mezclas similares sometidas a ensayo (de acuerdo con lo dispuesto en 3.5.3.2.1) para caracterizar adecuadamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación establecidos en la sección 1.1.3.
- 3.5.4. **Comunicación del peligro**
- 3.5.4.1. En la etiqueta de las sustancias o mezclas que cumplan los criterios de clasificación en esta clase de peligro figurarán los elementos presentados en la tabla 3.5.3.

Tabla 3.5.3

**Elementos que deben figurar en las etiquetas para mutagenicidad en células germinales**

Clasificación	Categoría 1A o Categoría 1B	Categoría 2:
Pictogramas del SGA		
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	H340: Puede provocar defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía)	H341: Se sospecha que provoca defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía)
Consejos de prudencia — Prevención	P201 P202 P281	P201 P202 P281
Consejos de prudencia — Respuesta	P308 + P313	P308 + P313
Consejos de prudencia — Almacenamiento	P405	P405
Consejos de prudencia — Eliminación	P501	P501

3.5.5 **Otras consideraciones de clasificación**

Cada vez está más aceptado que el proceso de carcinogénesis inducido químicamente en el hombre y los animales implica cambios genéticos, por ejemplo, en los protooncogenes o en los genes supresores de tumores de las células somáticas. Por consiguiente, la demostración de las propiedades mutagénicas de las sustancias en las células somáticas o germinales de mamíferos *in vivo* puede tener repercusiones en la clasificación potencial de esas sustancias como carcinógenos (véase también Carcinogenicidad, sección 3.6, punto 3.6.2.2.6).

3.6. **Carcinogenicidad**3.6.1. **Definición**

- 3.6.1.1. Carcinógeno es una sustancia o mezcla de sustancias que induce cáncer o aumenta su incidencia. Las sustancias que han inducido tumores benignos y malignos en animales de experimentación, en estudios bien hechos, serán consideradas también supuestamente carcinógenos o sospechosos de serlo, a menos que existan pruebas convincentes de que el mecanismo de formación de tumores no sea relevante para el hombre.

3.6.2. **Criterios de clasificación para las sustancias**

- 3.6.2.1. Los carcinógenos se clasifican en dos categorías, en función de la solidez de las pruebas y de otras consideraciones (peso de las pruebas). En ciertos casos, puede justificarse una clasificación en función de una vía de exposición determinada, si puede demostrarse de manera concluyente que ninguna otra vía de exposición presenta peligro.

Tabla 3.6.1

## Categorías de peligro para los carcinógenos

Categorías:	Criterios
CATEGORÍA 1	Carcinógenos o supuestos carcinógenos para el hombre Una sustancia se clasifica en la categoría 1 de carcinogenicidad sobre la base de datos epidemiológicos o datos procedentes de estudios con animales.
Categoría 1A	Una sustancia puede además incluirse en la categoría 1A si se sabe que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en humanos,
Categoría 1B	o en la categoría 1B si se supone que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en animales. La clasificación en las categorías 1A y 1B se basa en la solidez de las pruebas y en otras consideraciones (véase 3.6.2.2). Estas pruebas pueden proceder de: — estudios en humanos que permitan establecer la existencia de una relación causal entre la exposición del hombre a una sustancia y la aparición de cáncer (carcinógeno humano conocido). o — experimentos con animales que demuestren suficientemente <sup>(1)</sup> que la sustancia es un carcinógeno para los animales (supuesto carcinógeno humano). Además, los científicos podrán decidir, caso por caso, si está justificada la clasificación de una sustancia como supuesto carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas limitadas de carcinogenicidad en el hombre y en los animales.
CATEGORÍA 2:	Sospechoso de ser carcinógeno para el hombre La clasificación de una sustancia en la categoría 2 se hace a partir de pruebas procedentes de estudios en humanos o con animales, no lo suficientemente convincentes como para clasificarla en las categorías 1A o 1B; dicha clasificación se establece en función de la solidez de las pruebas y de otras consideraciones (véase 3.6.2.2). Esta clasificación se basa en la existencia de pruebas limitadas de carcinogenicidad en el hombre o en los animales.

<sup>(1)</sup> Nota: Véase 3.6.2.2.4.

