



---

**Comité de Expertos en Transporte de Mercancías Peligrosas  
y en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación  
y Etiquetado de Productos Químicos**

**Informe del Comité de Expertos en Transporte  
de Mercancías Peligrosas y en el Sistema Globalmente  
Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos  
Químicos sobre su 11º período de sesiones**

Celebrado en Ginebra el 9 de diciembre de 2022

**Adición**

**Anexo III**

**Enmiendas a la novena edición revisada del Sistema  
Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado  
de Productos Químicos (SGA) (ST/SG/AC.10/30/Rev.9)**



## Capítulo 1.2

Añádanse, en el lugar que corresponda según el orden alfabético, las nuevas definiciones siguientes:

“*Enfoque definido*, un enfoque de ensayo y evaluación consistente en aplicar un procedimiento determinado de interpretación de los datos a los datos generados a partir de un conjunto definido de fuentes de información, que puede utilizarse por sí solo o junto con otras fuentes de información en el marco de una evaluación del peso total de las pruebas, con el fin de responder a una necesidad concreta en materia de reglamentación;”;

“*IATA*, la abreviación de Integrated Approach on Testing and Assessment;”.

## Capítulo 1.3

1.3.2.4.8 La modificación no se aplica al texto en español.

1.3.2.4.9.2 En la última oración, sustitúyase “determinar” por “evaluar”.

1.3.2.4.9.5 En la primera oración, sustitúyase “determinar” por “evaluar”.

## Capítulo 2.1

2.1.1.1 Modifíquese el comienzo de la definición de “sustancia o mezcla pirotécnica” para que diga: “Una *sustancia o mezcla pirotécnica* es una sustancia o mezcla explosiva destinada a producir [...]”.

Después de la definición de “objeto explosivo”, añádase una nueva definición que diga:

“Un *efecto explosivo o pirotécnico* en el contexto de 2.1.1.2.1 c) es un efecto producido por reacciones químicas exotérmicas autosostenidas, como choque, onda expansiva, fragmentación, proyección, calor, luz, sonido, gas o humo.”.

2.1.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.1.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

## Capítulo 2.2

2.2.3.1 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.2.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

## Capítulo 2.3

2.3.1.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.3.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

2.3.2.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.3.4 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

## Capítulo 2.4

- 2.4.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.4.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

## Capítulo 2.5

- 2.5.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.5.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

## Capítulo 2.6

- 2.6.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.6.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”

- 2.6.4.2.4 En la primera oración, sustitúyase “se determinarán” por “deberían determinarse”, y en la segunda oración, sustitúyase “se determinará” por “debería determinarse”.

Sustitúyase la última oración por la siguiente:

“Los ensayos en vaso abierto son aceptables para los líquidos que no puedan someterse a ensayos en vaso cerrado (por ejemplo, debido a su viscosidad) o cuando ya se disponga de datos procedentes de ensayos en vaso abierto. En estos casos debería sustraerse 5,6 °C al valor medido, ya que los valores obtenidos en los métodos de vaso abierto suelen ser más elevados que los obtenidos en los métodos de vaso cerrado.”.

## Capítulo 2.7

- 2.7.1 Después de la definición de “sólidos que entran fácilmente en combustión”, añádase la siguiente nueva definición: “Los *polvos metálicos* son polvos de metales o de aleaciones metálicas.”.

- 2.7.2.2 Sustitúyase “polvos metálicos o las aleaciones metálicas” por “polvos metálicos”.

- 2.7.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.7.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”

## Capítulo 2.8

- 2.8.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.8.1 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### **Capítulo 2.9**

- 2.9.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.9.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### **Capítulo 2.10**

- 2.10.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.10.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### **Capítulo 2.11**

- 2.11.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.11.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### **Capítulo 2.12**

- 2.12.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.12.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### **Capítulo 2.13**

- 2.13.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.13.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### **Capítulo 2.14**

- 2.14.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.14.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### **Capítulo 2.15**

- 2.15.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.15.1 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### **Capítulo 2.16**

- 2.16.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.16.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

## Capítulo 2.17

2.17.1.1 Modifíquese para que diga:

“2.17.1.1 Un explosivo insensibilizado es una sustancia o mezcla del ámbito del capítulo 2.1 a la que se ha añadido un flemador para neutralizar sus propiedades explosivas de manera que cumpla los criterios especificados en 2.17.2 y, de ese modo, pueda quedar exenta de la clasificación en la clase de peligro “Explosivos” (véanse el capítulo 2.1; y el párrafo 2.1.1.2.2).”

2.17.2 Sustitúyase por:

### “2.17.2 Criterios de clasificación

2.17.2.1 Un explosivo flematizado puede clasificarse en esta clase si, en este estado, su energía de descomposición exotérmica es  $\geq 300$  J/g.

**NOTA 1:** *La energía de descomposición exotérmica puede determinarse mediante una técnica calorimétrica adecuada (véase la sección 20, subsección 20.3.3.3, de la Parte II del Manual de Pruebas y Criterios).*

**NOTA 2:** *Las sustancias y mezclas con una energía de descomposición exotérmica  $< 300$  J/g deberían considerarse pertenecientes a otras clases de peligro físico (por ejemplo, líquidos o sólidos inflamables).*

2.17.2.2 Un explosivo flematizado puede clasificarse en esta clase si, en este estado, cumple los siguientes criterios:

- a) No está destinado a producir un efecto práctico explosivo o pirotécnico; y
- b) Está flematizado de tal modo que:
  - i) no presenta peligro de explosión en masa de conformidad con las pruebas 6 a) o 6 b) del *Manual de Pruebas y Criterios*; y
  - ii) no es demasiado sensible ni térmicamente inestable de conformidad con la serie de pruebas 3 del *Manual de Pruebas y Criterios*;

o bien

  - iii) es demasiado insensible para su inclusión en la clase de los explosivos de conformidad con la serie de pruebas 2 del *Manual de Pruebas y Criterios*; y
- c) no presenta peligro de explosión en masa y tiene una velocidad de combustión corregida  $\leq 1.200$  kg/min con arreglo a la prueba de la velocidad de combustión que se describe en la subsección 51.4 del *Manual de Pruebas y Criterios*.

**NOTA:** *Los explosivos flematizados que no cumplan los criterios indicados en 2.17.2.2 deberían clasificarse como explosivos (véase el capítulo 2.1).*

2.17.2.3 Además de cumplir los criterios indicados en 2.17.2.1 y 2.17.2.2, la nitrocelulosa debería ser estable con arreglo al apéndice 10 del *Manual de Pruebas y Criterios* para poder ser utilizada en las mezclas de nitrocelulosa que se consideren pertenecientes a esta clase.

**NOTA:** *Las mezclas de nitrocelulosa que no contengan explosivos distintos de la nitrocelulosa no deberán cumplir el criterio establecido en 2.17.2.2 b) ii).”*

2.17.2.4 (nuevo, antiguo 2.17.2.2) El actual párrafo 2.17.2.2 pasa a ser el nuevo párrafo 2.17.2.4. Sustitúyase “mediante la prueba “prueba de la velocidad de

combustión (fuego externo)” por “determinada mediante la prueba “prueba de la velocidad de combustión (fuego externo)””.

- 2.17.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 2.17.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

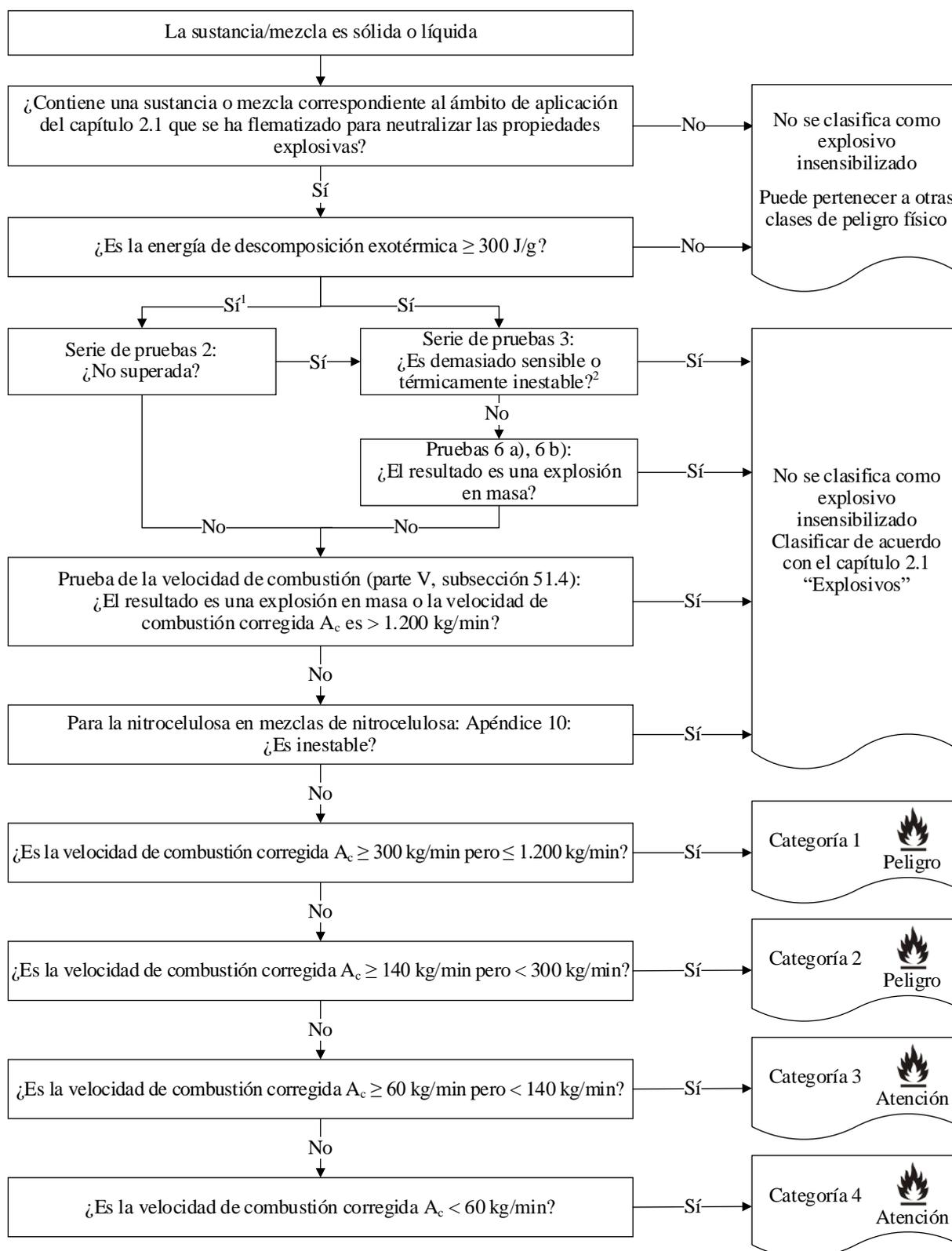
El actual párrafo 2.17.4 se mantiene sin cambios.

- 2.17.4.1 Modifíquese para que diga:

**“2.17.4.1 Procedimiento de decisión**

Para clasificar los explosivos insensibilizados, deberían determinarse los datos relativos a la sensibilidad, la estabilidad térmica, el potencial explosivo y la velocidad de combustión corregida según se describe en las partes I y V del *Manual de Pruebas y Criterios*. Cuando una mezcla contenga nitrocelulosa, será necesario disponer de datos adicionales sobre la estabilidad de la nitrocelulosa, de conformidad con lo descrito en el apéndice 10 del *Manual de Pruebas y Criterios*, para que pueda utilizarse en mezclas de nitrocelulosa que se consideren pertenecientes a esta clase. La clasificación se hará con arreglo al procedimiento de decisión 2.17.1.”.

*Procedimiento de decisión 2.17.1 para los explosivos insensibilizados*



Añádanse las siguientes notas a pie de página:

<sup>1</sup> La serie de pruebas 2 es opcional. Se puede aplicar directamente la ruta alternativa (a través de las pruebas 6 a) y b) y la serie de pruebas 3) sin realizar la serie de pruebas 2.

<sup>2</sup> La serie de pruebas 3 no se aplica a las mezclas de nitrocelulosa que no contienen explosivos distintos de la nitrocelulosa.”.

El actual párrafo 2.17.4.2 se mantiene sin cambios.

### Capítulo 3.1

- 3.1.2.3 En la última oración, sustitúyase “siguiendo el enfoque” por “mediante la evaluación”.
- 3.1.2.6.1 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración:  
 “En 3.1.5.3 figuran indicaciones complementarias sobre la conversión de valores experimentales para tiempos de exposición distintos de 1 hora.”
- 3.1.3.5.6 En la última oración, sustitúyase “asignarse a” por “clasificarse en”.
- 3.1.3.5.7 Al inicio de la oración, sustitúyase “mezcla en forma de aerosol” por “mezcla aerosolizada”.
- 3.1.4.1 Modifíquese la última oración para que diga: “La tabla 3.1.3 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”
- 3.1.5.3 Añádase una nueva sección 3.1.5.3 que diga:

#### **“3.1.5.3 Indicaciones complementarias**

3.1.5.3.1 Los valores de las estimaciones de la toxicidad aguda (ETA) utilizados para la clasificación relativa a la toxicidad por inhalación que figuran en la tabla 3.1.1 se basan en ensayos con una exposición de 4 horas en animales de laboratorio (3.1.2.6.1). Los valores existentes de CL<sub>50</sub> por inhalación obtenidos en estudios con tiempos de exposición distintos de 1 hora (3.1.2.6.1) pueden ajustarse para que correspondan a una exposición de 4 horas utilizando la ecuación de Ten Berge ( $C^n \times t = k$ ) para gases y vapores y la regla de Haber ( $C \times t = k$ ) para polvos y nieblas:

#### Fórmula para gases y vapores

$$CL_{50}(4 \text{ horas}) = \left( \frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

donde:

- C = Concentración CL<sub>50</sub> para el tiempo de exposición t  
 n = exponente específico para la sustancia  
 t = tiempo de exposición, en horas, para C

#### Fórmula para polvos y nieblas

$$CL_{50}(4 \text{ horas}) = \frac{C \times t}{4}$$

donde:

- C = Concentración CL<sub>50</sub> para el tiempo de exposición t  
 t = tiempo de exposición, en horas, para C

3.1.5.3.2 Se da a n un valor por defecto de 2, a menos que se disponga de datos adicionales que indiquen de forma concluyente que es más adecuado utilizar otro valor. Los tiempos de exposición que se pueden convertir van de 30 minutos a 8 horas. Una autoridad competente podrá decidir si pueden convertirse otros tiempos de exposición. No deberían convertirse datos obtenidos en exposiciones prolongadas, puesto que esta clase de peligro se refiere a la toxicidad aguda. En el documento de orientación 39 de la OCDE (sección 4.1: Outline of the Exposure Methodology) figuran indicaciones sobre los tiempos de exposición adecuados para evaluar la toxicidad aguda por inhalación.

**Ejemplos: clasificación en función del valor de CL<sub>50</sub> calculado para 4 horas****Ejemplo 1: Sustancia (líquida)**

1. A efectos de este ejemplo, el valor experimental de CL<sub>50</sub> para una exposición de 6 horas a los vapores de la sustancia es de 13,6 mg/l.
2. No se dispone de información adicional sobre n, por lo que se utilizará el valor por defecto (n = 2).

Criterio

$$CL_{50}(4 \text{ horas}) = \left( \frac{C^n \times t}{4} \right)^{1/n}$$

Cálculo

$$CL_{50}(4 \text{ horas}) = \left( \frac{C^n \times t}{4} \right)^{\frac{1}{n}} = \left( \frac{13.6^2 \times 6}{4} \right)^{\frac{1}{2}} = \mathbf{16,7}$$

3. Por consiguiente, la sustancia se clasifica en la categoría 4 de conformidad con el criterio indicado en la tabla 3.1.1 para los vapores en esta categoría (10,0 < ETA ≤ 20,0).

**Ejemplo 2: Sustancia (sólida)**

4. A efectos de este ejemplo, el valor experimental de CL<sub>50</sub> para una exposición de 2 horas a los polvos de la sustancia es de 0,26 mg/l.

Criterio

$$CL_{50}(4 \text{ horas}) = \frac{C \times t}{4}$$

Cálculo

$$CL_{50}(4 \text{ horas}) = \frac{C \times t}{4} = \frac{0.26 \times 2}{4} = \mathbf{0,13}$$

5. Por consiguiente, la sustancia se clasifica en la categoría 2 de conformidad con el criterio indicado en la tabla 3.1.1 para los polvos y nieblas en esta categoría (0,05 < ETA ≤ 0,5).”.

**Capítulo 3.2**

- 3.2.1.2 Sustitúyase la segunda oración por la siguiente:

“La clasificación debería basarse en datos aceptables para todas las partes, obtenidos mediante métodos validados con arreglo a procedimientos internacionales, como las directrices de la OCDE o métodos equivalentes (véase 1.3.2.4.3).”.

En la última oración, sustitúyase “3.2.2.6” por “3.2.2.7”.

- 3.2.1.3 En la primera oración, sustitúyase “3.2.2.7” por “3.2.2.8”.

En la última oración, sustitúyase “3.2.2.7.3” por “3.2.2.8.3” y “se emplea el enfoque del peso total de las pruebas” por “se lleva a cabo una evaluación del peso total de las pruebas”. Al final del párrafo, en las referencias indicadas entre paréntesis, insértese “, 3.2.2.7” después de “1.3.2.4.9”.

- 3.2.2.1 Modifíquese el encabezamiento para que diga: **“Clasificación basada en datos obtenidos en seres humanos (etapa 1 en la figura 3.2.1)”**.
- 3.2.2.2 Modifíquese el encabezamiento para que diga: **“Clasificación basada en datos normalizados obtenidos en animales (etapa 1 en la figura 3.2.1)”**.

Modifíquese el comienzo de la primera oración para que diga: “La Directriz 404 de la OCDE es el método de ensayo en animales actualmente disponible y aceptado a nivel internacional para [...]”.

- 3.2.2.3 Al final del encabezamiento, añádase “(etapa 2 en la figura 3.2.1)”.
- 3.2.2.3.2 Sustitúyase la primera oración (“Siempre que sea posible [...] en esos métodos.”) por el texto siguiente:

“Los criterios de clasificación de los métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* actualmente disponibles adoptados por la OCDE en las directrices 430, 431, 435 y 439 se describen en las tablas 3.2.6 y 3.2.7 (véase 3.2.5.3.4). También puede considerarse la posibilidad de aplicar otros métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* validados y aceptados por algunas autoridades competentes. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios de clasificación deberían aplicarse, si es el caso, a otros métodos de ensayo para llegar a una conclusión sobre la clasificación de la sustancia, que podría ser, entre otras, la de no clasificarla por sus efectos en la piel.”.

- 3.2.2.3.3 (nuevo) Colóquense las dos últimas oraciones del actual párrafo 3.2.2.3.2 (“Los datos *in vitro/ex vivo* [...] publicaciones pertinentes.”) en un nuevo párrafo 3.2.2.3.3 y sustitúyase “de los métodos de ensayo utilizados” por “del método o métodos de ensayo utilizados”.

Los actuales párrafos 3.2.2.2.3 a 3.2.2.3.4.2 pasan a ser los párrafos 3.2.2.3.4 a 3.2.2.3.5.2.

- 3.2.2.3.4.1 (nuevo, antiguo 3.2.2.3.3.1) Añádase “(véase 3.2.5.3.4)” al final del párrafo, después de “tabla 3.2.6”.
- 3.2.2.3.5.1 (nuevo, antiguo 3.2.2.3.4.1) Añádase “(véase 3.2.5.3.4)” al final del párrafo, después de “tabla 3.2.7”.
- 3.2.2.3.5.2 (nuevo, antiguo 3.2.2.3.4.2) Suprímase la última oración (“En esta situación [...] la no clasificación.”).
- 3.2.2.3.6 (nuevo, antiguo 3.2.2.3.4.3) Colóquese el actual párrafo 3.2.2.3.4.3 (“Cuando las autoridades competentes [...] para no clasificar la sustancia como un irritante cutáneo.”) bajo un nuevo encabezamiento 3.2.2.3.6 y modifíquese para que diga:

**“3.2.2.3.6 No clasificación por efectos en la piel**

Quando las autoridades competentes no utilicen la categoría 3, un resultado negativo en un método de ensayo *in vitro/ex vivo* de irritación cutánea validado con arreglo a los procedimientos internacionales, como el que figura en la Directriz 439 de la OCDE, bastará para no clasificar la sustancia como un irritante cutáneo. Si las autoridades competentes aplican la categoría 3, se requerirá más información para diferenciar entre la categoría 3 y la no clasificación.”.

- 3.2.2.4 Al final del encabezamiento, añádase “(etapa 3 en la figura 3.2.1)”.

- 3.2.2.5 Modifíquese para que diga:

**“3.2.2.5 Clasificación basada en un pH extremo ( $pH \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y la reserva ácida/alcalina (etapa 4 en la figura 3.2.1)**

En general, es de esperar que las sustancias con un pH extremo ( $pH \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) causen efectos importantes en la piel, especialmente cuando se acompañan de una reserva ácida/alcalina significativa. Por consiguiente, se considera que una sustancia con un  $pH \leq 2$  o  $\geq 11,5$  causa corrosión cutánea (categoría 1) en esta etapa si tiene una reserva ácida/alcalina significativa o no se dispone de datos sobre la reserva ácida/alcalina. No obstante, si del examen de la reserva ácida/alcalina se desprende que la sustancia pudiera no ser corrosiva a pesar del pH extremo, el resultado se considera no concluyente en esta etapa (véase la figura 3.2.1). Un  $pH > 2$  y  $< 11,5$  se considera no

concluyente y no puede utilizarse a efectos de clasificación. La reserva ácida/alcalina y el pH pueden determinarse por varios métodos, como los que se describen en la Directriz 122 de la OCDE y en Young y otros (1988), teniendo en cuenta que existen algunas diferencias entre ellos (véase 3.2.5.3.6). Una autoridad competente podrá decidir qué criterios pueden aplicarse para determinar si una reserva ácida/alcalina es significativa.”.

3.2.2.6 Al final del encabezamiento, añádase “(etapa 5 en la figura 3.2.1)”.

3.2.2.6.1 En la última oración, sustitúyase “Esos métodos” por “Los métodos que no son ensayos”, y “(alertas estructurales, SAR) o las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR); sistemas informáticos expertos; y” por “(alertas estructurales, SAR) o las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR), sistemas informáticos expertos y”.

3.2.2.6.4 (nuevo) Añádase un nuevo párrafo que diga:

“3.2.2.6.4 Para las conclusiones de no clasificación basadas en la extrapolación de propiedades por similitud estructural y las QSAR, la idoneidad y la solidez del razonamiento científico y de los datos con que este se respalda deberían estar bien fundamentadas, lo que por regla general comporta la existencia de varias sustancias negativas que presenten una buena similitud estructural y física (en términos toxicocinéticos) con la sustancia que se pretende clasificar, así como una ausencia manifiesta de sustancias positivas con una buena similitud estructural y física con esa misma sustancia.”.

3.2.2.7 (nuevo) Añádase una nueva sección que diga:

**“3.2.2.7 Clasificación basada en una evaluación del peso total de las pruebas (etapa 6 en la figura 3.2.1)**

3.2.2.7.1 Está indicado realizar una evaluación del peso total de las pruebas recurriendo a la opinión de los expertos cuando ninguna de las etapas precedentes haya arrojado una conclusión definitiva sobre la clasificación. En algunos casos en los que la decisión relativa a la clasificación se haya pospuesto hasta la evaluación del peso total de las pruebas, pero no se disponga de más datos, puede que aún sea posible clasificar la sustancia.

3.2.2.7.2 Una sustancia con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y una reserva ácida/alcalina no significativa (resultado considerado no concluyente en la etapa 4; véase 3.2.2.5) y para la que no se disponga de otra información debería clasificarse en la categoría 1 de corrosión cutánea en esta etapa. Si también se dispone de información no concluyente procedente de otras etapas, pero la evaluación del peso total de las pruebas sigue sin ser concluyente, el resultado relativo al pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) debería tener prioridad y en esta etapa la sustancia debería clasificarse en la categoría 1 de corrosión cutánea, con independencia de la reserva ácida/alcalina. En el caso de las mezclas se aplica un planteamiento distinto, que se expone con detalle en 3.2.3.1.3.”.

Los actuales párrafos 3.2.2.7 a 3.2.2.7.3 pasan a ser los párrafos 3.3.2.8 a 3.2.2.8.3.

3.2.2.8 (nuevo, antiguo 3.2.2.7) Al final del encabezamiento, añádase “(figura 3.2.1)”.

3.2.2.8.1 (nuevo, antiguo 3.2.2.7.1) En la primera oración, suprímase “inicial” y sustitúyase “todos los elementos” por “todas las etapas, ni toda la información correspondiente a cada una de las etapas, ”.

3.2.2.8.2 (nuevo, antiguo 3.2.2.7.2) Modifíquese la primera oración para que diga:

“En el enfoque por etapas (figura 3.2.1), los datos disponibles obtenidos en seres humanos y los datos normalizados obtenidos en animales constituyen la etapa superior, seguidos por los datos *in vitro/ex vivo*, los demás datos disponibles sobre los efectos cutáneos en animales, los datos relativos al pH extremo y la reserva ácida/alcalina y, por último, los datos procedentes de métodos que no sean ensayos.”.

La modificación no se aplica al texto en español.

3.2.2.8.3 (nuevo, antiguo 3.2.2.7.3) En la segunda oración, sustitúyase “teniendo en cuenta el peso total de las pruebas” por “mediante la evaluación del peso total de las pruebas”, y en la tercera, sustitúyase “el criterio del peso total de las pruebas” por “la evaluación del peso total de las pruebas”

Modifíquese la última oración para que diga: “Lo mismo ocurrirá si hay datos humanos que indiquen irritación cutánea, pero también se dispone de datos positivos de un ensayo *in vitro/ex vivo* que indiquen corrosión”.

Figura 3.2.1 Modifíquese como sigue:

Texto entre los recuadros de las etapas 3 y 4: Sustitúyase “*Ausencia de datos, datos concluyentes para la no clasificación, o datos no concluyentes<sup>b</sup>*” por “Ausencia de datos, no clasificación por corrosión/irritación cutánea o datos no concluyentes<sup>b</sup>”.

Texto entre los recuadros de las etapas 4 y 5: Sustitúyase “*datos que muestran una reserva ácida/alcalina escasa o nula*” por “*datos que muestran una reserva ácida/alcalina no significativa*”.

Texto del recuadro de la etapa 6: sustitúyase “(véase 3.2.2.7.3)” por “(véase 3.2.2.7)”.

En el recuadro terminal “Clasificación imposible”, modifíquese el texto para que diga: “Clasificación imposible para las sustancias<sup>c</sup>”.

En el recuadro de la derecha que comienza con “Evaluar la coherencia con las etapas inferiores”, sustitúyase “3.2.2.7.3” por “3.2.2.8.3”.

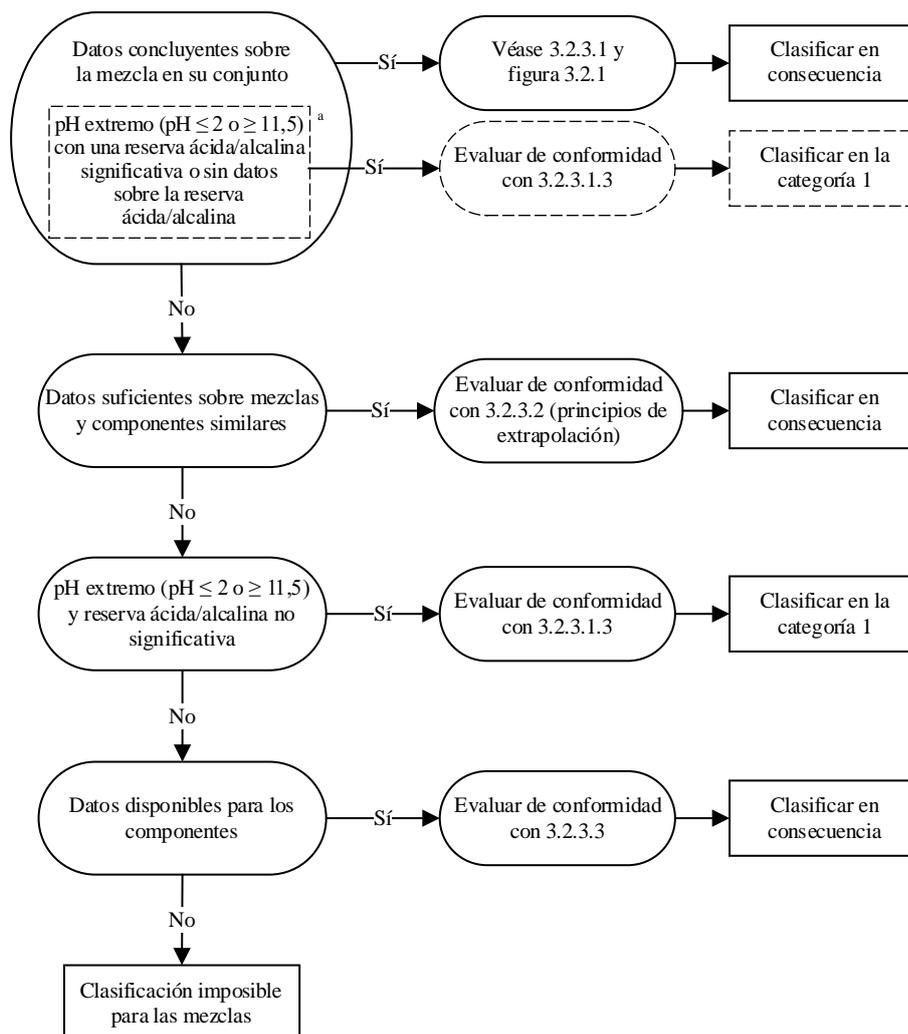
En la nota “a”, sustitúyase “3.2.2.7” por “3.2.2.8”.

Añádase una nueva nota “c” que diga: “<sup>c</sup> *En el caso de las mezclas debería aplicarse el diagrama de la figura 3.2.2.*”.

3.2.3 Después del encabezamiento, insértese el nuevo texto y la nueva figura siguientes:

“El procedimiento de clasificación por corrosión/irritación cutánea se realiza por etapas y depende de la cantidad de información disponible para la mezcla en sí y para sus componentes. El diagrama de la figura 3.2.2 siguiente indica el proceso que hay que seguir:

**Figura 3.2.2: Procedimiento por etapas para clasificar las mezclas en cuanto a la corrosión/irritación cutánea**



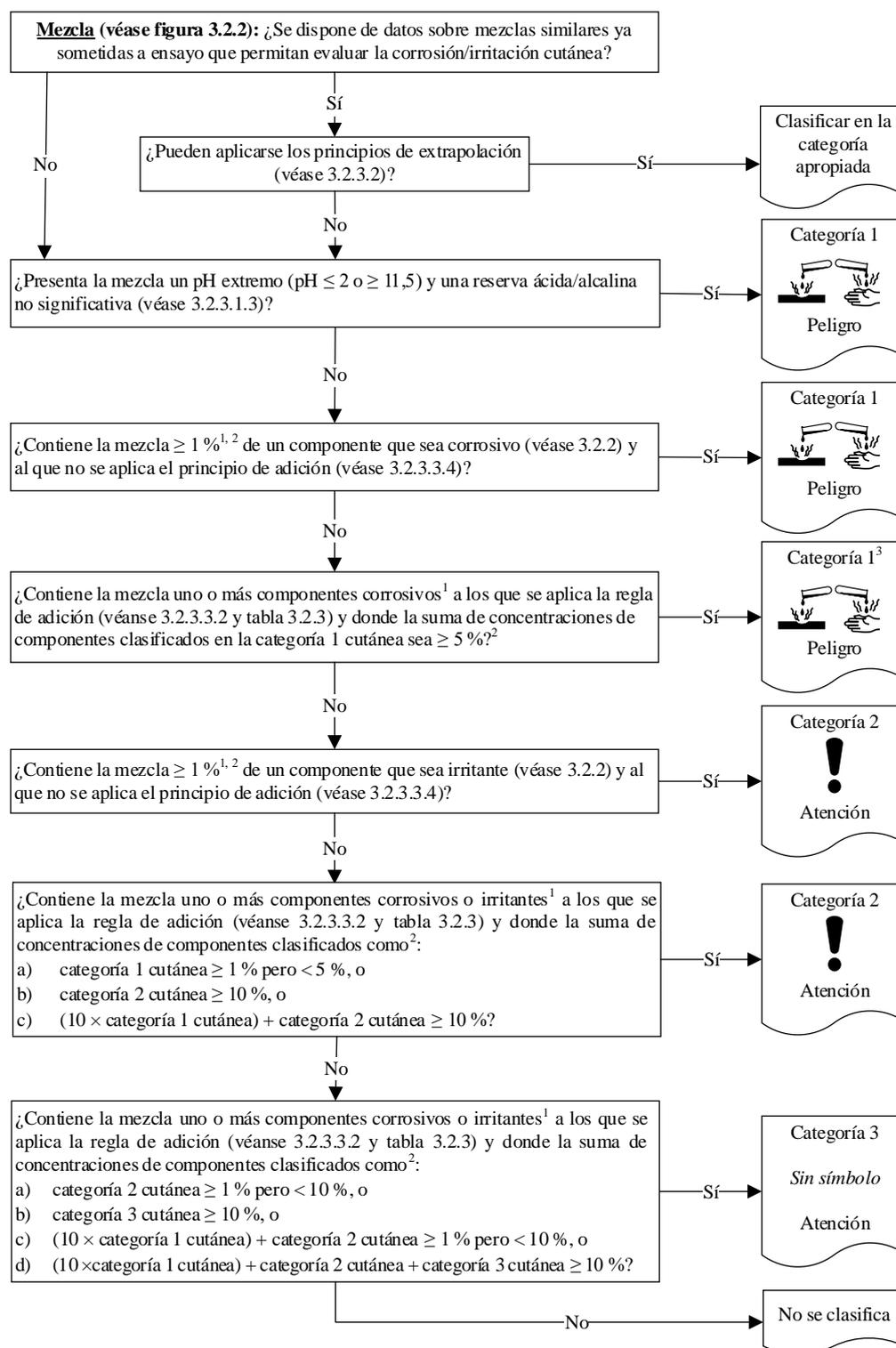
<sup>a</sup> Los recuadros discontinuos representan una subetapa particular dentro de la etapa de datos concluyentes sobre la mezcla en su conjunto. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las sustancias, en el caso de las mezclas que presentan un valor de pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y una reserva ácida/alcalina no significativa, pero para las que no se dispone de otros datos concluyentes sobre la mezcla en su conjunto, o para las que la evaluación del peso total de las pruebas realizada a partir de todos los datos disponibles sobre la mezcla en su conjunto no es concluyente, los datos no se consideran concluyentes en las etapas de datos concluyentes sobre la mezcla en su conjunto. Dichas mezclas deben ser evaluadas según los principios de extrapolación antes de que el pH extremo pueda ser considerado concluyente a efectos de la clasificación.”.

- 3.2.3.1.1 En la última oración, sustitúyase “método de cálculo” por “clasificación basada en los componentes”.
- 3.2.3.1.2 En la primera oración, sustitúyase “Los datos *in vitro/ex vivo* generados con métodos de ensayo validados” por “Los métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* validados con arreglo a procedimientos internacionales” y “de los métodos de ensayo utilizados” por “del método o métodos de ensayo utilizados”.

