

Carcinógenos: criterios para su clasificación

*Classification criteria for carcinogens
Cancérogènes: critères pour leur classification*

Redactores:

Alicia López Leal

Lda. en Ciencias Ambientales

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD
DEL AIRE Y MEDIO AMBIENTE INDUSTRIAL

Xavier Solans Lampurlanés

Ldo. en Ciencias Biológicas

CENTRO NACIONAL DE
CONDICIONES DE TRABAJO

Los cambios experimentados por las clasificaciones internacionales de agentes carcinógenos y la aparición de nueva legislación europea en el ámbito de los agentes químicos peligrosos, ha hecho necesaria la revisión de la Nota Técnica de Prevención (NTP) n° 465. Esta NTP actualiza los sistemas de clasificación de agentes químicos carcinógenos propuestos por siete organismos, tres de ellos de carácter gubernamental y cuatro de carácter independiente.

Las NTP son guías de buenas prácticas. Sus indicaciones no son obligatorias salvo que estén recogidas en una disposición normativa vigente. A efectos de valorar la pertinencia de las recomendaciones contenidas en una NTP concreta es conveniente tener en cuenta su fecha de edición.

1. INTRODUCCIÓN

La identificación de agentes carcinógenos (a menudo llamados también cancerígenos) en el lugar de trabajo constituye la primera de las tareas para lograr una adecuada prevención de los riesgos laborales derivados de la utilización o presencia de estos agentes.

Actualmente, las principales organizaciones que evalúan la carcinogenicidad de sustancias y mezclas químicas, procesos y condiciones de exposición, fundamentan su sistema de clasificación en la solidez de la evidencia científica existente, en función de los resultados de estudios epidemiológicos, de resultados procedentes de la experimentación con animales y de otros datos relevantes como son los mecanismos de actuación y la toxicocinética. Para el estudio e interpretación de toda esta información, a fin de evaluar la carcinogenicidad, se han formado grupos de expertos científicos específicamente para la evaluación de carcinógenos o bien grupos científicos que evalúan los distintos efectos tóxicos de las sustancias químicas y, entre ellos, la carcinogenicidad.

Estas organizaciones han adoptado un sistema de clasificación por categorías y han definido unos criterios para incluir las sustancias estudiadas en cada categoría. Estos criterios pueden variar entre las distintas organizaciones; por este motivo es importante conocer en base a qué información se han clasificado las sustancias en las distintas categorías. Por otro lado, algunos de estos organismos han desarrollado además documentos de criterio, que contienen la información referente a características físicas y químicas de las sustancias, metabolismo, genotoxicidad, estudios epidemiológicos y con animales de experimentación, de forma que permitan realizar una evaluación del potencial carcinogénico y la clasificación final de la sustancia química.

En la práctica, en el momento de utilizar la clasificación de sustancias carcinogénicas de una determinada organización para conocer el potencial carcinogénico de una sustancia, es importante no quedarse únicamente

en una simple categoría o clasificación; es necesario conocer las particulares características y los criterios con los que se ha llegado a esa clasificación final. Además, el disponer de los criterios empleados puede ayudar a entender por qué una misma sustancia química puede tener una clasificación final diferente por parte de distintas organizaciones.

Estos criterios y los niveles de las distintas listas de carcinógenos han ido variando a lo largo de las últimas décadas. Además, con la aprobación en la Unión Europea del Reglamento (CE) n° 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (Reglamento CLP) algunas de estas listas de carcinógenos tienden a unificarse adoptando el nuevo sistema de clasificación propuesto por esta normativa. Este Reglamento se basa en el Sistema Globalmente Armonizado (SGA o GHS en inglés) de Naciones Unidas, que pretende armonizar a nivel mundial la clasificación y el etiquetado de las sustancias y mezclas químicas.

2. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

La mayoría de los criterios para la clasificación de carcinógenos se basa en pruebas obtenidas a partir de estudios en humanos y en animales, así como en otros datos relevantes (mecanismos de actuación, proliferación celular, metabolismo, genotoxicidad, farmacocinética, etc.).

