



# Documentación

## NTP 465: Sustancias carcinogénicas: criterios para su clasificación

Substances cancérigènes: Critères pour leur classification  
Carcinogenic substances : Criteria for its classification

### Redactores:

Xavier Solans Lampurlanés  
Ldo. en Ciencias Biológicas

Leandro Regidor Braojos  
Ldo. en Ciencias Biológicas

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

*En esta Nota Técnica de Prevención se presentan los criterios aplicados por ocho organizaciones, seis gubernamentales (Unión Europea, Alemania, Suecia, Noruega, Environmental Protection Agency (Agencia de Protección Medioambiental EPA), y el National Toxicology Program (Programa Nacional de Toxicología NTP)) y dos independientes (American Conference of Governmental Industrial Hygienist (Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno ACGIH) y la International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer IARC)), para la clasificación de las sustancias químicas respecto a su carcinogenicidad.*

## Introducción

Los conocimientos científicos relativos a la actividad carcinogénica de las sustancias químicas han aumentado considerablemente en las dos últimas décadas; esta información incluye estudios epidemiológicos, estudios con animales a largo plazo, ensayos de genotoxicidad y gran variedad de resultados obtenidos a partir de ensayos diseñados para conocer los mecanismos de toxicidad.

Para el estudio e interpretación de toda esta información a fin de evaluar la carcinogenicidad de las sustancias químicas, se han formado grupos de expertos científicos, que pueden ser específicamente creados para la evaluación de carcinógenos o bien grupos científicos que evalúan los distintos efectos tóxicos de las sustancias químicas y, entre ellos, la carcinogenicidad.

Cada uno de dichos grupos ha adoptado un sistema de clasificación y ha definido unos criterios para realizar dicha clasificación. Los criterios pueden variar entre las distintas organizaciones; de ahí la importancia de conocer en base a qué información se han clasificado las sustancias en las distintas categorías.

Finalmente, algunos de estos organismos han desarrollado documentos de criterio, los cuales contienen la información referente a características físicas y químicas de las sustancias, metabolismo, genotoxicidad, estudios epidemiológicos y con animales de experimentación que han permitido realizar la evaluación del potencial carcinogénico y la

clasificación final de la sustancia química.

Todo el proceso está enfocado a la identificación de carcinógenos, y en ese punto radica su importancia ya que la identificación de un agente carcinogénico en el lugar de trabajo es el punto de partida para la adopción de medidas preventivas y correctoras.

En la práctica, en el momento de utilizar el listado de sustancias carcinogénicas de una determinada organización para conocer el potencial carcinogénico de una sustancia es importante no quedarse únicamente en una simple categoría o clasificación; es necesario conocer las particulares características de esa organización y los criterios con los que ha llegado a esa clasificación final. Además, el conocimiento de los criterios empleados puede ayudar a entender el por qué una misma sustancia química puede tener una clasificación final diferente por parte de distintas organizaciones.

## Criterios para la clasificación

Los distintos criterios para la clasificación de sustancias carcinogénicas están basados en pruebas obtenidas a partir de estudios en humanos y animales de experimentación, así como también otros datos relevantes (mecanismos de actuación, proliferación celular, metabolismo, genotoxicidad, farmacocinética, etc.).

Entre los diferentes criterios se pueden distinguir dos maneras de enfocar el problema:

1. Clasificar las sustancias carcinogénicas en varios tipos según el grado de evidencia de los efectos carcinogénicos sobre el hombre. Así se puede diferenciar entre carcinogénicos en humanos, probablemente carcinogénicos en humanos y posiblemente carcinogénicos en humanos.
2. Priorizar las sustancias carcinogénicas con un grado de evidencia suficiente, ya sea en el hombre o en animales de experimentación, según su potencia carcinogénica (alta/media/baja).

En el primer caso se hallan la mayoría de organizaciones que evalúan la carcinogenicidad de las sustancias químicas; únicamente en el caso de Suecia y Noruega se han priorizado las sustancias según su potencia carcinogénica.

La potencia carcinogénica se expresa como la dosis tumoral (DT) que se define como la dosis más baja (expresada en mg/kg peso corporal/día) que induce un incremento significativo en el número de tumores en experimentos con animales a largo plazo, considerando relaciones dosisrespuesta e información sobre sus mecanismos de actuación incluyendo la genotoxicidad y la toxicocinética.