## 3.6.2.2. Consideraciones específicas para la clasificación de las sustancias como carcinógenos

3.6.2.2.1. La clasificación de una sustancia como carcinógena se hace en base a pruebas procedentes de estudios fiables y aceptados y se aplica a las sustancias que tienen la propiedad intrínseca de causar cáncer. La evaluación se basará en todos los datos existentes, incluidos los estudios publicados y revisados previamente por otros científicos y los datos adicionales que se consideren adecuados.

3.6.2.2.2. La clasificación de una sustancia como carcinógeno es un proceso que implica dos determinaciones relacionadas entre sí: evaluar la solidez de las pruebas y considerar el resto de la información relevante para clasificar las sustancias con potencial carcinógeno para el hombre, dentro de las diferentes categorías de peligro.

3.6.2.2.3. Evaluar la solidez de las pruebas implica contabilizar el número de tumores observados en los estudios con personas y animales y determinar su grado de significación estadística. Se consideran pruebas suficientes en humanos las que demuestran la existencia de una relación causal entre la exposición del hombre a una sustancia y la aparición de cáncer, mientras que pruebas suficientes en animales son las que muestran una relación causal entre la sustancia y el aumento en la incidencia de tumores. Pruebas limitadas en humanos son las que permiten establecer una asociación positiva entre exposición y cáncer pero no una relación causal. También se consideran pruebas limitadas en animales cuando los datos, aunque no sean suficientes, sugieren un efecto carcinógeno. Los términos «suficiente» y «limitado» se han utilizado aquí tal como han sido definidos por el Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer (CIIC).

## (a) Carcinogenicidad para el hombre

Pruebas relevantes para la carcinogenicidad procedentes de estudios en humanos conducen a la clasificación en una de las categorías siguientes:

- Pruebas suficientes de carcinogenicidad: Se ha establecido la existencia de una relación causal entre la exposición al agente y el cáncer en el hombre. Es decir, se ha observado una relación positiva entre la exposición y el cáncer en estudios en los que cabe confiar razonablemente en que se hayan descartado totalmente las casualidades, los sesgos y los factores de confusión.

- Pruebas limitadas de carcinogenicidad: Se ha observado una asociación positiva entre la exposición al agente y el cáncer para la que se considera creíble una interpretación causal aunque no cabe confiar razonablemente en que se hayan descartado totalmente las casualidades, los sesgos o los factores de confusión.

(b) Carcinogenicidad en animales de experimentación

La carcinogenicidad en animales de experimentación puede evaluarse utilizando ensayos biológicos convencionales, ensayos biológicos que emplean animales genéticamente modificados, y otros ensayos biológicos *in vivo* que se centren en una o más de las etapas críticas de la carcinogénesis. En ausencia de datos procedentes de ensayos biológicos convencionales a largo plazo o procedentes de ensayos donde la neoplasia es el efecto a considerar, los resultados positivos, obtenidos de forma consistente en varios modelos que abordan distintas etapas del proceso gradual de la carcinogénesis, deberán considerarse para evaluar el grado de las pruebas de carcinogenicidad en animales. Pruebas relevantes para la carcinogenicidad procedentes de estudios con animales se clasifican en una de las categorías siguientes:

- Pruebas suficientes de carcinogenicidad: Se ha establecido una relación causal entre el agente y una mayor incidencia de neoplasmas malignos o de una combinación apropiada de neoplasmas benignos y malignos en (a) dos o más especies animales o (b) dos o más estudios independientes en una especie llevados a cabo en distintos períodos o en distintos laboratorios o con arreglo a distintos protocolos. Una mayor incidencia de tumores en ambos sexos de una única especie en un estudio bien realizado, efectuado idealmente con arreglo a las buenas prácticas de laboratorio, puede también proporcionar pruebas suficientes. Se puede también considerar que un solo estudio en una especie y un sexo proporciona pruebas suficientes de carcinogenicidad cuando los neoplasmas malignos se presentan en un grado inusual por lo que se refiere a la incidencia, al lugar, al tipo de tumor o al momento de aparición, o cuando se observa la aparición de tumores en múltiples lugares.
- Pruebas limitadas de carcinogenicidad: Los datos sugieren un efecto carcinógeno pero son limitados para hacer una evaluación definitiva porque, por ejemplo (a) las pruebas de carcinogenicidad se restringen a un único experimento; (b) hay cuestiones no resueltas en cuanto a la adecuación del diseño, la realización o la interpretación de los estudios; (c) el agente aumenta la incidencia sólo de neoplasmas benignos o de lesiones de potencial neoplásico incierto; o (d) las pruebas de carcinogenicidad se restringen a estudios que demuestran sólo actividad promotora en un grupo reducido de tejidos u órganos.