En esta NTP se han incluido los criterios de clasificación y categorías establecidos por siete organismos, sean de carácter gubernamental o técnico:

1. *Organismos gubernamentales*: Unión Europea, Environmental Protection Agency (Agencia de Protección Ambiental, de Estados Unidos) y National Toxicology Program (Programa Nacional de Toxicología, de Estados Unidos).
2. *Organismos técnicos especializados de carácter independiente*: International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para la Investigación

sobre el Cáncer), Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fundación Alemana para la Investigación), Health Council of the Netherlands (Consejo de Salud de los Países Bajos) y American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno).

Es necesario señalar que no se han incluido en esta actualización de la NTP nº 465 los sistemas de clasificación de Suecia y de Noruega, porque actualmente estos dos países aplican los criterios establecidos en el Reglamento CLP.

Unión Europea

El Reglamento (CE) nº 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (Reglamento CLP) establece la clasificación vigente en la Unión Europea, además de Noruega, Islandia y Liechtenstein, y detalla los criterios seguidos para incluir las sustancias en las distintas categorías establecidas.

La clasificación de una sustancia como carcinógena es un proceso que implica dos acciones relacionadas entre sí: evaluar la solidez de las pruebas y considerar el resto de información relevante sobre el potencial carcinógeno para el hombre, lo que permite su clasificación dentro de las diferentes categorías de peligro establecidas en cada caso.

Evaluar la solidez de las pruebas implica contabilizar el número de tumores observados en los estudios con personas o con 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.

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. 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 tumores resultantes y los otros factores, caso por caso.

En el Reglamento CLP se han establecido dos categorías.

Categoría 1. Carcinógenos o supuestos carcinógenos para el hombre

Una sustancia se clasifica en la categoría 1 sobre la base de datos epidemiológicos o datos procedentes de estudios con animales. Se puede distinguir entre categoría 1A y 1B.

- **Categoría 1A.** Una sustancia que se sabe que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en humanos.

- **Categoría 1B.** Una sustancia que se supone que es un carcinógeno para el hombre, en base a la existencia de pruebas en animales.

La clasificación en estas dos categorías se basa en la solidez de las pruebas y en otras consideraciones, especificadas en el texto del Reglamento. Estas pruebas pueden proceder de:

- a) 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).
- b) experimentos con animales que demuestren suficientemente 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 esta categoría 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, basándose en la existencia de pruebas limitadas de carcinogenicidad en el hombre o en los animales.

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.

Environmental Protection Agency (EPA)

A fin de evaluar la carcinogenicidad, esta clasificación incide en caracterizar aspectos como peligro, evaluación dosis-respuesta, evaluación de la exposición, valoración del riesgo y mecanismos de acción.

Se utilizan frases, denominadas descriptores, que se interpretan como una introducción sobre la importancia de las pruebas publicadas acerca del riesgo de cáncer. Cabe resaltar que en aquellos casos en que los efectos difieran en función de la dosis o de la vía de exposición pueden emplearse varios descriptores para la misma sustancia.

Clasifica las sustancias en cinco descriptores.

Carcinógeno en humanos

Este descriptor indica pruebas sólidas de carcinogenicidad en humanos. Abarca diferentes combinaciones de evidencias. Es apropiado cuando hay pruebas epidemiológicas convincentes de una asociación causal entre la exposición en humanos y cáncer.

Excepcionalmente, este descriptor puede ser igualmente apropiado con una menor solidez de las pruebas epidemiológicas pero reforzadas por otras evidencias. Para ello se deben dar todas las condiciones siguientes:

- a) hay una sólida evidencia de una asociación entre la exposición en humanos y cáncer, o con los acontecimientos precursores clave del modo de actuación

- del agente, pero no suficiente para una asociación causal, y
- b) hay una amplia evidencia de carcinogenicidad en animales, y
 - c) la forma (o formas) de actuación carcinogénica y los acontecimientos precursores clave asociados han sido identificados en animales, y
 - d) hay una sólida evidencia de que los acontecimientos precursores clave que preceden la respuesta cancerígena en animales es esperable que se produzcan en humanos y evolucionen a tumores, basado en la información biológica disponible.