- 3.2.3.1.3 Modifíquese para que diga:
- “Una mezcla con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) se considera corrosiva (categoría 1) en la etapa 4 si tiene una reserva ácida/alcalina significativa o no se dispone de datos sobre la reserva ácida/alcalina. No obstante, si del examen de la reserva ácida/alcalina se desprende que la mezcla pudiera no ser corrosiva a pesar del pH extremo, el resultado se considera no concluyente en la etapa 4 (véase la figura 3.2.1). Si la evaluación del peso total de las pruebas sigue sin ser concluyente o no se dispone de más datos que el pH y la reserva ácida/alcalina, las mezclas con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y una reserva ácida/alcalina no significativa deberían evaluarse aplicando los principios de extrapolación descritos en 3.2.3.2. Si no pueden aplicarse dichos principios, las mezclas con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y una reserva ácida/alcalina no significativa deberían clasificarse en la categoría 1 cutánea (véase la figura 3.2.2). Un  $\text{pH} > 2$  y  $< 11,5$  se considera no concluyente y no puede utilizarse a efectos de clasificación. La reserva ácida/alcalina y el pH pueden determinarse por varios métodos, como los que se describen en la Directriz 122 de la OCDE y en Young y otros (1988), teniendo en cuenta que existen algunas diferencias entre ellos (véase 3.2.5.3.6). Una autoridad competente podrá decidir qué criterios pueden aplicarse para determinar si una reserva ácida/alcalina es significativa.”
- 3.2.3.2.5 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.2.3.2.7 Al principio de la oración, sustitúyase “Una mezcla en forma de aerosol” por “Una mezcla aerosolizada”.
- 3.2.3.3.1 Al final del primer párrafo, después de “procedimiento por etapas”, insértese “para las mezclas (véase 1.3.2.3)”.
- 3.2.3.3.4 En la primera oración, sustitúyase “al clasificar ciertos tipos de productos químicos” por “al clasificar mezclas que contengan ciertos tipos de sustancias”.
- Modifíquese la parte central de la tercera oración para que diga: “[...] debería usarse el pH como criterio de clasificación (véase 3.2.3.1.3), ya que el pH extremo [...]”.
- 3.2.3.3.5 La modificación no se aplica al texto en español.
- Suprímase “Clasificación de sustancias y mezclas peligrosas – Uso de valores de corte/límites de concentración” dentro del paréntesis de la segunda oración y suprimanse los paréntesis de “(1.3.3.2)”.
- La modificación no se aplica al texto en español.
- Suprímase la última oración del párrafo (“En esos casos [...] en la figura 3.2.1.”).
- 3.2.4 Modifíquese la última oración para que diga: “La tabla 3.2.5 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”
- 3.2.5.1 En el procedimiento de decisión 3.2.1, modifíquese la pregunta que empieza por “¿Es la **sustancia o mezcla** [...]” para que diga:
- “¿Es la **sustancia o mezcla corrosiva, irritante o irritante débil** (véanse 3.2.2 y 3.2.3.1) con arreglo al procedimiento por etapas (véanse 3.2.2.8 y las figuras 3.2.1 y 3.2.2)?”.

## 3.2.5.2 Sustitúyase el procedimiento de decisión 3.2.2 por el siguiente:

“



”.

En la nota 2, sustitúyase “véase 3.2.3.3.6” por “véanse 3.2.3.3.5 y 3.2.3.3.6”.

3.2.5.3.1 Sustitúyase “del enfoque del peso de las pruebas” por “de una evaluación del peso de las pruebas”.

3.2.5.3.4 En el encabezamiento, sustitúyase “*in-vitro*” por “*in vitro*”.

3.2.5.3.5.2.6 La modificación no se aplica al texto en español.

## 3.2.5.3.6 Añádanse los nuevos párrafos siguientes:

“3.2.5.3.6 *Indicaciones complementarias para el uso del pH y la reserva ácida/alcalina en la clasificación relativa a la corrosión o la irritación cutáneas*

3.2.5.3.6.1 Los métodos que permiten determinar el valor del pH, como la Directriz 122 de la OCDE y el método descrito por Young y otros (1988), difieren en cuanto a la concentración de la sustancia o mezcla para la que se determina el pH, que según el caso puede ser del 1 %, el 10 % o el 100 %. También difieren en la forma de determinar la reserva ácida/alcalina: en el caso de la Directriz 122 de la OCDE, se hace a un pH de hasta 7, tanto para los ácidos como para las bases, y en el caso de Young y otros (1988), a un pH de hasta 4 para los ácidos y de hasta 10 para las bases. Además, los dos métodos emplean unidades distintas para expresar la reserva ácida/alcalina.

3.2.5.3.6.2 Existen criterios para determinar qué sustancias y mezclas deben ser clasificadas en la categoría 1 por sus efectos en la piel sobre la base del pH y la reserva ácida/alcalina (Young y otros, 1988). Dichos criterios se fijaron utilizando una combinación de valores de pH y de reserva ácida/alcalina determinados en unas condiciones concretas (Young y otros, 1988), por lo que pueden no ser directamente aplicables cuando se utilizan otras concentraciones o métodos de ensayo para medir el pH y la reserva ácida/alcalina. Además, la calibración y validación de estos criterios se basó en un conjunto limitado de datos sobre los efectos en la piel, por lo que el valor predictivo de la combinación del pH y la reserva ácida/alcalina para la clasificación en la categoría 1 de efectos en la piel también es limitado, particularmente en el caso de las sustancias y mezclas con un pH extremo pero que presentan una reserva ácida/alcalina no significativa. Los criterios establecidos por Young y otros (1988) para la clasificación en la categoría 1 pueden utilizarse como punto de partida para determinar si una sustancia o una mezcla tiene una reserva ácida/alcalina significativa o no significativa. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios pueden aplicarse para determinar si una reserva ácida/alcalina es significativa.

\* *Referencias:*

Young, J. R., M. J. How, A. P. Walker y W. M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In vitro*, 2(1): 19-26. Doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x.”.

**Capítulo 3.3**

## 3.3.1.2 Sustitúyase por:

“3.3.1.2 Para los fines de la clasificación, se reúne toda la información disponible y pertinente relativa a lesiones oculares graves/irritación ocular y se evalúa su calidad teniendo en cuenta su idoneidad y fiabilidad. La clasificación debería basarse en datos o resultados aceptables para todas las partes, obtenidos mediante métodos o enfoques definidos que se hayan validado<sup>1</sup> con arreglo a procedimientos internacionales, como las directrices de la OCDE o métodos y enfoques definidos equivalentes (véase 1.3.2.4.3). En las secciones 3.3.2.1 a 3.3.2.8 se describen los criterios de clasificación para los diferentes tipos de información que pueden estar disponibles.”.

Añádase una nueva nota a pie de página 1 que diga:

<sup>1</sup> *Según figura en el documento de orientación 255 de la OCDE sobre la notificación de enfoques definidos que pueden aplicarse en el marco de los enfoques integrados de ensayo y evaluación, un enfoque definido de ensayo y evaluación consiste*

*en un procedimiento determinado de interpretación de datos que se aplica a los datos generados a partir de un conjunto definido de fuentes de información para obtener un resultado que pueda utilizarse por sí solo o junto con otras fuentes de información en el marco de una evaluación del peso total de las pruebas con el objeto de responder a una necesidad concreta en materia de reglamentación.”.*

3.3.1.3 y 3.3.1.4 Añádanse los dos nuevos párrafos siguientes:

“3.3.1.3 En el enfoque por etapas (véase 3.3.2.10), la información disponible se organiza en niveles o etapas y la adopción de decisiones se efectúa de manera estructurada y secuencial. Cuando la información satisface todos los criterios, este procedimiento genera directamente la clasificación. En cambio, cuando la información disponible da resultados incoherentes y/o contradictorios dentro de una etapa, la clasificación de la sustancia o la mezcla debe realizarse teniendo en cuenta el peso de las pruebas en esa etapa. En algunos casos en que hay incoherencias y/o resultados contradictorios entre la información de las distintas etapas (véase 3.3.2.10.3), o en que los datos por sí solos no son suficientes para llegar a una conclusión con respecto a la clasificación, se recurre a la evaluación del peso total de las pruebas (véanse 1.3.2.4.9, 3.3.2.9 y 3.3.5.3.1).

3.3.1.4 En la sección 3.3.5.3 figuran indicaciones complementarias para la interpretación de los criterios y referencias a los documentos de orientación pertinentes.”.

3.3.2 Suprímase “(véase la tabla 3.3.1)” en el apartado a) y “(véase la tabla 3.3.2)” en el apartado b) y en la última oración.

3.3.2.1 Suprímase el encabezamiento “*Clasificación basada en datos de ensayos normalizados con animales*”

3.3.2.1 y 3.3.2.2 (nuevos) Añádanse los nuevos párrafos siguientes:

**“3.3.2.1 *Clasificación basada en datos obtenidos en seres humanos (etapa 1 en la figura 3.3.1)***

Los datos fiables y de buena calidad que existan sobre lesiones oculares graves/irritación ocular en seres humanos deben aprovecharse debidamente cuando sean útiles para la clasificación (véase 3.3.5.3.2) y deben constituir la primera línea de evaluación, ya que aportan información directa sobre los efectos en los ojos. Los datos disponibles sobre seres humanos pueden referirse a una exposición única o a exposiciones repetidas, por ejemplo en situaciones laborales, de consumo, de transporte o de respuesta de emergencia, y figurar en estudios epidemiológicos y clínicos y en informes de casos y observaciones bien documentados (véanse 1.1.2.5 c), 1.3.2.4.7 y 1.3.2.4.9). Aunque los datos sobre seres humanos derivados de los accidentes o de las bases de datos de los centros de toxicología pueden servir de prueba para la clasificación, la ausencia de incidentes no constituye de por sí una prueba a favor de la no clasificación, ya que a menudo la exposición pasa desapercibida o es incierta.

**3.3.2.2 *Clasificación basada en datos normalizados obtenidos en animales (etapa 1 en la figura 3.3.1)***

La Directriz 405 de la OCDE es el método de ensayo en animales actualmente disponible y aceptado a nivel internacional para la clasificación por lesiones oculares graves o irritación de los ojos (véanse las tablas 3.3.1 y 3.3.2, respectivamente) y representa el ensayo normalizado en animales. La versión actual de la Directriz 405 de la OCDE utiliza un máximo de tres animales. Los resultados de estudios en animales realizados con arreglo a las versiones anteriores de la Directriz 405 de la OCDE, en que se utilizaban más de tres animales, también se consideran resultados normalizados cuando se interpretan de conformidad con lo dispuesto en 3.3.5.3.3.”.

3.3.2.1.1 a 3.3.2.1.2.3 Los actuales párrafos 3.3.2.1.1 a 3.3.2.1.2.3 pasan a ser los nuevos párrafos 3.3.2.2.1 a 3.3.2.2.2.3.

Tabla 3.3.1 Suprímase la nota “a”. Las actuales notas “b” y “c” pasan a ser las notas “a” y “b”, respectivamente.

En la nota “b” (antigua “c”), sustitúyase “3.3.5.3” por “3.3.5.3.3”.

3.3.2.2.1 (nuevo, antiguo 3.3.2.1.2.1) En la última oración, sustitúyase “un producto químico” por “una sustancia”.

3.3.2.2.2 (nuevo, antiguo 3.3.2.1.2.2) Sustitúyase “las categorías 2A y 2B” por “la categoría 2A y la categoría 2B”.

Tabla 3.3.2 Suprímase la nota “a”. Las actuales notas “b” y “c” pasan a ser las notas “a” y “b”, respectivamente.

En la nota “b” (antigua “c”), sustitúyase “3.3.5.3” por “3.3.5.3.3”.

3.3.2.3 a 3.3.2.9 (nuevo) Después de la tabla 3.3.2, insértense los nuevos párrafos siguientes (con las correspondientes notas a pie de página 2 y 3):

**“3.3.2.3 Clasificación basada en enfoques definidos (etapa 2 en la figura 3.3.1)**

3.3.2.3.1 Los enfoques definidos consisten en una combinación basada en reglas de datos obtenidos a partir de un conjunto predefinido de diferentes fuentes de información (por ejemplo, métodos *in vitro*, métodos *ex vivo*, propiedades fisicoquímicas, métodos distintos de los ensayos). Cabe reconocer que la mayor parte de los métodos *in vitro/ex vivo* por sí solos no pueden reemplazar completamente a los métodos *in vivo* para la mayoría de los criterios terminales de valoración reglamentarios. Por ello, los enfoques definidos pueden servir para combinar datos con el fin de clasificar sustancias y mezclas. Los resultados obtenidos con un enfoque definido validado con arreglo a procedimientos internacionales, como una directriz de la OCDE relativa a un enfoque definido o un enfoque equivalente, son concluyentes para la clasificación de lesiones oculares graves/irritación ocular si se cumplen los criterios establecidos en el enfoque definido (véase 3.3.5.3.4)<sup>2</sup>. Los datos obtenidos mediante un enfoque definido solo pueden utilizarse para la clasificación cuando la sustancia sometida a ensayo corresponde al ámbito de aplicabilidad del enfoque definido empleado. También deben tenerse en cuenta otras limitaciones descritas en las publicaciones pertinentes.

3.3.2.3.2 Cuando se atribuye a los resultados de los enfoques definidos un nivel de confianza, un resultado poco fiable de un enfoque definido no puede utilizarse por sí solo para la clasificación, pero puede tenerse en cuenta en combinación con otros datos.

3.3.2.3.3 Una determinada prueba utilizada en el marco de un enfoque definido no debería utilizarse fuera de ese enfoque definido.

**3.3.2.4 Clasificación basada en datos *in vitro/ex vivo* (etapa 2 en la figura 3.3.1)**

3.3.2.4.1 Los criterios de clasificación de los métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* actualmente disponibles adoptados por la OCDE en las directrices 437, 438, 460, 491, 492, 494 y 496 se describen en la tabla 3.3.6 (véase 3.3.5.3.5.1). A título individual, estas directrices de la OCDE relativas a ensayos *in vitro/ex vivo* se ocupan de las lesiones oculares graves o la no clasificación por peligro ocular, pero no de la irritación ocular. Por consiguiente, los datos procedentes de un único ensayo *in vitro/ex vivo* con arreglo a una directriz de la OCDE solo pueden utilizarse para concluir la clasificación en la categoría 1 o la no clasificación, pero no para concluir la clasificación en la categoría 2. Cuando el resultado de un único método *in vitro/ex vivo* es “no puede hacerse ninguna predicción independiente” (por ejemplo, véase la tabla 3.3.6), no puede extraerse una conclusión sobre la

base de ese único resultado, por lo que se necesitan más datos para llevar a cabo la clasificación (véanse 3.3.5.3.4.3 y 3.3.5.3.4.4).

3.3.2.4.2 Los métodos *in vitro/ex vivo* mencionados en 3.3.2.4.1 cuyo resultado es “no puede hacerse ninguna predicción independiente” no deberían utilizarse en la etapa 2 si no es en combinación con otros tipos de datos en el marco de enfoques definidos.

3.3.2.4.3 En 3.3.5.3.5.2 se describen otros métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* validados y aceptados por algunas autoridades competentes. Algunos de ellos pueden ser útiles para la clasificación en la categoría 2. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios de clasificación deberían aplicarse, si es el caso, a esos métodos de ensayo para llegar a una conclusión sobre la clasificación de la sustancia, que podría ser, entre otras, la de no clasificarla por sus efectos en los ojos.

3.3.2.4.4 Los datos *in vitro/ex vivo* solo pueden utilizarse para la clasificación cuando la sustancia sometida a ensayo corresponde al ámbito de aplicabilidad del método o métodos de ensayo utilizados. También deben tenerse en cuenta otras limitaciones descritas en las publicaciones pertinentes.

3.3.2.4.5 *Lesiones oculares graves (categoría 1)/efectos irreversibles en los ojos*

3.3.2.4.5.1 Cuando se hayan realizado ensayos de conformidad con las directrices 437, 438, 460, 491 o 496 de la OCDE, la sustancia se clasificará en la categoría 1 de lesiones oculares graves aplicando los criterios indicados en la tabla 3.3.6 (véase 3.3.5.3.5.1).

3.3.2.4.5.2 Si bien las directrices de la OCDE relativas a los ensayos *in vitro/ex vivo* y los métodos equivalentes actualmente disponibles no han sido concebidos con el objeto de identificar las sustancias que causan decoloración del ojo, en estos ensayos pueden observarse algunos efectos comparables. Por consiguiente, cuando tras el lavado se observe por un método conforme a las directrices 437, 438, 492 o 494 de la OCDE, u otros métodos equivalentes, una decoloración de la córnea o de las células sometidas a ensayo con respecto al control que sugiera un efecto permanente, una autoridad competente podrá exigir la clasificación de la sustancia en la categoría 1 de lesiones oculares graves.

3.3.2.4.6 *Irritación ocular (categoría 2)/Efectos reversibles en el ojo*

3.3.2.4.6.1 Un resultado positivo en un método de ensayo *in vitro/ex vivo* validado con arreglo a procedimientos internacionales para la identificación de sustancias que causan irritación ocular puede utilizarse para clasificar la sustancia como irritante ocular en la categoría 2/2A<sup>3</sup>.

3.3.2.4.6.2 Cabe señalar que, si las autoridades competentes optan por la categoría 2A o la categoría 2B, los métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* actualmente validados para evaluar los efectos en los ojos no permiten distinguir entre estas dos categorías. En este caso, si se ha considerado que se cumplen los criterios para la clasificación en la categoría 2 y no se dispone de otra información pertinente, debería optarse por la clasificación en la categoría 2/2A.

3.3.2.4.7 *No clasificación por efectos en los ojos*

Las directrices 437, 438, 491, 492, 494 y 496 de la OCDE (véase la tabla 3.3.6 en 3.3.5.3.5.1) pueden utilizarse para concluir la no clasificación de una sustancia por sus efectos en los ojos.

**3.3.2.5 Clasificación basada en datos obtenidos en seres humanos, datos normalizados obtenidos en animales o datos *in vitro/ex vivo* concluyentes para la corrosión cutánea (etapa 3 en la figura 3.3.1)**

Las sustancias clasificadas como corrosivas para la piel (categoría 1 cutánea) sobre la base de datos obtenidos en seres humanos, datos normalizados obtenidos en animales o datos *in vitro/ex vivo* concluyentes para la corrosión cutánea de conformidad con los criterios indicados en el capítulo 3.2 también se consideran causantes de lesiones oculares graves (categoría 1 ocular). La irritación cutánea (categoría 2 cutánea), la irritación cutánea leve (categoría 3 cutánea) y la no clasificación por irritación cutánea, así como los datos epicutáneos obtenidos en seres humanos (como se describe en el capítulo 3.2), no pueden utilizarse por sí solos para concluir la irritación ocular o la no clasificación por efectos en los ojos, pero pueden tenerse en cuenta en una evaluación del peso total de las pruebas.

**3.3.2.6 Clasificación basada en otros datos disponibles obtenidos en animales sobre los efectos en la piel o los ojos (etapa 4 en la figura 3.3.1)**

Pueden utilizarse para la clasificación otros datos disponibles obtenidos en animales sobre los efectos en la piel o los ojos, pero hay límites a las conclusiones que se pueden sacar (véase 3.3.5.3.6). Las sustancias clasificadas como corrosivas para la piel (categoría 1 cutánea) sobre la base de otros datos disponibles sobre los efectos en la piel de conformidad con los criterios indicados en el capítulo 3.2 también se consideran causantes de lesiones oculares graves (categoría 1 ocular). Los otros datos disponibles sobre los efectos en la piel que lleven a la clasificación en las categorías 2 o 3 o a la no clasificación no pueden utilizarse por sí solos para concluir la irritación ocular o la no clasificación por los efectos en los ojos, pero pueden tenerse en cuenta en una evaluación del peso total de las pruebas.

**3.3.2.7 Clasificación basada en un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y la reserva ácida/alcalina (etapa 5 en la figura 3.3.1)**

En general, es de esperar que las sustancias con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) causen efectos importantes en los ojos, especialmente cuando se acompañan de una reserva ácida/alcalina significativa. Por consiguiente, se considera que una sustancia con un  $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$  causa lesiones oculares graves (categoría 1) en esta etapa si tiene una reserva ácida/alcalina significativa o no se dispone de datos sobre la reserva ácida/alcalina. No obstante, si del examen de la reserva ácida/alcalina se desprende que la sustancia pudiera no causar lesiones oculares graves a pesar del pH extremo, el resultado se considera no concluyente en esta etapa (véase la figura 3.3.1). Un  $\text{pH} > 2$  y  $< 11,5$  se considera no concluyente y no puede utilizarse a efectos de clasificación. La reserva ácida/alcalina y el pH pueden determinarse por varios métodos, como los que se describen en la Directriz 122 de la OCDE y en Young y otros (1988), teniendo en cuenta que existen algunas diferencias entre ellos (véase 3.3.5.3.7). Una autoridad competente podrá decidir qué criterios pueden aplicarse para determinar si una reserva ácida/alcalina es significativa.

**3.3.2.8 Clasificación basada en métodos distintos de los ensayos para lesiones oculares graves/irritación ocular o para corrosión cutánea (etapa 6 en la figura 3.3.1)**

3.3.2.8.1 La clasificación, en la que se incluye la conclusión de no clasificación, puede basarse en métodos que no sean ensayos, teniendo debidamente en cuenta su fiabilidad y aplicabilidad, según las circunstancias de cada caso. Entre los métodos distintos de los ensayos pueden mencionarse los modelos informáticos que predicen las relaciones cualitativas estructura-actividad (alertas estructurales, SAR) o las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR), los sistemas informáticos expertos y la extrapolación de propiedades por similitud estructural, utilizando análogos y categorías.

3.3.2.8.2 La extrapolación utilizando análogos y categorías requiere datos experimentales suficientemente fiables sobre una o varias sustancias similares,

y la justificación de la similitud de las sustancias sometidas a ensayo con las que se han de clasificar. Cuando está debidamente justificado, el enfoque de la extrapolación de propiedades por similitud estructural tiene en general más peso que las relaciones estructura-actividad cuantitativas o cualitativas.

3.3.2.8.3 La clasificación basada en las QSAR requiere suficientes datos y la validación del modelo. La validez de los modelos informáticos y de la predicción deben evaluarse utilizando principios reconocidos internacionalmente para la validación de las QSAR. Con respecto a la fiabilidad, la ausencia de alertas en una SAR o un sistema experto no es prueba suficiente para la no clasificación.

3.3.2.8.4 Los datos de corrosión cutánea obtenidos por métodos distintos de los ensayos que sean concluyentes pueden utilizarse para la clasificación por los efectos en los ojos. De este modo, las sustancias clasificadas como corrosivas para la piel (categoría 1 cutánea) de conformidad con los criterios indicados en el capítulo 3.2 también se consideran causantes de lesiones oculares graves (categoría 1 ocular). La irritación cutánea (categoría 2 cutánea), la irritación cutánea leve (categoría 3 cutánea) y la no clasificación por irritación cutánea de conformidad con el capítulo 3.2 no pueden utilizarse por sí solos para concluir la irritación ocular o la no clasificación por efectos en los ojos, pero pueden tenerse en cuenta en una evaluación del peso total de las pruebas.

3.3.2.8.5 Para las conclusiones de no clasificación basadas en la extrapolación de propiedades por similitud estructural y las QSAR, la idoneidad y la solidez del razonamiento científico y de los datos con que este se respalda deberían estar bien fundamentadas, lo que por regla general comporta la existencia de varias sustancias negativas que presenten una buena similitud estructural y física (en términos toxicocinéticos) con la sustancia que se pretende clasificar, así como una ausencia manifiesta de sustancias positivas con una buena similitud estructural y física con esa misma sustancia.

### **3.3.2.9 Clasificación basada en una evaluación del peso total de las pruebas (etapa 7 en la figura 3.3.1)**

3.3.2.9.1 Está indicado realizar una evaluación del peso total de las pruebas recurriendo a la opinión de los expertos cuando ninguna de las etapas precedentes haya arrojado una conclusión definitiva sobre la clasificación. En algunos casos en los que la decisión relativa a la clasificación se haya pospuesto hasta la evaluación del peso total de las pruebas, pero no se disponga de más datos, puede que aún sea posible clasificar la sustancia.

3.3.2.9.2 Una sustancia con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y una reserva ácida/alcalina no significativa (resultado considerado no concluyente en la etapa 5; véase 3.3.2.7), y para la que no se dispone de ninguna otra información, debería clasificarse en esta etapa en la categoría 1 como causante de lesiones oculares graves. Si también se dispone de información no concluyente procedente de otras etapas, pero la evaluación del peso total de las pruebas sigue sin ser concluyente, el resultado relativo al pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) debería tener prioridad y en esta etapa la sustancia debería clasificarse en la categoría 1 como causante de lesiones oculares graves, con independencia de la reserva ácida/alcalina. En el caso de las mezclas se aplica un planteamiento distinto, que se expone con detalle en 3.3.3.1.3.”

Notas a pie de página Insértense las siguientes nuevas notas 2 y 3 a pie de página en relación con los párrafos 3.3.2.3 (para la nota 2) y 3.3.2.4.6.1 (para la nota 3):

“<sup>2</sup> Se han propuesto algunos enfoques definidos para las lesiones oculares graves/irritación ocular (Alépée y otros, 2019a, b), pero aún no se han acordado criterios de clasificación a nivel internacional.”

“<sup>3</sup> Si bien aún no se han acordado criterios de clasificación a nivel internacional para algunos de los métodos de ensayo in vitro/ex vivo validados y/o aceptados que se

*han propuesto para identificar las sustancias causantes de irritación ocular, estos pueden ser adoptados por algunas autoridades competentes (véase 3.3.2.4.2). Si un enfoque definido (véase 3.3.2.3) no está disponible o no es adecuado para la clasificación, los datos procedentes de esos métodos pueden tenerse en cuenta en esta etapa en el marco de una evaluación del peso de las pruebas.”.*

3.3.2.2 y 3.3.2.2.1 Los actuales párrafos 3.3.2.2 y 3.3.2.2.1 pasan a ser los nuevos párrafos 3.3.2.10 y 3.3.2.10.1.

Suprímense los actuales párrafos 3.3.2.2.2, 3.3.2.2.3, 3.3.2.2.4, 3.3.2.2.5 y 3.3.2.2.6.

3.3.2.10 y 3.3.2.10.1 (nuevos, antiguos 3.3.2.2 y 3.3.2.2.1) Modifíquese para que diga:

**“3.3.2.10 Clasificación mediante un enfoque por etapas (figura 3.3.1)**

3.3.2.10.1 Cuando sea pertinente, debería tomarse en consideración la aplicación de un enfoque por etapas (figura 3.3.1) para la evaluación de la información, teniendo en cuenta que no todas las etapas ni toda la información relativa a cada una de las etapas serán necesariamente pertinentes. Sin embargo, deberá examinarse toda la información pertinente y de suficiente calidad que esté disponible para verificar que sea coherente con la clasificación resultante.”.

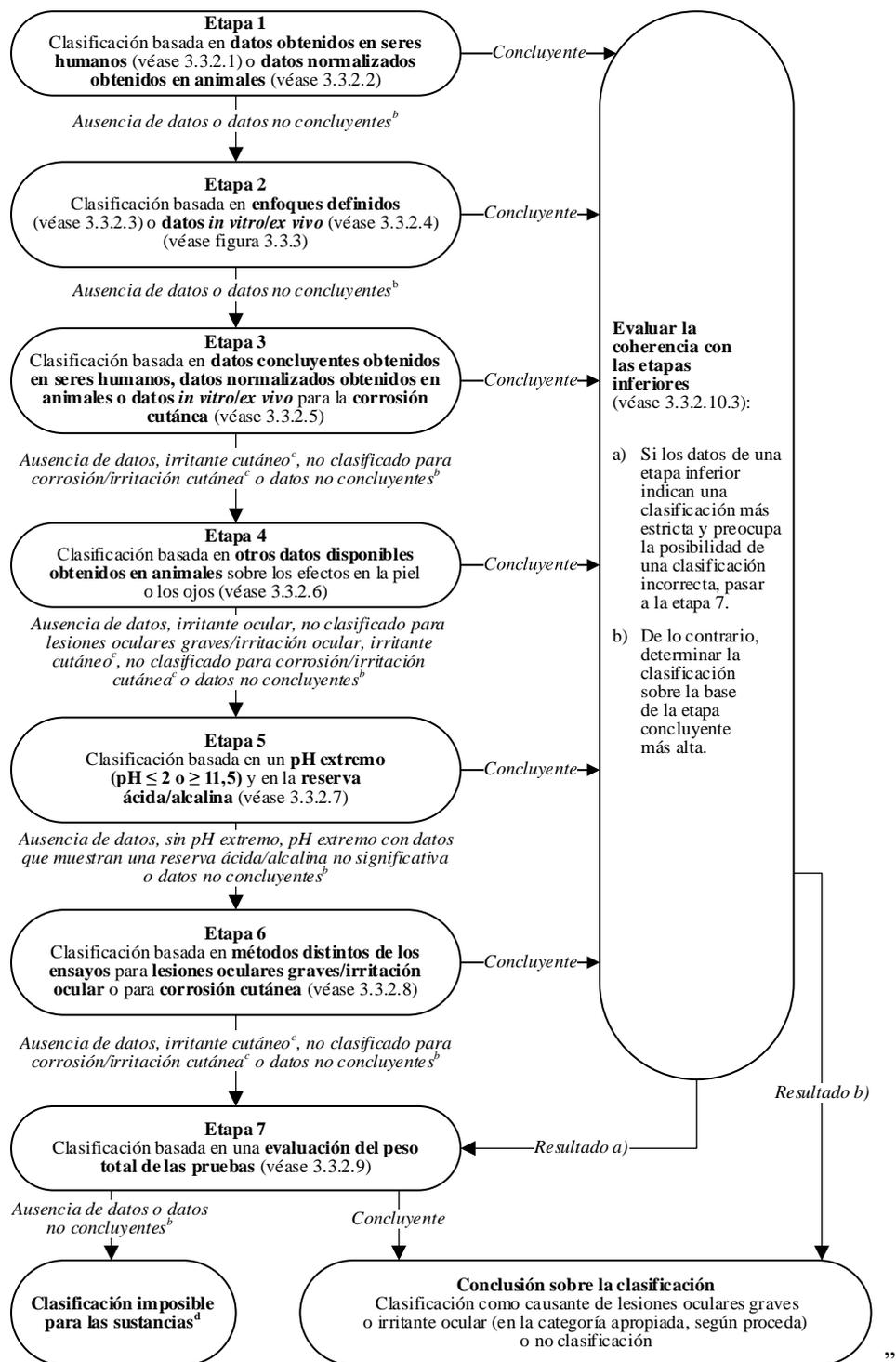
3.3.2.10.2 y 3.3.2.10.3 (nuevos) Añádanse los dos nuevos párrafos siguientes:

“3.3.2.10.2 En el enfoque por etapas (figura 3.3.1), los datos disponibles obtenidos en seres humanos y los datos normalizados obtenidos en animales sobre los efectos oculares constituyen la etapa superior, seguidos por los enfoques definidos y los datos *in vitro/ex vivo* sobre los efectos oculares, los datos disponibles obtenidos en humanos/normalizados obtenidos en animales/*in vitro/ex vivo* sobre la corrosión cutánea, otros datos disponibles obtenidos en animales sobre los efectos en la piel o los ojos, los datos sobre el pH extremo y la reserva ácida/alcalina y, por último, los datos procedentes de métodos que no sean ensayos. Cuando la información aportada por los datos de una misma etapa sea incoherente o contradictoria, la conclusión de esa etapa se adoptará mediante una evaluación del peso de las pruebas.

3.3.2.10.3 Cuando la información de diferentes etapas es incoherente o contradictoria con la clasificación resultante, se da generalmente más peso a la información de suficiente calidad de una etapa superior que a la de una etapa inferior. Sin embargo, si la información de una etapa inferior da lugar a una clasificación más estricta que la información de la etapa superior y preocupa la posibilidad de una clasificación incorrecta, la conclusión se adoptará mediante una evaluación del peso total de las pruebas. Por ejemplo, los encargados de la clasificación que, habiendo consultado debidamente la orientación formulada en la sección 3.3.5.3, estén preocupados por un resultado negativo con respecto a las lesiones oculares graves en un estudio *in vitro/ex vivo*, siendo así que existe un resultado positivo de lesiones oculares graves en otros datos disponibles sobre efectos oculares en animales, recurrirán a una evaluación del peso total de las pruebas. Lo mismo ocurrirá si se dispone de datos obtenidos en seres humanos que indiquen irritación ocular, pero también de datos positivos procedentes de un ensayo *in vitro/ex vivo* que indiquen lesiones oculares graves.”.