3.6.2.2.4. Otras consideraciones (como parte del peso de las pruebas (véase 1.1.1)). Además de determinar la solidez de las pruebas, hay que considerar otros factores que influyen en la probabilidad total de que una sustancia posea un peligro carcinógeno para el hombre. La lista completa de los factores que influyen en esta determinación sería muy larga, pero aquí se señalan algunos de los más importantes.

3.6.2.2.5. Estos factores pueden aumentar o disminuir el grado de preocupación que supone la carcinogenicidad para el hombre. La importancia relativa atribuida a cada factor dependerá de la cantidad y la coherencia de las pruebas que se tengan en cada caso. Generalmente, se requiere una información más completa para disminuir el grado de preocupación que para aumentarlo. Las consideraciones adicionales deberán utilizarse para evaluar los tumores resultantes y los otros factores, caso por caso.

3.6.2.2.6. Algunos factores importantes que pueden tomarse en consideración para evaluar el grado de preocupación son:

- (a) El tipo de tumor y su incidencia de base;
- (b) La presencia de focos múltiples;
- (c) La evolución de las lesiones a la malignización;
- (d) La reducción de la latencia tumoral.
- (e) Que las respuestas aparezcan en un solo sexo o en ambos;
- (f) Que las respuestas afecten a una sola especie o a varias;

- (g) Que la sustancia presente una estructura análoga a la de una o varias sustancias consideradas como carcinógenos;
- (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 (citotoxicidad con estimulación de la proliferación, mitogénesis, inmunodepresión, mutagenicidad).

Mutagenicidad: Se sabe que los acontecimientos genéticos desempeñan un papel central en el proceso general de desarrollo del cáncer. Por lo tanto, una sustancia con actividad mutagénica *in vivo* podría ser considerada un carcinógeno potencial.

- 3.6.2.2.7. Aunque no se hayan realizado ensayos de carcinogenicidad con una determinada sustancia, ésta podrá clasificarse, en ciertos casos, como carcinógeno categoría 1A, 1B o 2 cuando existan datos sobre tumores inducidos por una sustancia de estructura análoga, apoyados por otras consideraciones importantes como la formación de metabolitos comunes en cantidades significativas, por ejemplo el caso de los colorantes benzoicos.
- 3.6.2.2.8. La clasificación deberá también tener en cuenta si la sustancia se absorbe o no por una determinada vía, o si sólo existen tumores locales en el lugar de administración y ensayos adecuados muestran ausencia de carcinogenicidad para otras vías importantes de absorción.
- 3.6.2.2.9. Es importante que los conocimientos sobre las propiedades fisicoquímicas, toxicocinéticas y toxicodinámicas de las sustancias así como la información pertinente sobre análogos químicos (por ejemplo la relación estructura-actividad) de que se disponga se tomen en consideración al hacer la clasificación.

### 3.6.3. **Crterios para la clasificación de mezclas**

- 3.6.3.1. *Clasificación de las mezclas cuando se dispone de datos para todos los componentes o sólo para algunos*
- 3.6.3.1.1. La mezcla se clasificará como carcinógena cuando al menos un componente haya sido clasificado como carcinógeno de las categorías 1A, 1B o 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del límite de concentración genérico indicado en la tabla 3.6.2 para las categorías 1A, 1B y 2, respectivamente.