Probablemente carcinógeno en humanos

Este descriptor se aplica cuando las pruebas son adecuadas para demostrar el potencial carcinógeno en humanos, pero no se alcanza el nivel de la categoría anterior.

Evidencias que sugieren potencial carcinógeno

Este descriptor es apropiado cuando las pruebas son indicativas de carcinogenicidad; la preocupación por los posibles efectos carcinógenos en humanos es elevada, pero los datos se consideran insuficientes para llegar a una conclusión sólida.

Este descriptor cubre un espectro de pruebas asociadas con diferentes niveles de preocupación respecto a la carcinogenicidad, que van desde resultados positivos de cáncer en un único estudio sobre un agente, a un solo resultado positivo de cáncer en una amplia base de datos que incluye estudios negativos en otras especies. Dependiendo de la extensión de la base de datos, los estudios adicionales podrían aportar o no un mayor conocimiento.

Información insuficiente para evaluar el potencial carcinógeno

Los datos disponibles se consideran insuficientes para aplicar alguno de los otros descriptores. Generalmente se requieren estudios adicionales para un mayor conocimiento.

Probablemente no carcinógeno en humanos

La información disponible se considera suficiente como para decidir que no hay motivo de preocupación acerca de efectos carcinógenos en humanos. En algunos casos, puede haber resultados positivos en animales de experimentación siempre que exista una evidencia consistente de que los mecanismos de actuación en animales de experimentación no funcionan en humanos. En otros casos, pueden existir pruebas convincentes, tanto en humanos como en animales, de que el agente no es carcinogénico.

National Toxicology Program (NTP)

Recopila agentes, sustancias, mezclas o condiciones de exposición que por su carcinogenicidad pueden ocasionar riesgos para la salud humana. Para evaluar si los citados agentes son potenciales carcinógenos se utilizan estudios en humanos y en animales de experimentación, además de considerar estudios sobre los posibles mecanismos de actuación.

Los criterios para la clasificación se basan en la evidencia científica disponible, estableciéndose dos grupos (véase tabla 1).

GRUPOS	CRITERIOS
Carcinógeno en humanos	Hay pruebas suficientes de carcinogenicidad a partir de estudios en humanos (estudios epidemiológicos, clínicos o información procedente de estudios con tejidos o células humanas expuestas a la sustancia, que pueden ser útiles para evaluar si algún mecanismo relevante para el cáncer se da en humanos), que indican una relación causal entre exposición al agente, sustancia o mezcla y cáncer en humanos.
Razonablemente esperado que sea carcinógeno en humanos	Hay pruebas limitadas de carcinogenicidad a partir de estudios en humanos, los cuales muestran que es factible una interpretación causal, pero que otras explicaciones como casualidad, predisposición o factores de confusión, no pueden ser excluidos, o Hay pruebas suficientes de carcinogenicidad a partir de estudios en animales de experimentación, los cuales muestran que hay un incremento de la incidencia de tumores malignos y/o una combinación de tumores malignos y benignos: 1) en distintas especies o tejidos, o 2) por varias vías de exposición, o 3) en un grado inusual con respecto a la incidencia, lugar o tipo de tumor, o edad de inicio, o Hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos o en animales de laboratorio. Sin embargo, el agente, sustancia o mezcla pertenece a un tipo de sustancias bien definidas y estructuralmente relacionadas que están ya clasificadas como "Carcinógeno en humanos" o "Razonablemente esperado que sea carcinógeno en humanos", o bien pertenece a un tipo de sustancias de las que existe información relevante convincente de que el agente actúa a través de mecanismos que indican que es probable que provoque cáncer en humanos.

Tabla 1. Criterios del National Toxicology Program para la clasificación de carcinógenos

Como información relevante se entiende: dosis-respuesta, vías de exposición, estructura química, metabolismo, farmacocinética, subpoblaciones sensibles, efectos genéticos y otra información derivada de los mecanismos de actuación o factores que pueden ser exclusivos de una sustancia concreta.