Figura 3.3.1: Sustitúyase por:

**“Figura 3.3.1: Aplicación del enfoque por etapas para lesiones oculares graves/irritación ocular<sup>a</sup>”**



Sustitúyanse las actuales notas “a”, “b”, “c” y “d” de la figura 3.3.1 por las siguientes, y suprimanse las notas “e” y “f”:

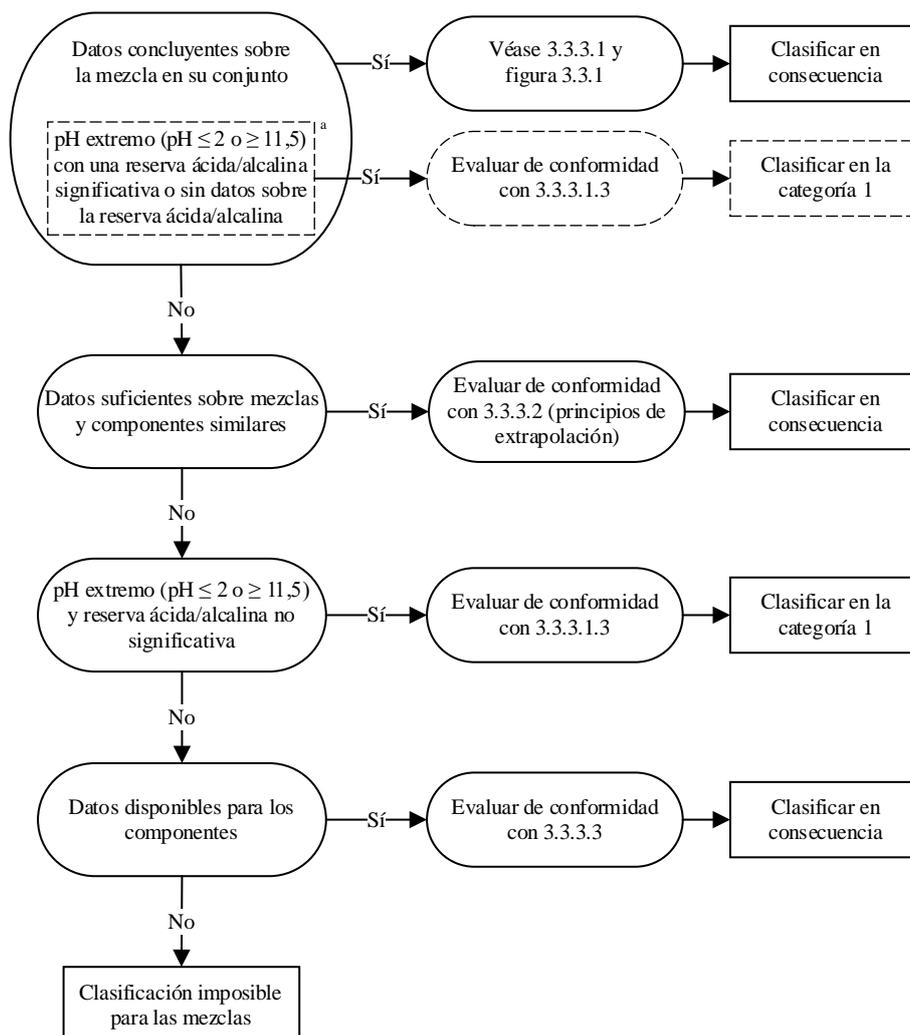
- <sup>a</sup> *Antes de aplicar este enfoque, deberían consultarse el texto explicativo que figura en 3.3.2.10 y la orientación ofrecida en 3.3.5.3. En el enfoque por etapas deberían incluirse solo datos adecuados, fiables y de suficiente calidad.*
- <sup>b</sup> *La información puede no ser concluyente por varias razones, como:*
- *Los datos pueden no ser de calidad suficientemente buena, o ser insuficientes o inadecuados a los fines de la clasificación por otras razones, por ejemplo debido a problemas de calidad relacionados con el diseño del experimento y/o con la información presentada al respecto;*
  - *Los datos disponibles pueden ser insuficientes para determinar la clasificación, por ejemplo si indican ausencia de lesiones oculares graves pero no son suficientes para demostrar irritación ocular;*
  - *Cuando las autoridades competentes aplican las categorías 2A y 2B de irritación ocular, es posible que los datos disponibles no permitan distinguir entre ambas categorías.*
- <sup>c</sup> *Cabe señalar que no todas las sustancias que son irritantes para la piel lo son también necesariamente para los ojos, del mismo modo que no todas las sustancias que no son irritantes para la piel tampoco lo son necesariamente para los ojos (véanse 3.3.2.5, 3.3.2.6, 3.3.2.8.4 y 3.3.2.9.1).*
- <sup>d</sup> *En el caso de las mezclas, debería aplicarse el diagrama de la figura 3.3.2.”.*

3.3.3 Modifíquese para que diga:

**“3.3.3 Criterios de clasificación para las mezclas**

El procedimiento de clasificación por lesiones oculares graves/irritación ocular se realiza por etapas y depende de la cantidad de información disponible para la mezcla en sí y para sus componentes. El diagrama de la figura 3.3.2 siguiente indica el proceso que hay que seguir:

**Figura 3.3.2: Procedimiento por etapas para clasificar las mezclas en cuanto a las lesiones oculares graves/irritación ocular**



<sup>a</sup> Los recuadros discontinuos representan una subetapa particular dentro de la etapa de datos concluyentes sobre la mezcla en su conjunto. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las sustancias, en el caso de las mezclas que presentan un valor de pH extremo ( $pH \leq 2$  o  $pH \geq 11,5$ ) y una reserva ácida/alcalina no significativa, pero para las que no se dispone de otros datos concluyentes sobre la mezcla en su conjunto, o para las que la evaluación del peso total de las pruebas realizada a partir de todos los datos disponibles sobre la mezcla en su conjunto no es concluyente, los datos no se consideran concluyentes en las etapas de datos concluyentes sobre la mezcla en su conjunto. Dichas mezclas deben ser evaluadas según los principios de extrapolación antes de que el pH extremo pueda ser considerado concluyente a efectos de la clasificación.”

3.3.3.1.1 y 3.3.3.1.2 Modifíquese para que diga:

“3.3.3.1.1 En general, las mezclas deberían clasificarse sobre la base de los mismos criterios que se aplican a las sustancias, teniendo en cuenta el enfoque por etapas al evaluar los datos para esta clase de peligro (como se ilustra en la figura 3.3.1), así como los párrafos siguientes 3.2.3.1.2 y 3.2.3.1.3. Si el enfoque por etapas no permite la clasificación, debería utilizarse el método descrito en 3.3.3.2 (principios de extrapolación) o, si ello no es posible, en 3.3.3.3 (clasificación basada en los componentes).

3.3.3.1.2 Los enfoques definidos o los métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* validados con arreglo a procedimientos internacionales pueden no haber sido validados utilizando mezclas; aunque estos enfoques o métodos se consideran en términos generales aplicables a las mezclas, solo pueden emplearse para su clasificación si todos los componentes corresponden al ámbito de aplicabilidad

del enfoque definido o del método o métodos de ensayo utilizados. Las limitaciones específicas del ámbito de aplicabilidad se describen en los respectivos enfoques definidos y métodos de ensayo, y deberían tomarse en consideración, junto con cualquier otra información sobre esas limitaciones que se haya publicado. Cuando haya motivos para suponer, o pruebas que indiquen, que el ámbito de aplicabilidad de un determinado enfoque definido o método de ensayo es limitado, debería procederse con cautela al interpretar los datos, o considerarse que los resultados no son aplicables.”.

3.3.3.1.3 (nuevo) Añádase un nuevo párrafo que diga:

“3.3.3.1.3 Se considera que una mezcla con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) causa lesiones oculares graves (categoría 1) en la etapa 5 si tiene una reserva ácida/alcalina significativa o no se dispone de datos sobre la reserva ácida/alcalina. No obstante, si del examen de la reserva ácida/alcalina se desprende que la mezcla pudiera no causar lesiones oculares graves a pesar del pH extremo, el resultado se considera no concluyente en la etapa 5 (véase la figura 3.3.1). Si la evaluación del peso total de las pruebas sigue sin ser concluyente o no se dispone de más datos que el pH y la reserva ácida/alcalina, las mezclas con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y una reserva ácida/alcalina no significativa deberían evaluarse aplicando los principios de extrapolación descritos en 3.3.3.2. Si no pueden aplicarse dichos principios, las mezclas con un pH extremo ( $\text{pH} \leq 2$  o  $\geq 11,5$ ) y una reserva ácida/alcalina no significativa deberían clasificarse en la categoría 1 ocular (véase la figura 3.3.2). Un  $\text{pH} > 2$  y  $< 11,5$  se considera no concluyente y no puede utilizarse a efectos de clasificación. La reserva ácida/alcalina y el pH pueden determinarse por varios métodos, como los que se describen en la Directriz 122 de la OCDE y en Young y otros (1988), teniendo en cuenta que existen algunas diferencias entre ellos (véase 3.3.5.3.7). Una autoridad competente podrá decidir qué criterios deberán aplicarse para determinar si una reserva ácida/alcalina es significativa.”.

3.3.3.2.6 La modificación no se aplica al texto en español.

3.3.3.2.7 Sustitúyase “mezcla en forma de aerosol” por “mezcla aerosolizada”.

La actual nota a pie de página 1 pasa a ser la nota 4.

3.3.3.3.1 Al final del párrafo introductorio, añádase “para mezclas (véase 1.3.2.3):”.

3.3.3.3.4 En la primera oración, insértese “mezclas que contengan” después de “al clasificar” y sustitúyase “productos químicos” por “sustancias”.

En la tercera oración, sustitúyase “debería usarse el pH como criterio de clasificación (véase 3.3.3.1.2), ya que será” por “el pH debería ser el criterio de clasificación (véase 3.3.3.1.3), ya que el pH extremo será”.

3.3.3.3.5 En la primera oración, sustitúyase “efectos oculares irreversibles/reversibles evidentes” por “lesiones oculares graves/irritación ocular evidentes”.

En la segunda oración, suprímase “ – *“Uso de valores de corte/límites de concentración”*” dentro del paréntesis.

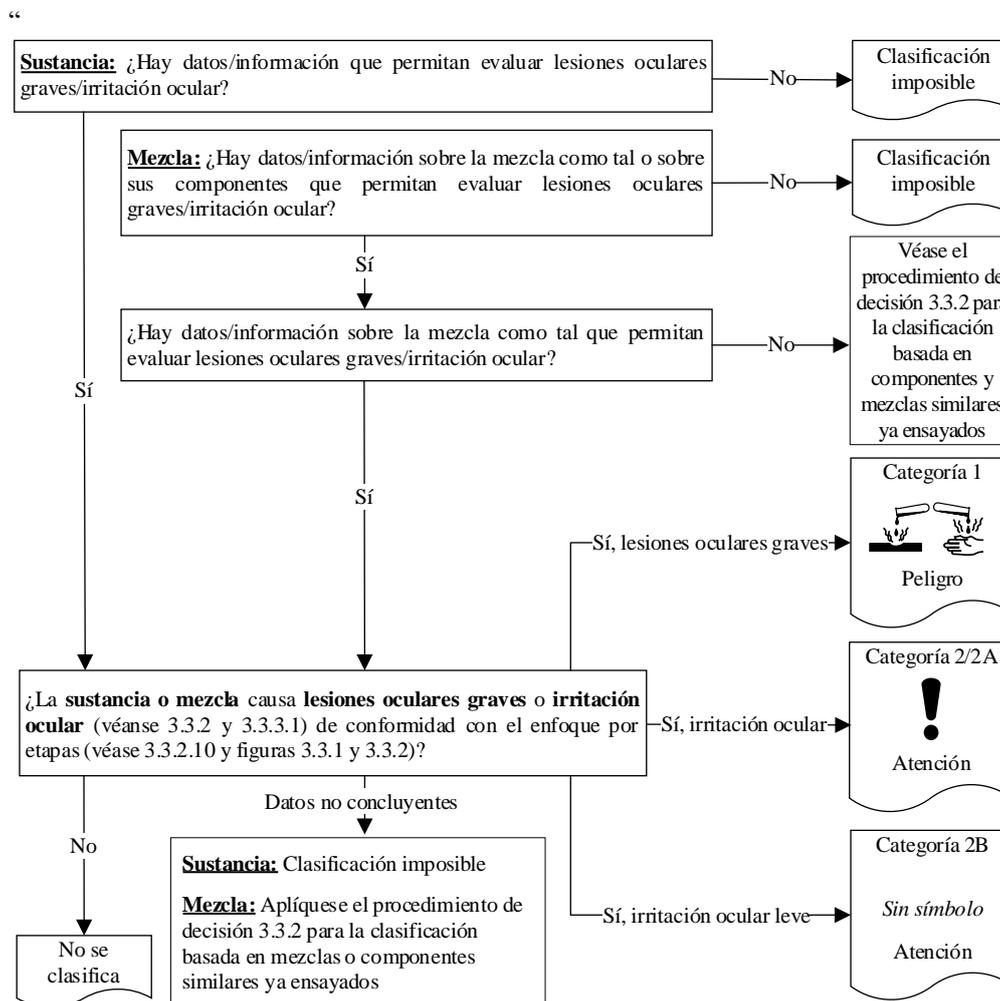
En la tercera oración, sustitúyase “no será evidente la corrosión/irritación cutánea o los efectos oculares irreversibles/reversibles” por “no serán evidentes la corrosión/irritación cutánea o las lesiones oculares graves/irritación ocular” y “valores límite de concentración” por “valores de corte/límites de concentración”.

Suprímase la última oración del párrafo (“En esos casos [...] en el presente capítulo.”).

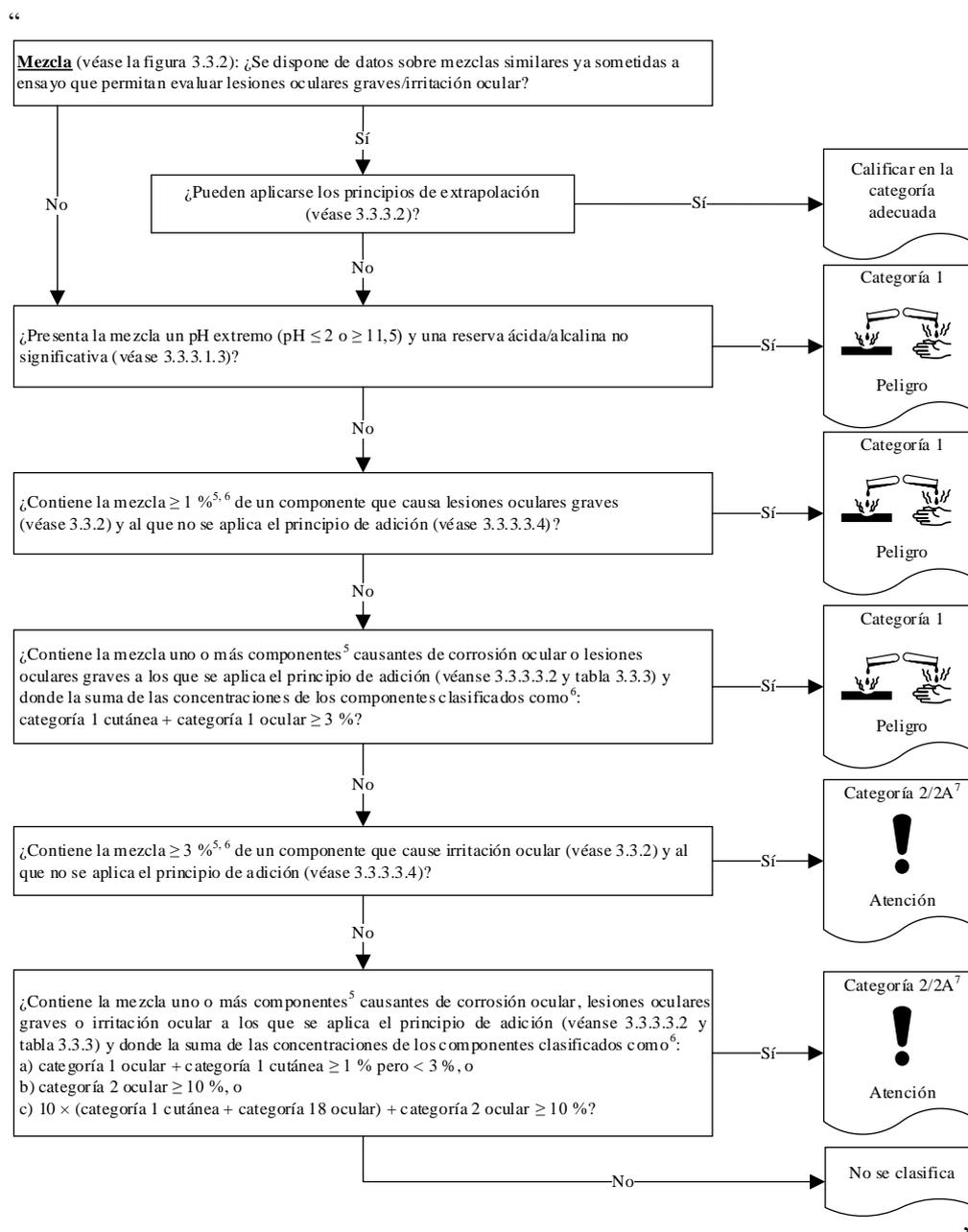
3.3.4 Al final del párrafo, añádase: “La tabla 3.3.5 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

Tabla 3.3.5, tercera columna Sustitúyase “Categoría 2A” por “Categoría 2/2A”.

3.3.5.1 Sustitúyase el procedimiento de decisión 3.3.1 por el siguiente y suprimáanse las actuales notas a pie de página 2 y 3:



## 3.3.5.2 Sustitúyase el procedimiento de decisión 3.3.2 por el siguiente:



Las actuales notas a pie de página “4”, “5”, “6” y “7” pasan a ser las notas “5”, “6”, “7” y “8”.

3.3.5.3.1 y 3.3.5.3.2 (nuevos) Añádanse los dos nuevos párrafos siguientes:

“3.3.5.3.1 *Documentos de orientación pertinentes*

Pueden encontrarse informaciones útiles sobre los puntos fuertes y débiles de los diferentes métodos de ensayo y otros tipos de métodos, así como indicaciones complementarias que pueden ser de ayuda para realizar una evaluación del peso de las pruebas, en el documento de orientación 263 de la OCDE, relativo a un método integrado de ensayo y evaluación para las lesiones oculares graves y la irritación ocular.

3.3.5.3.2 *Indicaciones complementarias para el uso de datos sobre seres humanos en la clasificación relativa a lesiones oculares graves/irritación ocular*

La disponibilidad de datos relativos a lesiones oculares graves/irritación ocular en seres humanos es limitada y los datos de que se

dispone pueden presentar cierto grado de incertidumbre. No obstante, cuando esos datos existan, deberían tenerse en cuenta en función de su calidad. Los datos obtenidos en seres humanos pueden proceder de estudios epidemiológicos, de la experiencia humana (por ejemplo, la experiencia de los consumidores), de centros de toxicología, de programas nacionales e internacionales de vigilancia de los accidentes domésticos, de estudios de casos o de la experiencia y los accidentes en el entorno laboral. Los estudios de casos en seres humanos pueden tener un valor predictivo limitado, ya que con frecuencia la presencia de una sustancia o mezcla en el ojo provoca dolor y da lugar al rápido lavado de los ojos. Por consiguiente, los efectos observados pueden hacer que se subestime la capacidad intrínseca de la sustancia o mezcla de afectar al ojo cuando no hay lavado. En el documento de orientación 263 de la OCDE (sección 4.1, módulo 1: Existing human data on serious eye damage and eye irritation) figuran indicaciones detalladas sobre los puntos fuertes y las limitaciones de los datos sobre lesiones oculares graves/irritación ocular en seres humanos.”.

3.3.5.3.3 Insértese un nuevo encabezamiento que diga:

“3.3.5.3.3 *Clasificación basada en ensayos normalizados con más de tres animales*”.

3.3.5.3.1 a 3.3.5.3.5 Los actuales párrafos 3.3.5.3.1 a 3.3.5.3.5 pasan a ser los nuevos párrafos 3.3.5.3.3.1 a 3.3.5.3.3.5.

3.3.5.3.3.2 (nuevo, antiguo 3.3.5.3.2) Sustitúyase “3.2.2.1” por “3.3.2.2”.

3.3.5.3.4 a 3.3.5.3.7.2 Insértense las nuevas secciones siguientes:

“3.3.5.3.4 *Indicaciones sobre el uso de enfoques definidos y/o datos in vitro/ex vivo para la clasificación en la etapa 2 de la figura 3.3.1*

3.3.5.3.4.1 Los enfoques definidos consisten en un conjunto predefinido de diferentes fuentes de información (por ejemplo, métodos *in vitro*, métodos *ex vivo*, propiedades fisicoquímicas, métodos distintos de los ensayos) que, combinadas entre sí mediante un procedimiento establecido de interpretación de datos con el fin de convertir los datos de entrada en una predicción (o resultado), pueden proporcionar una conclusión sobre la clasificación de una sustancia o mezcla. Un procedimiento establecido de interpretación de datos es un algoritmo establecido para interpretar datos procedentes de una o generalmente varias fuentes de información, y está basado en reglas, en el sentido de que se basa, por ejemplo, en una fórmula o un algoritmo (por ejemplo, criterios de decisión, una regla o un conjunto de reglas) que no dependen del juicio de un experto. Por regla general, el resultado de un procedimiento de interpretación de datos es una predicción sobre un efecto biológico de interés o un criterio terminal de valoración. En un enfoque definido, las fuentes de información están prescritas y el conjunto de reglas que rigen la manera de integrarlas e interpretarlas está predeterminado, por lo que, al no existir margen para la interpretación subjetiva, distintos evaluadores llegarán a la misma conclusión sobre el mismo conjunto de datos. En cambio, en una evaluación del peso de las pruebas se recurre, según sea necesario, al juicio de los expertos para valorar la información disponible, por lo que la interpretación de los datos, al no estar sometida a reglas fijas, puede dar lugar a conclusiones diferentes.

3.3.5.3.4.2 Cuando sea pertinente, debería tomarse en consideración la aplicación de un enfoque por etapas (figura 3.3.3) para la evaluación de la información derivada de la etapa 2 de la figura 3.3.1, es decir, de enfoques definidos y/o métodos de ensayo *in vitro/ex vivo*, teniendo en cuenta que no todas las etapas ni toda la información relativa a cada una de las etapas serán necesariamente pertinentes. Sin embargo, deberá examinarse toda la información pertinente y de suficiente calidad que esté disponible para verificar que sea coherente con la clasificación resultante. El resultado de un

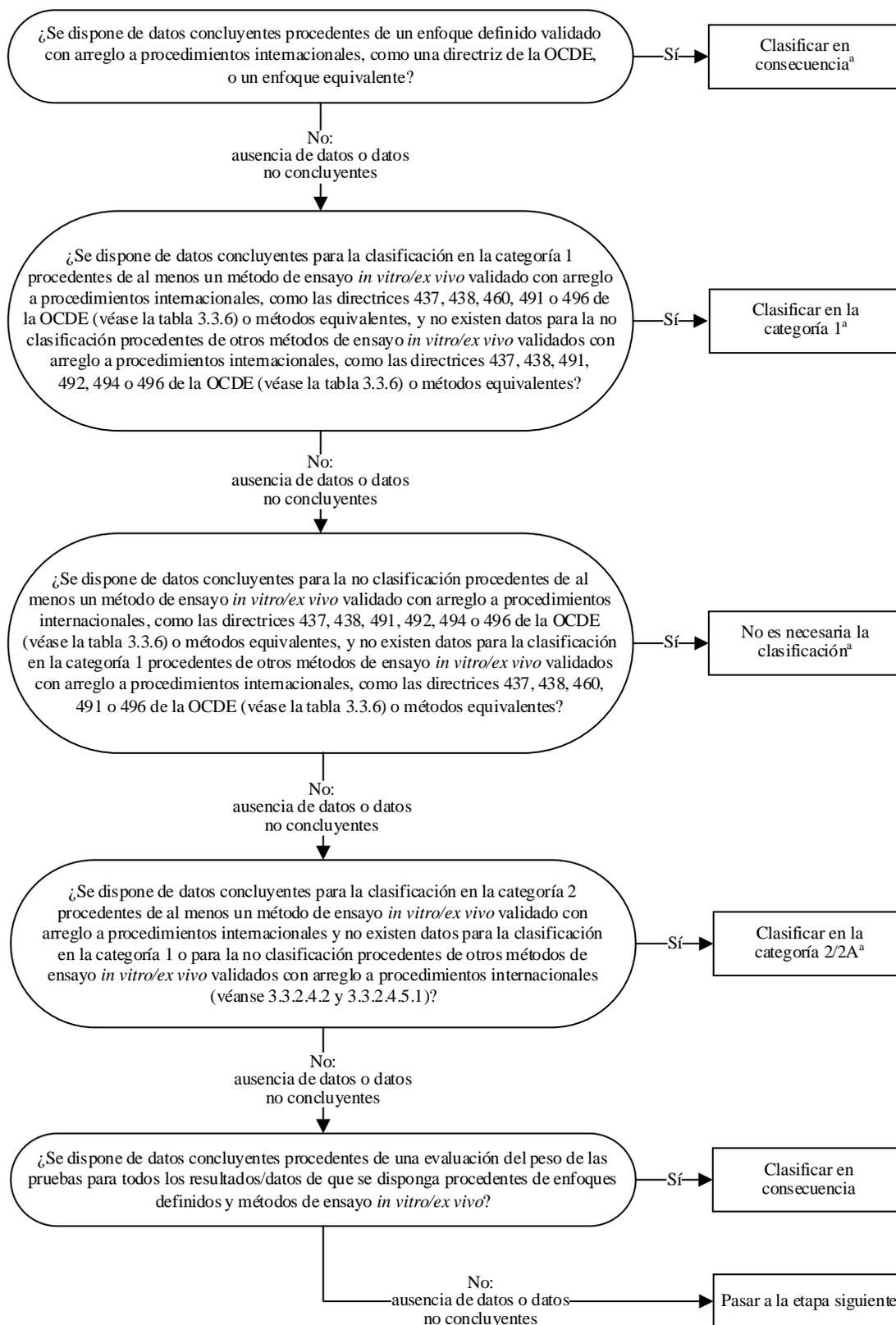
enfoque definido que cuente con datos concluyentes obtenidos en animales o seres humanos también puede tenerse en cuenta durante la evaluación del peso total de las pruebas en la etapa 7 (véase la figura 3.3.1). Cuando la información de diferentes etapas es incoherente o contradictoria con la clasificación resultante, se da generalmente más peso a la información de suficiente calidad de una etapa superior que a la de una etapa inferior. Sin embargo, si la información de una etapa inferior da lugar a una clasificación más estricta que la información de la etapa superior y preocupa la posibilidad de una clasificación incorrecta, la conclusión se adoptará mediante una evaluación del peso de las pruebas dentro de una etapa. Por ejemplo, si los encargados de la clasificación ven con preocupación un resultado negativo de lesiones oculares graves obtenido en un enfoque definido cuando hay un resultado positivo para esas lesiones en un método *in vitro/ex vivo*, deberían llevar a cabo una evaluación del peso de las pruebas dentro de una etapa.

3.3.5.3.4.3 Los métodos actuales de ensayo *in vitro/ex vivo* no permiten distinguir entre determinados efectos *in vivo*, como la opacidad corneal, la iritis o la hiperemia o la quemosis conjuntivales, pero han demostrado su capacidad para predecir correctamente qué sustancias provocan lesiones oculares graves/irritación ocular con independencia de los tipos de efectos oculares observados *in vivo*. De este modo, muchos de esos métodos pueden identificar sustancias o mezclas que no requieren clasificación con una elevada sensibilidad, si bien con una especificidad limitada cuando se utilizan para distinguir las sustancias o mezclas no clasificadas de las clasificadas. Así pues, existe una seguridad razonable de que una sustancia o mezcla de la que se haya determinado que no requiere clasificación con arreglo a las directrices 437, 438, 491, 492, 494 o 496 de la OCDE (véase la tabla 3.3.6) no inducirá efectos oculares que justifiquen su clasificación, mientras que esos mismos métodos de ensayo *in vitro/ex vivo*, cuando se apliquen de forma aislada, sobreestimarán algunas sustancias o mezclas que en realidad no requieran clasificación. Además, debe tenerse en cuenta que muchos de esos métodos de ensayo identifican las sustancias que inducen lesiones oculares graves con una especificidad elevada, pero con una sensibilidad limitada cuando se utilizan para distinguir la categoría 1 de la categoría 2 y las sustancias no clasificadas. Por ello, existe una seguridad razonable de que una sustancia o mezcla de la que se haya determinado que corresponde a la categoría 1 con arreglo a las directrices 437, 438, 460, 491 o 496 de la OCDE (véase la tabla 3.3.6) inducirá efectos oculares irreversibles, mientras que esos mismos métodos de ensayo *in vitro/ex vivo*, cuando se apliquen de forma aislada, infraestimarán algunas sustancias o mezclas que en realidad inducen lesiones oculares graves. En consecuencia, un único método de ensayo *in vitro/ex vivo* que se ajuste a las directrices de la OCDE basta actualmente para concluir la clasificación en la categoría 1 o la no clasificación con arreglo a los criterios indicados en la tabla 3.3.6, pero no para concluir la clasificación en la categoría 2. Cuando el resultado de un método *in vitro/ex vivo* es “no puede hacerse ninguna predicción sobre la base de este único ensayo” (por ejemplo, véase la tabla 3.3.6), no puede extraerse una conclusión sobre la base de ese único resultado, por lo que se necesitan más datos para llevar a cabo la clasificación. Algunos métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* validados con arreglo a procedimientos internacionales pero no adoptados por la OCDE como directrices para los ensayos pueden ser aceptados por algunas autoridades competentes para la clasificación en la categoría 2 (véase 3.3.5.3.5.2). Además, las combinaciones de métodos *in vitro/ex vivo* en los enfoques por etapas o su integración en los enfoques definidos (véase 3.3.2.3) pueden reducir el número de predicciones erróneas y ofrecer resultados adecuados a efectos de la clasificación.

3.3.5.3.4.4 En ausencia de un enfoque definido adecuado (véase 3.3.2.3) o de datos *in vitro/ex vivo* concluyentes (véanse 3.3.2.4.1 y 3.3.2.4.2), no es posible realizar una predicción independiente. En tales casos, para la

clasificación en la etapa 2 será necesario aplicar una evaluación del peso de las pruebas dentro de una misma etapa a los datos procedentes de más de un método. Si dicha evaluación sigue sin ser concluyente, puede ser necesario recurrir a datos de etapas inferiores para llegar a una conclusión (véase la figura 3.3.1).

**Figura 3.3.3: Clasificación basada en enfoques definidos y/o datos *in vitro/ex vivo* en el marco de la etapa 2 de la figura 3.3.1**



<sup>a</sup> Las pruebas se consideran concluyentes si los datos cumplen los criterios del enfoque definido o del método y no se dispone de información *in vitro/ex vivo* que las contradiga. Si la información de una etapa inferior da lugar a una clasificación más estricta que la información de la etapa superior y preocupa la posibilidad de una clasificación incorrecta, la conclusión se adoptará mediante una evaluación del peso de las pruebas dentro de una etapa.

3.3.5.3.5 *Criterios de clasificación basados en datos in vitro/ex vivo*

3.3.5.3.5.1 Cuando se hayan realizado ensayos *in vitro/ex vivo* de conformidad con las directrices 437, 438, 460, 491, 492, 494 y/o 496 de la OCDE, se aplicarán los criterios para la clasificación en la categoría 1 de lesiones oculares graves/efectos oculares irreversibles y para la no clasificación que figuran en la tabla 3.3.6.

**Tabla 3.3.6: Criterios que indican lesiones oculares graves/efectos irreversibles en los ojos y criterios de no clasificación<sup>a</sup> para los métodos *in vitro/ex vivo***

Categoría	Directriz 437 de la OCDE Método de ensayo de la opacidad y permeabilidad de la córnea en bovinos	Directriz 438 de la OCDE Método de ensayo del ojo de pollo aislado	Directriz 460 de la OCDE Método de ensayo de la difusión de fluoresceína	Directriz 491 de la OCDE Método de ensayo de la exposición de corta duración	Directriz 492 de la OCDE Métodos de ensayo basados en epitelio corneal humano reconstruido (RhCE): métodos 1, 2, 3 y 4 según la numeración del anexo II de la Directriz 492 de la OCDE	Directriz 494 de la OCDE Método de ensayo de irritación ocular Vitrigel	Directriz 496 de la OCDE Método de ensayo macromolecular <i>in vitro</i> (método de ensayo 1)
	<p>Ensayo organotípico <i>ex vivo</i> en el que se utilizan córneas aisladas de ojos de bovinos recién sacrificados. El producto químico que se somete a ensayo se aplica sobre la superficie epitelial de la córnea. Los daños causados se evalúan mediante la medición cuantitativa de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los cambios en la opacidad de la córnea, medidos con un opacímetro de transmisión de luz (opacímetro 1) o un opacímetro láser (opacímetro 2).</li> <li>- La permeabilidad (tinción con fluoresceína sódica).</li> </ul> <p>Ambas mediciones sirven para calcular la puntuación de irritación <i>in vitro</i> (IVIS), en caso de emplearse el opacímetro 1, o la puntuación de irritación por opacímetro láser (LIS), en caso de emplearse el opacímetro 2.</p> <p><b>Criterios basados en las puntuaciones IVIS o LIS.</b></p>	<p>Ensayo organotípico <i>ex vivo</i> en el que se conservan ojos de pollo <i>in vitro</i> por un breve período. El producto químico que se somete a ensayo se aplica sobre la superficie epitelial de la córnea. Los daños causados se evalúan mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) una medición cuantitativa del aumento del grosor de la córnea (hinchazón);</li> <li>ii) una evaluación cualitativa de la opacidad de la córnea;</li> <li>iii) una evaluación cualitativa de los daños causados al epitelio mediante la aplicación de fluoresceína sobre el ojo; y</li> <li>iv) una evaluación cualitativa de los daños morfológicos macroscópicos causados en la superficie. Puede llevarse a cabo un examen histopatológico para aumentar la sensibilidad del método de identificación de los detergentes y tensioactivos de la categoría 1 a un pH no extremo (<math>2 &lt; \text{pH} &lt; 11,5</math>)<sup>b</sup>.</li> </ul> <p><b>Criterios basados en las puntuaciones de hinchazón de la córnea, opacidad y retención de fluoresceína, que sirven para asignar las clases "isolated chicken eye" o ICE (I, II, III o IV) a cada criterio terminal, y en la evaluación macroscópica e histopatológica<sup>b</sup>.</b></p>	<p>Ensayo <i>in vitro</i> basado en la citotoxicidad y la función celular que se lleva a cabo sobre una monocapa confluyente de células epiteliales tubulares MDCK CB997 cultivadas sobre insertos permeables. Los efectos tóxicos del producto químico sometido a ensayo se miden tras un tiempo de exposición breve (1 minuto) determinando el aumento de la permeabilidad de la fluoresceína sódica a través de la monocapa epitelial de células MDCK. La cantidad de fluoresceína que se difunde es proporcional a los daños causados por el producto químico en las uniones estrechas, los desmosomas y las membranas celulares, lo que sirve para estimar la toxicidad potencial del producto químico para el ojo.</p> <p><b>Criterios basados en el porcentaje medio de difusión de la fluoresceína tras un tiempo de exposición definido.</b></p>	<p>Ensayo <i>in vitro</i> de citotoxicidad llevado a cabo en una monocapa confluyente de células de córnea de conejo del Statens Serum Institut (SIRC). Cada producto químico se somete al ensayo a una concentración del 5 % y del 0,05 %. Tras cinco minutos de exposición, se evalúa la viabilidad celular mediante la extracción y medición cuantitativa de la sal de formazán de color azul formada por las células viables por conversión enzimática del colorante vital MTT.</p> <p><b>Criterios basados en el porcentaje medio de viabilidad celular tras un tiempo de exposición definido.</b></p>	<p>Se reconstruyen modelos tridimensionales de tejidos de RhCE a partir de células humanas primarias o células epiteliales inmortalizadas de córnea humana, cultivadas durante varios días para que se forme un epitelio escamoso estratificado altamente diferenciado, compuesto por al menos 3 capas viables de células y una superficie no queratinizada, que muestra una estructura de tipo corneal morfológicamente parecida a la de la córnea humana. Tras la exposición y un período de incubación posterior al tratamiento, cuando proceda, se evalúa la viabilidad tisular mediante la extracción y medición cuantitativa de la sal de formazán de color azul formada por las células viables por conversión enzimática del colorante vital MTT.</p> <p><b>Criterios basados en el porcentaje medio de viabilidad tisular tras un período definido de exposición y un período posterior a esta (cuando proceda).</b></p>	<p>Ensayo <i>in vitro</i> en el que se emplean modelos de epitelio corneal humano reconstituidos en una cámara que cuenta con una membrana de colágeno vitrigel. El potencial de irritación ocular del producto químico sometido a ensayo se predice analizando los cambios en los valores de resistencia eléctrica transepitelial en función del tiempo utilizando tres índices. Los valores de resistencia se miden a intervalos de 10 segundos durante un período de tres minutos tras la exposición al producto químico.</p> <p><b>Criterios basados en los tres índices medidos: tiempo transcurrido, intensidad y nivel de resistencia eléctrica.</b></p>	<p>Ensayo <i>in vitro</i> en el que se emplea una matriz macromolecular de origen vegetal obtenida a partir del frijol machete o <i>Canavalis esnisiformis</i>. Dicha matriz actúa de diana para el producto químico sometido a ensayo y está compuesta por una mezcla de proteínas, glucoproteínas, hidratos de carbono, lípidos y componentes de bajo peso molecular, que forman una estructura de gel altamente ordenada y transparente tras la rehidratación. Los productos químicos causantes de lesiones oculares provocan que la matriz macromolecular de reactivo, altamente ordenada, se desorganice y se disgregue, lo que confiere turbidez al reactivo macromolecular. Este fenómeno se cuantifica midiendo los cambios en la dispersión de la luz.</p> <p><b>Criterios basados en una puntuación máxima cualificada (PMC), calculada mediante un programa informático a partir de las lecturas de densidad óptica a diferentes concentraciones.</b></p>

**Tabla 3.3.6: Criterios que indican lesiones oculares graves/efectos irreversibles en los ojos y criterios de no clasificación<sup>a</sup> para los métodos *in vitro/ex vivo* (continuación)**

Categoría	Directriz 437 de la OCDE Método de ensayo de la opacidad y permeabilidad de la córnea en bovinos		Directriz 438 de la OCDE Método de ensayo del ojo de pollo aislado	Directriz 460 de la OCDE Método de ensayo de la difusión de fluoresceína	Directriz 491 de la OCDE Método de ensayo de la exposición de corta duración	Directriz 492 de la OCDE Métodos de ensayo basados en epitelio corneal humano reconstruido (RhCE): métodos 1, 2, 3 y 4 según la numeración del anexo II de la Directriz 492 de la OCDE				Directriz 494 de la OCDE Método de ensayo de irritación ocular Vitrigel	Directriz 496 de la OCDE Método de ensayo macromolecular <i>in vitro</i> (método de ensayo 1)
	Opacímetro 1 IVIS > 55	Opacímetro 2 LIS > 30 y lux/7 ≤ 145 y OD490 > 2,5, O bien LIS > 30 y lux/7 > 145	Al menos 2 clases ICE IV, O bien Opacidad corneal = 3 a los 30 min. (en al menos 2 ojos), O bien Opacidad corneal = 4 en cualquier momento (en al menos 2 ojos), O bien Desprendimiento grave del epitelio (en al menos 1 ojo), O bien Determinados efectos histopatológicos <sup>b</sup>	Concentración química causante de una difusión de la fluoresceína (FL <sub>20</sub> ) del 20 % ≤ 100 mg/ml	Viabilidad ≤ 70 % al 5 % y al 0,05 %	No puede hacerse ninguna predicción independiente				No puede hacerse ninguna predicción independiente	PMC > 30,0
2/2A/2B	No puede hacerse ninguna predicción independiente	No puede hacerse ninguna predicción independiente	No puede hacerse ninguna predicción independiente	No puede hacerse ninguna predicción independiente	No puede hacerse ninguna predicción independiente	No puede hacerse ninguna predicción independiente				No puede hacerse ninguna predicción independiente	No puede hacerse ninguna predicción independiente
No se clasifica	Opacímetro 1 IVIS ≤ 3	Opacímetro 2 LIS ≤ 30	Clase ICE I para los 3 criterios terminales, O bien Clase ICE I para 2 criterios terminales y clase ICE II para el otro criterio terminal, O bien Clase ICE II para 2 criterios terminales y clase ICE I para el otro criterio terminal	No puede hacerse ninguna predicción independiente	Viabilidad > 70 % al 5 % y al 0,05 %	Método de ensayo 1 Líquidos y sólidos: Viabilidad > 60 %	Método de ensayo 2 Líquidos: Viabilidad > 60 %; Sólidos: Viabilidad > 50 %	Método de ensayo 3 Líquidos y sólidos: Viabilidad > 40 %	Método de ensayo 4 Líquidos: Viabilidad > 35 %; Sólidos: Viabilidad > 60 %	Tiempo transcurrido > 180 segundos e intensidad < 0,05 %/segundo y nivel de meseta ≤ 5,0 %	PMC ≤ 12,5

<sup>a</sup> Los criterios de clasificación se entienden tal como se describen en las directrices 437, 438, 460, 491, 492, 494 y 496 de la OCDE.