Tabla 3.6.2

#### **Límites de concentración genéricos para los componentes de una mezcla clasificados como carcinógenos, que hacen necesaria la clasificación de la mezcla.**

Componente clasificado como:	Límites de concentración genéricos que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como:		
	Carcinógena de categoría 1A	Carcinógena de categoría 1B	Carcinógena de categoría 2
Carcinógeno de categoría 1A	≥ 0,1%	—	—
Carcinógeno de categoría 1B	—	≥ 0,1 %	—
Carcinógeno de categoría 2	—	—	≥ 1,0 % [nota 1]

Nota:

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



Nota 1:

Si uno de los componentes de la mezcla es un carcinógeno de categoría 2 y está presente en una concentración ≥ 0,1 %, se dispondrá de una FDS de la mezcla por si se solicita.

- 3.6.3.2. *Clasificación de las mezclas cuando se dispone de datos para la mezcla como tal*
- 3.6.3.2.1. La clasificación de las mezclas se basará en los datos de ensayos disponibles para los componentes individuales de la mezcla utilizando los límites de concentración para los componentes clasificados como carcinógenos. Siguiendo el criterio del «caso por caso» podrán usarse con fines de clasificación, los datos de ensayos sobre la propia mezcla que demuestren la existencia de efectos no establecidos a partir de la evaluación basada en los componentes individuales. En estos casos, los resultados de los ensayos llevados a cabo con la mezcla deben ser concluyentes, teniendo en cuenta la dosis y otros factores como la duración, las observaciones, la sensibilidad y el análisis estadístico de los sistemas de ensayo de carcinogenicidad. Toda la documentación adecuada que justifique la clasificación deberá conservarse con el fin de poder facilitarla a aquellos que la soliciten para hacer una revisión
- 3.6.3.3. *Clasificación de las mezclas cuando no se dispone de datos para la mezcla como tal: principios de extrapolación*
- 3.6.3.3.1. Cuando no se hayan realizado ensayos sobre la propia mezcla para determinar su carcinogenicidad, pero se disponga de datos suficientes sobre sus componentes individuales y sobre mezclas similares sometidas a ensayo (de acuerdo con lo dispuesto en 3.6.3.2.1) para caracterizar adecuadamente sus peligros, se usarán esos datos de conformidad con los principios de extrapolación establecidos en la sección 1.1.3.
- 3.6.4. **Comunicación del peligro**
- 3.6.4.1. En la etiqueta de las sustancias o las mezclas que cumplan los criterios de clasificación en esta clase de peligro figurarán los elementos presentados en la tabla 3.6.3.

Tabla 3.6.3

**Elementos que deben figurar en las etiquetas para carcinogenicidad**

Clasificación	Categoría 1A o Categoría 1B	Categoría 2:
Pictogramas del SGA		
Palabra de advertencia	Peligro	Atención
Indicación de peligro	H350: Puede provocar cáncer (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía)	H351: Se sospecha que provoca cáncer (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que el peligro no se produce por ninguna otra vía)
Consejos de prudencia — Prevención	P201 P202 P281	P201 P202 P281
Consejos de prudencia — Respuesta	P308 + P313	P308 + P313
Consejos de prudencia — Almacenamiento	P405	P405
Consejos de prudencia — Eliminación	P501	P501

3.7. **Toxicidad para la reproducción**3.7.1. **Definiciones y consideraciones generales**

- 3.7.1.1. 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/EHC, 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 la sección 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.

En este sistema de clasificación, la toxicidad para la reproducción se subdivide en dos capítulos principales:

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

Algunos efectos tóxicos para la reproducción no pueden claramente asignarse ni a alteraciones de la función sexual y la fertilidad ni a toxicidad para el desarrollo. No obstante, las sustancias con estos efectos, o las mezclas que las contengan, se clasificarán como tóxicos para la reproducción.

3.7.1.2. A efectos de clasificación, la clase de peligro «Toxicidad para la reproducción» se diferencia en:

- efectos adversos
  - sobre la función sexual y la fertilidad o
  - sobre el desarrollo;
- efectos sobre la lactancia o a través de ella.

3.7.1.3. *Efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad*

Son los efectos producidos por sustancias que interfieren en la función sexual y la fertilidad. Esto incluye, fundamentalmente, las alteraciones del aparato reproductor masculino y femenino, 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, los resultados de la gestación, la senescencia reproductora prematura o las modificaciones de otras funciones que dependen de la integridad del aparato reproductor.