International Agency for Research on Cancer (IARC)

Se trata de un organismo de reconocido prestigio a nivel internacional, especializado en la investigación sobre el cáncer. Su programa de monografías evalúa desde 1971 la carcinogenicidad tanto de agentes químicos y mezclas, como de exposiciones profesionales, agentes físicos y biológicos y factores relacionados con el estilo de vida. Cada monografía representa el consenso de un grupo internacional de científicos expertos en la materia.

El sistema de clasificación de IARC se fundamenta en el análisis y evaluación de la evidencia científica dispo-

GRUPOS	CRITERIOS
Grupo 1. Carcinógeno para el hombre.	Esta categoría se aplica cuando hay pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos. Excepcionalmente, un agente puede ser incluido en esta categoría cuando las pruebas de carcinogenicidad en humanos no son suficientes, pero hay pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación y pruebas sólidas en humanos expuestos de que el agente actúa mediante mecanismos relevantes para la carcinogenicidad.
Grupo 2A. El agente es probablemente carcinógeno para el hombre.	Esta categoría se aplica cuando hay pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación. En algunos casos, un agente puede ser incluido en esta categoría cuando hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación, y pruebas sólidas de que en la carcinogénesis está implicado un mecanismo que también opera en el hombre. Excepcionalmente, un agente puede ser clasificado en esta categoría únicamente sobre la base de una evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos.
Grupo 2B. El agente es posiblemente carcinógeno para el hombre.	Esta categoría se aplica a agentes para los cuales hay pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación. También puede ser utilizada cuando hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos pero hay pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación. Ocasionalmente, un agente para el que hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación, pero con pruebas confirmadas a partir de los mecanismos de carcinogénesis y otra información relevante (toxicocinética, individuos susceptibles, poblaciones y etapas de la vida, otros efectos adversos) se puede incluir en este grupo.
Grupo 3. El agente no puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para el hombre.	Esta categoría se usa mayoritariamente para agentes para los que hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos e insuficientes o limitadas en animales de experimentación. Excepcionalmente, aquellos agentes para los cuales las pruebas de carcinogenicidad son insuficientes en humanos pero suficientes en animales de experimentación pueden ser incluidos en esta categoría cuando hay pruebas sólidas de que el mecanismo de carcinogenicidad en animales de experimentación no actúa en humanos. Además, también se incluyen en esta categoría aquellos agentes que no puedan ser clasificados en alguno de los otros grupos.
Grupo 4. El agente es probablemente no carcinógeno para el hombre.	Esta categoría incluye los agentes para los cuales hay pruebas que sugieren la ausencia de carcinogenicidad en humanos y en animales de experimentación. En algunos casos, se pueden incluir en este grupo agentes para los cuales hay pruebas insuficientes de carcinogenicidad en humanos, pero con pruebas que sugieren la ausencia de carcinogenicidad en animales de experimentación, confirmadas consistentemente por una amplio espectro de datos sobre los mecanismos de carcinogénesis y otra información relevante.

Tabla 2. Criterios para la clasificación de carcinógenos de la IARC (International Agency for Research on Cancer).

nible sobre la carcinogenicidad de los agentes, a partir de estudios epidemiológicos, de estudios de experimentación animal y de otros datos relevantes relativos a los mecanismos de actuación.

Clasifica los agentes carcinógenos en cinco grupos (véase tabla 2).

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Además del sistema de clasificación europeo, en Alemania también se utiliza otro sistema de clasificación, establecido por la comisión de los MAK (concentraciones máximas admisibles) de la Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fundación Alemana para la Investigación).

Los criterios propuestos, que se han de interpretar como recomendaciones, están agrupados en cinco categorías.

Categoría 1

Sustancias que causan cáncer en el hombre y se puede asumir que contribuyen de forma significativa al riesgo de cáncer. Los estudios epidemiológicos proporcionan pruebas adecuadas de una correlación positiva entre la exposición en humanos y cáncer. Datos epidemiológicos limitados pueden ser confirmados por la evidencia de que la sustancia sí causa cáncer a través de un mecanismo de actuación relevante para el hombre.