## Unión Europea

**Primera categoría.** Sustancias que, se sabe, son carcinogénicas para el hombre. Se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación causa/efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición del cáncer.

Las sustancias se clasifican dentro de la primera categoría a partir de datos epidemiológicos; la clasificación en la segunda y tercera categorías se basa en experimentos en animales.

**Segunda categoría.** Sustancias que pueden considerarse como carcinogénicas para el

hombre. Se dispone de suficientes elementos para suponer que la exposición del hombre a tales sustancias puede producir cáncer. Dicha presunción se fundamenta generalmente en estudios apropiados a largo plazo en animales y/o en otro tipo de información pertinente.

Para que la sustancia se clasifique en esta categoría, será necesario obtener resultados positivos en dos especies animales, o pruebas positivas contundentes en una especie, junto con pruebas complementarias, tales como datos de genotoxicidad, estudios metabólicos o bioquímicos, inducción de tumores benignos, relación estructural con otras sustancias carcinogénicas conocidas, o datos de estudios epidemiológicos que sugieran una relación.

Para distinguir entre la segunda y tercera categorías, se aplicarán los criterios enumerados a continuación:

- Efectos carcinogénicos sólo con niveles de dosis muy elevados que excedan la «dosis máxima tolerada». Ésta última se caracteriza por la aparición de efectos tóxicos que, si bien no reducen el período de vida, van acompañados de cambios físicos como, por ejemplo, un 10% de retraso en el aumento de peso.
- Aparición de tumores en sistemas de ensayos muy sensibles, solamente en el lugar donde se ha producido la aplicación (por ejemplo, aplicación intraperitoneal o subcutánea de algunos compuestos localmente activos) cuando la dosis de que se trate no afecte al hombre.
- Ausencia de genotoxicidad en pruebas a corto plazo in vitro e in vivo.
- Existencia de un mecanismo de actuación secundario que, por encima de un cierto nivel de dosis, implica un nuevo umbral práctico (por ejemplo, efectos hormonales en órganos o en mecanismos de regulación fisiológica, estimulación crónica de la proliferación celular).
- Existencia de mecanismos específicos de especie para la formación de tumores (por ejemplo, a través de vías metabólicas específicas) que no afectan al hombre.

Estos criterios, especialmente cuando están combinados, en la mayoría de los casos darían como resultado la clasificación en la tercera categoría, aún cuando se hayan inducido tumores en animales.

**Tercera categoría.** Sustancias cuyos posibles efectos carcinogénicos en el hombre son preocupantes, pero de las que no se dispone de información suficiente para realizar una evaluación satisfactoria. Hay algunas pruebas procedentes de análisis con animales, pero que resultan insuficientes para incluirlas en la segunda categoría.

La tercera categoría comprende dos subcategorías:

- a. Sustancias sobre las que se ha investigado pero de las que no hay suficientes pruebas sobre la inducción de tumores para incluirlas en la segunda categoría, y no es probable que con más experimentos se pueda obtener la información necesaria para su clasificación.
- b. Sustancias sobre las que no se ha investigado bastante. Los datos disponibles son inadecuados, pero preocupantes en relación con el hombre. La clasificación es provisional y se requieren más experimentos antes de adoptar una decisión definitiva.

Para establecer la distinción entre la tercera categoría y los criterios de no clasificación, se tendrán en cuenta aquéllos que excluyan los posibles efectos en el hombre:

- La sustancia no se clasificará en ninguna de las categorías en caso de que el mecanismo de formación experimental de tumores esté claramente identificado y existan pruebas contundentes de que el proceso no puede extrapolarse al hombre.
- La sustancia podrá no clasificarse en ninguna de las categorías en caso de que los únicos datos disponibles sean tumores hepáticos en ciertas variedades de ratones, sin que haya otro tipo de evidencia suplementaria.
- Se prestará atención a los casos en que los únicos datos disponibles sean la aparición de neoplasias en zonas o especies a las que se conoce una gran incidencia de formaciones espontáneas.

## Alemania

**Grupo A:** Sustancias inequívocamente carcinogénicas.

- Grupo A1: Sustancias capaces de inducir tumores malignos según han demostrado datos de epidemiología humana.
- Grupo A2: Sustancias que, según la opinión de la Comisión, han demostrado ser indiscutiblemente carcinogénicas en experimentación animal bajo condiciones comparables a las de posible exposición laboral humana o para las que se puede deducir dicha comparación.