<sup>b</sup> Pueden consultarse los criterios en la Directriz 438 de la OCDE.

3.3.5.3.5.2 A continuación figura una lista no exhaustiva de otros métodos de ensayo *in vitro/ex vivo* validados que han sido aceptados por algunas autoridades competentes, pero no han sido adoptados por la OCDE como directrices. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios de clasificación deberían aplicarse, si es el caso, a estos métodos de ensayo:

- Ensayos de tiempo hasta toxicidad (ET<sub>50</sub>), en los que se emplean epitelios corneales humanos reconstruidos (RhCE) descritos en la Directriz 492 de la OCDE (Kandarova y otros, 2018; Alépée y otros, 2020);
- Ensayo de irritación ocular *ex vivo* (EVEIT): ensayo *ex vivo* con tejidos corneales de conejo extirpados y cultivados durante varios días en el que se observa la reconstitución tisular para modelizar los efectos oculares reversibles e irreversibles. La reconstitución de los tejidos hasta su espesor pleno se observa de forma no invasiva mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (Frentz y otros, 2008; Spöler y otros, 2007; Spöler y otros, 2015);
- Ensayo de opacidad y reversibilidad en porcinos (PorCORA): ensayo *ex vivo* con tejidos corneales porcinos extirpados y cultivados durante un período de hasta 21 días, en el que se observa la reconstitución tisular para modelizar los efectos oculares reversibles e irreversibles. Los tejidos se someten a tinción con colorante fluorescente y se observan los efectos en los epitelios corneales a través de la retención del colorante (Piehl y otros, 2010; Piehl y otros, 2011);
- Ensayo EyeIRR-IS: método genómico aplicado a un modelo RhCE (Cottrez y otros, 2021);
- Método de ensayo macromolecular *in vitro* (método de ensayo 2), similar al método de ensayo 1 descrito en la directriz 496 de la OCDE (Choksi y otros, 2020);
- Ensayo de actividad metabólica: ensayo *in vitro* que consiste en medir los cambios de la tasa metabólica en una monocapa celular L929 tratada con el material sometido a ensayo (Harbell y otros, 1999; EURL ECVAM, 2004a; Hartung y otros, 2010; Nash y otros, 2014);
- Ensayo de la membrana corioalantoidea del huevo de gallina (HET-CAM): ensayo organotípico en el que se utiliza la membrana vascularizada de huevos fértiles de gallina para evaluar la capacidad del material sometido a ensayo para provocar cambios vasculares (Spielmann y otros, 1993; Balls y otros, 1995; Spielmann y otros, 1996; Brantom y otros, 1997; ICCVAM, 2007; ICCVAM, 2010);
- Ensayo vascular de la membrana corioalantoidea (CAMVA): ensayo organotípico en el que se utiliza la membrana vascularizada de huevos fértiles de gallina para evaluar la capacidad del material sometido a ensayo para provocar cambios vasculares (Bagley y otros, 1994; Brantom y otros, 1997; Bagley y otros, 1999; Donahue y otros, 2011);
- Ensayo del rojo neutro (NRR): Ensayo *in vitro* en el que se realiza una medición cuantitativa de la capacidad de una sustancia para dañar las membranas celulares en una monocapa de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) (Reader y otros 1989; Reader y otros, 1990; Zuang, 2001; EURL ECVAM, 2004b; Settivari y otros, 2016); y
- Ensayo del ojo de conejo aislado (IRE), similar al que figura en la Directriz 438 de la OCDE, pero utilizando ojos de conejo aislados en lugar de ojos de pollo aislados (Burton y otros, 1981; Whittle y otros 1992; Balls y otros, 1995; Brantom y otros, 1997; ICCVAM, 2007; ICCVAM, 2010).

3.3.5.3.6 *Indicaciones complementarias acerca del uso de otros datos disponibles sobre efectos cutáneos u oculares en animales para la clasificación con respecto a lesiones oculares graves o irritación ocular*

3.3.5.3.6.1 La disponibilidad de otros datos sobre lesiones oculares graves/irritación ocular en animales puede ser limitada, ya que no suelen realizarse ensayos en el ojo como vía de exposición. Una excepción podrían ser los datos históricos del ensayo Low Volume Eye Test (LVET), que podrían utilizarse en una evaluación del peso de las pruebas. Dicho ensayo es una variante del método de ensayo normalizado que figura en la Directriz 405 de la OCDE.

3.3.5.3.6.2 Los datos disponibles de ensayos LVET podrían tenerse en cuenta a efectos de la clasificación y el etiquetado, pero deben ser cuidadosamente evaluados. Las diferencias entre el ensayo LVET y la Directriz 405 de la OCDE pueden dar lugar a que, partiendo de los datos procedentes del ensayo LVET, se concluya la no clasificación o la clasificación en una categoría inferior a la que se habría obtenido en caso de utilizar datos procedentes del ensayo normalizado *in vivo* (directriz 405 de la OCDE). Por consiguiente, la existencia de datos positivos procedentes del ensayo LVET podría llevar por sí sola a considerar la clasificación en la categoría 1, pero los datos de este ensayo no son concluyentes para determinar una clasificación en la categoría 2 o la no clasificación (ECHA, 2017). Aun así, pueden utilizarse en una evaluación del peso total de las pruebas. Cabe señalar que el ámbito de aplicabilidad del ensayo LVET se limita a los detergentes y productos de limpieza domésticos y a sus principales ingredientes (tensioactivos) (ESAC, 2009).

3.3.5.3.6.3 Los efectos en los ojos pueden observarse en estudios de inhalación de dosis elevadas o repetidas con exposición de todo el cuerpo. No obstante, por regla general en ellos no se asignan puntuaciones según los criterios de Draize y el período de observación puede ser inferior a 21 días. Además, es probable que los efectos en los ojos dependan de la concentración de la sustancia o mezcla y del tiempo de exposición. Dado que no existen criterios de concentración y duración mínimas, la ausencia de efectos en los ojos o de irritación ocular puede no ser concluyente para determinar la ausencia de lesiones oculares graves. La presencia de efectos oculares irreversibles debería valorarse en el marco de una evaluación del peso de las pruebas.

#### 3.3.5.3.7 *Indicaciones complementarias para el uso del pH y la reserva ácida/alcalina en la clasificación relativa a las lesiones oculares graves*

3.3.5.3.7.1 Los métodos que permiten determinar el valor del pH, como la Directriz 122 de la OCDE y el método descrito por Young y otros (1988), difieren en cuanto a la concentración de la sustancia o mezcla para la que se determina el pH, que según el caso puede ser del 1 %, el 10 % o el 100 %. También determinan de forma distinta la reserva ácida/alcalina: en el caso de la Directriz 122 de la OCDE, se hace a un pH de hasta 7, tanto para los ácidos como para las bases, y en el caso de Young y otros, 1988, a un pH de hasta 4 para los ácidos y de hasta 10 para las bases. Además, los dos métodos emplean unidades distintas para expresar la reserva ácida/alcalina.

3.3.5.3.7.2 Existen criterios para determinar qué sustancias y mezclas deben ser clasificadas en la categoría 1 por sus efectos en la piel sobre la base del pH y la reserva ácida/alcalina (Young y otros, 1988), los cuales pueden aplicarse también a los efectos en los ojos. Dichos criterios se fijaron utilizando una combinación de valores de pH y de reserva ácida/alcalina determinados en unas condiciones concretas (Young y otros, 1988), por lo que pueden no ser directamente aplicables cuando se utilizan otras concentraciones o métodos de ensayo para medir el pH y la reserva ácida/alcalina. Además, la calibración y validación de estos criterios se basó en un conjunto limitado de datos sobre los efectos en la piel, por lo que el valor predictivo de la combinación del pH y la reserva ácida/alcalina para la clasificación en la categoría 1 de efectos en los ojos también es limitado, particularmente en el caso de las sustancias y mezclas con un pH extremo pero con una reserva ácida/alcalina no significativa. Los criterios establecidos por Young y otros (1988) para la clasificación en la

categoría 1 pueden utilizarse como punto de partida para determinar si una sustancia o una mezcla tiene una reserva ácida/alcalina significativa o no significativa. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios pueden aplicarse para determinar si una reserva ácida/alcalina es significativa.

\* *Referencias:*

Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, A. Sala, A. R. Van Rompay, S. Verstraelen, y P. McNamee. 2019a. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for liquids, neat and in dilution, based on Cosmetics Europe analysis of in vitro STE and BCOP test methods. *Toxicol. In vitro*, 57: 154-163. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.02.019.

Alépée, N., E. Adriaens, T. Abo, D. Bagley, B. Desprez, J. Hibatallah, K. Mewes, U. Pfannenbecker, A. Sala, A. R. Van Rompay, S. Verstraelen, y P. McNamee. 2019b. Development of a defined approach for eye irritation or serious eye damage for neat liquids based on Cosmetics Europe analysis of in vitro RhCE and BCOP test methods. *Toxicol. In vitro*, 59: 100-114. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.04.011.

Alépée, N., V. Leblanc, M. H. Grandidier, S. Teluob, V. Tagliati, E. Adriaens, y V. Michaut. 2020. Development of the SkinEthic HCE Time-to-Toxicity test method for identifying liquid chemicals not requiring classification and labelling and liquids inducing serious eye damage and eye irritation. *Toxicol. In vitro*, 69: 104960. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.104960.

Bagley, D. M., D. Waters, y B. M. Kong. 1994. Development of a 10-day chorioallantoic membrane vascular assay as an alternative to the Draize rabbit eye irritation test. *Food Chem. Toxicol.*, 32(12): 1155-1160. Doi: 10.1016/0278-6915(94)90131-7.

Bagley, D. M., D. Cerven, y J. Harbell. 1999. Assessment of the chorioallantoic membrane vascular assay (CAMVA) in the COLIPA in vitro eye irritation validation study. *Toxicol. In vitro*, 13(2): 285-293. Doi: 10.1016/S0887-2333(98)00089-7.

Balls, M., P. A. Botham, L. H. Bruner, y H. Spielmann. 1995. The EC/HO international validation study on alternatives to the draize eye irritation test. *Toxicol. In vitro*, 9(6): 871-929. Doi: 10.1016/0887-2333(95)00092-5.

Brantom, P. G., L. H. Bruner, M. Chamberlain, O. De Silva, J. Dupuis, L. K. Earl, D. P. Lovell, W. J. Pape, M. Uttley, D. M. Bagley, F. W. Baker, M. Bracher, P. Courtellemont, L. Declercq, S. Freeman, W. Steiling, A. P. Walker, G. J. Carr, N. Dami, G. Thomas, J. Harbell, P. A. Jones, U. Pfannenbecker, J. A. Southee, M. Tcheng, H. Argembeaux, D. Castelli, R. Clothier, D. J. Esdaile, H. Itigaki, K. Jung, Y. Kasai, H. Kojima, U. Kristen, M. Larnicol, R. W. Lewis, K. Marenus, O. Moreno, A. Peterson, E. S. Rasmussen, C. Robles, y M. Stern. 1997. A summary report of the COLIPA international validation study on alternatives to the draize rabbit eye irritation test. *Toxicol. In vitro*, 11: 141-179. Doi: 10.1016/S0887-2333(96)00069-0.

Burton, A. B., M. York, y R. S. Lawrence. 1981. The in vitro assessment of severe eye irritants. *Food Cosmet. Toxicol.*, 19(4): 471-480. Doi: 10.1016/0015-6264(81)90452-1.

Choksi, N., S. Lebrun, M. Nguyen, A. Daniel, G. DeGeorge, J. Willoughby, A. Layton, D. Lowther, J. Merrill, J. Matheson, J. Barroso, K. Yozzo, W. Casey, y D. Allen. 2020. Validation of the OptiSafe™ eye irritation test. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 39(3): 180-192. Doi: 10.1080/15569527.2020.1787431.

Cottrez, F., V. Leblanc, E. Boitel, H. Groux, y N. Alépée. 2021. The EyeIRR-IS assay: Development and evaluation of an in vitro assay to measure the eye

irritation sub-categorization of liquid chemicals. *Toxicol. In vitro*, 71: 105072. Doi: 10.1016/j.tiv.2020.105072.

Donahue, D. A., L. E. Kaufman, J. Avalos, F. A. Simion, y D. R Cerven. 2011. Survey of ocular irritation predictive capacity using Chorioallantoic Membrane Vascular Assay (CAMVA) and Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test historical data for 319 personal care products over fourteen years. *Toxicol. In vitro*, 25(2): 563-572. Doi: 10.1016/j.tiv.2010.12.003.

ECHA. 2017. *Guidance on the Application of the CLP Criteria. Version 5.0. Reference ECHA-17-G-21-EN. Doi: 10.2823/124801. Puede consultarse en: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-clp>.*

ESAC. 2019. *Statement on the use of existing low volume eye test (LVET) data for weight of evidence decisions on classification and labelling of cleaning products and their main ingredients. Statement of the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) of 9th July 2009. Puede consultarse en: [https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/esac31\\_lvvet\\_20090922.pdf](https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/esac31_lvvet_20090922.pdf).*

EURL ECAM. 2004a. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-01. The cytosensor microphysiometer toxicity test. Puede consultarse en: <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-01>.*

EURL ECAM. 2004b. *Tracking System for Alternative Methods Towards Regulatory Acceptance (TSAR). Method TM2004-03. Neutral Red Release Assay. Puede consultarse en: <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2004-03>.*

Frentz, M., M. Goss, M. Reim, y N. F. Schrage. 2008. Repeated exposure to benzalkonium chloride in the Ex vivo Eye Irritation Test (EVEIT): observation of isolated corneal damage and healing. *Altern. Lab. Anim.*, 36(1): 25-32. Doi: 10.1177/026119290803600105.

Harbell, J. W., R. Osborne, G. J. Carr, y A. Peterson. 1999. Assessment of the Cytosensor Microphysiometer Assay in the COLIPA In vitro Eye Irritation Validation Study. *Toxicol. In vitro*, 13(2): 313-323. Doi: 10.1016/s0887-2333(98)00090-3.

Hartung, T., L. Bruner, R. Curren, C. Eskes, A. Goldberg, P. McNamee, L. Scott, y V. Zuang. 2010. First alternative method validated by a retrospective weight of evidence approach to replace the Draize eye test for the identification of non-irritant substances for a defined applicability domain. *ALTEX*, 27(1): 43-51. Doi: 10.14573/altex.2010.1.43.

ICCVAM. 2007. *ICCVAM test method evaluation report: in vitro ocular toxicity test methods for identifying ocular severe irritants and corrosives. NIH Publication No. 07-4517. National institute of environmental health sciences, research Triangle Park, Carolina del Norte (EE.UU.).*

ICCVAM. 2010. *ICCVAM test method evaluation report: current validation status of in vitro test methods proposed for identifying eye injury hazard potential of chemicals and products. NIH Publication No. 10-7553. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Carolina del Norte (EE.UU.).*

Kandarova, H., S. Letasiova, E. Adriaens, R. Guest, J. A. Willoughby Sr., A. Drzewiecka, K. Gruszka, N. Alépée, S. Verstraelen, y A. R. Van Rompay. 2018. CON4EI: Consortium for in vitro Eye Irritation testing strategy – EpiOcular™ time-to-toxicity (EpiOcular ET-50) protocols for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals. *Toxicol. In vitro*, 49: 34-52. Doi: 10.1016/j.tiv.2017.08.019.

- Nash, J. R., G. Mun, H. A. Raabe, y R. Curren. 2014. Using the cytosensor microphysiometer to assess ocular toxicity. *Curr. Protoc. Toxicol.* 61: 1.13.1-11. Doi: 10.1002/0471140856.tx0113s61.
- Piehl, M., A. Gilotti, A. Donovan, G. DeGeorge, y D. Cerven. 2010. Novel cultured porcine corneal irritancy assay with reversibility endpoint. *Toxicol. In vitro* 24: 231-239. Doi:10.1016/j.tiv.2009.08.033.
- Piehl, M., M. Carathers, R. Soda, D. Cerven, y G. DeGeorge. 2011. Porcine corneal ocular reversibility assay (PorCORA) predicts ocular damage and recovery for global regulatory agency hazard categories. *Toxicol. In vitro*, 25: 1912-1918. Doi:10.1016/j.tiv.2011.06.008.
- Reader, S. J., V. Blackwell, R. O'Hara, R. H. Clothier, G. Griffin, y M. Balls. 1989. A vital dye release method for assessing the short-term cytotoxic effects of chemicals and formulations. *Altern. Lab. Anim.*, 17: 28-33. Doi: 10.1177/026119298901700106.
- Reader, S. J., V. Blackwell, R. O'Hara, R. H. Clothier, G. Griffin, y M. Balls. 1990. Neutral red release from pre-loaded cells as an in vitro approach to testing for eye irritancy potential. *Toxicol. In vitro*, 4(4-5): 264-266. Doi: 10.1016/0887-2333(90)90060-7.
- Settivari, R. S., R. A. Amado, M. Corvaro, N. R. Visconti, L. Kan, E. W. Carney, D. R. Boverhof, y S. C. Gehen. 2016. Tiered application of the neutral red release and EpiOcular™ assays for evaluating the eye irritation potential of agrochemical formulations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 81: 407-420. Doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.028.
- Spielmann, H., S. Kalweit, M. Liebsch, T. Wirnsberger, I. Gerner, E. Bertram-Neis, K. Krauser, R. Kreiling, H. G. Miltenburger, W. Pape, y W. Steiling. 1993. Validation study of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany: Cytotoxicity testing and HET-CAM test with 136 industrial chemicals. *Toxicol. In vitro*, 7(4): 505-510. Doi: 10.1016/0887-2333(93)90055-a.
- Spielmann, H., M. Liebsch, S. Kalweit, F. Moldenhauer, T. Wirnsberger, H.-G. Holzhütter, B. Schneider, S. Glaser, I. Gerner, W. J. W. Pape, R. Kreiling, K. Krauser, H. G. Miltenburger, W. Steiling, N. P. Luepke, N. Müller, H. Kreuzer, P. Mürmann, J. Spengler, E. Bertram-Neis, B. Siegemund, y F. J. Wiebel. 1996. Results of a validation study in Germany on two in vitro alternatives to the Draize eye irritation test, HET-CAM test and the 3T3 NRU cytotoxicity test. *Altern. Lab. Anim.*, 24: 741-858.
- Spöler, F., M. Först, H. Kurz, M. Frentz, y N. F. Schrage. 2007. Dynamic analysis of chemical eye burns using high-resolution optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.*, 12: 041203. Doi:10.1117/1.2768018.
- Spöler, F., O. Kray, S. Kray, C. Panfil, y N. F. Schrage. 2015. The Ex vivo Eye Irritation Test as an alternative test method for serious eye damage/eye irritation. *Altern. Lab. Anim.*, 43(3): 163-179. Doi: 10.1177/026119291504300306.
- Whittle, E., D. Basketter, M. York, L. Kelly, T. Hall, J. McCall, P. Botham, D. Esdaile, y J. Gardner. 1992. Findings of an interlaboratory trial of the enucleated eye method as an alternative eye irritation test. *Toxicol. Mech. Methods.*, 2: 30-41.
- Young, J. R., M. J. How, A. P. Walker, y W. M. Worth. 1988. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In vitro*, 2(1): 19-26. Doi: 10.1016/0887-2333(88)90032-x.
- Zuang, V. 2001. The neutral red release assay: a review. *Altern. Lab. Anim.*, 29(5): 575-599. Doi: 10.1177/026119290102900513. ”.

## Capítulo 3.4

3.4.2.1.1.3 En la primera oración, sustitúyase “sobre la base del valor probatorio de los datos disponibles” por “sobre la base de una evaluación del peso de las pruebas”. En la segunda oración, sustitúyase “aplicando este enfoque conjuntamente con” por “realizando dicha evaluación con arreglo a”.

3.4.2.2.1.2 Sustitúyase “3.4.2.2.1.3” por “3.4.2.2.2 a 3.4.2.2.6”.

3.4.2.2.1.3 Sustitúyase por:

“3.4.2.2.1.3 Para la clasificación de los sensibilizantes cutáneos, se reúne toda la información disponible y pertinente y se evalúa su calidad teniendo en cuenta su idoneidad y fiabilidad. La clasificación debería basarse en datos o resultados aceptables para todas las partes, obtenidos mediante métodos o enfoques definidos que se hayan validado con arreglo a procedimientos internacionales, como las directrices de la OCDE o métodos y enfoques definidos equivalentes (véase 1.3.2.4.3). En las secciones 3.4.2.2.2 a 3.4.2.2.6 se describen los criterios de clasificación para los diferentes tipos de información que pueden estar disponibles.”

Tabla 3.4.2 Suprímase.

3.4.2.2.1.4 y 3.4.2.2.1.5 Añádanse los dos nuevos párrafos siguientes:

“3.4.2.2.1.4 En el enfoque por etapas (véase 3.4.2.2.7), la información disponible sobre la sensibilización cutánea se organiza en niveles o etapas y la adopción de decisiones se efectúa de manera estructurada y secuencial. Cuando la información satisface todos los criterios, este procedimiento genera directamente la clasificación. En cambio, cuando la información disponible da resultados incoherentes o contradictorios dentro de una etapa, la clasificación de la sustancia o la mezcla debe realizarse teniendo en cuenta el peso de las pruebas en esa etapa. En algunos casos en que hay incoherencias o resultados contradictorios entre la información de las distintas etapas (véase 3.4.2.2.7.7), o en que los datos por sí solos no son suficientes para extraer una conclusión con respecto a la clasificación, se recurre a la evaluación del peso total de las pruebas (véanse 1.3.2.4.9 y 3.4.2.2.7.6).

3.4.2.2.1.5 En la sección 3.4.5.3 figuran indicaciones complementarias para la interpretación de los criterios y referencias a los documentos de orientación pertinentes.”

3.4.2.2.2 Modifíquese el encabezamiento para que diga: “*Clasificación basada en datos obtenidos en seres humanos (etapa 1 de la figura 3.4.1)*”.

3.4.2.2.2.1 (nuevo) Añádase el nuevo párrafo siguiente y renumérense los párrafos restantes en consecuencia:

“3.4.2.2.2.1 Una sustancia se clasificará como sensibilizante cutáneo de categoría 1 si se dispone de datos obtenidos en seres humanos que indiquen que puede dar lugar a sensibilización por contacto con la piel en un número significativo de personas.”

3.4.2.2.2.2 (antiguo 3.4.2.2.2.1) Modifíquese el principio del párrafo para que diga:

“Las sustancias asociadas con una frecuencia elevada de casos de sensibilización en seres humanos pueden considerarse sustancias capaces de producir una sensibilización importante y se clasifican en la subcategoría 1A. También puede tomarse en consideración la gravedad de la reacción. Los datos obtenidos en seres humanos para la categoría 1A pueden consistir en:”

## 3.4.2.2.3 (antiguo 3.4.2.2.2) Modifíquese el principio del párrafo para que diga:

“Las sustancias asociadas con una frecuencia de baja a moderada de casos de sensibilización en seres humanos pueden considerarse sustancias capaces de producir sensibilización y se clasifican en la subcategoría 1B. También puede tomarse en consideración la gravedad de la reacción. Los datos obtenidos en seres humanos para la categoría 1B pueden consistir en:”.

## 3.4.2.2.3 Modifíquese el encabezamiento para que diga: “Clasificación basada en datos normalizados obtenidos en animales (etapa 1 de la figura 3.4.1)”.

## 3.4.2.2.3.1 Modifíquese el párrafo e insértese una nueva tabla 3.4.2, como sigue:

“3.4.2.2.3.1 Una sustancia se clasificará como sensibilizante cutáneo si un ensayo adecuado en animales arroja resultados positivos. 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 radioisotópico de estimulación local de los ganglios linfáticos (LLNA). En cuanto a las variantes no radiactivas del ensayo LLNA, se considera positivo un índice de estimulación igual o superior a 1,8 para el método LLNA: DA, a 1,6 para el LLNA: BrdU-ELISA, y a 2,7 para el LLNA: BrdU-FCM. 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 429/442A/442B (ensayo de estimulación local de los ganglios 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.

**Tabla 3.4.2: Resultados de ensayos en animales para la categoría 1**

Ensayo	Criterios
Ensayo de estimulación local de los ganglios linfáticos (LLNA)	Índice de estimulación (IE) $\geq 3$
LLNA: DA	IE $\geq 1,8$
LLNA: BrdU-ELISA	IE $\geq 1,6$
LLNA: BrdU-FCM	IE $\geq 2,7$
Método de ensayo con adyuvante en cobayas	$\geq 30$ % responde a cualquier dosis de inducción intradérmica
Método de ensayo sin adyuvante en cobayas	$\geq 15$ % responde a cualquier dosis de inducción tópica

## 3.4.2.2.3.2 Modifíquese para que diga (la actual tabla 3.4.3 no se modifica):

“3.4.2.2.3.2 Las sustancias asociadas a una alta potencia en animales pueden considerarse capaces de producir una sensibilización importante en los seres humanos y se clasifican en la subcategoría 1A. También puede tomarse en consideración la gravedad de las reacciones. Los resultados de ensayos en animales para la subcategoría 1A pueden incluir datos con los valores indicados en la tabla 3.4.3:”.

Nota a la tabla 3.4.3 Añádase la siguiente nueva nota debajo de la actual tabla 3.4.3:

“**Nota:** Para el ensayo LLNA: BrdU-ELISA, la OCDE ha propuesto y validado criterios de subcategorización (1A: valor CE<sub>1,6</sub>  $\leq 6$  %, 1B: valor CE<sub>1,6</sub>  $> 6$  %, Maeda y Takeyoshi, 2019; Kobayashi y otros, 2020), pero aún no se han convenido criterios de subcategorización a nivel internacional. Aun así, algunos criterios de subcategorización validados pueden ser aceptados por algunas autoridades

competentes. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios de subcategorización deberían aplicarse, si es el caso, a estos métodos de ensayo.

En el caso de los ensayos LLNA: DA y LLNA: BrdU-FCM, actualmente no existen criterios validados y convenidos internacionalmente para la subcategorización de los sensibilizantes cutáneos. Por consiguiente, dichos ensayos solo pueden utilizarse para concluir la clasificación en la categoría 1 o la no clasificación.”.

#### 3.4.2.2.3.3 Modifíquese para que diga (la actual tabla 3.4.4 no se modifica):

“3.4.2.2.3.3 Las sustancias asociadas con una potencia de baja a moderada en animales pueden considerarse capaces de producir una sensibilización importante en los seres humanos y se clasifican en la subcategoría 1B. También puede tomarse en consideración la gravedad de las reacciones. 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.”.

Nota a la tabla 3.4.4 Añádase la siguiente nueva nota debajo de la actual tabla 3.4.4:

“**Nota:** Para el ensayo LLNA: BrdU-ELISA, la OCDE ha propuesto y validado criterios de subcategorización (1A: valor CEI,6  $\leq$  6 %, 1B: valor CEI,6  $>$  6 %, Maeda y Takeyoshi, 2019; Kobayashi y otros, 2020), pero aún no se han convenido criterios de subcategorización a nivel internacional. Aun así, algunos criterios de subcategorización validados pueden ser aceptados por algunas autoridades competentes. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios de subcategorización deberían aplicarse, si es el caso, a estos métodos de ensayo.

En el caso de los ensayos LLNA: DA y LLNA: BrdU-FCM, actualmente no existen criterios validados y convenidos internacionalmente para la subcategorización de los sensibilizantes cutáneos. Por consiguiente, dichos ensayos solo pueden utilizarse para concluir la clasificación en la categoría 1 o la no clasificación.”.

#### 3.4.2.2.4 Sustitúyase el encabezamiento de 3.4.2.2.4 y los párrafos 3.4.2.2.4.1 a 3.4.2.2.4.3 (incluidas las nuevas llamadas a las notas a pie de página 3 y 4) por lo que sigue:

“3.4.2.2.4 *Clasificación basada en enfoques definidos (etapa 1 o etapa 2 en la figura 3.4.1)*

3.4.2.2.4.1 Los enfoques definidos consisten en una combinación basada en reglas de datos obtenidos a partir de un conjunto predefinido de diferentes fuentes de información (por ejemplo, métodos *in chemico*, métodos *in vitro*, propiedades fisicoquímicas o métodos distintos de los ensayos). Cabe reconocer que la mayor parte de los métodos llevados a cabo en animales no pueden por sí solos reemplazar completamente a los métodos *in vivo* para la mayoría de los criterios terminales de valoración reglamentarios. Por ello, los enfoques definidos pueden servir para combinar datos con el fin de clasificar sustancias y mezclas. Los resultados obtenidos con un enfoque definido validado con arreglo a procedimientos internacionales, como la Directriz 497 de la OCDE o un enfoque equivalente, son concluyentes para la clasificación relativa a la sensibilización cutánea si se cumplen los criterios establecidos en el enfoque definido (véase la tabla table 3.4.7)<sup>3</sup>. Los datos obtenidos mediante un enfoque definido solo pueden utilizarse para la clasificación cuando la sustancia sometida a ensayo corresponde al ámbito de aplicabilidad del enfoque definido aplicado. También deben tenerse en cuenta otras limitaciones descritas en las publicaciones pertinentes.

3.4.2.2.4.2 Cuando se atribuye a los resultados de los enfoques definidos un nivel de confianza, como en la Directiva 497 de la OCDE, un resultado poco fiable de un enfoque definido en la etapa 1 no es concluyente y, por lo tanto, no puede utilizarse por sí solo para la clasificación, pero puede tenerse en cuenta en combinación con otros datos en la etapa 2.

3.4.2.2.4.3 Una determinada prueba utilizada en el marco de un enfoque definido no debería utilizarse fuera de ese enfoque definido.

3.4.2.2.5 Clasificación basada en datos *in chemico/in vitro* (etapa 1 o etapa 2 en la figura 3.4.1)

3.4.2.2.5.1 Los métodos *in chemico/in vitro* disponibles actualmente se fijan en los mecanismos biológicos específicos que conducen a la adquisición de sensibilización cutánea, tal como se describe, por ejemplo, en la publicación Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation de la OCDE (véase OCDE (2014)). Los métodos de ensayo validados con arreglo a procedimientos internacionales y aceptados como métodos autónomos pueden emplearse para extraer una conclusión con respecto a la clasificación en la etapa 1. Una autoridad competente podrá decidir si aplica el método descrito en el apéndice III de la Directriz 442C de la OCDE como método autónomo para distinguir entre las sustancias de la subcategoría 1A y las no clasificadas en esta subcategoría (véase 3.4.5.3.5).

3.4.2.2.5.2 Otros métodos *in chemico/in vitro* no autónomos validados con arreglo a procedimientos internacionales, como las directrices 442C (anexos I y II), 442D y 442E de la OCDE, se aceptan como elementos adicionales de prueba y, en la etapa 1, solo deberían utilizarse en combinación con otros tipos de datos en el marco de enfoques definidos. El empleo de estos métodos en la etapa 2 se describe en 3.4.2.2.7.5.

3.4.2.2.5.3 En 3.4.5.3.6.2<sup>4</sup> se describen otros métodos de ensayo *in chemico/in vitro* validados y aceptados por algunas autoridades competentes. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios de clasificación deberían aplicarse, si es el caso, a estos métodos de ensayo para llegar a una conclusión sobre la clasificación.

3.4.2.2.5.4 Los datos *in chemico/in vitro* solo pueden utilizarse para la clasificación cuando la sustancia sometida a ensayo corresponde al ámbito de aplicabilidad del método o métodos de ensayo utilizados. También deben tenerse en cuenta otras limitaciones descritas en las publicaciones pertinentes.