Categoría 2

Sustancias consideradas como carcinógenas para el hombre en base a la existencia de datos suficientes procedentes de estudios a largo plazo en animales, o pruebas limitadas a partir de estudios con animales, confirmadas por pruebas a partir de estudios epidemiológicos que indican que puede producir una contribución significativa al riesgo de cáncer. Datos limitados a partir de estudios en animales pueden ser confirmados por pruebas de que la sustancia causa cáncer por un mecanismo de actuación que es relevante para el hombre y por los resultados obtenidos en ensayos *in vitro* y estudios a corto plazo en animales.

Categoría 3

Sustancias preocupantes ya que podrían ser carcinógenas para el hombre, pero que no se pueden evaluar de forma concluyente debido a la falta de datos.

La clasificación en la categoría 3 es de carácter provisional.

- **Categoría 3A.** Sustancias para las cuales se cumplen los criterios para su clasificación en las categorías 4 o 5, aunque los datos resultan insuficientes para establecer un valor MAK.
- **Categoría 3B.** Sustancias para las cuales los estudios *in vitro* o con animales muestran evidencias de efectos carcinógenos pero que no resultan suficientes para su clasificación en alguna de las otras categorías. Se precisan más estudios antes de poder tomar una decisión definitiva. Se puede establecer un valor MAK o BAT, siempre que no se hayan detectado efectos genotóxicos.

Categoría 4

Sustancias con potencial carcinógeno para las cuales el mecanismo principal de actuación es no genotóxico y no se producen efectos genotóxicos, o éstos son muy pequeños, siempre que se respeten los valores MAK y BAT. En estas condiciones no se espera una contribución significativa al riesgo de cáncer para humanos.

Categoría 5

Sustancias con efectos carcinógenos y genotóxicos, cuya potencia es considerada tan baja que, siempre que se respeten los valores MAK y BAT, no se espera una contribución significativa al riesgo de cáncer en humanos. La clasificación se confirma a partir de información sobre el mecanismo de acción, dependencia de la dosis y datos toxicocinéticos pertinentes para la comparación de especies.

Health Council of the Netherlands

El sistema de clasificación en los Países Bajos hasta el año 2010 estaba basado en la Directiva 67/548/CEE, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas, y resultaba por tanto comparable a dicho sistema prácticamente en su totalidad.

En un principio, su sistema convertía las categorías numéricas 1, 2 y 3 de carcinógenos de esta Directiva en una clasificación con frases estándar, ofreciendo de esta manera una información directa acerca de las propiedades carcinógenas de un agente.

Tras la entrada en vigor del Reglamento CLP, el comité asesor de Health Council en esta materia recomienda combinar el nuevo sistema globalmente armonizado (SGA o GHS en inglés) con el sistema holandés, dado que considera que los criterios para clasificar dentro de una categoría del GHS son menos detallados que los que proponía la Directiva anterior y dejan por tanto cierto margen a la interpretación.

Los criterios utilizados en el sistema holandés se basan en la evaluación de la evidencia disponible, en el carácter maligno de los tumores y en la genotoxicidad como mecanismo de actuación. De manera adicional, la evaluación también considera publicaciones científicas revisadas por pares así como otra información disponible.

Su clasificación contempla cinco categorías.

Categoría 1A. El compuesto es carcinógeno para el hombre

Esta categoría se aplica cuando se dispone de pruebas suficientes a partir de estudios epidemiológicos para apoyar la relación causal entre la exposición del hombre a este compuesto y el desarrollo de cáncer. Ocasionalmente, un compuesto para el que sólo se dispone de pruebas limitadas a partir de estudios epidemiológicos para confirmar una relación entre exposición y desarrollo de cáncer, puede ser incluido en esta categoría si estos estudios se complementan con evidencias suficientes a partir de estudios con animales para establecer esta relación.

Categoría 1B. El compuesto se supone que es carcinógeno para el hombre

Esta categoría se aplica cuando existen pruebas suficientes para proponer que la exposición del hombre resulta en un incremento del riesgo de cáncer.