**Grupo B:** Sustancias con sospecha justificable de potencial carcinogénico. Se trata de sustancias cuyo poder carcinogénico parece desprenderse de estudios en proceso y que necesitan urgentemente de una mayor investigación.

## Suecia

**Categoría A. Productos tóxicos.** Efecto carcinogénico demostrado en estudios epidemiológicos apropiados o en ensayos a largo plazo apropiados, mostrando carcinogenicidad en dos o más ensayos en mamíferos o un ensayo en mamífero donde el incremento de tumores es evidente con respecto a la frecuencia, tipo, localización o momento de aparición de los tumores. Los resultados pueden ser apoyados por resultados positivos en ensayos a corto plazo, correlación dosis-respuesta o relación química con otros carcinógenos conocidos.

**Categoría B. Productos nocivos.** Criterios iguales que para la categoría A, pero con resultados menos concluyentes.

## Noruega

1. **Evidencia suficiente de carcinogenicidad.** Efectos carcinogénicos demostrados en estudios epidemiológicos relevantes, o en estudios animales a largo plazo en, por lo menos, dos experimentos, o en un experimento con mamíferos si los resultados son apoyados por ensayos a corto plazo en, por lo menos, dos sistemas diferentes, uno de los cuales implique células de mamífero. También se considera información del tipo similitud estructural, toxicocinética y propiedades físicas.

2. **Evidencia limitada de carcinogenicidad.** Posibles efectos carcinogénicos en experimentos como los mencionados para la categoría 1 de carcinógenos, pero las pruebas científicas no son consideradas suficientes como para su clasificación en esa categoría, o efectos carcinogénicos únicamente en un estudio a largo plazo con mamíferos, o efectos en, por lo menos, dos estudios a corto plazo evaluando dos end-points distintos (por ejemplo, lesión sobre el ADN, mutación génica, aberraciones cromosómicas o transformación celular), donde uno de los estudios implique células de mamífero. También se considera información del tipo similitud estructural, toxicocinética y propiedades físicas.

## Environmental Protection Agency (EPA)

- A. Carcinógenos en humanos. Pruebas suficientes, a partir de estudios epidemiológicos, demuestran una asociación causal entre la exposición a estos agentes y cáncer.
- B. Probable carcinógeno en humanos. Se divide en dos subgrupos:
  - B1. Pruebas limitadas de carcinogenicidad a partir de estudios epidemiológicos, que indican que una interpretación causal es probable, pero explicaciones alternativas, como azar, sesgo o confusión no pueden ser del todo excluidas, y pruebas suficientes de carcinogenicidad a partir de estudios animales, los cuales indican que existe un incremento en la incidencia de tumores malignos, o combinación de tumores malignos y benignos distintos en distintas especies o cepas, en distintos experimentos o en un grado poco habitual en un único experimento pero con una elevada incidencia, en un lugar o un tipo de tumor inusuales o de inicio precoz.

La información sobre efectos dosis-respuesta, así como a partir de ensayos a corto plazo o estructura química pueden aportar pruebas adicionales.
  - • B2. Pruebas suficientes a partir de estudios en animales y falta de información o pruebas inadecuadas a partir de estudios epidemiológicos.
- C. Posibles carcinógenos humanos. Pruebas limitadas de carcinogenicidad en animales y ausencia de información en humanos. Incluye una amplia variedad de evidencias: un tumor maligno en un único experimento bien dirigido pero que no reúne las condiciones necesarias para ser considerado como prueba suficiente; respuestas tumorales de muy baja significación estadística, a partir de estudios que tienen un diseño o información inadecuados; tumores benignos, pero no malignos, con un agente que no muestra respuesta en distintos ensayos de mutagenicidad a corto plazo; y respuestas de muy baja significación estadística en un tejido que, se conoce, tiene una elevada o variable tasa basal.
- D. No clasificable como carcinógeno humano. Pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y animales, o para el que no hay información disponible.
- E. Pruebas de no carcinogenicidad para humanos. No hay pruebas de carcinogenicidad en, al menos, dos ensayos animales adecuados en distintas especies o en estudios epidemiológicos y estudios animales adecuados.

## National Toxicology Program (NTP)

**Evidencia clara de actividad carcinogénica:** a partir de estudios que demuestran:

- un incremento de neoplasias malignas
- el incremento de una combinación de neoplasias malignas y benignas
- un notable incremento de neoplasias benignas, si existe una indicación, a partir de este u otros estudios, de la capacidad de estos tumores de progresar a malignos.