3.4.2.2.6 *Clasificación basada en métodos distintos de los ensayos (etapa 2 en la figura 3.4.1)*

3.4.2.2.6.1 La clasificación, en la que se incluye la conclusión de no clasificación, puede basarse en métodos que no sean ensayos, teniendo debidamente en cuenta su fiabilidad y aplicabilidad, según las circunstancias de cada caso. Entre los métodos distintos de los ensayos pueden mencionarse los modelos informáticos que predicen las relaciones cualitativas estructura-actividad (alertas estructurales, SAR) o las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR), los sistemas informáticos expertos y la extrapolación de propiedades por similitud estructural, utilizando análogos y categorías.

3.4.2.2.6.2 La extrapolación utilizando análogos y categorías requiere datos experimentales suficientemente fiables sobre una o varias sustancias similares, y la justificación de la similitud de la sustancia o sustancias sometidas a ensayo con la que se ha de clasificar. Cuando está debidamente justificado, el enfoque de la extrapolación de propiedades por similitud estructural tiene en general más peso que las relaciones estructura-actividad cuantitativas o cualitativas.

3.4.2.2.6.3 La clasificación basada en las QSAR requiere suficientes datos y la validación del modelo. La validez de los modelos informáticos y de la predicción deben evaluarse utilizando principios reconocidos internacionalmente para la validación de las QSAR. Con respecto a la fiabilidad, la ausencia de alertas en una SAR o un sistema experto no es prueba suficiente para la no clasificación.

3.4.2.2.6.4 Para las conclusiones de no clasificación basadas en la extrapolación de propiedades por similitud estructural y las QSAR, la idoneidad y la solidez del razonamiento científico y de los datos con que este se respalda deberían estar bien fundamentadas, lo que por regla general

comporta la existencia de varias sustancias negativas que presenten una buena similitud estructural y física (en términos toxicocinéticos) con la sustancia que se pretende clasificar, así como una ausencia manifiesta de sustancias positivas con una buena similitud estructural y física con esa misma sustancia.

#### 3.4.2.2.7 Clasificación con un enfoque por etapas (figura 3.41)

3.4.2.2.7.1 Cuando sea pertinente, debería tomarse en consideración la aplicación de un enfoque por etapas (figura 3.4.1) para la evaluación de la información, teniendo en cuenta que no todas las etapas ni toda la información relativa a cada una de las etapas serán necesariamente pertinentes. Sin embargo, deberá examinarse toda la información pertinente y de suficiente calidad que esté disponible para verificar que sea coherente con la clasificación resultante.

3.4.2.2.7.2 Etapa 1 – Clasificación basada en datos obtenidos en seres humanos, datos normalizados obtenidos en animales, enfoques definidos o métodos *in chemico/in vitro* autónomos.

Para la clasificación de una sustancia, entre los elementos de prueba de la etapa 1 pueden figurar datos procedentes de una o de todas las fuentes que se indican a continuación. Cuando la información aportada por los datos de la etapa 1 es incoherente o contradictoria, la conclusión se adopta mediante una evaluación del peso de las pruebas:

- a) Estudios experimentales en seres humanos, como ensayos epicutáneos predictivos, HRIPT o HMT (véanse el párrafo 1.3.2.4.7, los criterios indicados en 3.4.2.2.2.2 a) y 3.4.2.2.2.3 a) y las orientaciones que figuran en 3.4.5.3.2);
- b) Estudios epidemiológicos (como estudios de confirmación de casos o estudios prospectivos) que evalúen la dermatitis alérgica de contacto (véanse el párrafo 1.3.2.4.7, los criterios indicados en 3.4.2.2.2.2 b) y c) y en 3.4.2.2.2.3 b) y c), y las orientaciones que figuran en 3.4.5.3.2);
- c) Casos bien documentados de dermatitis alérgica de contacto (véanse los criterios indicados en 3.4.2.2.2.2 b) y 3.4.2.2.2.3 b), y las orientaciones que figuran en 3.4.5.3.2);
- d) Estudios adecuados en animales (véanse los criterios indicados en 3.4.2.2.3 y las orientaciones que figuran en 3.4.5.3.3);
- e) Enfoques definidos validados con arreglo a procedimientos internacionales (véanse 3.4.2.2.4, las orientaciones que figuran en 3.4.5.3.4 y la tabla 3.4.7);
- f) Métodos *in chemico/in vitro* autónomos validados con arreglo a procedimientos internacionales (véanse 3.4.2.2.5, las orientaciones que figuran en 3.4.5.3.5 y la tabla 3.4.8).

3.4.2.2.7.3 Etapa 2 – Clasificación basada en datos no concluyentes de la etapa 1, métodos *in chemico/in vitro* no autónomos o métodos distintos de los ensayos.

En caso de que no pueda extraerse de la etapa 1 una conclusión definitiva sobre la clasificación, incluida la subcategorización cuando así lo exija una autoridad competente, se tendrán en cuenta otras fuentes de datos en la evaluación del peso de las pruebas de la etapa 2. Entre dichas fuentes pueden figurar:

- a) Datos procedentes de métodos *in chemico/in vitro* no autónomos (véanse 3.4.2.2.5 y 3.4.5.3.5);
- b) Datos procedentes de métodos distintos de los ensayos (véase 3.4.2.2.6);

3.4.2.2.7.4 Los elementos de prueba procedentes de métodos *in chemico/in vitro* no autónomos y de métodos distintos de los ensayos no deberían tenerse en cuenta en esta etapa si los mismos datos ya se utilizan en un enfoque definido con arreglo a 3.4.2.2.7.2.

3.4.2.2.7.5 Los métodos *in chemico/in vitro* no autónomos validados con arreglo a procedimientos internacionales y los métodos distintos de los ensayos (incluida la extrapolación de propiedades por similitud estructural) pueden utilizarse en una evaluación del peso de las pruebas junto con datos no concluyentes procedentes de la etapa 1 y deberían emplearse en esta segunda etapa, ya que por regla general no pueden utilizarse por sí solos (a excepción de la extrapolación de propiedades por similitud estructural de buena calidad). No obstante, una autoridad competente podrá decidir si un resultado positivo obtenido con uno de estos métodos *in chemico/in vitro* no autónomos se puede utilizar por sí solo para la clasificación en la categoría 1 (véase la tabla 3.4.8).

3.4.2.2.7.6 Etapa 3 – Clasificación basada en una evaluación del peso total de las pruebas, incluidos los indicadores adicionales

En caso de que no pueda extraerse de las etapas anteriores una conclusión definitiva sobre la clasificación, incluida la subcategorización cuando así lo exija una autoridad competente, debería realizarse una evaluación del peso total de las pruebas que cuente con la opinión de expertos, en la que se puede tener en cuenta una combinación de dos o más indicadores de sensibilización cutánea, como los que figuran a continuación:

- 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 procedentes de métodos no normalizados.

3.4.2.2.7.7 Cuando la información de las diferentes etapas es incoherente o contradictoria con la clasificación resultante, se da generalmente más peso a la información de suficiente calidad de una etapa superior que a la de una etapa inferior. Sin embargo, si la información de una etapa inferior da lugar a una clasificación más estricta que la información de la etapa superior y preocupa la posibilidad de una clasificación incorrecta, la conclusión se adoptará mediante una evaluación del peso total de las pruebas (por ejemplo, en la etapa 3). Por ejemplo, los encargados de la clasificación que, habiendo consultado debidamente la orientación formulada en 3.4.5.3, estén preocupados por un resultado negativo con respecto a la sensibilización cutánea en un estudio de Buehler, siendo así que existe un resultado positivo claro en seres humanos para sustancias muy parecidas (por extrapolación de propiedades), deberán realizar una evaluación del peso total de las pruebas.”

3.4.2.2.4.4 El actual epígrafe 3.4.2.2.4.4 (“Urticaria inmunológica de contacto”) pasa a ser la nueva sección 3.4.2.2.8. Renúmense los dos párrafos de este epígrafe como sigue:

3.4.2.2.8.1 “Las sustancias que cumplen los criterios de clasificación como [...]”.

3.4.2.2.8.2 “No existe un modelo animal reconocido para [...]”.

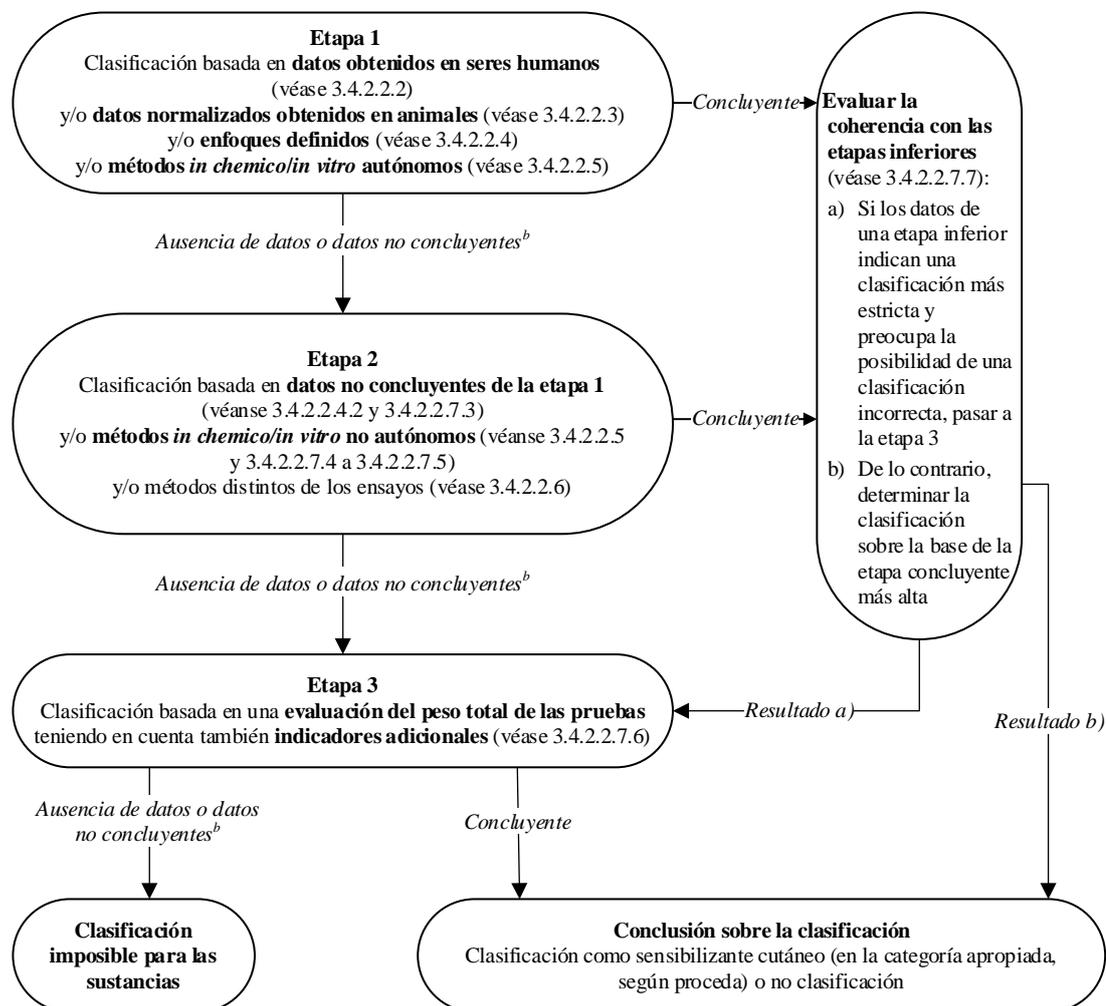
Notas a pie de página 3 y 4 Insértense las siguientes nuevas notas a pie de página 3 y 4, cuyas llamadas figuran en los párrafos 3.4.2.2.4.1 (para la nota 3) y 3.4.2.2.5.3 (para la nota 4):

“<sup>3</sup> Se han propuesto enfoques definidos adicionales para la sensibilización cutánea (OCDE 2017), pero aún no se han convenido criterios de clasificación a nivel internacional.”

“<sup>4</sup> Se han propuesto métodos in chemico/in vitro adicionales para la sensibilización cutánea (véase 3.4.5.3.6.2), pero aún no se han convenido criterios de clasificación a nivel internacional.”.

Figura 3.4.1 Insértese la nueva figura 3.4.1 con sus correspondientes notas después de la sección 3.4.2.2.8 (antigua 3.4.2.2.4.4):

**Figura 3.4.1: Aplicación del enfoque por etapas para la sensibilización cutánea<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Antes de aplicar este enfoque, deberían consultarse el texto explicativo que figura en 3.4.2.2.7 y la orientación ofrecida en 3.4.5.3. En el enfoque por etapas deberían incluirse solo datos adecuados, fiables y de suficiente calidad.

<sup>b</sup> La información puede no ser concluyente por varias razones, como:

- Los datos pueden no ser de calidad suficientemente buena, o ser insuficientes o inadecuados a los fines de la clasificación por otras razones, por ejemplo debido a problemas de calidad relacionados con el diseño del experimento y/o con la información presentada al respecto;
- Cuando las autoridades competentes aplican las subcategorías IA y IB de sensibilización cutánea, es posible que los datos disponibles no permitan distinguir entre ambas subcategorías.”.

3.4.3.1 En la primera oración, sustitúyase “podrá clasificarse mediante esos datos” por “podrá clasificarse realizando una evaluación del peso de las pruebas para esos datos”.

3.4.3.2.6 En la última oración, sustitúyase “gracias a los ensayos” por “sobre la base de los datos procedentes de los ensayos” y “podrá asignarse a” por “podrá clasificarse en”.

3.4.3.2.7 Al inicio de la oración, sustitúyase “mezcla en forma de aerosol” por “mezcla aerosolizada”.

- 3.4.4.1 Modifíquese la última oración del párrafo para que diga: “La tabla 3.4.6 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.
- 3.4.5 Modifíquese el encabezamiento para que diga: “**Procedimiento de decisión e indicaciones complementarias**”.
- 3.4.5.1 Modifíquese el procedimiento de decisión 3.4.1 como sigue:  
 En el segundo recuadro de la derecha empezando desde arriba, sustitúyase “Categoría 1<sup>5</sup>” por “Categoría 1<sup>7</sup>”.  
 En el recuadro inferior izquierdo que comienza con “¿Contiene la mezcla [...]”, modifíquese la llamada a las notas a pie de página “3, 4” por “5, 6”.  
 Las actuales notas a pie de página “3”, “4” y “5” pasan a ser las notas “5”, “6” y “7”, respectivamente.
- 3.4.5.2 Modifíquese el procedimiento de decisión 3.4.2 como sigue:  
 Sustitúyase el texto del recuadro central que empieza por “a) ¿Hay información de que [...]” por el siguiente: “¿Hay información de que la sustancia/mezcla cumple los criterios indicados en 3.4.2.2.2 a 3.4.2.2.8 para las sustancias y en 3.4.3.1 para las mezclas?”.  
 En el segundo recuadro de la derecha empezando desde arriba, sustitúyase “Categoría 1<sup>6</sup>” por “Categoría 1<sup>8</sup>”.  
 En el recuadro inferior izquierdo que comienza con “¿Contiene la mezcla [...]”, modifíquese la llamada a las notas a pie de página “3, 4” por “5, 6”.  
 Las actuales notas a pie de página “3”, “4” y “6” pasan a ser las notas “5”, “6” y “8”, respectivamente.
- 3.4.5.3 Insértese el nuevo texto siguiente:

### **“3.4.5.3 Indicaciones complementarias**

#### *3.4.5.3.1 Documentos de orientación pertinentes*

En el documento de la OCDE Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation (véase OCDE (2014)) figura información sobre los mecanismos del proceso de sensibilización cutánea. Dicha información puede servir para comprender el valor de los métodos *in chemico* e *in vitro* en comparación con los métodos *in vivo*.

#### *3.4.5.3.2 Orientaciones sobre el uso de datos obtenidos en seres humanos*

3.4.5.3.2.1 La clasificación de una sustancia puede basarse en datos obtenidos en seres humanos procedentes de varias fuentes, como ensayos epicutáneos predictivos en humanos, estudios epidemiológicos, estudios de casos, informes o historiales de casos, ensayos epicutáneos diagnósticos e informes de vigilancia médica, así como información procedente de los centros de toxicología. Dichos datos pueden haberse obtenido para los consumidores, los trabajadores o la población en general. Al examinar datos obtenidos en seres humanos debería tenerse en cuenta el tamaño de la población expuesta, así como del nivel y la frecuencia de la exposición. Algunas autoridades competentes han publicado orientaciones para evaluar los datos obtenidos en humanos y los criterios de 3.4.2.2.2 (véase, por ejemplo, ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria, 2017).

3.4.5.3.2.2 Los datos positivos de ensayos epicutáneos predictivos (HRIPT o HMT) realizados en el marco de estudios experimentales y clínicos en humanos que muestren que la sustancia sometida a ensayo causa dermatitis alérgica de contacto pueden utilizarse para clasificar las sustancias en relación con la sensibilización cutánea. Estos estudios suelen llevarse a cabo en

entornos clínicos controlados y, en general, cuanto mayor es el tamaño de la población, más fiable es su resultado. En 3.4.2.2.1 y 3.4.2.2.2 figuran los criterios de evaluación de esos datos.

3.4.5.3.2.3 Los datos positivos de estudios epidemiológicos bien realizados (de conformidad con las directrices CIOMS de la OMS, 2009) pueden utilizarse para clasificar las sustancias en relación con la sensibilización cutánea. Entre los ejemplos de estudios epidemiológicos pueden mencionarse los estudios de casos y controles, los estudios de cohortes, los estudios de prevalencia o los estudios longitudinales. Dichos estudios deberían contar con una muestra grande y una exposición a la sustancia bien documentada.

3.4.5.3.2.4 Un tipo concreto de estudio epidemiológico (como los estudios o ensayos de control aleatorizados) puede incluir información procedente de ensayos epicutáneos diagnósticos. Algunas autoridades competentes consideran que los ensayos epicutáneos diagnósticos son la referencia en el diagnóstico de la alergia de contacto en pacientes con dermatitis (Johansen y otros, 2015). Es importante prestar la debida atención a la selección adecuada del vehículo, la sustancia y las concentraciones del ensayo epicutáneo para que no se produzcan falsos negativos, falsos positivos o reacciones irritantes y no se induzca alergia de contacto (sensibilización cutánea). Los datos positivos procedentes de estudios experimentales/clínicos/diagnósticos en seres humanos o de episodios bien documentados de dermatitis alérgica de contacto pueden utilizarse para clasificar la sustancia sometida a ensayo como sensibilizante cutáneo cuando pueda inferirse con una probabilidad suficiente que dicha sustancia fue efectivamente la causa de la sensibilización inducida. Para ello, debería establecerse que existe al menos una probabilidad general de que el paciente o pacientes estuvieron expuestos previamente a la sustancia. En cambio, los resultados negativos procedentes de estos ensayos no bastan para demostrar que la sustancia sometida a ensayo no debe clasificarse como sensibilizante cutáneo.

3.4.5.3.2.5 Los datos en humanos no obtenidos en experimentos controlados con voluntarios para fines de clasificación de peligros (como estudios de casos, informes e historiales de casos o información procedente de los centros de toxicología) pueden utilizarse, aunque con cautela. Deberían tenerse en cuenta la frecuencia de los casos, las propiedades inherentes de las sustancias y factores como la situación de exposición, la biodisponibilidad, la predisposición individual, la reactividad cruzada y las medidas preventivas adoptadas.

3.4.5.3.2.6 Debería prestarse especial atención a los datos negativos obtenidos en humanos, ya que por regla general no se dispone de datos exhaustivos de dosis-respuesta. Por ejemplo, un resultado negativo en un ensayo HRIPT o HMT a una concentración baja no permite concluir que la sustancia no tiene propiedades de sensibilizador cutáneo, ya que no puede excluirse que ese efecto se produzca a una concentración más elevada. Además, los datos negativos obtenidos en humanos no deberían emplearse para descartar los resultados positivos de los estudios realizados en animales o los enfoques definidos, pero pueden utilizarse en el marco de una evaluación del peso de las pruebas. Tanto en el caso de datos obtenidos en humanos como en el de los obtenidos en animales, debería tenerse en cuenta el efecto del vehículo (véase, por ejemplo, Wright y otros, 2001, y Kligman, 1966).

3.4.5.3.2.7 Por ejemplo, los resultados negativos de las sustancias sometidas a un ensayo epicutáneo predictivo para una DSC (dosis por superficie cutánea)  $< 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  podrían dar a entender que la clasificación en relación con la sensibilización cutánea podría no ser necesaria. Sin embargo, no puede descartarse la clasificación en las subcategorías 1A o 1B, ya que la concentración de ensayo no era lo suficientemente elevada para excluir esta posibilidad. Lo mismo ocurre con los resultados de los ensayos en los que se desconoce si la concentración correspondía a una DSA  $< 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . En el

caso de las sustancias sometidas a ensayo con una  $DSA \geq 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , los resultados negativos sugieren que la clasificación podría no ser necesaria. No obstante, si bien puede descartarse la clasificación en la subcategoría 1A, no puede descartarse la clasificación en la subcategoría 1B, ya que una concentración de ensayo más elevada podría haber arrojado un resultado positivo. Sin embargo, un resultado negativo para una concentración del 100 % puede justificar la no clasificación (sobre la base de esta prueba). En cambio, resultados negativos a concentraciones bajas pueden proporcionar información para mezclas que contengan la sustancia a concentraciones similares o inferiores.

#### 3.4.5.3.3 *Orientaciones sobre el uso de datos normalizados obtenidos en animales*

3.4.5.3.3.1 Los ensayos más habituales para determinar la sensibilización cutánea en animales son el ensayo de estimulación local de los ganglios linfáticos (LLNA, directrices 429, 442A y 442B de la OCDE), el ensayo de maximización con cobayas (GPMT, Directriz 406 de la OCDE) y el ensayo de Buehler (Directriz 406 de la OCDE). Al evaluar la calidad del estudio deberían tenerse en cuenta, según proceda, las cepas de ratón y de cobaya utilizadas, el número, la edad y el sexo de los animales y las condiciones de ensayo (como la preparación del lugar en que se llevará a cabo el ensayo epicutáneo, la selección de las dosis, la preparación química o los controles de ensayo positivos y negativos).

3.4.5.3.3.2 Las directrices de la OCDE sobre los ensayos LLNA abarcan un ensayo radiactivo (directriz 429) y ensayos no radiactivos (directrices 442A y 442B; LLNA: DA, LLNA: BrdU-ELISA y LLNA: BrdU-FCM). En estos ensayos, las sustancias sensibilizantes se caracterizan por el hecho de que el valor medio del índice de estimulación ("IE", que mide la proliferación de linfocitos en los ganglios linfáticos) en los grupos tratados aumenta con respecto a los grupos de control tratados con el vehículo por encima de un valor crítico predefinido, que varía para cada forma de LLNA (por ejemplo,  $IE \geq 3$  para el LLNA radiactivo e  $IE \geq 1,6$  para el LLNA: BrdU-ELISA). En el caso de los sensibilizantes, la subcategorización se realiza en función de la concentración efectiva (CE) que causa un aumento de la IE exactamente igual al valor crítico (por ejemplo, la CE3 en la Directriz 429 de la OCDE es la concentración que da lugar a un aumento igual al triple de la IE media en el grupo tratado con respecto al de control).

3.4.5.3.3.3 En las directrices de la OCDE para las diferentes variantes de LLNA se especifica que debe realizarse un ensayo preliminar para determinar la concentración más alta a la que debe llevarse a cabo el ensayo. En caso de que no se haya realizado dicho ensayo preliminar y el LLNA se haya llevado a cabo con una concentración  $< 100 \%$ , será necesario fundamentar (por ejemplo, sobre la base de la solubilidad o de la toxicidad local o sistémica; véanse las directrices 429, 442A y 442B de la OCDE) que la concentración más alta utilizada en el ensayo representa la concentración máxima utilizable. De lo contrario, deberá ponerse en duda la fiabilidad de los resultados negativos.

3.4.5.3.3.4 Por regla general, los valores de la CE se obtienen por interpolación entre concentraciones de ensayo adyacentes, es decir, entre la concentración más alta que da lugar a un IE inferior al valor crítico y la concentración más baja que da lugar a un IE superior al valor crítico. En cambio, cabrá extremar la prudencia en caso de que el valor de la CE sea inferior a la concentración de ensayo más baja y, por lo tanto, solo pueda estimarse por extrapolación, lo que se asocia a una mayor incertidumbre. En algunos casos, el IE a la concentración de ensayo más elevada es solo ligeramente inferior al valor crítico, lo que plantea la cuestión de la extrapolación hacia arriba (a menos que se haya aplicado la concentración máxima utilizable). Estas y otras cuestiones relativas a la fiabilidad de los

resultados del LLNA se tratan con más detalle en Ryan y otros (2007) y en el anexo 3 del documento núm. 336 de la serie sobre ensayos y evaluaciones de la OCDE (documento de apoyo a la Directriz 497), en el que también figura una base de datos detallada de valores de EC3 para el LLNA de la Directriz 429.

3.4.5.3.3.5 Se han detectado otras limitaciones asociadas a los LLNA tanto radiactivos como no radiactivos. Por ejemplo, las sustancias que contienen determinados grupos funcionales pueden afectar a la precisión del ensayo. Estas limitaciones, así como la posibilidad de obtener resultados positivos cercanos a los límites, se describen en las directrices 429, 442A y 442B de la OCDE. La variabilidad de los valores de la EC para una misma sustancia también puede deberse al vehículo utilizado. Por ejemplo, los análisis han puesto de manifiesto una subestimación de la potencia (es decir, valores de EC3 más elevados) cuando se utilizan vehículos predominantemente acuosos o propilenglicol (véase Jowsey, 2008).

3.4.5.3.3.6 En la Directriz 406 de la OCDE se establece que la concentración de producto químico sometido a ensayo utilizada en cada exposición de inducción debe ser bien tolerada por el organismo y corresponder a la dosis más alta de entre las que causan una irritación cutánea de leve a moderada. La concentración utilizada para la exposición de provocación debe corresponder a la dosis más alta no irritante. Un resultado positivo en un ensayo con cobayas se define como una puntuación superior a cero según la escala de clasificación aplicable, como la escala de Magnusson y Kligman en el caso de la Directriz 406 de la OCDE, en uno o más de los dos instantes de observación. Por consiguiente, una puntuación de 0,5, que se da a veces, se considera un resultado positivo.

#### 3.4.5.3.4 *Orientaciones sobre el uso de enfoques definidos*

Los enfoques definidos validados con arreglo a procedimientos internacionales y descritos en la Directriz 497 de la OCDE se han caracterizado por el nivel de confianza que puede asignarse a sus predicciones en función del ámbito de aplicabilidad de las fuentes de información utilizadas y del procedimiento de interpretación de datos aplicado (véase la tabla 3.4.7). Algunas autoridades competentes pueden aceptar otros enfoques definidos que se encuentran en proceso de estudio pero no han sido validados con arreglo a procedimientos internacionales y que se describen en el documento de orientación 256 de la OCDE según los criterios convenidos a nivel internacional para su notificación (documento de orientación 255 de la OCDE).

#### 3.4.5.3.5 *Orientaciones sobre el uso de métodos in chemico/in vitro no autónomos*

Debido a sus limitaciones en relación con los mecanismos de sensibilización, algunos métodos *in chemico/in vitro*, como los descritos en las directrices 442C, 442D y 442E de la OCDE, no pueden utilizarse por sí solos para concluir la clasificación en la categoría 1 o la no clasificación de conformidad con los criterios definidos en la tabla 3.4.8, y se necesitan datos adicionales para la clasificación en la categoría 2. Además, si bien algunos de ellos proporcionan información cuantitativa, no pueden utilizarse a efectos de la clasificación en las subcategorías 1A y 1B porque los criterios no han sido validados con arreglo a un procedimiento internacional. No obstante, dicha información cuantitativa puede ser aceptada por una autoridad competente en el marco de una evaluación del peso de las pruebas en la etapa 2 a efectos de la subcategorización, lo que está en consonancia con las directrices de ensayo mencionadas, en las que se dice: “*En función del marco regulatorio, los resultados positivos obtenidos con estos métodos pueden utilizarse por sí solos para clasificar un producto químico en la categoría 1 del SGA de las Naciones Unidas*”. Por consiguiente, el SGA también permite que una autoridad competente decida que un resultado positivo obtenido mediante uno de estos

métodos *in chemico/in vitro* no autónomos se puede utilizar por sí solo para la clasificación en la categoría 1 y si el ensayo cinético de reactividad peptídica directa (kDPRA) que figura en la Directriz 442C (apéndice III) se puede utilizar para diferenciar entre la clasificación y la no clasificación en la subcategoría 1A.

#### 3.4.5.3.6 *Orientaciones sobre el uso de datos no normalizados*

3.4.5.3.6.1 Los métodos *in chemico/in vitro* validados pero aún no adoptados, como los descritos en 3.4.5.3.6.2, y los métodos *in vivo* que no cumplen las directrices convenidas a nivel internacional para la identificación de sensibilizantes cutáneos o la evaluación de la potencia de sensibilización cutánea pueden aportar elementos de prueba cuando se utilizan en el marco de una evaluación del peso total de las pruebas (es decir, en la etapa 3).

3.4.5.3.6.2 A continuación figura una lista no exhaustiva de otros métodos de ensayo *in chemico/in vitro* validados que han sido aceptados por algunas autoridades competentes, pero no han sido adoptados por la OCDE como directrices. Una autoridad competente podrá decidir qué criterios de clasificación deberían aplicarse, si es el caso, a estos métodos de ensayo:

- a) El ensayo de detección rápida de alérgenos genómicos (GARDpotency) es un ensayo *in vitro* basado en la transcriptómica que se centra en el tercer evento clave de la ruta de resultados adversos de la sensibilización cutánea (activación de las células dendríticas). Es similar al ensayo GARDskin, pero utiliza una firma genética diferente que permite la subcategorización de los sensibilizantes cutáneos (Gradin y otros, 2020; Zeller y otros, 2017; Corsini y otros 2021).
- b) El ensayo SENS-IS es un método genómico que se aplica a una epidermis humana reconstruida (RhE) (Cottrez y otros, 2015; Cottrez y otros, 2016).
- c) El ensayo de sensibilización epidérmica (EpisensA) se basa en la medición de la regulación al alza de cuatro genes en una epidermis humana reconstruida (RhE) para diferenciar los sensibilizantes de los no sensibilizantes (Saito y otros, 2017).

#### 3.4.5.3.7 *Orientación sobre la evaluación del peso de las pruebas para clasificar sustancias y mezclas en relación con la sensibilización cutánea*

3.4.5.3.7.1 Puede darse el caso de que se disponga de resultados de ensayos o de métodos distintos de los ensayos y que estos difieran entre sí con respecto a la clasificación. En estas situaciones, el enfoque por etapas para la clasificación relativa a la sensibilización cutánea exige una evaluación del peso de las pruebas de conformidad con los principios descritos en las secciones 1.3.2.4.2 y 1.3.2.4.9 sobre la calidad de los datos de ensayo y la evaluación del peso de las pruebas, respectivamente. Además, a continuación figuran algunas orientaciones sobre la evaluación del peso de las pruebas específicas para la sensibilización cutánea, que pueden aplicarse cuando los principios generales no permitan llegar a una conclusión sobre la clasificación. Cabe señalar que los resultados obtenidos en humanos y en animales para una determinada sustancia a bajas concentraciones pueden proporcionar información útil para clasificar una mezcla que contenga esa sustancia a concentraciones similares o inferiores.

#### 3.4.5.3.7.2 *Compatibilidad mutua de los resultados de los estudios*

3.4.5.3.7.2.1 Cuando los resultados discrepen entre sí (por ejemplo, conclusión de no clasificación frente a clasificación en la categoría 1, subcategorías 1A o 1B; clasificación en la subcategoría 1A frente a clasificación en la subcategoría 1B), será necesario llevar a cabo una evaluación del peso de las pruebas. Aun así, también pueden darse situaciones menos evidentes, como que determinados estudios sugieran la no clasificación

o la clasificación en la subcategoría 1B pero no pueda excluirse que otro régimen de dosificación hubiera dado lugar a una clasificación más estricta. Por ejemplo, un resultado negativo en un ensayo HMT a una dosis por superficie cutánea de 100 µg/cm<sup>2</sup> no permite excluir la posibilidad de que se hubiera obtenido un resultado positivo, por ejemplo, a una dosis de 300 µg/cm<sup>2</sup> (subcategoría 1A) o de 700 µg/cm<sup>2</sup> (subcategoría 1B). Esta consideración se aplica igualmente a los resultados de ensayos LLNA obtenidos en ensayos que no se hayan realizado utilizando la concentración de ensayo más elevada posible (véase la Directriz 429 de la OCDE para más información).

3.4.5.3.7.2.2 En los siguientes casos ambiguos, los resultados obtenidos para las sustancias y mezclas no estarían en desacuerdo con otro resultado que indicara una clasificación más estricta:

- a) Un resultado de no clasificación obtenido a una concentración de ensayo inferior no excluye la posibilidad de un resultado de clasificación en la subcategoría 1B a una concentración más elevada. Por consiguiente, un resultado de no clasificación obtenido a una concentración baja es compatible con otros resultados de no clasificación, o de clasificación en la categoría 1 y la subcategoría 1B, obtenidos a concentraciones de ensayo más elevadas;
- b) Un resultado de no clasificación a una concentración de ensayo muy baja no excluye ni siquiera un posible resultado de clasificación en la subcategoría 1A a una concentración más elevada. Por lo tanto, un resultado de no clasificación obtenido a una concentración de ensayo muy baja es compatible con todos los posibles resultados de clasificación (es decir, no clasificación, categoría 1, subcategoría 1A o 1B) obtenidos a concentraciones de ensayo más elevadas;
- c) Un resultado de clasificación en la subcategoría 1B a una concentración de ensayo superior no excluye un resultado de clasificación en la subcategoría 1A a una concentración más baja. Por lo tanto, un resultado de clasificación en la subcategoría 1B a una concentración de ensayo elevada es compatible con otros resultados de clasificación en la subcategoría 1B, o incluso en la subcategoría 1A, obtenidos a concentraciones más bajas.

3.4.5.3.7.2.3 Si al menos un resultado inequívoco permite la clasificación de una sustancia o mezcla en una subcategoría y ninguno de los demás resultados es incompatible con dicha clasificación (véase más arriba), la sustancia o mezcla puede clasificarse en esa subcategoría. Por ejemplo, si todos los resultados indican la clasificación en la misma subcategoría (es decir, la subcategoría 1A o la subcategoría 1B), o al menos un estudio permite la subcategorización (es decir, la clasificación en la subcategoría 1A o la subcategoría 1B) y todos los demás indican la clasificación en la categoría 1 sin dar lugar a la subcategorización, la sustancia o mezcla puede clasificarse en la subcategoría correspondiente.

3.4.5.3.7.3 Consideraciones relativas al peso de las pruebas para asignar más peso a los resultados de un estudio que a los de otro.