No se dispone de datos epidemiológicos positivos, pero a partir de experimentos crónicos con animales y otra información relevante, es probable que el agente provoque cáncer en el hombre. Un compuesto se considera carcinógeno para el hombre si se han obtenido resultados positivos (un notable incremento en el número de tumores malignos) en animales de experimentación en, por lo menos, dos especies, o para una única especie pero en dos o más estudios independientes. Si, además de dos estudios positivos, se dispone también de estudios negativos, el Comité puede decidir, en casos excepcionales, clasificar el compuesto en la categoría 2.

Para estas categorías 1A y 1B la clasificación se completa con la elección de una de las siguientes frases estándar, que indican si en el proceso carcinogénico se hallan implicados mecanismos genotóxicos o no:

- Actúa por mecanismos genotóxicos estocásticos.
- Actúa por mecanismos genotóxicos no estocásticos.
- Actúa por mecanismos no genotóxicos.
- Su potencial genotoxicidad no ha sido suficientemente investigada. Por lo tanto, no se conoce su mecanismo de actuación.

Categoría 2. El compuesto es sospechoso de ser carcinógeno para el hombre

Un compuesto se clasifica en esta categoría si existen pruebas a partir de estudios con animales de experimentación que muestran que la exposición puede provocar cáncer. Sin embargo, esta información es insuficiente para clasificar el compuesto en la categoría 1B.

Categoría 3. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar las propiedades carcinógenas del compuesto

El compuesto se clasifica en esta categoría si los datos respecto a su carcinogenicidad son insuficientes, a partir de estudios de buena calidad en humanos o en animales de experimentación.

Categoría 4. El compuesto es probablemente no carcinógeno para el hombre

Un agente se clasifica en esta categoría cuando se dispone de información suficiente a partir de estudios epidemiológicos y de experimentación animal para proponer que la carcinogenicidad en el hombre es improbable. Se han publicado numerosos estudios epidemiológicos y con animales de experimentación que en ningún caso han hallado tumores provocados por la exposición, o los tumores (incluyendo el mecanismo de actuación) que aparecieron en alguna especie animal no fueron relevantes para el hombre.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

La evaluación de la carcinogenicidad que realiza la ACGIH para la clasificación de los agentes tiene en cuenta todos los posibles estudios y ensayos sobre carcinogénesis, las

evidencias de los estudios en humanos (principalmente epidemiológicos) y estudios en animales de experimentación. Clasifica los agentes respecto a su carcinogenicidad en cinco categorías (véase tabla 3).

3. COMENTARIOS

Los distintos sistemas de clasificación de carcinógenos que se presentan no son equivalentes, puesto que los criterios para su establecimiento difieren entre sí. Para determinadas sustancias o agentes, su clasificación por los distintos organismos no coincide. Esto es debido a que los niveles o grados de carcinogenicidad propuestos en cada sistema se fundamentan en distintos criterios, establecidos por cada organismo. De ahí que para una sustancia química concreta puedan existir valoraciones diferentes entre las listas técnicas, pero también valoraciones diferentes entre una clasificación técnica y una clasificación con carácter reglamentario.

Sin embargo, un aspecto en común entre varias clasificaciones es que optan por un sistema de cinco niveles (EPA, IARC, ACGIH y la de los Países Bajos) en los que las dos últimas categorías reflejan por un lado una situación de ausencia de datos suficientes (en el penúltimo nivel) y, por otro, una situación en la que el agente se clasifica como no carcinógeno (en el último nivel). Otro aspecto común es que todas las listas de clasificación coinciden en distinguir entre grupos de car-