3.7.1.4. *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 del capítulo «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. Estos efectos pueden manifestarse en cualquier momento de la vida del organismo. Los principales signos de la toxicidad para el desarrollo son la muerte del organismo en desarrollo, las anomalías estructurales, la alteración del crecimiento y las deficiencias funcionales.

3.7.1.5. Los efectos adversos sobre la lactancia o a través de ella también pueden incluirse dentro de la toxicidad para la reproducción pero, a efectos de clasificación, son tratados separadamente (véase la tabla 3.7.1 b), El motivo de esta separación es que se considera conveniente poder clasificar las sustancias específicamente para efectos adversos sobre la lactancia con el fin de advertir a las madres lactantes sobre este peligro específico.

3.7.2. ***Criterios de clasificación para las sustancias***

3.7.2.1. *Categoría de peligro*

3.7.2.1.1. A efectos de clasificación se establecen dos categorías para la toxicidad para la reproducción. Dentro de cada categoría, los efectos sobre la función sexual y la fertilidad y los efectos sobre el desarrollo se consideran por separado. Además, los efectos sobre la lactancia son incluidos en una categoría de peligro diferente.

Tabla 3.7.1 a)

**Categorías de peligro para los tóxicos para la reproducción**

Categorías:	Criterios
CATEGORÍA 1	Sustancias de las que se sabe o se supone que son tóxicos para la reproducción humana Las sustancias se clasifican en la categoría 1 de toxicidad para la reproducción cuando se sabe que han producido efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo de las personas o cuando existen pruebas procedentes de estudios con animales que, apoyadas quizás por otra información suplementaria, hacen suponer de manera firme que la sustancia es capaz de interferir en la reproducción humana. La clasificación de una sustancia se diferencia más adelante, en base a que las pruebas utilizadas para la clasificación procedan principalmente de datos en humanos (categoría 1A) o de datos en animales (categoría 1B).
Categoría 1A	Sustancias de las que se sabe que son tóxicos para la reproducción humana La clasificación de una sustancia en esta categoría 1A se basa fundamentalmente en la existencia de pruebas en humanos.
Categoría 1B	Sustancias de las que se supone que son tóxicos para la reproducción humana La clasificación de una sustancia en esta categoría 1B se basa fundamentalmente en la existencia de datos procedentes de estudios con animales. Estos datos deberán proporcionar pruebas claras de la existencia de un efecto adverso sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo, en ausencia de otros efectos tóxicos, o, si no fuera así, demostrar que el efecto adverso sobre la reproducción no es una consecuencia secundaria e inespecífica de los otros efectos tóxicos. No obstante, si existe información sobre el mecanismo que ponga en duda la relevancia de los efectos para el hombre, resultará más apropiado clasificar la sustancia en la categoría 2.
CATEGORÍA 2	Sustancias de las que se sospecha que son tóxicos para la reproducción humana Las sustancias se clasifican en la categoría 2 de toxicidad para la reproducción cuando hay pruebas en humanos o en animales, apoyadas quizás por otra información suplementaria, de la existencia de efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo, que no son lo suficientemente convincentes como para clasificar la sustancia en la categoría 1. Si las deficiencias en un estudio hacen que las pruebas se consideren menos convincentes, la categoría 2 podría ser la clasificación más apropiada. Estos efectos se habrán observado en ausencia de otros efectos tóxicos, o, si no fuera así, se considera que el efecto adverso sobre la reproducción no es una consecuencia secundaria e inespecífica de los otros efectos tóxicos.

Tabla 3.7.1 b)

**Categoría de peligro para efectos en la lactancia****EFFECTOS SOBRE LA LACTANCIA O A TRAVÉS DE ELLA**

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

- (a) pruebas en humanos que indiquen que existe un peligro para los lactantes; o
- (b) resultados de estudios en una o dos generaciones de animales que proporcionen pruebas claras de la existencia de efectos adversos en los descendientes, transmitidos a través de la leche, o de efectos adversos en la calidad de la misma; o
- (c) 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.

## 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 una valoración del peso total de las pruebas (véase 1.1.1). La clasificación de una sustancia como tóxico 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 deberán clasificarse en esta categoría si tales efectos se producen aisladamente como una consecuencia secundaria e inespecífica de otros efectos tóxicos.