3.4.5.3.7.3.1 Algunos encargados de la clasificación o autoridades competentes pueden adoptar diversos enfoques para evaluar los resultados de los estudios, dado el grado considerable de opinión de los expertos (véase 1.3.2.4.8) que exige una evaluación del peso de las pruebas. Dichas autoridades competentes pueden especificar en sus orientaciones qué enfoque prefieren. Por ejemplo, pueden optar por:

- a) Aplicar un enfoque de precaución que dé más peso a los estudios que dan lugar a la clasificación más estricta;

- b) Dar más peso a los datos obtenidos en seres humanos que a los obtenidos en animales o los procedentes de métodos distintos de los ensayos;
- c) Dar más peso a unos datos obtenidos en animales (por ejemplo, los procedentes de ensayos LLNA) que a otros (por ejemplo, los procedentes del ensayo de Buehler).

3.4.5.3.7.3.2 A menudo, en la evaluación del peso de las pruebas hay que tener en cuenta varios resultados (del mismo o de distinto tipo). No existen reglas generalmente reconocidas para resolver esta situación, pero entre las posibles soluciones para integrar varios resultados del mismo tipo se pueden mencionar:

- a) Un enfoque de precaución por el que se adopte como resultado global en cuanto a la clasificación el resultado más estricto de entre todos los estudios de calidad suficiente;
- b) Calcular el promedio de los descriptores de dosis obtenidos (por ejemplo, los valores CE3 en ensayos LLNA) o los resultados de la clasificación (no clasificación, clasificación en las categorías 1, 1A, 1B). En el anexo 3 (datos de LLNA) y el anexo 4 (datos de HMT/HRIPT) del documento núm. 336 de la serie sobre ensayos y evaluaciones de la OCDE (documento de apoyo a la Directriz 497 de la OCDE) se puede encontrar un análisis detallado de dichos enfoques.”.

Tabla 3.4.7: Criterios para los enfoques definidos

Categoría	Directriz 497 de la OCDE sobre los enfoques definidos para la sensibilización cutánea Enfoque definido “2 de 3” (2o3)	Directriz 497 de la OCDE sobre los enfoques definidos para la sensibilización cutánea Enfoque definido de estrategia de ensayo integrada ITSv1 y Enfoque definido de estrategia de ensayo integrada ITSv2
	<p><b>2o3:</b> Enfoque definido de determinación del peligro de sensibilización cutánea sobre la base de ensayos <i>in chemico</i> (evento clave 1 – ensayo de reactividad peptídica directa (KE1-DPRA)) e <i>in vitro</i> (evento clave 2 – apéndice IA de la Directriz 442D de la OCDE, evento clave 3 – ensayo de activación de la línea celular humana (KE3-h-CLAT)).</p> <p>Se realizan ensayos para dos eventos clave y, si arrojan resultados concordantes, el producto químico se clasifica como sensibilizante o no sensibilizante. Si los dos primeros ensayos dan resultados discordantes, se lleva a cabo el ensayo para el evento clave restante. El resultado global se basa en los dos resultados concordantes teniendo en cuenta la confianza en las predicciones obtenidas, tal como se describe en la directriz.</p>	<p><b>ITSv1:</b> Enfoque definido basado en datos <i>in chemico</i> (KE1-DPRA) e <i>in vitro</i> (KE3-h-CLAT), y en predicciones <i>in silico</i> (Derek Nexus).</p> <p><b>ITSv2:</b> Enfoque definido basado en datos <i>in chemico</i> (KE1-DPRA) e <i>in vitro</i> (KE3-h-CLAT), y en predicciones <i>in silico</i> (OECD QSAR Toolbox).</p> <p>Los resultados cuantitativos de los ensayos h-CLAT y DPRA se traducen en una puntuación comprendida entre 0 y 3. En la predicción <i>in silico</i> (Derek u OECD QSAR ToolBox), un resultado positivo da lugar a una puntuación de 1 y un resultado negativo da lugar a una puntuación de 0. Una vez determinadas, estas puntuaciones se suman para obtener la puntuación total de la batería, que está comprendida entre 0 y 7 y se utiliza para predecir la capacidad de sensibilización (determinación del peligro; categoría 1 del SGA o no clasificación) y la potencia sensibilizante (subcategorías 1A o 1B del SGA, o no clasificación).</p>
<b>1</b>	2 predicciones positivas de 3, o 3 de 3	Puntuación total de la batería $\geq 2$
<b>1A</b>	No se aplica	Puntuación total de la batería: 6 o 7
<b>1B</b>	No se aplica	Puntuación total de la batería: 2 a 5
<b>No se clasifica</b>	2 predicciones negativas de 3, o 3 de 3	Puntuación total de la batería $< 2$

**Tabla 3.4.8: Criterios para los métodos *in chemico* *in vitro***

Categoría	Directriz 442C de la OCDE Directriz basada en los eventos clave para los ensayos de sensibilización cutánea <i>in chemico</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo al establecimiento de una unión covalente con las proteínas			Directriz 442D de la OCDE Directriz basada en los eventos clave para los ensayos de sensibilización cutánea <i>in vitro</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo a la activación de los queratinocitos, en la que se describen métodos de ensayo que miden la activación del elemento de respuesta antioxidante mediada por el factor nuclear eritroide 2 (ARE-Nrf2) mediante la luciferasa		Directriz 442E de la OCDE Ensayos de sensibilización cutánea <i>in vitro</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo a la activación de las células dendríticas			
	Método descrito en el apéndice I	Método descrito en el apéndice II	Método descrito en el apéndice III	Método descrito en el apéndice 1A <sup>a</sup>	Método descrito en el apéndice 1B	Método descrito en el anexo I	Método descrito en el anexo II	Método descrito en el anexo III	Método descrito en el anexo IV
	Ensayo de reactividad peptídica directa (DPRA) <sup>a</sup>	Ensayo de reactividad de derivados de aminoácidos (ADRA) <sup>a</sup>	Ensayo cinético de reactividad peptídica directa (kDPRA) <sup>b</sup>		Lusens <sup>a</sup>	Ensayo de activación de la línea celular humana (h-CLAT) <sup>a</sup>	Ensayo de activación de la línea celular U937 <sup>a</sup>	Ensayo de interleucina 8 luciferasa (IL-8 Luc) <sup>a</sup>	Detección genómica rápida de alérgenos para la evaluación de sensibilizantes cutáneos <sup>a</sup>
	<p>Métodos: métodos <i>in chemico</i> que miden el proceso de haptización cuantificando la reactividad de los productos químicos sometidos a ensayo frente a modelos de péptidos sintéticos que contienen lisina o cisteína (DPRA y kDPRA), o frente a modelos de derivados de aminoácidos sintéticos que contienen N-(2-(1-naftil)acetil)-L-cisteína (NAC) o <math>\alpha</math>-N-(2-(1-naftil)acetil)-L-lisina (NAL) (ADRA). Los criterios se basan en la media del porcentaje de reducción de los péptidos de cisteína y lisina (DPRA), las tasas cinéticas de reducción de la cisteína (kDPRA) y el valor medio del porcentaje de reducción de la NAC y la NAL (ADRA). En los ensayos DPRA y ADRA, si el péptido de lisina o la NAL sin reaccionar no pueden medirse con fiabilidad, pueden aplicarse modelos de predicción basados únicamente en el valor de reducción porcentual de la cisteína o la NAC.</p>			<p>Métodos: métodos celulares que se centran en el proceso de activación de los queratinocitos, en los que, con ayuda de la luciferasa, se evalúa la activación de genes dependientes del elemento de respuesta antioxidante (ARE) mediada por Nrf2 tras exponer las células al producto químico sometido a ensayo. La viabilidad celular se mide cuantitativamente en paralelo por conversión enzimática del colorante bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Los criterios se basan en la inducción del gen de la luciferasa por encima de un determinado umbral, cuantificado a concentraciones subtóxicas. Los criterios deberían cumplirse en 2 repeticiones de 2, o en 2 de 3.</p>		<p>Métodos: métodos celulares centrados en el proceso de activación de los monocitos o las células dendríticas, en los que se cuantifica el cambio en la expresión de uno o varios marcadores de la superficie celular, como el cúmulo de diferenciación 54 (CD54) o el cúmulo de diferenciación 86 (CD86), o el cambio en la expresión de IL-8, o los patrones de transcripción de una firma genómica de biomarcador específico del punto final, tras exponer las células al producto químico que se somete a ensayo. Los criterios deben cumplirse en 2 repeticiones de 2, o en al menos 2 de 3, en el caso de los métodos de ensayo descritos en los anexos I, II y III, o en 3 repeticiones biológicas válidas, en el caso del método de ensayo descrito en el anexo IV.</p>			

Tabla 3.4.8: Criterios para los métodos *in chemico/in vitro* (continuación)

Categoría	Directriz 442C de la OCDE Directriz basada en los eventos clave para los ensayos de sensibilización cutánea <i>in chemico</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo al establecimiento de una unión covalente con las proteínas			Directriz 442D de la OCDE Directriz basada en los eventos clave para los ensayos de sensibilización cutánea <i>in vitro</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo a la activación de los queratinocitos en la que se describen métodos de ensayo que miden la activación del elemento de respuesta antioxidante mediada por el factor nuclear eritroide 2 (ARE-Nrf2) mediante la luciferasa		Directriz 442E de la OCDE Ensayos de sensibilización cutánea <i>in vitro</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo a la activación de las células dendríticas			
	Método descrito en el apéndice I	Método descrito en el apéndice II	Método descrito en el apéndice III	Método descrito en el apéndice 1A <sup>a</sup>	Método descrito en el apéndice 1B	Método descrito en el anexo I	Método descrito en el anexo II	Método descrito en el anexo III	Método descrito en el anexo IV
	Ensayo de reactividad peptídica directa (DPRA) <sup>a</sup>	Ensayo de reactividad de derivados de aminoácidos (ADRA) <sup>a</sup>	Ensayo cinético de reactividad peptídica directa (kDPRA) <sup>b</sup>		Lusens <sup>a</sup>	Ensayo de activación de la línea celular humana (h-CLAT) <sup>a</sup>	Ensayo de activación de la línea celular U937 <sup>a</sup>	Ensayo de interleucina 8 luciferasa (IL-8 Luc) <sup>a</sup>	Detección genómica rápida de alérgenos para la evaluación de sensibilizantes cutáneos <sup>a</sup>
1	Reducción media de cisteína/lisina > 6,38 % O bien Reducción media de cisteína > 13,89 %	Reducción media de NAC y NAL ≥ 4,9 % O bien Reducción de NAC ≥ 5,6 %	No se aplica	Todas las 4 condiciones siguientes se cumplen en 2 repeticiones de 2 o en las mismas 2 repeticiones de 3: 1. $I_{max} \geq 1,5$ veces y con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al disolvente de control. 2. Viabilidad celular > 70 % a la concentración más baja con una inducción de la actividad de la luciferasa $\geq 1,5$ veces. 3. Valor $EC_{1,5} < 1.000 \mu M$ ( $< 200 \mu g/ml$ para los productos químicos sometidos a ensayo sin peso molecular definido). 4. Aumento global aparente y dependiente de la dosis de la inducción de luciferasa.	Todas las condiciones siguientes se cumplen en 2 repeticiones de 2 o en las mismas 2 repeticiones de 3: 1. Se observa una inducción de la luciferasa $\geq 1,5$ veces con respecto al disolvente de control en al menos 2 concentraciones de ensayo no citotóxicas consecutivas (es decir, viabilidad celular $\geq 70$ %). 2. Al menos tres concentraciones de ensayo son no citotóxicas (viabilidad celular $\geq 70$ %).	Al menos una de las siguientes condiciones se cumple en 2 series independientes de 2, o en al menos 2 de 3: Intensidad de fluorescencia relativa del CD86 $\geq 150$ % en todas las concentraciones de ensayo (con una viabilidad celular $\geq 50$ %). O bien Intensidad de fluorescencia relativa del CD54 $\geq 200$ % en todas las concentraciones de ensayo (con una viabilidad celular $\geq 50$ %).	La siguiente condición se cumple en 2 series independientes de 2, o en al menos 2 de 3: Índice de estimulación del CD86 $\geq 150$ % o se observan interferencias.	Inducción de la actividad normalizada de la luciferasa que refleja la actividad del promotor de la interleucina 8 (Ind-IL8LA) $\geq 1,4$ y límite inferior del intervalo de confianza al 95 % de Ind-IL8LA $\geq 1,0$ en al menos 2 series independientes de un máximo de 4.	Valor de decisión medio $\geq 0$
1A	No se aplica		log $k_{max} \geq -2,0$	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica
1B	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica	No se aplica

Tabla 3.4.8: Criterios para los métodos *in chemico/in vitro* (continuación)

Categoría	Directriz 442C de la OCDE Directriz basada en los eventos clave para los ensayos de sensibilización cutánea <i>in chemico</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo al establecimiento de una unión covalente con las proteínas			Directriz 442D de la OCDE Directriz basada en los eventos clave para los ensayos de sensibilización cutánea <i>in vitro</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo a la activación de los queratinocitos en la que se describen métodos de ensayo que miden la activación del elemento de respuesta antioxidante mediada por el factor nuclear eritroide 2 (ARE-Nrf2) mediante la luciferasa		Directriz 442E de la OCDE Ensayos de sensibilización cutánea <i>in vitro</i> que se centran en el evento clave de la ruta de resultados adversos relativo a la activación de las células dendríticas			
	Método descrito en el apéndice I  Ensayo de reactividad peptídica directa (DPRA) <sup>a</sup>	Método descrito en el apéndice II  Ensayo de reactividad de derivados de aminoácidos (ADRA) <sup>a</sup>	Método descrito en el apéndice III  Ensayo cinético de reactividad peptídica directa (kDPRA) <sup>b</sup>	Método descrito en el apéndice 1A <sup>a</sup>	Método descrito en el apéndice 1B  Lusens <sup>a</sup>	Método descrito en el anexo I  Ensayo de activación de la línea celular humana (h-CLAT) <sup>a</sup>	Método descrito en el anexo II  Ensayo de activación de la línea celular U937 <sup>a</sup>	Método descrito en el anexo III  Ensayo de interleucina 8 luciferasa (IL-8 Luc) <sup>a</sup>	Método descrito en el anexo IV  Detección genómica rápida de alérgenos para la evaluación de sensibilizantes cutáneos <sup>a</sup>
No se clasifica	Reducción media de cisteína/lisina ≤ 6,38 % O bien Reducción media de cisteína ≤ 13,89 %	Reducción media de NAC y NAL < 4,9 % O bien Reducción de NAC < 5,6 %	No se aplica	No se cumple al menos una de las condiciones de la categoría 1	No se cumple al menos una de las condiciones de la categoría 1	No se cumple ninguna de las condiciones de la categoría 1	Índice de estimulación del CD86 < 150 % para todas las concentraciones no citotóxicas (viabilidad celular ≥ 70 %) y no se observan interferencias	Ind-IL8LA < 1,4 y/o límite inferior del intervalo de confianza al 95 % de Ind-IL8LA < 1,0 en al menos 3 series independientes de un máximo de 4	Valor de decisión medio < 0

<sup>a</sup> Los datos no pueden utilizarse por sí solos para concluir la clasificación en la categoría 1 o la no clasificación en la etapa 1, pero podrían emplearse para concluir la clasificación en la categoría 1 en la etapa 2, en función de la decisión de la autoridad competente para su marco regulatorio.

<sup>b</sup> Una autoridad competente puede decidir que los datos pueden utilizarse por sí solos para concluir la clasificación en la subcategoría 1A.”.

Al final del capítulo 3.4, añádanse las siguientes referencias:

“

*\* Referencias:*

Corsini, E., Clewell, R., Cotgreave, I., Eskes, C., Kopp-Schneider, A., Westmoreland, C., Alves, P. M., Navas, J. M. y Piersma, A., ESAC Opinion on the Scientific Validity of the GARDskin and GARDpotency Test Methods, Asturiol Bofill, D., Casati, S. y Viegas Barroso, J. F. editor(s), Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-40345-6, Doi:10.2760/626728, JRC125963.

Cottrez, F., Boitel, E., Auriault, C., Aeby, P., Groux, H. Genes specifically modulated in sensitized skins allow the detection of sensitizers in a reconstructed human skin model. Development of the SENS-IS assay. *Toxicol In vitro*. 2015 Jun;29(4):787-802. Doi: 10.1016/j.tiv.2015.02.012.

Cottrez, F., Boitel, E., Ourlin, J. C., Peiffer, J. L., Fabre, I., Henaoui, I. S., Mari, B., Vallauri, A., Paquet, A., Barbry, P., Auriault, C., Aeby, P., Groux, H. SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: Reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol In vitro* 2016 Apr;32:248-60. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.01.007.

ECHA Guidance on the Application of the CLP Criteria Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures Version 5.0 July 2017.

Gradin, R., Johansson, A., Forreryd, A., Aaltonen, E., Jerre, A., Larne, O., Mattson, U., Johansson, H. (2020) The GARDpotency assay for potency-associated subclassification of chemical skin sensitizers – Rationale, method development, and ring trial results of predictive performance and reproducibility. *Toxicol. Sci.* 176(2):423-432. Doi: 10.1093/toxsci/kfaa068.

Johansson, H., Lindstedt, M., Albrekt, A. S., Borrebaeck, C. A. (2011). A genomic biomarker signature can predict skin sensitizers using a cell-based in vitro alternative to animal tests. *BMC Genomics* 12:399. Doi: 10.1186/1471-2164-12-399.

Johansson, H., Rydnert, F., Kühnl, J., Schepky, A., Borrebaeck, C., Lindstedt, M. (2014). Genomic allergen rapid detection in-house validation – A proof of concept. *Toxicol. Sci.* 139(2):362- 370. Doi: 10.1093/toxsci/kfu046.

Johansson, H., Gradin, R., Forreryd, A., Agemark, M., Zeller, K., Johansson, A., Larne, O., van Vliet, E., Borrebaeck, C., Lindstedt, M. (2017). Evaluation of the GARD assay in a blind Cosmetics Europe study. *ALTEX* 34(4):515-523. Doi: 10.14573/altex.1701121.

Jowsey, I. R., Clapp, C. J., Safford, B., Gibbons, B. T., Basketter, D. A. (2008). The impact of vehicle on the relative potency of skin-sensitizing chemicals in the local lymph node assay. *Cutan Ocul Toxicol*: 27 (2); 67-75. Doi: 10.1080/15569520801904655.

Kligman, A. M. (1966): The identification of contact allergens by human assay: II. Factors influencing the induction and measurement of allergic contact dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 47 (5), 375-392. Doi: 10.1038/jid.1966.159.

Kobayashi, T., Maeda, Y., Kondo, H., Takeyoshi, M. (2020). Applicability of the proposed GHS subcategorization criterion for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B) to the CBA/J strain mouse. *Journal of Applied Toxicology*. 40(10):1435-1439.

Maeda, Y., Takeyoshi, M. (2019). Proposal of GHS sub-categorization criteria for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 107:104409.

OECD (2014). The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins, OECD Series on Testing and Assessment, No. 168, OECD Publishing, Paris. Doi.org/10.1787/9789264221444-en.

OECD (2017), Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation, OECD Series on Testing and Assessment, No. 256, OECD Publishing, Paris. Doi.org/10.1787/9789264279285-en.

Ryan, C. A. y otros (2007): Extrapolating local lymph node assay EC3 values to estimate relative sensitizing potency. *Cutan Ocul Toxicol* 26(2), 135-45.

Saito, K., Takenouchi, O., Nukada, Y., Miyazawa, M., Sakaguchi, H. An in vitro skin sensitization assay termed EpiSensA for broad sets of chemicals including lipophilic chemicals and pre/pro-haptens. *Toxicol In vitro*. 2017 Apr;40:11-25. Doi: 10.1016/j.tiv.2016.12.005.

Wright, Z. M., Basketter, P.A., Blaikie, L., Cooper, K. J., Warbrick, E. V., Dearman, R. J., Kimber, I. Vehicle effects on skin sensitizing potency of four chemicals: assessment using the local lymph node assay. *Int J Cosmet Sci*. 2001 Apr;23(2):75-83. Doi: 10.1046/j.1467-2494.2001.00066.x.

Zeller, K. S., Forreryd, A., Lindberg, T., Gradin, R., Chawade, A., Lindstedt, M. (2017). The GARD platform for potency assessment of skin sensitizing chemicals. *ALTEX* 34(4):539-559. Doi: 10.14573/altex.1701101.”.

## Capítulo 3.5

- 3.5.3.2.4 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.5.4 Modifíquese la última oración del párrafo para que diga: “La tabla 3.5.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.
- 3.5.5.1.1 En los cuadros de texto segundo y tercero del procedimiento de decisión 3.5.1, sustitúyase “para sopesar toda la información disponible” por “en el marco de una evaluación del peso de los datos”.

## Capítulo 3.6

- 3.6.3.2.4 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.6.4 Modifíquese la última oración del párrafo para que diga:  
“La tabla 3.6.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.
- 3.6.5.1 En los cuadros de texto segundo y tercero del procedimiento de decisión 3.6.1, sustitúyase “que sopesen toda la información disponible (datos convincentes y de peso)” por “en el marco de una evaluación del peso y la fuerza convincente de los datos”.
- 3.6.5.3.2 En la tercera oración, sustitúyase “El análisis del peso” por “La evaluación del peso”.
- 3.6.5.3.2.1 En la última oración, sustitúyase “cuando se aprecian las consideraciones sobre el peso” por “en la evaluación del peso”.

### Capítulo 3.7

- 3.7.2.2.1 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.7.2.3.1 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.7.2.4.1 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.7.3.2.4 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.7.4 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 3.7.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”
- 3.7.5.1.1 En los cuadros de texto segundo y tercero del procedimiento de decisión 3.7.1, sustitúyase “que sopesen toda la información disponible” por “en el marco de una evaluación del peso de los datos”.

### Capítulo 3.8

- Tabla 3.8.1 En la primera oración de la nota *a*, sustitúyase “a la hora de sopesar los datos” por “en el marco de una evaluación del peso de los datos”.  
La modificación de la nota *b* no se aplica al texto en español.
- 3.8.2.1.10.1 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.8.2.2.1 d) La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.8.3.2 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.8.3.3.6 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.8.3.3.7 Al inicio de la primera oración, sustitúyase “mezcla en forma de aerosol” por “mezcla aerosolizada”.
- 3.8.4.1 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 3.8.3 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”
- 3.8.5.1 En los cuadros de texto cuarto, quinto y sexto del procedimiento de decisión 3.8.1, sustitúyase “que sopesen todos los datos disponibles” por “en el marco de una evaluación del peso de los datos”.

### Capítulo 3.9

- 3.9.2.9.8 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.9.2.10.1 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.9.3.2 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.9.3.3.6 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.9.3.3.7 Al inicio del párrafo, sustitúyase “mezcla en forma de aerosol” por “mezcla aerosolizada”.
- 3.9.4 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 3.9.4 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”
- 3.9.5.1 En el cuarto cuadro de texto del procedimiento de decisión 3.9.1, sustitúyase “que sopesen todos los datos disponibles” por “en el marco de una evaluación

del peso de los datos”, y en el quinto, sustitúyase “tras haber evaluado y sopesado los datos disponibles” por “tras realizar una evaluación del peso de los datos”.

### Capítulo 3.10

- 3.10.3.2.6 La modificación no se aplica al texto en español.
- 3.10.4.1 Modifíquese la última oración del párrafo para que diga: “La tabla 3.10.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### Capítulo 4.1

- 4.1.2.5 En la cuarta oración, sustitúyase “en que se recurra a ponderar la evidencia disponible” por “en que se realice una evaluación del peso de los datos”.
- 4.1.3.4.6 En la última oración, sustitúyase “podrá asignarse a la misma” por “podrá clasificarse en la misma”.
- 4.1.4 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 4.1.6 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

### Capítulo 4.2

- 4.2.3 Al final del párrafo, añádase la siguiente oración: “La tabla 4.2.2 presenta los elementos específicos que deben figurar en las etiquetas de las sustancias y mezclas clasificadas en esta clase de peligro con arreglo a los criterios indicados en el presente capítulo.”.

## Anexo 3

### Sección 1

- A3.1.2.3 Modifíquese la última oración para que diga:  
 “Por ejemplo, H300 + H310 + H330 indica que el texto que deberá aparecer en la etiqueta es **“Mortal en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación”**.”.
- A3.1.2.4 Modifíquese la última oración para que diga:  
 “Además, cuando esté permitida una indicación de peligro combinada para dos o más indicaciones de peligro individuales (véase A3.1.2.5), la autoridad competente podrá especificar si la etiqueta debe contener la indicación combinada o las correspondientes indicaciones individuales, o dejar esta decisión a discreción del fabricante/proveedor.”.
- A3.1.2.5 (nuevo) Después de la actual tabla A3.1.1, insértese un nuevo párrafo que diga:  
 “A3.1.2.5 Además de las combinaciones que figuran en la tabla A3.1.2, también se permite combinar más de una indicación de peligro para la salud de gravedad equivalente si, por ejemplo, no hay espacio suficiente en la etiqueta. Cuando se combinen indicaciones de peligro, todos los peligros deberán quedar claramente indicados y solo podrá prescindirse del texto repetido. Las indicaciones pueden combinarse mediante la conjunción “y”, utilizando signos de puntuación adicionales y cambiando la caja de la letra inicial de la primera palabra de la indicación. Por ejemplo, las indicaciones H317 “Puede provocar alergia cutánea” + H340 “Puede provocar defectos genéticos” + H350 “Puede

provocar cáncer” pueden combinarse porque todas ellas corresponden a peligros para la salud de categoría 1 (es decir, son indicaciones de peligro para la salud de gravedad equivalente) y tienen elementos repetidos (todas ellas empiezan por “Puede provocar”). Pueden por lo tanto combinarse como sigue: “Puede provocar alergia cutánea, defectos genéticos y cáncer”. La autoridad competente puede limitar los tipos de combinaciones permitidas con el fin de asegurar que la indicación combinada sea comprensible (por ejemplo, puede fijar un máximo de indicaciones de peligro que pueden combinarse).”.

### Tabla A3.1.2

Después de la tabla A3.1.2, insértese la siguiente nota “a”:

*“<sup>a</sup> Las autoridades competentes podrán seleccionar la indicación o indicaciones de peligro aplicables en función de las categorías de peligro correspondientes a lesiones oculares graves/irritación ocular que apliquen en su jurisdicción (2/2A o 2A/2B).”.*

### H317, columna (3)

La modificación no se aplica al texto en español.

### H334, columna (3)

La modificación no se aplica al texto en español.

### H315 + H319 (nuevo)

Insértese la siguiente nueva fila después de “H303 + H313 + H333”:

H315 + H319	<b>Provoca irritación cutánea e irritación ocular grave<sup>a</sup></b>	Corrosión/irritación cutánea (capítulo 3.2) y lesiones oculares graves/irritación ocular (capítulo 3.3)	2 (cutánea) + 2/2A (ocular)
-------------------	---	---	-----------------------------

### H315 + H320

En la columna (2), añádase una llamada a la nota “<sup>a</sup>” al final de la indicación de peligro, que pasa a ser: “Provoca irritación cutánea y ocular<sup>a</sup>”.

En la columna (4), sustitúyase “2 (cutánea)/2B (ocular)” por “2 (cutánea) + 2B (ocular)”.

## Sección 2

A3.2.2.4 Añádase un nuevo párrafo que diga:

“A3.2.2.4 Los corchetes [...] en el código de un consejo de prudencia indican que este no es adecuado en todos los casos y debe ser utilizado solo en ciertas circunstancias. En ese caso, las condiciones de uso, que indican cuándo debería utilizarse, figuran en la columna (5) de las tablas.”.

A3.2.4.4 Modifíquese para que diga:

“A3.2.4.4 Los corchetes [...] en el texto de un consejo de prudencia indican que el texto que encierran no es adecuado en todos los casos y debe ser utilizado solo en ciertas circunstancias. En ese caso, las condiciones de uso, que indican cuándo debería utilizarse, figuran en la columna (5) de las tablas. Por ejemplo, para el código P264 se indica: “**Lavarse cuidadosamente las manos [y...] después de la manipulación**”. Este consejo va acompañado de la condición de uso siguiente: “– *texto entre corchetes para indicar otras partes del cuerpo que deben lavarse después de la manipulación, según lo especificado por el fabricante/proveedor o la autoridad competente.*”. La aplicación de esta condición de uso debe interpretarse de la manera siguiente: Si se facilita información adicional acerca de qué otra parte o partes del cuerpo deben lavarse después de la manipulación, deberá usarse el texto entre corchetes seguido del nombre de esas partes. En cambio, si no es necesario

especificar ninguna otra parte del cuerpo, no se utilizará el texto entre corchetes y el consejo será entonces: **“Lavarse cuidadosamente las manos después de la manipulación”**.”.

A3.2.5.2.2 Después de la primera oración, insértese el siguiente texto:

“Los consejos de prudencia pueden combinarse mediante la conjunción “y”, utilizando signos de puntuación adicionales y cambiando la caja de la letra inicial de la primera palabra de la indicación. Por ejemplo, para el código P302 + P335 + P334 se indica: **“EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Cepillar las partículas sueltas depositadas en la piel y sumergir en agua fría [o envolver en vendas húmedas]”**.”.

### Tabla A3.2.2

#### P233

Después de la fila aplicable a “Toxicidad aguda por inhalación (capítulo 3.1)”, insértese la siguiente nueva fila:

		Sensibilización respiratoria (capítulo 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

*(Nota de la secretaría: La condición de uso que figura actualmente en la columna (5) sigue siendo aplicable y se mantiene sin cambios para “toxicidad aguda por inhalación”, pero no se aplica a la nueva fila relativa a la sensibilización respiratoria).*

Para las clases de peligro “Toxicidad específica de órganos diana (exposición única); irritación de las vías respiratorias” y “Toxicidad específica de órganos diana (exposición única); efecto narcótico”, añádase en la columna (5) la siguiente condición de uso:

*“- si el producto químico es volátil y puede dar lugar a la formación de una atmósfera peligrosa.”*

#### P260

Insértese la siguiente nueva fila después de la aplicable a “Toxicidad aguda por inhalación (capítulo 3.1)”:

		Sensibilización respiratoria (capítulo 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

En la columna (5), aplíquese la siguiente condición de uso a las clases de peligro “Toxicidad aguda por inhalación”, “Sensibilización respiratoria”, “Toxicidad específica de órganos diana (exposición única)” y “Toxicidad específica de órganos diana (exposiciones repetidas o prolongadas)”:

*“El fabricante/proveedor o la autoridad competente especificarán el estado o estados físicos aplicables.”*

#### P261

Suprímase la entrada correspondiente a la sensibilización respiratoria, categorías 1, 1A, 1B.

#### P262, columna (4)

Después de “1, 2”, insértese “, 3”.

#### P264 y P270, columna (4)

Para la clase de peligro “Toxicidad aguda por vía cutánea”, después de “1, 2”, insértese “, 3”.

#### P271

En la columna (2), modifíquese el consejo de prudencia para que diga: **“Utilizar solo al aire libre o con una ventilación suficiente.”**

Insértese la siguiente nueva fila después de la correspondiente a “Toxicidad aguda por inhalación (capítulo 3.1)”:

		Sensibilización respiratoria (capítulo 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

En la columna (5), insértese la siguiente condición de uso, aplicable a todas las clases de peligro (incluida la sensibilización respiratoria):

“El fabricante/proveedor especificará en la ficha de datos de seguridad y en todas las instrucciones de seguridad complementarias que se faciliten a los consumidores el tipo de ventilación que sería suficiente para un uso seguro.”.

#### P280

Insértese la siguiente nueva fila después de la correspondiente a “Irritación ocular (capítulo 3.3)”:

		Sensibilización respiratoria (capítulo 3.4)	1, 1A, 1B	– <i>especificar guantes/ropa de protección.</i> El fabricante/proveedor o la autoridad competente podrá especificar el tipo de equipo cuando corresponda.
--	--	---	-----------	---

#### P284

En la columna (2), suprimanse los corchetes en el consejo de prudencia.

En la columna (5), modifíquese la condición de uso para que diga:

“El fabricante/proveedor especificará en la ficha de datos de seguridad el tipo de ventilación que sería suficiente para un uso seguro y acompañará el producto químico en el punto de uso con información adicional en que se indique el tipo de equipo respiratorio que podría también ser necesario.”.

#### Tabla A3.2.3

##### P302 + P335 + P334, columna (2)

Modifíquese el texto para que diga: **“EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Cepillar las partículas sueltas depositadas en la piel y sumergir en agua fría [o envolver en vendas húmedas].”**.

#### Tabla A3.2.4

##### P403

Insértese la siguiente nueva fila después de la correspondiente a “Toxicidad aguda por inhalación (capítulo 3.1)”:

		Sensibilización respiratoria (capítulo 3.4)	1, 1A, 1B	
--	--	---	-----------	--

En la columna (5), aplíquese la siguiente condición de uso a las clases de peligro “Toxicidad aguda por inhalación”; “Toxicidad específica de órganos diana (exposición única); irritación de las vías respiratorias” y “Toxicidad específica de órganos diana (exposición única); efecto narcótico”:

“ – *si el producto químico es volátil y puede dar lugar a la formación de una atmósfera peligrosa.*”.

### Sección 3

#### Tablas relativas a los gases inflamables (capítulo 2.2)

Suprímase la nota relativa a los gases pirofóricos y los gases químicamente inestables que figura debajo de las tablas.

#### Tabla relativa a los sólidos pirofóricos (capítulo 2.10), categoría de peligro 1, columna “Intervención”, consejo de prudencia P302 + P335 + P334

Modifíquese para que diga:

“P302 + P335 + P334

**EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Cepillar las partículas sueltas depositadas en la piel y sumergir en agua fría o envolver en vendas húmedas.”.**

#### Tabla relativa a la toxicidad aguda por vía cutánea (capítulo 3.1), categoría 3, columna “Prevención”

Añádanse las siguientes entradas:

“P262

**Evitar todo contacto con los ojos, la piel o la ropa.**

P264

**Lavarse cuidadosamente las manos [y...] después de la manipulación.**

- texto entre corchetes para indicar otras partes del cuerpo que deben lavarse después de la manipulación, según lo especificado por el fabricante/proveedor o la autoridad competente.

P270

**No comer, beber o fumar mientras se manipula este producto.”.**

#### Tabla relativa a la toxicidad aguda por inhalación (capítulo 3.1), categorías 1 y 2, columna “Prevención”

Modifíquese para que diga:

“P260

**No respirar polvos/humos/gases/nieblas/vapores/aerosoles.**

El fabricante/proveedor o la autoridad competente especificarán el estado o estados físicos aplicables.

P271

**Utilizar solo al aire libre o con una ventilación suficiente.**

El fabricante/proveedor especificará en la ficha de datos de seguridad y en todas las instrucciones de seguridad complementarias que se faciliten a los consumidores el tipo de ventilación que sería suficiente para un uso seguro.

P284

**En caso de ventilación insuficiente, llevar equipo de protección respiratoria.**

El fabricante/proveedor especificará en la ficha de datos de seguridad el tipo de ventilación que sería suficiente para un uso seguro y acompañará el producto químico en el punto de uso con información adicional en que se indique el tipo de equipo respiratorio que podría también ser necesario.”.

#### Tablas relativas a la toxicidad aguda por inhalación (capítulo 3.1), categorías 3 y 4, columna “Prevención”, consejo de prudencia P271

Modifíquese para que diga:

“P271

**Utilizar solo al aire libre o con una ventilación suficiente.**

El fabricante/proveedor especificará en la ficha de datos de seguridad y en todas las instrucciones de seguridad complementarias que se faciliten a los consumidores el tipo de ventilación que sería suficiente para un uso seguro.”.