**Evidencia limitada de actividad carcinogénica:** a partir de estudios que demuestran un incremento en la incidencia de neoplasias (benignas, malignas o una combinación de ambas) relacionadas con la sustancia química y en los cuales la intensidad de la respuesta es menor que la requerida para su clasificación como «evidencia clara».

**Evidencia equívoca de actividad carcinogénica:** a partir de estudios que demuestran un leve incremento de neoplasias que pueden ser relacionadas con la sustancia química.

**Estudios inadecuados de actividad carcinogénica:** a partir de estudios que, ya sea por limitaciones cualitativas o cuantitativas, no pueden ser interpretados como válidos para indicar la presencia o ausencia de actividad carcinogénica.

**Ausencia de evidencia de actividad carcinogénica:** a partir de estudios que demuestran que no se producen incrementos de neoplasias malignas o benignas relacionadas con la sustancia química.

## **American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)**

**A1. Carcinógenos confirmados en el humano.** El agente es carcinogénico en los humanos de acuerdo con el peso de la evidencia de los estudios epidemiológicos, o en la evidencia clínica convincente, en los humanos expuestos.

**A2. Carcinógenos con sospecha de serlo en el humano.** El agente es carcinogénico en los animales de experimentación a niveles de dosis, ruta(s) de administración, puntos de tipo histológico o por mecanismos que se consideran importantes en la exposición de los trabajadores. Los estudios epidemiológicos disponibles son conflictivos o insuficientes para confirmar un aumento del riesgo en los humanos expuestos.

**A3. Carcinógenos en los animales.** El agente es carcinogénico en los animales de experimentación a dosis relativamente elevadas, ruta(s) de administración, puntos de tipo histológico o por mecanismos que no se consideran importantes en la exposición de los trabajadores. Los estudios epidemiológicos disponibles no confirman un incremento del riesgo del cáncer en los humanos expuestos. La evidencia existente sugiere que no es probable que el agente cause cáncer en los humanos excepto por rutas o niveles de exposición no frecuentes o poco probables.

**A4. No clasificados como carcinógenos en humanos.** No hay datos adecuados para clasificar el agente en relación con su carcinogenicidad en los humanos y/o animales.

**A5. No sospechoso como carcinógeno en humanos.** El agente no es sospechoso de ser carcinogénico en humanos basándose en los estudios epidemiológicos realizados adecuadamente en éstos. De estos estudios se disponen de suficientes historias fiables de seguimiento de la exposición durante largo tiempo, dosis suficientemente elevadas y de la potencia estadística adecuada para concluir que la exposición al agente no conlleva un riesgo significativo de cáncer para el humano. La evidencia sugiriendo una ausencia de carcinogenicidad en los animales de experimentación se considerará si está apoyada por

otros datos relevantes.

## International Agency for Research on Cancer (IARC)

**Grupo 1. El agente (o mezcla) es carcinogénico para el hombre. Las condiciones de la exposición conllevan ex posiciones carcinogénicas para el hombre.** Esta categoría se aplica cuando existen pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos. Excepcionalmente, un agente (o mezcla), puede ser incluido en esta categoría si las pruebas en humanos no son suficientes, pero sí lo son en animales de experimentación, y existen pruebas contundentes en humanos expuestos que el agente (o mezcla) actúa mediante mecanismos relevantes para la carcinogenicidad.

**Grupo 2A. El agente (o mezcla) es probablemente carcinogénico para el hombre.** Las condiciones de la exposición conllevan exposiciones probablemente carcinogénicas para el hombre. Esta categoría se usa cuando existen pruebas limitadas de la carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes de la carcinogenicidad en experimentación animal. En algunos casos, un agente (o mezcla) puede ser incluido en esta categoría si existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes de carcinogenicidad en animales de experimentación, existiendo una fuerte evidencia de que en la carcinogénia están implicados mecanismos que también operan en el hombre. Excepcionalmente, un agente, mezcla o condición de exposición puede ser clasificado en esta categoría únicamente en base a pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos.

**Grupo 2B: El agente (o mezcla) es posiblemente carcinogénico para el hombre.** Las condiciones de la exposición conllevan exposiciones posiblemente carcinogénicas para el hombre. Esta categoría incluye agentes, mezclas o condiciones de exposición para los que existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes de carcinogenicidad en experimentación animal. También puede ser utilizada cuando existan pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos pero suficientes de carcinogenicidad en experimentación animal.