CATEGORÍAS	CRITERIOS
A1. Carcinógeno en humanos.	El agente es carcinógeno de acuerdo con el peso de la evidencia a partir de estudios epidemiológicos.
A2. Sospechoso de ser carcinógeno para humanos.	Se considera los datos en humanos como adecuados en cuanto a su calidad pero resultan contradictorios o insuficientes para clasificar el agente como carcinógeno en humanos. O bien, el agente es carcinógeno en animales de experimentación a dosis, por vías de exposición, en localizaciones, tipo histológico, o por mecanismos que se consideran relevantes para la exposición de los trabajadores. Esta categoría se usa principalmente cuando existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en animales de experimentación, con relevancia para humanos.
A3. Carcinógeno confirmado en animales con relevancia desconocida para los humanos.	El agente es carcinógeno en animales de experimentación a unas dosis relativamente altas, por vías de administración, en localizaciones, tipo histológico o por mecanismos que pueden no ser relevantes para la exposición de los trabajadores. Los estudios epidemiológicos disponibles no confirman un incremento del riesgo del cáncer en humanos expuestos. Las pruebas disponibles sugieren que no es probable que el agente cause cáncer en los humanos, salvo por vías o niveles de exposición poco frecuentes o poco probables.
A4. No clasificable como carcinógeno en humanos.	Agentes que son motivo de preocupación ya que podrían ser carcinógenos en humanos, pero que no pueden evaluarse de forma concluyente por ausencia de datos. Los estudios <i>in vitro</i> o en animales no muestran indicios de carcinogenicidad suficientes como para clasificar el agente en alguna de las otras categorías.
A5. No sospechoso de ser carcinógeno en humanos.	El agente no es sospechoso de ser carcinógeno en humanos en base a estudios epidemiológicos en humanos realizados adecuadamente. Estos estudios tienen seguimientos suficientemente largos, historiales de exposición fiables, dosis suficientemente elevadas y una potencia estadística adecuada para llegar a la conclusión de que la exposición al agente no conlleva un riesgo significativo de cáncer para humanos. O bien, las pruebas que sugieren una ausencia de carcinogenicidad en animales de experimentación están confirmadas por datos sobre los mecanismos de actuación.

Tabla 3. Criterios para la clasificación de carcinógenos de la ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists).

cinógenos donde las pruebas indican una asociación causal fuerte y grupos donde las pruebas disponibles aún no alcanzan ese nivel, sino que la relación es más débil. Actualmente, el criterio de la evidencia procedente tanto de estudios epidemiológicos como de estudios de experimentación animal es común en todos los sistemas analizados.

Finalmente hay que recordar que las clasificaciones de carácter reglamentario resultan vinculantes a nivel legal para el país concreto, o como ocurre con el Reglamento CLP, para el territorio del Espacio Económico Europeo.

Desde la entrada en vigor de este Reglamento, la clasificación válida y vinculante en cuanto a carcinogenicidad de las sustancias es la que se establece en esta norma.

Además, existen clasificaciones de carcinógenos con carácter orientativo, es decir, hay que considerarlas como recomendaciones. Estas listas son elementos abiertos; pueden ir variando tanto los criterios como las clasificaciones establecidas, en función de los avances en el conocimiento sobre la carcinogenicidad y sus mecanismos de acción. Por tanto, no deben considerarse con carácter definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH.

TLVs Threshold Limit Values and BEIs Biological Exposure Indices

American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

COGLIANO VJ, BAAN RA, STRAIF K, GROSSE Y, SECRETAN MB, EL GHISSASSI F ET AL.

The Science and Practice of Carcinogen Identification and Evaluation.

Environ Health Perspect 2004; 112: 1269-1274.

COGLIANO VJ, BAAN RA, STRAIF K, GROSSE Y, LAUBY-SECRETAN B, EL GHISSASSI F ET AL.

Preventable Exposures Associated With Human Cancers.

J Natl Cancer Inst 2011; 103:1827-1839.

DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT.

List of MAK and BAT Values 2013.

Bonn: Wiley; 2013.

EPA.

Guidelines for Carcinogen Risk Assessment.

Environmental Protection Agency; 2005. Washington DC: U.S. Disponible en: www.epa.gov/cancerguidelines

HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS.

Guideline to the classification of carcinogenic compounds.

The Hague: Health Council of the Netherlands; 2010. Disponible en: http://www.gr.nl/sites/default/files/A1007_0.pdf

IARC.

Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

International Agency for Research on Cancer. Lyon. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr>

NTP

Report on Carcinogens, Twelfth Edition. National Toxicology Program; 2011.

NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

Disponible en: <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>

PARLAMENTO EUROPEO Y CONSEJO EUROPEO.

Reglamento (CE) N° 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.