**Tabla relativa a la sensibilización respiratoria (capítulo 3.4), encabezamiento**

La modificación no se aplica al texto en español.

**Tabla relativa a la sensibilización respiratoria (capítulo 3.4), categorías 1, 1A, 1B**

Modifíquese la columna “Prevención” para que diga:

“P233

**Mantener el recipiente herméticamente cerrado.**

P260

**No respirar polvos/humos/gases/nieblas/vapores/aerosoles.**

El fabricante/proveedor o la autoridad competente especificarán el estado o estados físicos aplicables.

P271

**Utilizar solo al aire libre o con una ventilación suficiente.**

El fabricante/proveedor especificará en la ficha de datos de seguridad y en todas las instrucciones de seguridad complementarias que se faciliten a los consumidores el tipo de ventilación que sería suficiente para un uso seguro.

P280

**Usar guantes/ropa de protección.**

El fabricante/proveedor o la autoridad competente podrá especificar el tipo de equipo cuando corresponda.

P284

**En caso de ventilación insuficiente, llevar equipo de protección respiratoria.**

El fabricante/proveedor especificará en la ficha de datos de seguridad el tipo de ventilación que sería suficiente para un uso seguro y acompañará el producto químico en el punto de uso con información adicional en que se indique el tipo de equipo respiratorio que podría también ser necesario.”.

En la columna “Almacenamiento”, añádase el consejo de prudencia siguiente:

“P403

**Almacenar en un lugar bien ventilado.”.**

**Tabla relativa a la sensibilización cutánea (capítulo 3.4), encabezamiento**

La modificación no se aplica al texto en español.

**Tabla relativa a la toxicidad específica de órganos diana (exposición única) (capítulo 3.8), categorías 1 y 2, columna “Prevención”, consejo de prudencia P260**

Sustitúyase “especificarán las condiciones aplicables” por “especificarán el estado o estados físicos aplicables”.

**Tabla relativa a la toxicidad específica de órganos diana (exposición única) (capítulo 3.8), categoría 3, columna “Prevención”, consejo de prudencia P271**

Modifíquese para que diga:

“P271

**Utilizar solo al aire libre o con una ventilación suficiente.**

El fabricante/proveedor especificará en la ficha de datos de seguridad y en todas las instrucciones de seguridad complementarias que se faciliten a los consumidores el tipo de ventilación que sería suficiente para un uso seguro.”.

**Tabla relativa a la toxicidad específica de órganos diana (exposiciones repetidas) (capítulo 3.9), categorías 1 y 2, columna “Prevención”, consejo de prudencia P260**

Sustitúyase “especificarán las condiciones aplicables” por “especificarán el estado o estados físicos aplicables”.

## Anexo 9

A9.4.3.5.1 En la segunda oración, sustitúyase “recurriendo al “peso de la evidencia”” por “realizando una evaluación del peso de las pruebas”.

A9.4.3.6 En la cuarta oración, sustitúyase “aplicando un proceder que se base en el peso de la evidencia” por “realizando una evaluación del peso de las pruebas”.

A9.5.4.1 En la segunda oración, sustitúyase “mediante el “peso de la evidencia”” por “mediante una evaluación del peso de las pruebas”.

A9.7.1.1 Modifíquese la penúltima oración (“Este capítulo [...] o a la bioacumulación.”) para que diga: “Este capítulo no tiene en cuenta el anión asociado (por ejemplo, CN<sup>-</sup>) al compuesto metálico, que puede ser tóxico.”.

A9.7.1.1.1 (nuevo) Añádase un nuevo párrafo que diga:

“A9.7.1.1.1 Los compuestos organometálicos (por ejemplo, el metilmercurio o el tributilestaño) y las sales organometálicas también pueden ser motivo de preocupación, dado que pueden comportar peligros asociados a la persistencia o la bioacumulación en caso de que no se disocien o disuelvan rápidamente en agua. A menos que sean una fuente importante del ion metálico (por procesos de disociación o degradación), los restos orgánicos y los componentes inorgánicos deberían evaluarse por separado (OCDE 2015). Por consiguiente, quedan excluidos de las orientaciones que figuran en esta sección y deberían clasificarse de conformidad con las orientaciones generales que figuran en la sección 4. En cambio, los compuestos metálicos que presentan un componente orgánico pero se disocian o disuelven fácilmente en agua, liberando el ion metálico, deberían tratarse del mismo modo que los compuestos metálicos y clasificarse de conformidad con lo dispuesto en este anexo (por ejemplo, el acetato de zinc).”.

A9.7.1.6 En la segunda oración, sustitúyase el texto entre paréntesis por el siguiente: “(por ejemplo, por migración/disipación o especiación química que dé lugar a una forma insoluble y, por lo tanto, no biodisponible)”.

En la tercera oración, sustitúyase “al evaluar la clasificación crónica” por “al evaluar la clasificación a largo plazo (crónica)”.

A9.7.1.8 En la primera oración, sustitúyase “causar toxicidad al nivel de la C(E)L<sub>50</sub>,” por “causar toxicidad al nivel del valor de referencia de ecotoxicidad (VRE), que será el VRE de toxicidad aguda (expresado como C(E)L<sub>50</sub>) y/o el VRE de toxicidad crónica (expresado como CSEO/CEX),”.

A9.7.1.9 Modifíquese el párrafo introductorio para que diga:

“El presente capítulo se ocupa de los metales y los compuestos metálicos. Para conocer de qué modo estas orientaciones se aplican a los compuestos y sales organometálicos, véase A9.7.1.1.1. En el contexto de este documento guía, los metales y los compuestos metálicos se caracterizan como sigue:”.

## A9.7.2.1.1 Añádanse los nuevos párrafos siguientes:

“A9.7.2.1.1.1 Los datos de ecotoxicidad de los compuestos inorgánicos solubles se utilizan y combinan para obtener el valor de referencia de ecotoxicidad aguda y crónica del ion metálico disuelto (VRE o VRE<sub>ion</sub>). La ecotoxicidad de los compuestos metálicos inorgánicos solubles depende de las propiedades fisicoquímicas del medio, con independencia de la especie metálica original liberada al medio ambiente.

A9.7.2.1.1.2 Al evaluar los datos de ecotoxicidad y extraer de ellos los VRE, el principio general del “peso de las pruebas” también es aplicable a los metales (véase la sección A9.3.4).

A9.7.2.1.1.3 Debería evaluarse la idoneidad de los datos de ecotoxicidad seleccionados. En este contexto, el término “idoneidad” abarca tanto la fiabilidad (calidad inherente de un ensayo que se deriva de la metodología empleada y de la forma en que se describen su realización y los resultados obtenidos) como la pertinencia (en qué medida el ensayo es adecuado para obtener un valor de referencia de ecotoxicidad) de los datos de ecotoxicidad disponibles (véanse las secciones A9.2.6 y A9.3.6).

- a) En lo que respecta a los criterios de fiabilidad, para los metales se tendrán en cuenta aspectos específicos, como la descripción de algunos parámetros abióticos en las condiciones de ensayo, para que puedan tenerse en cuenta la concentración de metal biodisponible y la concentración de iones metálicos libres:
  - i) Descripción de las condiciones físicas de ensayo: además de los parámetros generales (O<sub>2</sub>, T°, pH, etc.), se recomienda medir parámetros abióticos como el carbono orgánico disuelto (COD) y la dureza y alcalinidad del agua, que determinan la especiación y, por consiguiente, la biodisponibilidad del metal;
  - ii) Descripción de los materiales y métodos de ensayo: para calcular la concentración de iones metálicos libres mediante modelos de especiación, se recomienda utilizar las concentraciones de los principales iones y cationes disueltos (como aluminio, hierro, magnesio y calcio);
  - iii) Relación concentración-efecto; hormesis: en ocasiones se observa un aumento de los resultados de crecimiento o reproducción a dosis bajas del metal superiores a los valores de control, fenómeno que se designa con el término “hormesis”. Este efecto es especialmente habitual en los principales oligoelementos, como el hierro, el zinc y el cobre, pero también en una amplia variedad de sustancias no esenciales. En esos casos, los efectos positivos no deberían tenerse en cuenta en la obtención de los VRE de toxicidad aguda ni, más particularmente si cabe, de los VRE de toxicidad crónica. Para ajustar la curva dosis-respuesta deberían utilizarse modelos distintos del modelo log-logístico convencional y tenerse en cuenta la idoneidad del régimen/exposición de control. Teniendo presentes las necesidades nutricionales esenciales, deberá extremarse la prudencia al extrapolar la curva dosis-respuesta (por ejemplo, para obtener el VRE de toxicidad aguda o crónica) para valores inferiores a la concentración más baja utilizada en el ensayo;
- b) En lo que respecta a los criterios de pertinencia, deberán tenerse en cuenta algunos aspectos relacionados con la pertinencia de la sustancia de ensayo y con la aclimatación/adaptación:
  - i) Pertinencia de la sustancia de ensayo: deberían utilizarse los ensayos realizados con sales metálicas solubles para obtener los VRE de toxicidad aguda y crónica. No debería utilizarse la

ecotoxicidad adaptada a partir de la exposición a compuestos metálicos orgánicos;

- ii) Aclimatación/adaptación: en el caso de los metales esenciales, deberían estar presentes en el medio de cultivo en una concentración mínima que no cause deficiencia en la especie de ensayo. Esto es particularmente importante en el caso de los organismos utilizados en los ensayos de toxicidad crónica, en los que el margen entre la esencialidad y la toxicidad puede ser pequeño. Por consiguiente, es necesario indicar con precisión las condiciones de cultivo en relación con la concentración de metales esenciales.”.

A9.7.2.1.2.1 Al final del párrafo, añádase el siguiente texto:

“Para la clasificación de metales y compuestos metálicos, los ensayos de transformación/disolución se llevan a cabo en un rango de pH (véase A10.2.3.2). Si se dispone de pruebas de que la toxicidad en el medio acuático del metal disuelto depende del pH, se comparan los datos de transformación/disolución y la toxicidad acuática con un pH similar. Si no se dispone de tales pruebas, la toxicidad acuática no puede agruparse en función del pH. La mayor toxicidad acuática observada se compara entonces con los datos de transformación/disolución obtenidos al pH que provoca la máxima transformación y disolución.”.

A9.7.2.1.2.2 Al final del párrafo, suprimase “o no resultar económicos”.

A9.7.2.1.2.3 En la segunda oración, sustitúyase “(Tipping, 1994)” por “(Tipping, 1994; Tipping *et al.*, 2011)”.

Modifíquense la tercera y cuarta oraciones para que digan: “Alternativamente, también el Biotic Ligand Model (BLM) permite calcular la concentración de iones metálicos responsable del efecto tóxico a nivel del organismo, que puede verse afectado por la concentración de COD, el pH y las concentraciones de iones competidores como el calcio y el magnesio. Esos modelos pueden investigarse para comprender mejor el efecto de la composición del medio de ensayo sobre la toxicidad de los metales. El modelo BLM ha sido validado hasta ahora para metales, organismos y efectos específicos (Santore y Di Toro, 1999; Garman *et al.*, 2020).”.

Añádase al final del actual párrafo la siguiente oración: “En caso de que se disponga de un modelo BLM específico para el metal que cubra un rango de pH adecuado, puede realizarse una comparación de los datos sobre toxicidad para el medio acuático utilizando toda la base de datos de efectos para diferentes valores de pH de referencia pertinentes para los datos de transformación/disolución.”.

A9.7.2.2.2 Sustitúyase la última oración por la siguiente: “Cuando únicamente se disponga de ese tipo de información y los datos de solubilidad no puedan proporcionar una respuesta clara sobre el grado de solubilidad y el equilibrio, es especialmente recomendable obtener los datos de solubilidad aplicando el protocolo de transformación/disolución (anexo 10).”.

A9.7.2.2.3 y A9.7.2.2.4 Sustitúyanse por:

“A9.7.2.2.3 Ensayo preliminar de evaluación de la solubilidad de compuestos metálicos

A falta de datos sobre la solubilidad de los compuestos metálicos, deberá realizarse un ensayo preliminar para evaluar la solubilidad, tal como se describe en el protocolo de transformación/disolución (anexo 10). El ensayo preliminar se realiza con un nivel alto de cantidad añadida de producto (100 mg/l) y agitando con rapidez y enérgicamente durante 24 h. La función del ensayo preliminar es la siguiente:

- a) Identificar los compuestos metálicos que presentan una disolución o una transformación rápida, de tal modo que su potencial de ecotoxicidad es indistinguible de las formas solubles, de manera que pueden clasificarse basándose en la concentración de iones disueltos.
- b) Verificar la dependencia del pH de la disolución al preparar el ensayo principal de transformación/disolución. Cuando se disponga de datos del ensayo preliminar con pH diferentes, el ensayo principal deberá realizarse como mínimo con el pH que maximice la solubilidad. Cuando no se disponga de esos datos, debería comprobarse que esta solubilidad máxima se ha obtenido con referencia a modelos termodinámicos de especiación adecuados o con otros métodos apropiados (véase A9.7.2.1.2.3). En ausencia de datos o modelos adecuados, es especialmente recomendable generar datos de solubilidad que abarquen todo el rango de pH. Nótese que este ensayo preliminar solo sirve para compuestos metálicos. Los metales deben evaluarse en el nivel del ensayo principal (véase A9.7.2.2.4).

#### A9.7.2.2.4 Ensayo principal para evaluar la solubilidad de metales y compuestos metálicos

A9.7.2.2.4.1 El ensayo principal deberá realizarse como mínimo con el pH<sup>6</sup> que maximice la concentración de iones metálicos disueltos en la solución. El pH podrá elegirse del modo indicado para el ensayo preliminar.

A9.7.2.2.4.2 Basándose en los datos del ensayo principal, es posible generar una concentración de los iones metálicos en la disolución al cabo de 7 días para cada uno de los tres niveles de cantidad añadida del producto (es decir, 1 mg/l para el nivel “bajo”, 10 mg/l para el nivel “medio” y 100 mg/l para el nivel “alto”) utilizados en el ensayo. Si el propósito de este es evaluar el peligro de la sustancia a largo plazo (crónico), las cantidades<sup>7</sup> deben ser de 0,01 mg/l, 0,1 mg/l o 1 mg/l, en función de la velocidad de transformación, y la duración del ensayo debe ampliarse a 28 días.”.

Añádanse las siguientes nuevas notas a pie de página “6” y “7”:

<sup>6</sup> *El protocolo de transformación/disolución especifica un rango de pH de 6 a 8,5 para el ensayo de 7 días y de 5,5 a 8,5 para el ensayo de 28 días. Habida cuenta de la dificultad de realizar ensayos de transformación/disolución a pH 5,5, la OCDE solo validó el ensayo en el rango de pH de 6 a 8.*

<sup>7</sup> *Las cantidades de producto añadido inferiores a 1 mg/l pueden no ser viables en la práctica para cada caso. Aunque los ensayos de transformación/disolución con cantidades de producto inferiores representan, en principio, la mejor manera de proceder, a menudo no son factibles técnicamente. Una dilatada experiencia con el protocolo de transformación/disolución ha demostrado que pueden hacerse predicciones fiables para otras cantidades de producto. A fin de aprovechar al máximo los datos de transformación/disolución existentes, los resultados a 28 días para las cantidades de producto añadido inferiores (0,1 y 0,01 mg/l) podrán obtenerse a menudo por extrapolación de los datos relativos a otros niveles de producto. Este enfoque debe justificarse caso por caso y apoyarse en información fiable sobre la transformación/disolución con diferentes cantidades de producto. Cabe señalar además que la relación entre la cantidad de producto y la concentración de metal disuelto puede no ser lineal. Por lo tanto, es preferible que la extrapolación de datos de transformación/disolución con cantidades de producto inferiores se lleve a cabo utilizando las ecuaciones de la sección A10.6.1 o, alternativamente, que se proceda con precaución.”.*

#### A9.7.2.3 Modifíquese para que diga:

“A9.7.2.3 Comparación de los datos de toxicidad acuática y solubilidad

La decisión acerca de cómo clasificar la sustancia podrá hacerse comparando los datos de toxicidad acuática con los de solubilidad. Se pueden seguir dos métodos, en función de los datos disponibles:

- a) Si se dispone de información limitada sobre la transformación/disolución a diferentes niveles de pH o si la toxicidad acuática del metal disuelto no depende del pH, entonces el VRE más bajo y el resultado de transformación/disolución más alto, cada uno de los cuales podría obtenerse a diferentes niveles de pH, deben servir de base para la clasificación (este debería ser el método por defecto).
- b) Si existen pruebas de que la toxicidad acuática del metal disuelto depende del pH y se dispone de suficientes datos de toxicidad a distintos niveles de pH, se puede realizar una distribución de los valores de referencia de toxicidad aguda y crónica en función del rango de pH. Si además se dispone de datos de transformación/disolución a diferentes niveles de pH, la clasificación puede basarse en la comparación de los datos de transformación/disolución con el VRE a los niveles de pH correspondientes, lo que significa que los datos de toxicidad y los datos de transformación/disolución se comparan en este caso siempre en el mismo rango de pH. Esta distribución de los datos sobre los efectos en rangos de pH se aplicaría por igual a los conjuntos de datos de efectos agudos y crónicos. Debe utilizarse el resultado de clasificación más estricto en todas las franjas de pH.”

A9.7.4.1 Modifíquese para que diga:

“A9.7.4.1 Aunque el log  $K_{ow}$  permite predecir bien el FBC de ciertos tipos de compuestos orgánicos, tales como las sustancias orgánicas no polares, es irrelevante para sustancias inorgánicas como los compuestos metálicos inorgánicos, porque los metales, a diferencia de las sustancias orgánicas, no son lipofílicos y generalmente no se transportan a través de las membranas celulares por procesos pasivos. La absorción de iones metálicos suele producirse mediante procesos activos.”

A9.7.4.3 Modifíquese el final de la cuarta oración y añádase una nueva quinta oración que diga lo siguiente: “... están activamente regulados en los organismos para los que son esenciales (homeostasis). Los procesos de eliminación y secuestro que reducen al mínimo la toxicidad se complementan con la capacidad de regular al alza las concentraciones para las necesidades esenciales.”

El resto del párrafo se mantiene sin cambios (“Como las necesidades nutricionales del organismo... bioconcentración y a los problemas ambientales.”).

A9.7.4.4 (nuevo) Añádase un nuevo apartado A9.7.4.4 que diga lo siguiente:

“A9.7.4.4 En relación con los elementos esenciales, los FBC medidos disminuyen a medida que aumentan las concentraciones externas porque las concentraciones internas las regula el organismo. Los metales no esenciales también se regulan activamente hasta cierto punto y, por lo tanto, también en ese caso puede observarse una relación inversa entre la concentración de metal y la concentración externa (McGeer *et al.*, 2003). Cuando esta última es tan elevada que supera un nivel umbral o la capacidad del mecanismo de regulación, puede resultar nociva para el organismo. El FBC y el factor de bioacumulación pueden utilizarse para estimar la acumulación de metales por los siguientes medios:

- a) Teniendo en cuenta la información sobre las necesidades esenciales y la homeostasis de los metales/compuestos metálicos. Como consecuencia de esa regulación, el criterio de “bioacumulación” no es aplicable a los metales.

- b) Evaluando los factores de bioconcentración de metales no esenciales, que debe realizarse preferentemente a partir de estudios de FBC utilizando concentraciones ambientalmente relevantes en los medios de ensayo.”.

A9.7.5.1.1 Modifíquese para que diga:

“A9.7.5.1.1 Los peligros a corto plazo (agudos) y a largo plazo (crónicos) se evalúan individualmente en el caso de los metales y los compuestos metálicos. Para los peligros a largo plazo, debe darse preferencia a la aplicación del método basado en datos de toxicidad crónica. Estas pruebas suelen estar disponibles para las sales metálicas fácilmente solubles. Seguidamente se describen los procedimientos para la determinación de los peligros a corto y largo plazo de metales y compuestos metálicos para el medio acuático que se resumen en las figuras:

- a) A9.7.1 (clasificación de peligrosidad a corto plazo de los metales);  
 b) A9.7.2 y A9.7.3 (clasificación de peligrosidad a largo plazo de los metales);  
 c) A9.7.4 (clasificación de peligrosidad a corto plazo de los compuestos metálicos);  
 d) A9.7.5 (clasificación de peligrosidad a largo plazo de los compuestos metálicos).

A9.7.5.1.1.1 Esos procedimientos comprenden varias etapas, en las que los datos se utilizan para tomar decisiones. El objetivo de los procedimientos de clasificación no es generar datos nuevos. A falta de información válida, será necesario usar todos los datos disponibles y recurrir a la opinión de los expertos.

A9.7.5.1.1.2 En las secciones siguientes, la referencia a los VRE de toxicidad aguda y crónica remite a la información de los datos que se usarán para seleccionar las categorías de peligro del metal o compuesto metálico.”.

A9.7.5.1.2 Modifíquese para que diga:

“A9.7.5.1.2 Al considerar los VRE de toxicidad aguda y crónica de compuestos metálicos ( $VRE_{\text{compuesto}}$ ), es importante asegurarse de que los datos que se usen para justificar la clasificación se expresen mediante el peso de la molécula del compuesto metálico que hay que clasificar. Esto se conoce con el nombre de corrección en función del peso molecular. Así, si bien casi todos los datos de los metales se expresan, por ejemplo, en mg de ion metálico disuelto por litro (abreviado como  $VRE_{\text{ion}}$ ), ese valor tendrá que ajustarse al peso correspondiente del compuesto metálico. Por tanto:

$$VRE_{\text{compuesto}} = VRE_{\text{ion}} \times$$

(Peso molecular del compuesto metálico /  $\Sigma$  peso atómico del átomo o los átomos del metal en el compuesto)

donde:

$$VRE_{\text{compuesto}} = VRE \text{ del compuesto metálico}$$

$$VRE_{\text{ion}} = VRE \text{ del ion metálico disuelto”}$$

A9.7.5.2 a A9.7.5.2.4.2 Sustitúyase por:

“A9.7.5.2 *Estrategia de clasificación de los metales*

A9.7.5.2.1 *Peligro a corto plazo (agudo) de los metales para el medio acuático*

A9.7.5.2.1.1 El procedimiento para determinar el peligro a corto plazo (agudo) de los metales para el medio acuático se describe en esta sección y se resume en la figura A9.7.1.

A9.7.5.2.1.2 Cuando el VRE de toxicidad aguda de los iones metálicos disueltos considerado sea superior a 100 mg/l, no habrá que seguir con el procedimiento de clasificación para los metales de que se trate.

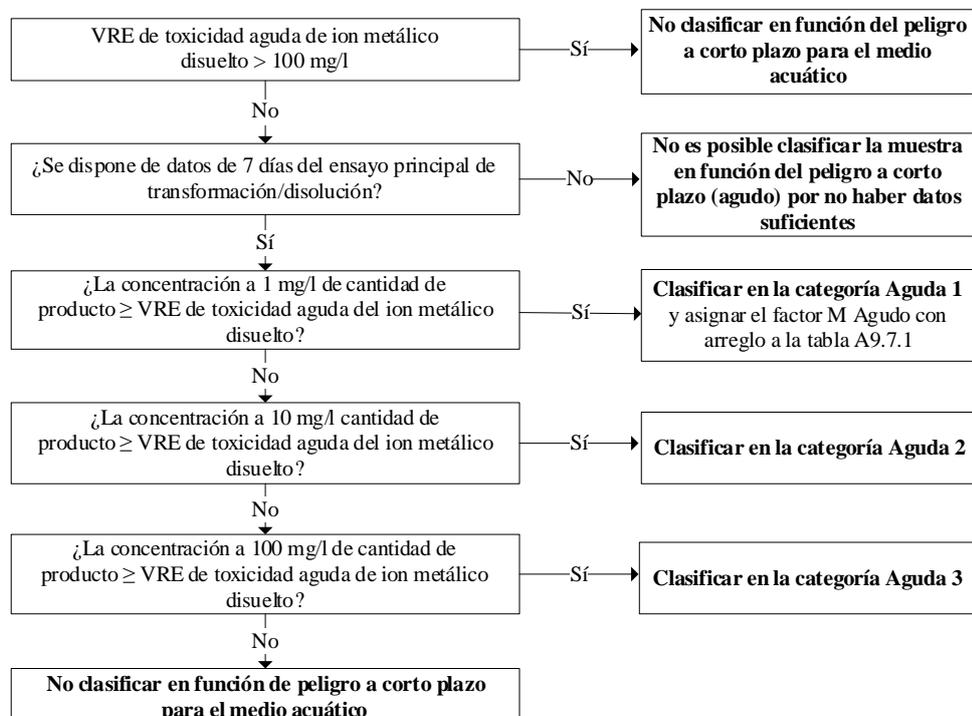
A9.7.5.2.1.3 Cuando el VRE de toxicidad aguda de los iones metálicos disueltos sea igual o inferior a 100 mg/l, habrá que examinar los datos disponibles sobre la velocidad y la extensión de la producción de iones a partir del metal. Para que sean válidos y puedan utilizarse, estos datos deberán haberse obtenido con el protocolo de transformación/disolución (anexo 10).

A9.7.5.2.1.4 Cuando se disponga de datos de 7 días procedentes del protocolo de transformación/disolución, los resultados deberían usarse para facilitar la clasificación con arreglo a las normas que figuran a continuación. Clasifíquese el metal como:

- Categoría Aguda 1 si la concentración de iones metálicos disueltos para bajas cantidades del producto es superior o igual al VRE de toxicidad aguda. Asígnese un factor M Agudo según la tabla A9.7.1;
- Categoría Aguda 2 si la concentración de iones metálicos disueltos para bajas cantidades del producto es inferior al VRE de toxicidad aguda, pero para el nivel medio de cantidad añadida del producto es superior o igual al VRE de toxicidad aguda;
- Categoría Aguda 3 si la concentración de iones metálicos disueltos para cantidades de producto bajas y medias es inferior al VRE de toxicidad aguda, pero con un nivel bajo de cantidad añadida es superior o igual al VRE de toxicidad aguda.

No debe clasificarse el metal en función del peligro a corto plazo para el medio acuático si la concentración de metales disueltos con todas las cantidades de producto añadido es inferior al VRE de toxicidad aguda.

**Figura A9.7.1: Estrategia de clasificación para determinar el peligro a corto plazo (agudo) de los metales para el medio acuático**



#### A9.7.5.2.2 Peligro a largo plazo (crónico) de los metales para el medio acuático

El procedimiento para determinar el peligro a largo plazo (crónico) de los metales para el medio acuático se describe en esta sección y se resume en las figuras A9.7.2 y A9.7.3. Los metales pueden clasificarse en función de su peligro a largo plazo para el medio acuático utilizando datos de toxicidad crónica cuando se disponga de ellos o siguiendo el método de sustitución en ausencia de datos adecuados sobre la toxicidad crónica.

##### A9.7.5.2.2.1 Método basado en los datos disponibles sobre toxicidad crónica

A9.7.5.2.2.1.1 Cuando el VRE de toxicidad crónica de los iones metálicos disueltos considerado sea superior a 1 mg/l, no habrá que seguir con el sistema de clasificación para el metal de que se trate.

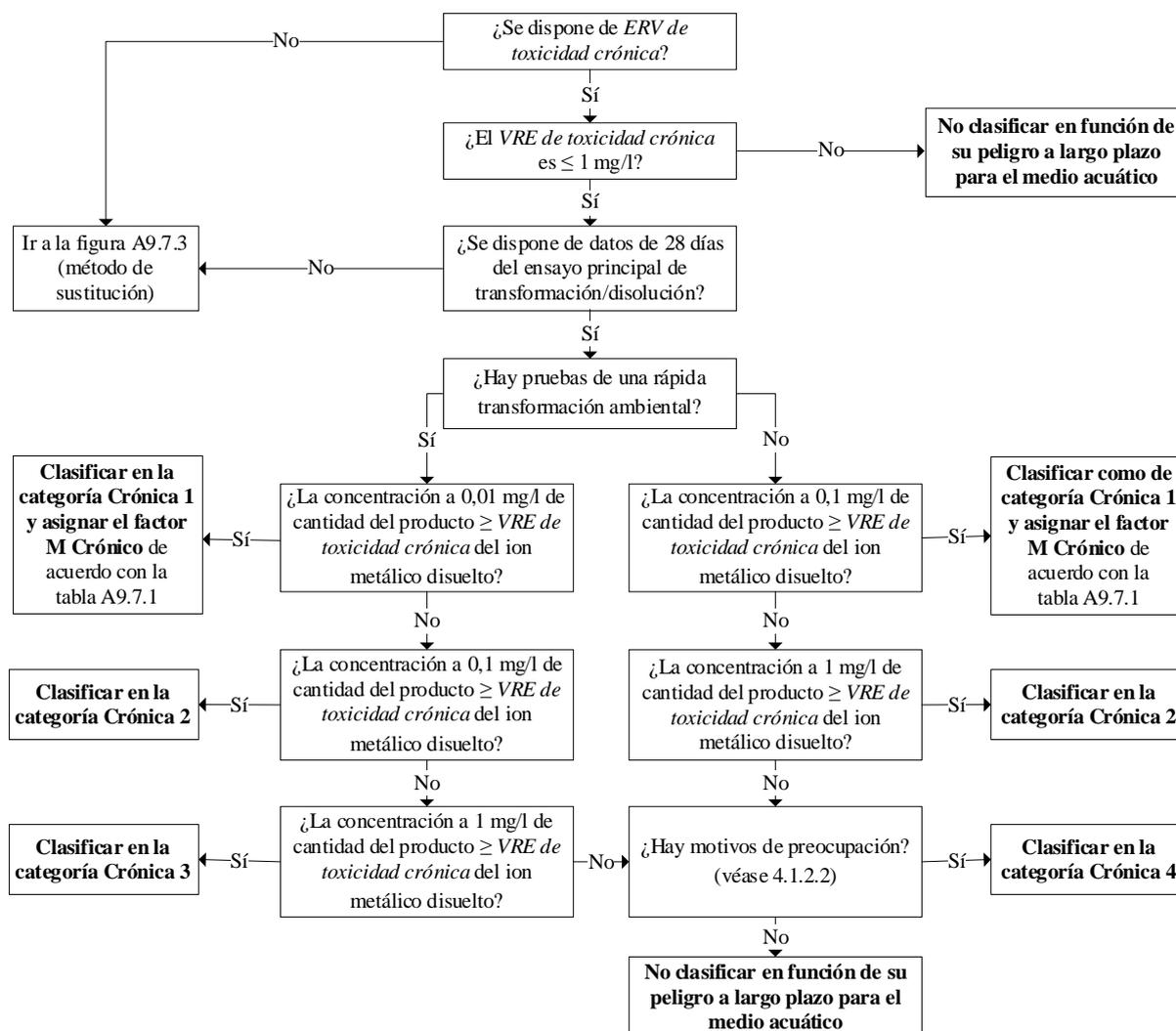
A9.7.5.2.2.1.2 Cuando el VRE de toxicidad crónica de los iones metálicos disueltos sea igual o inferior a 1 mg/l, habrá que examinar los datos disponibles sobre la velocidad y la extensión de la producción de iones a partir del metal. Para que sean válidos y puedan utilizarse, estos datos deberán haberse obtenido o calculado utilizando el protocolo de transformación/disolución (anexo 10) durante 28 días (véase A9.7.2.2.4). Si no se dispone de esos datos, deberá seguirse el método de sustitución (véase A9.7.5.2.2.2). Cuando se disponga de datos de transformación/disolución de 28 días, el metal deberá clasificarse según se indica a continuación:

- a) Categoría Crónica 1 si la concentración de iones metálicos disueltos obtenida para una cantidad de producto añadido de 0,1 mg/l (0,01 mg/l si existen pruebas de una rápida transformación ambiental) es superior o igual al VRE de toxicidad crónica. Asígnese un factor M Crónico según la tabla A9.7.1;
- b) Categoría Crónica 2 si la concentración de iones metálicos disueltos obtenida para una cantidad de producto añadido de 1 mg/l (0,1 mg/l si existen pruebas de una rápida transformación ambiental) es superior o igual al VRE de toxicidad crónica;
- c) Categoría Crónica 3 si la concentración de iones metálicos disueltos obtenida para una cantidad de producto añadido de 1 mg/l es superior al VRE de toxicidad crónica y existen pruebas de una rápida transformación ambiental.

A9.7.5.2.2.1.3 Clasifíquese el metal como de categoría Crónica 4 si los datos disponibles no permiten una clasificación con los criterios establecidos pero suscitan preocupación (véase 4.1.2.2).

A9.7.5.2.2.1.4 No debe clasificarse el metal en función de su peligro a largo plazo para el medio acuático si la concentración de iones metálicos disueltos obtenida en el ensayo de transformación/disolución de 28 días con una cantidad de producto añadido de 1 mg/l es inferior al VRE de toxicidad crónica del ion metálico disuelto.

**Figura A9.7.2: Estrategia de clasificación para determinar el peligro a largo plazo de los metales para el medio acuático a partir de datos sobre la toxicidad crónica**



#### A9.7.5.2.2.2 El método de sustitución

A9.7.5.2.2.2.1 Cuando no se disponga de datos apropiados sobre toxicidad crónica o datos de transformación/disolución, pero el metal esté clasificado por presentar peligro a corto plazo (agudo) para el medio acuático, debe clasificarse (a menos que existan pruebas de una rápida transformación ambiental y no haya bioacumulación) del modo siguiente:

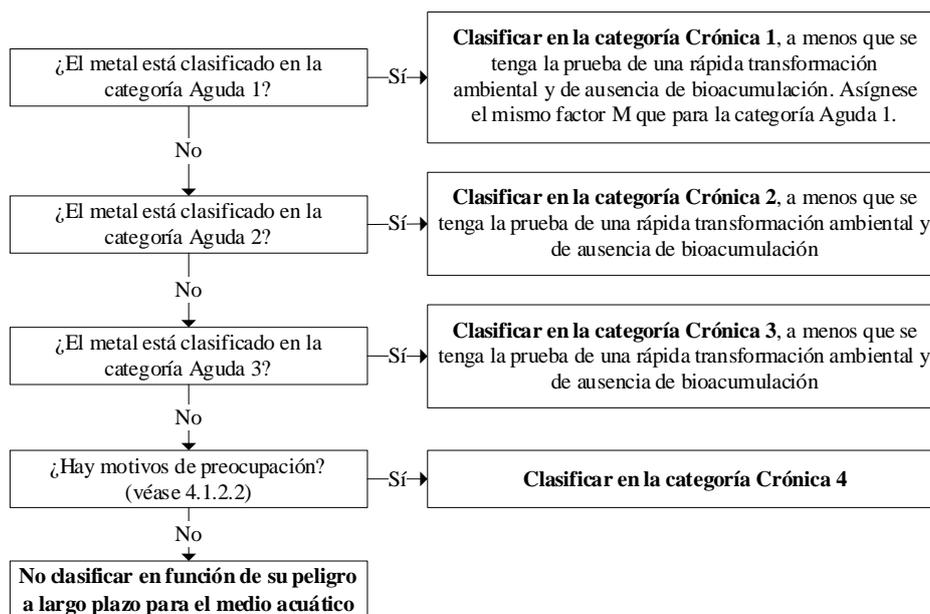
- Categoría Crónica 1 si el metal está clasificado en función del peligro a corto plazo (agudo) para el medio acuático en la categoría Aguda 1. Asígnese el mismo factor M que para la categoría Aguda 1.
- Categoría Crónica 2 si el metal está clasificado en función del peligro a corto plazo (agudo) para el medio acuático en la categoría Aguda 2.
- Categoría Crónica 3 si el metal está clasificado en función del peligro a corto plazo (agudo) para el medio acuático en la categoría Aguda 3.

A9.7.5.2.2.2.2 A falta de una clasificación de peligro a corto plazo para el medio acuático debido a la ausencia de datos de transformación/disolución, y de no tener información clara suficientemente fiable que muestre que no habrá una transformación de iones metálicos, debería aplicarse la clasificación de seguridad (Crónica 4) cuando se considere que la toxicidad de esas formas solubles es un motivo suficientemente preocupante. Así ocurre, por ejemplo, cuando el  $VRE_{ion}$  de toxicidad aguda es igual o inferior a 100 mg/l, o si el

$VRE_{ion}$  de toxicidad crónica es igual o inferior a 1 mg/l. En estos casos, puede considerarse la posibilidad de realizar ensayos con arreglo al protocolo de transformación/disolución.

A9.7.5.2.2.3 No debe clasificarse el metal en función de su peligro a largo plazo para el medio acuático si el metal no está clasificado en función del peligro a corto plazo para el medio acuático y si no hay motivos de preocupación.

**Figura A9.7.3: Estrategia de clasificación para determinar el peligro a largo plazo de los metales para el medio acuático en ausencia de datos de referencia de toxicidad crónica adecuados y/o datos de transformación/disolución de 28 días**



”

A9.7.5.3 a A9.7.5.3.3.3 Sustitúyase el texto por:

**“A9.7.5.3 Estrategia de clasificación de los compuestos metálicos**

Los compuestos metálicos se considerarán fácilmente solubles si la solubilidad en agua (medida, por ejemplo, con un ensayo preliminar realizado de conformidad con el protocolo de transformación/disolución, o estimada, por ejemplo, a partir del producto de solubilidad), expresada como la concentración de iones metálicos disueltos, es superior o igual al  $VRE_{ion}$  de toxicidad aguda. En el contexto de los criterios de clasificación, los compuestos metálicos también se considerarán fácilmente solubles si no se dispone de esos datos, es decir, no se tiene información clara suficientemente fiable que muestre que no habrá una transformación en iones metálicos. Conviene ser prudentes cuando la solubilidad se acerque al  $VRE$  de toxicidad aguda, pues las condiciones en las que se mide la solubilidad pueden diferir sensiblemente de las del ensayo de toxicidad aguda. En estos casos, será preferible utilizar los resultados del ensayo preliminar. Los compuestos metálicos se considerarán poco solubles si la solubilidad en agua (medida, por ejemplo, con un ensayo preliminar, o estimada, por ejemplo, a partir del producto de solubilidad), expresada como la concentración de iones metálicos disueltos, es inferior al  $VRE_{ion}$  de toxicidad aguda.

A9.7.5.3.1 *Peligro a corto plazo (agudo) de los compuestos metálicos para el medio acuático*

A9.7.5.3.1.1 Los compuestos metálicos fácilmente solubles se clasificarán basándose en el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad aguda. Clasifíquese el compuesto metálico fácilmente soluble según se indica a continuación:

- a) Categoría Aguda 1 si el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad aguda es igual o inferior a 1 mg/l. Asígnese un factor M Agudo según la tabla A9.7.1;
- b) Categoría Aguda 2 si el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad aguda es superior a 1 mg/l pero inferior o igual a 10 mg/l;
- c) Categoría Aguda 3 si el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad aguda es superior a 10 mg/l pero inferior o igual a 100 mg/l.

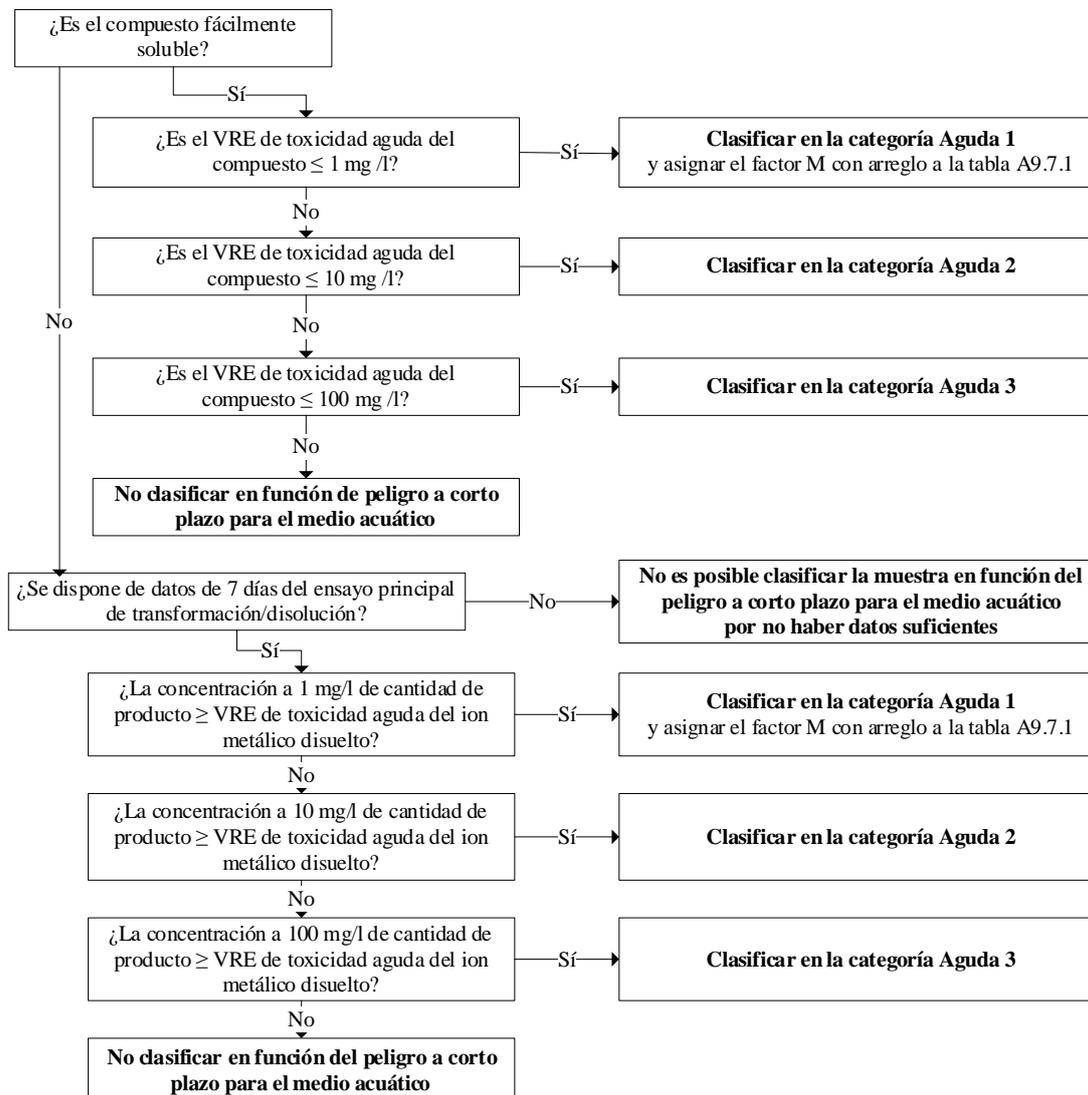
No debe clasificarse el compuesto metálico fácilmente soluble en función del peligro a corto plazo para el medio acuático si el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad aguda es superior a 100 mg/l.

A9.7.5.3.1.2 Los compuestos metálicos poco solubles se clasifican en función del VRE de toxicidad aguda del ion metálico disuelto y de los datos de transformación/disolución de 7 días. Clasifíquese el compuesto metálico poco soluble según se indica a continuación:

- a) Categoría Aguda 1 si la concentración de iones metálicos disueltos para bajas cantidades del producto es igual o superior al  $VRE_{\text{ion}}$  de toxicidad aguda, y asígnese el factor M agudo de acuerdo con la tabla A9.7.1;
- b) Categoría Aguda 2 si la concentración de iones metálicos disueltos para el nivel medio de cantidad añadida del producto del ensayo es igual o superior al  $VRE_{\text{ion}}$  de toxicidad aguda.
- c) Categoría Aguda 3 si la concentración de iones metálicos disueltos para el nivel alto de cantidad añadida del producto del ensayo es igual o superior al  $VRE_{\text{ion}}$  de toxicidad aguda.

No debe clasificarse el compuesto metálico poco soluble en función del peligro a corto plazo (agudo) si la concentración de iones metálicos disueltos está por debajo del VRE de toxicidad aguda de los iones metálicos disueltos con todas las cantidades de producto añadido.

**Figura A9.7.4: Estrategia de clasificación para determinar el peligro a corto plazo (agudo) de los compuestos metálicos para el medio acuático**



#### A9.7.5.3.2 Peligro a largo plazo (crónico) de los compuestos metálicos para el medio acuático

El sistema para determinar el peligro a largo plazo (crónico) de los compuestos metálicos para el medio acuático se describe en esta sección y se resume en la figura A9.7.5. Los compuestos metálicos pueden clasificarse en función de su peligro a largo plazo para el medio acuático utilizando datos de toxicidad crónica cuando se disponga de ellos o siguiendo el método de sustitución en ausencia de datos adecuados sobre la toxicidad crónica.

##### A9.7.5.3.2.1 Enfoque basado en los datos disponibles sobre toxicidad crónica

A9.7.5.3.2.1.1 Cuando el  $VRE_{\text{compuesto}}$  crónico es superior a 1 mg/l, no habrá que seguir con el procedimiento de clasificación en función del peligro a largo plazo de los compuestos metálicos.

A9.7.5.3.2.1.2 Los compuestos metálicos fácilmente solubles se clasificarán basándose en el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad crónica. Si no hay pruebas de una rápida transformación ambiental, el compuesto metálico fácilmente soluble se clasificará según se indica a continuación:

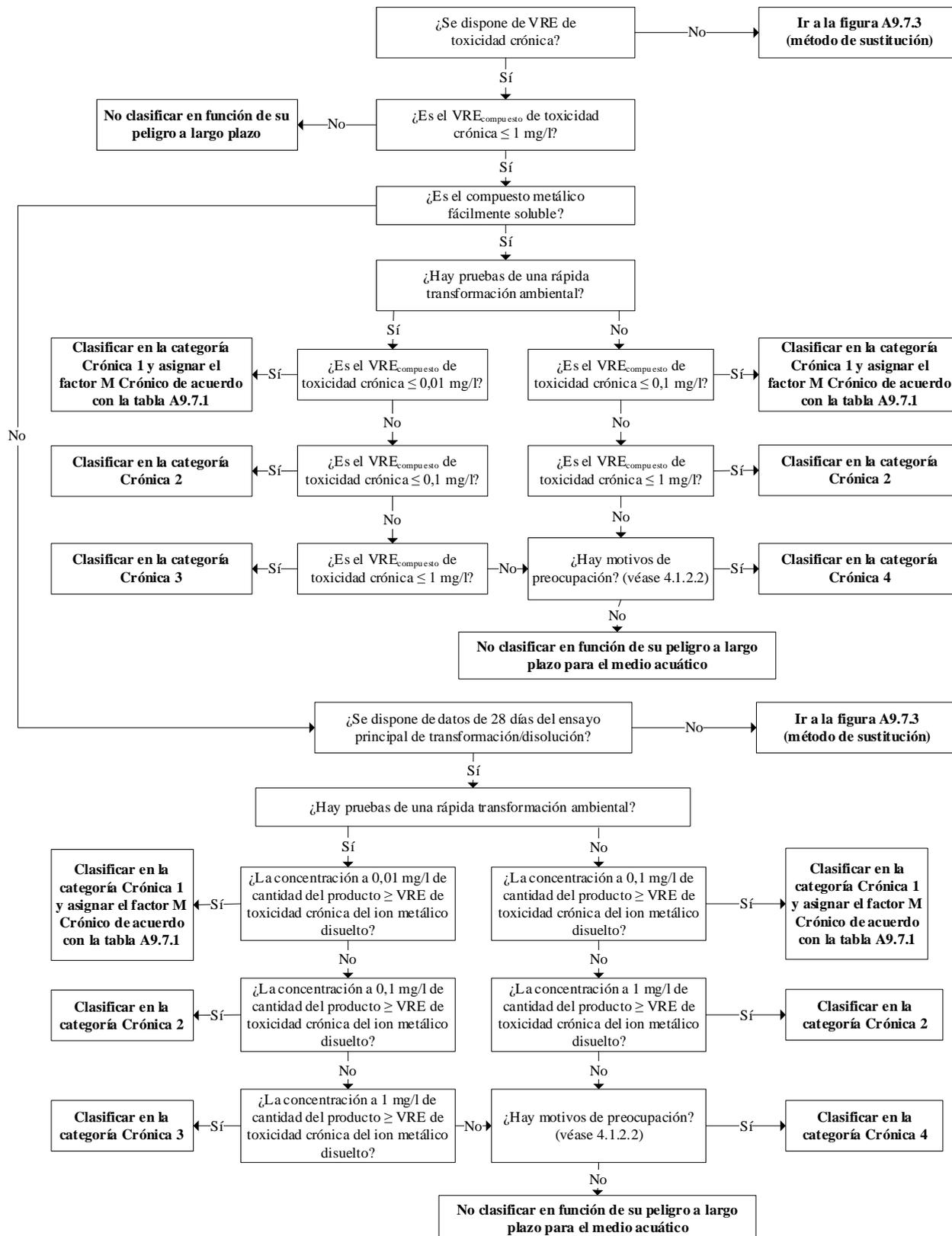
- a) Categoría Crónica 1 si el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad crónica es igual o inferior a 0,1 mg/l (0,01 mg/l si existen pruebas de una rápida transformación ambiental). Asígnese un factor M Crónico según la tabla A9.7.1;
- b) Categoría Crónica 2 si el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad crónica es igual o inferior a 1 mg/l (0,1 mg/l si existen pruebas de una rápida transformación ambiental);
- c) Categoría Crónica 3 si el  $VRE_{\text{compuesto}}$  de toxicidad crónica es igual o inferior a 1 mg/l y existen pruebas de una rápida transformación ambiental;
- d) Categoría Crónica 4 si los datos disponibles no permiten una clasificación con los criterios establecidos pero suscitan preocupación (véase 4.1.2.2).

A9.7.5.3.2.1.3 Compuestos metálicos poco solubles: habrá que examinar los datos disponibles en relación con la velocidad y la extensión de la producción de iones a partir del compuesto metálico. Para esa velocidad y extensión, los datos deberán haberse obtenido con el protocolo de transformación/disolución para un período de 28 días a fin de que sean válidos y puedan utilizarse. Si no se dispone de esos datos de transformación/disolución para 28 días, deberá seguirse el método de sustitución (véase A9.7.5.3.2.2). Cuando se disponga de datos de transformación/disolución de 28 días, el compuesto metálico poco soluble deberá clasificarse según se indica a continuación:

- a) Categoría Crónica 1 si la concentración de iones metálicos disueltos obtenida para una cantidad de producto añadido de 0,1 mg/l (0,01 mg/l si existen pruebas de una rápida transformación ambiental) es superior o igual al VRE de toxicidad crónica de los iones metálicos disueltos. Asígnese un factor M Crónico según la tabla A9.7.1;
- b) Categoría Crónica 2 si la concentración de iones metálicos disueltos obtenida para una cantidad de producto añadido de 1 mg/l (0,1 mg/l si existen pruebas de una rápida transformación ambiental) es superior o igual al VRE de toxicidad crónica de los iones metálicos disueltos;
- c) Categoría Crónica 3 si la concentración de iones metálicos disueltos obtenida para una cantidad de producto añadido de 1 mg/l es superior o igual al VRE de toxicidad crónica de los iones metálicos disueltos y existen pruebas de una rápida transformación ambiental;
- d) Categoría Crónica 4 si los datos disponibles no permiten una clasificación con los criterios establecidos pero suscitan preocupación (véase 4.1.2.2).

No debe clasificarse el compuesto metálico poco soluble en función de su peligro a largo plazo (crónico) para el medio acuático si la concentración de iones metálicos disueltos obtenida en el ensayo de transformación/disolución de 28 días con una cantidad de producto añadido de 1 mg/l es inferior al VRE de toxicidad crónica del ion metálico disuelto.

**Figura A9.7.5: Estrategia de clasificación para determinar el peligro a largo plazo de los compuestos metálicos para el medio acuático a partir de datos sobre la toxicidad crónica**



## A9.7.5.3.3.2 El método de sustitución

Cuando no se disponga de datos apropiados sobre toxicidad crónica o datos de transformación/disolución, pero el compuesto metálico esté clasificado en función de su peligro a corto plazo (agudo) para el medio acuático, el compuesto metálico se clasificará por el método de sustitución. El método de sustitución para los compuestos metálicos es idéntico al de los metales (véase A9.7.5.2.2.2).”.

A9.7.5.4.3 Añádase el siguiente párrafo después de la tabla actual en A9.7.5.4.3:

“Las formas masivas suelen analizarse en partículas de 1 mm. Alternativamente, los ensayos de transformación/disolución de materiales con superficies diferentes pueden dar lugar a ecuaciones cinéticas de disolución sumamente fiables que permitan definir el diámetro crítico de las partículas a fin de determinar cantidades adecuadas para la evaluación de peligros a corto y largo plazo.”.

A9.7.5.4.4 Modifíquese para que diga:

“A9.7.5.4.4 Para algunas formas metálicas, será posible, con el protocolo de transformación/disolución (OCDE 2001), obtener una correlación entre la concentración del ion metálico al cabo de lapso de tiempo determinado y la cantidad en superficie de partícula de las formas sometidas a ensayo. Dichas correlaciones deben establecerse para los rangos de pH pertinentes, tal como se especifica en el protocolo de transformación/disolución. En tales casos, cabría estimar la concentración de iones metálicos disueltos del metal con diferentes partículas siguiendo el procedimiento basado en la superficie crítica (Skeaff *et al.*, 2000) (véase la referencia en el Apéndice VI, parte 5, sobre metales y compuestos metálicos). A partir de esta correlación y de una vinculación con los datos de toxicidad adecuados al nivel de pH correspondiente, es posible determinar una superficie crítica de la sustancia que lleva la C(E)L<sub>50</sub> al medio de disolución y, a continuación, convertir esa superficie crítica en diámetro crítico de partícula (véase el ejemplo). Este diámetro crítico de partícula para las cantidades de producto adecuadas con objeto de evaluar los peligros a corto y largo plazo puede utilizarse a continuación para:

- a) determinar la categoría de clasificación de los polvos en función del polvo representativo más fino del mercado; y
- b) determinar con precisión la clasificación de la masa de metal aplicando un diámetro de 1 mm (por defecto).

A9.7.5.4.4.1 En el procedimiento basado en la superficie crítica se desarrolla una ecuación para predecir la liberación de iones metálicos (según la liberación de iones metálicos medida previamente a partir de diferentes cantidades de metal), que se correlaciona con la superficie medida y un diámetro de partícula equivalente que se calcula. El fundamento del procedimiento basado en la superficie crítica es que la liberación de iones metálicos depende de la superficie de la sustancia, de modo que se puede predecir esa liberación una vez que se ha establecido la relación. Se calcula la superficie crítica (mm<sup>2</sup>/l), que es la que en un medio proporciona un valor de referencia de ecotoxicidad dado para ese medio. El término SA se refiere a la superficie específica medida (m<sup>2</sup>/g) de la muestra de metal. La superficie crítica específica medida (SA<sub>crit</sub>) (m<sup>2</sup>/g) es la superficie específica medida para las distintas cantidades de producto (niveles bajo, medio y alto) que están asociadas a las respectivas categorías de clasificación de toxicidad acuática a corto y largo plazo en el sistema de clasificación de metales y compuestos metálicos. A continuación se muestra una ecuación típica de esta relación para una sustancia, un medio acuático, un pH y un tiempo de retención dados:

$$\log(C_{Me(ac)}) = a + b \log(A_{med})$$

$C_{Me(ac)}$  = concentración total de iones metálicos disueltos (en mg/l) en un tiempo de ensayo determinado (168 horas para la evaluación del peligro a corto plazo) en determinadas condiciones (pH y medio especificado, entre otras), determinada por ensayos de transformación/disolución de diferentes cantidades para la superficie.

a, b = coeficientes de regresión

$A_{med}$  = carga de superficie inicial (en  $mm^2/l$ ), calculada según se indica a continuación:

$$A_{medida} = SA \times \text{cantidad de sustancia} \times 10^{-6}$$

donde:

SA = superficie específica (en  $m^2/g$ ) medida por adsorción-desorción de nitrógeno según el procedimiento Brunauer-Emmet Teller (BET).

Cantidad de la sustancia en g/l.”.

Figura A9.7.1 Suprímase

A9.7.5.5 Añádase un nuevo subapartado A9.7.5.5 que diga lo siguiente:

“A9.7.5.5 Establecimiento de factores M para metales y compuestos metálicos inorgánicos

A9.7.5.5.1 Para la clase de peligro “Peligros para el medio ambiente acuático”, en la que la aplicación de los valores de corte o límites de concentración normales puede conducir a una “infraclasificación” de la mezcla, se aplica el concepto de factor M. Los factores M se utilizan en la aplicación del método sumatorio para la clasificación de mezclas que contienen sustancias clasificadas como muy ecotóxicas. El concepto de factores M se ha establecido para dar un mayor peso a las sustancias muy tóxicas a la hora de clasificar las mezclas. Esto garantiza que la magnitud de su toxicidad no se pierda para la clasificación de las mezclas. Los factores M solo son aplicables a la concentración de una sustancia clasificada como peligrosa para el medio acuático (categorías Aguda 1 y Crónica 1) y se utilizan para deducir por el método sumatorio la clasificación de una mezcla en la que se encuentre la sustancia. No obstante, son específicos de cada sustancia y es importante establecerlos al clasificar las sustancias. Es importante señalar que los factores M para la categoría Aguda y Crónica deben calcularse por separado y no tienen por qué tener el mismo valor, dependiendo de cómo se haya determinado cada uno (por ejemplo, sobre la base de los valores VRE de toxicidad aguda y crónica por separado).

A9.7.5.5.2 Para los compuestos metálicos fácilmente solubles los factores M se aplican como para las sustancias orgánicas (véase la tabla A9.7.1).

A9.7.5.5.3 Para los compuestos metálicos y los metales poco solubles se aplican factores M basados en la relación entre la concentración de iones metálicos disueltos (obtenida a partir de ensayos de transformación/disolución tras 7 y 28 días respectivamente para la cantidad de producto que se utilizó para establecer la clasificación de Categoría Aguda 1 o Categoría Crónica 1) y el VRE del ion metálico disuelto. Si esa relación es inferior a 10, se aplica un factor M de 1; si la relación es superior o igual 10 e inferior a 100, se aplica un factor M de 10; si la relación es superior o igual a 100 e inferior a 1.000, se aplica un factor M de 100... (cada uno de los intervalos sucesivos se incrementa en un factor 10).

**Tabla A9.7.1: Factores M para compuestos metálicos fácilmente solubles**

<b>VRE<sub>compuesto</sub> de toxicidad aguda (mg/l)</b>	<b>Factores de multiplicación (M), toxicidad aguda</b>
0,1 < VRE de toxicidad aguda ≤ 1	1
0,01 < VRE de toxicidad aguda ≤ 0,1	10
0,001 < VRE de toxicidad aguda ≤ 0,01	100
0,0001 < VRE de toxicidad aguda ≤ 0,001	1.000
Continúa a intervalos de un factor 10	

<b>VRE<sub>compuesto</sub> de toxicidad crónica (mg/l)</b>	<b>Factores de multiplicación (M), toxicidad crónica</b>	
	<b>Sin transformación ambiental rápida</b>	<b>Transformación ambiental rápida</b>
0,01 < VRE de toxicidad crónica ≤ 0,1	1	-
0,001 < VRE de toxicidad crónica ≤ 0,01	10	1
0,0001 < VRE de toxicidad crónica ≤ 0,001	100	10
0,00001 < VRE de toxicidad crónica ≤ 0,0001	1.000	100
Continúa a intervalos de un factor 10		

“

## Anexo 9, apéndice VI

Añádanse las siguientes referencias en la sección 5 “Metales y compuestos metálicos”:

“Garman, E. R., Meyer, J. S., Bergeron, C. M., Blewett, T. A., Clements, W. H., Elias, M. C., Farley, K. J., Gissi, F. y Ryan, A. C. (2020), Validation of Bioavailability-Based Toxicity Models for Metals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 39, 101-117.

OCDE (2015). Guidance on selecting a strategy for assessing the ecological risk of organometallic and organic metal salt substances based on their environmental fate. Serie de la OCDE sobre ensayos y evaluación núm. 212. OCDE, París, Francia.

Tipping, E., Lofts, S., y Sonke, J. E. (2011). Humic Ion-Binding Model VII: a revised parameterisation of cation-binding by humic substances. *Environmental Chemistry* 8 225-235.”.

## Anexo 10

A10.1 Modifíquense las dos últimas oraciones del párrafo para que digan: “Se han realizado y publicado trabajos experimentales (referencias 5 a 15 de este anexo) sobre varios metales y compuestos metálicos en los que se basa este documento guía. Posteriormente, la OCDE también ha publicado este documento guía como documento de orientación (referencia 16).”.

A10.1.2 Sustitúyase el término “disolución/transformación” de la última oración por “transformación/disolución”.

A10.1.4 Añádase un nuevo párrafo que diga:

“A10.1.4 Este documento guía no es aplicable a los compuestos organometálicos.”.

- A10.2.2.1 Modifíquese el final de la última oración para que diga: "... no puede distinguirse del de las formas solubles, y verificar la dependencia del pH de la disolución, en preparación del ensayo principal de transformación/disolución (véase A9.7.2.3).".
- A10.2.3.1 Modifíquese el final del párrafo como se indica a continuación: "... efectuado con una concentración de 1 mg/l, 0,1 mg/l o 0,01 mg/l en función de la velocidad de transformación.".
- A10.2.3.2 Modifíquese la última oración para que diga:  
 "... salvo en el ensayo principal de 28 días en el que se recomienda el rango de pH comprendido entre 5,5 y 8,5 si es técnicamente factible para reflejar los posibles efectos a largo plazo en los lagos ácidos.".
- A10.2.3.3 En la primera oración, sustitúyase "mientras que las muestras en forma masiva se realizarán" por "mientras que los de las formas masivas se realizarán".  
 Añádase la siguiente oración al final del párrafo existente: "El material sometido a ensayo también debe estar libre de capas de oxidación/corrosión debidas al almacenamiento, dado que pueden afectar a la velocidad de transformación. Se recomienda un tratamiento previo adecuado de las muestras.".
- A10.4 f) Modifíquese el final de la oración para que diga: "o una técnica equivalente, y la distribución del tamaño de las partículas;".
- A10.5 En el subapartado d), suprimase "agitador con palas verticales".  
 En el subapartado e), sustitúyase "(A10.5.1.7); el filtro Acrodisc" por "(A10.5.1.10); el filtro".  
 En el subapartado k), sustitúyase "espectrómetro de emisión de plasma axial acoplado" por "espectrómetro de masas de plasma acoplado" y modifíquese el final para que diga: "... al valor de referencia de la ecotoxicidad crónica más bajo o al valor de referencia de la ecotoxicidad aguda más bajo si solo se realiza un ensayo de 7 días;".
- A10.5.1.2 Modifíquese el texto que figura entre paréntesis en la primera oración para que diga: "(por ejemplo, HCl o agua regia)".  
 Añádase una nueva segunda oración que diga lo siguiente: "Se requiere una atención específica al tipo de vidrio para los metales que puedan desprenderse del vidrio.".  
 En la tercera oración, añádase "por ejemplo, una" antes de "cubeta de uno a dos litros".
- Nota 2 Sustitúyase "protocolo de disolución/transformación" por "protocolo de transformación/disolución".
- A10.5.1.4 Modifíquese para que diga:  
 "A10.5.1.4 La concentración de carbono orgánico total en el medio antes de añadir la sustancia no deberá rebasar los 2,0 mg/l.".
- A10.5.1.5 En la primera oración, sustitúyase "transformación del compuesto metálico" por "transformación del metal o del compuesto metálico".
- A10.5.1.7 Después de la tabla A10.1, añádase la nueva nota 3:  
**NOTA 3:** *Se recomienda equilibrar a través del espacio por encima del líquido, dado que el burbujeo de gas CO<sub>2</sub> no garantiza una distribución uniforme entre las diferentes cubetas.*
- A10.5.1.9 Modifíquese para que diga:  
 "A10.5.1.9 Durante el ensayo principal de transformación/disolución, deberá recurrirse a una agitación suficiente para mantener el flujo del medio

acuoso en la sustancia de ensayo y preservar la integridad de la superficie de esa sustancia y de todos los productos de reacción sólidos que se formen en dicha superficie durante el ensayo. Para 1 l de medio acuoso, esto puede lograrse con el uso de un frasco de 1,0 a 3,0 l cerrado con un tapón de caucho y colocado en un agitador orbital o un agitador de laboratorio ajustado a 100 vueltas por minuto. Se pueden emplear otros métodos de agitación suave siempre que se cumplan los criterios de integridad de la superficie de la sustancia de ensayo y la homogeneidad de la disolución.”.

- A10.5.1.10 Modifíquese el final de la primera oración para que diga: “... lo que a su vez dependerá de la distribución del tamaño de las partículas y de la forma y densidad de estas.”.

Sustitúyanse las dos últimas oraciones (“En consecuencia, la filtración... podrá tomarse una muestra de la disolución.”) por:

“Pueden considerarse técnicas alternativas para partículas más finas. Si se teme que las partículas se queden en suspensión, deberá comprobarse la eficacia de la filtración antes de realizar cualquier ensayo. Las opciones que podrían considerarse para aumentar la eficacia de la filtración incluyen la centrifugación seguida de filtración, o esperar unos 5 minutos a que las partículas en suspensión se depositen antes de tomar una muestra de la disolución.”.

- A10.5.2.1 Modifíquese el primer párrafo para que diga:

“Para el estudio es fundamental un método debidamente validado que analice los metales disueltos totales. El límite de detección analítica debe ser, preferiblemente, 5 veces inferior al valor de referencia de ecotoxicidad crónica apropiado, o al valor de referencia de ecotoxicidad aguda en caso de que se realice un ensayo de 7 días.”.

- A10.5.2.3.1 Suprímase “(por ejemplo, 37 a 44  $\mu\text{m}$ )” y añádase la siguiente oración al final del párrafo: “Esta variabilidad puede ser mayor con las cantidades de producto más bajas”.

- A10.5.2.3.3 La modificación no se aplica al texto en español.

- A10.5.2.3.5 Modifíquese la oración final para que diga: “Es preciso controlar la superficie específica de las muestras de polvo.”.

- A10.5.3.1 Modifíquese el encabezado para que diga: “*Ensayo preliminar de transformación/disolución – compuestos metálicos poco solubles*”.

- A10.5.3.1.1 En la última oración, en el texto que figura entre paréntesis, sustitúyase “agregar los sólidos” por “agregar el material de ensayo”.

- A10.5.3.1.2 Modifíquese el final de la primera oración para que diga: “rápida y vigorosamente (por ejemplo, en un agitador helicoidal que gire a 200 vueltas por minuto, si es posible).”.

- A10.5.3.2 Modifíquese el encabezado para que diga: “*Ensayo principal de transformación/disolución – metales y compuestos metálicos*”.

- A10.5.3.2.2 Modifíquese para que diga:

“En el ensayo de 7 días, se añade sustancia en cantidades de 1, 10 y 100 mg/l, respectivamente, a las cubetas de ensayo (cuyo número dependerá de la reproducibilidad, tal como se establece en el párrafo A10.5.2.3) que contienen el medio acuoso. Las cubetas se cierran (aunque se posibilita el equilibrio con aire si es necesario) y se agitan tal como se describe en A10.5.1.9. Si se va a realizar un ensayo de 28 días, la cantidad puede ser de 0,01 mg/l, 0,1 mg/l o 1 mg/l, en función de la velocidad de transformación. El ensayo con una cantidad de 1 mg/l podrá ampliarse a 28 días, siempre y cuando se tome el mismo valor de pH en los ensayos de 7 y de 28 días. Los ensayos de 7 días solo se realizan con rangos de pH de 6 a 8,5, mientras que para los ensayos de

28 días se recomienda un rango de pH algo más amplio, de 5,5 y de 6 a 8,5, si es técnicamente factible. Se requiere un ensayo paralelo de control sin carga de sustancia (es decir, sin disolución de ensayo). A intervalos de tiempo fijados (por ejemplo, 2 horas y 6 horas y 1, 4 y 7 días en el caso del ensayo a corto plazo y, además, 14, 21 y 28 días para el ensayo a largo plazo), se miden en cada cubeta la temperatura, el pH y las concentraciones de O<sub>2</sub> disuelto, y se toman al menos dos muestras (por ejemplo, 10 a 15 ml) con jeringa de cada cubeta. Las fracciones sólidas y disueltas...” [El texto restante se mantiene sin cambios].

A10.6.2.1 Al final de la sección, añádase un nuevo párrafo que diga:

“La velocidad de liberación también puede expresarse en relación con la superficie de la sustancia de ensayo (por ejemplo, µg/mm<sup>2</sup>) para posibilitar una comparación de las velocidades de liberación entre diferentes cargas de superficie o tamaños de partícula.”.

A10.6.2.2 Modifíquese para que diga:

“A10.6.2.2 *Ensayo a largo plazo*

Las concentraciones de metal disuelto, medidas con la carga de 1 mg/l durante el ensayo de 28 días, se representan gráficamente respecto del tiempo y se determinan las cinéticas de la transformación/disolución, de ser posible tal como se describe en A10.6.2.1.”.

## Anexo 10, apéndice

Añádanse las nuevas referencias siguientes:

12. Skeaff, J. M., Hardy, D. J. y King, P. (2008), A new approach to the hazard classification of alloys based on transformation/dissolution. Integrated Environmental Assessment and Management, vol. 4, 75 a 93. [https://doi.org/10.1897/IEAM\\_2007-050.1](https://doi.org/10.1897/IEAM_2007-050.1).

13. Skeaff, J., Adams, W. J., Rodriguez, P., Brouwers, T. y Waeterschoot, H. (2011), Advances in metals classification under the United Nations globally harmonized system of classification and labelling. Integrated Environmental Assessment and Management, vol. 7, 559 a 576. <https://doi.org/10.1002/ieam.194>.

14. Skeaff, J. M. y Beaudoin, R. (2015), Transformation/dissolution characteristics of a nickel matte and nickel concentrates for acute and chronic hazard classification. Integrated Environmental Assessment and Management, vol. 11, 130 a 142. <https://doi.org/10.1002/ieam.1573>.

15. Huntsman-Mapila, P., Skeaff, J. M., Pawlak, M. y Beaudoin, R. (2016), Addressing aquatic hazard classification for metals, metal compounds and alloys in marine systems, Marine Pollution Bulletin, 109, 550 a 557. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.03.055>.

16. Publicaciones de la OCDE sobre el medio, la salud y la seguridad; Serie sobre ensayos y evaluaciones núm. 29. Guidance document on Transformation Dissolution of Metals and Metal Compounds in Aqueous media, julio de 2001.