Ocasionalmente, un agente, mezcla o condición de exposición para los que existan pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos pero limitadas de carcinogenicidad en animales de experimentación junto con otros datos significativos de apoyo, puede ser incluido en este grupo.

**Grupo 3. El agente (mezcla o condición de exposición) no puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para el hombre.** Esta categoría es usada ampliamente para aquellos agentes, mezclas o condiciones de exposición para las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos e inadecuadas o limitadas en animales de experimentación. Excepcionalmente, aquellos agentes (o mezclas) para los cuales las pruebas de carcinogenicidad son inadecuadas en humanos pero suficientes en animales de experimentación, pueden ser incluidos en esta categoría cuando existan fuertes evidencias de que el mecanismo de carcinogenicidad en animales de experimentación no opera en humanos.

Se incluyen en esta categoría aquellos agentes, mezclas y condiciones de exposición que no puedan ser catalogados en otros grupos.

**Grupo 4. El agente (o mezcla) es probablemente no carcinogénico para el hombre.** En esta categoría se incluyen los agentes o mezclas para los que existen pruebas que sugieren la ausencia de carcinogenicidad en humanos y en animales de experimentación. En algunos casos, se pueden incluir en este grupo los agentes o mezclas para los que las pruebas de carcinogenicidad en humanos son inadecuadas, pero con pruebas que

sugieren ausencia de carcinogenicidad en experimentación animal, confirmadas congruentemente por un amplio espectro de otros datos significativos.

## Comparación de criterios de clasificación

La mayoría de organizaciones identifican los carcinógenos mediante la evaluación de la incidencia de cánceres en humanos y en animales de experimentación, aunque el tipo de datos experimentales considerados puede variar. Así, en la primera categoría incluyen aquellas sustancias con un reconocido potencial carcinogénico en humanos; en la segunda categoría, la mayoría emplean el término probablemente carcinogénico en humanos; sin embargo, en este caso se observa como los criterios empleados para incluir las sustancias en esta categoría pueden variar, principalmente en cuanto a la extrapolación de los datos experimentales a los humanos.

Comentario aparte merecen los criterios empleados por los países nórdicos (Suecia y Noruega) que no diferencian entre carcinógenos en humanos y en animales. El argumento empleado es que no hay razones objetivas para asumir que los carcinógenos experimentales, en general, sean menos peligrosos que aquellos que han demostrado causar cáncer en humanos, y que un etiquetado reflejando esta diferencia puede dar la impresión que los carcinógenos experimentales son menos peligrosos que los carcinógenos humanos.

Sin embargo, otras organizaciones, como en el caso de la IARC, aunque diferencia ambas categorías, matiza que, en ausencia de información adecuada en humanos, es biológicamente posible y prudente contemplar a los agentes para los que existen pruebas suficientes en animales como si presentaran un peligro carcinogénico para los humanos; en cuanto a la Unión Europea, hay que señalar que a efectos prácticos de etiquetado de las sustancias químicas, tampoco diferencia entre carcinógenos humanos (categoría 1) y carcinógenos animales (categoría 2), etiquetando ambos como R 45 (puede causar cáncer) o R 49 (puede causar cáncer por inhalación), quedando así las sustancias de ambas categorías contempladas por la Directiva 90/394/CE sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo y su trasposición a la normativa española por el **Real Decreto 665/1997** de 12 de mayo. Hay que tener en cuenta que desde el punto de vista legal, la lista de la Unión Europea es la única que tiene un carácter ejecutivo y marca, por lo tanto, las disposiciones preventivas obligatorias para las sustancias incluidas en ella.

Además de las diferencias en los criterios adoptados, hay que considerar otros factores que intervienen en el momento de la clasificación de las sustancias, por ejemplo, cuándo se hizo la evaluación de la sustancia o su puesta al día, así como valorar la información científica disponible en ese momento; algunos organismos, como la IARC, únicamente consideran la información científica publicada; otros, aparte de esta misma información, pueden tener acceso a estudios adicionales no publicados, lo que puede hacer variar la clasificación de una determinada sustancia.

Finalmente, hay que señalar que las listas de sustancias carcinogénicas nunca se pueden considerar definitivas, puesto que los avances en los conocimientos sobre los efectos de las distintos agentes evolucionan constantemente, lo que obliga a una revisión periódica de las clasificaciones, ya sea añadiendo nuevas sustancias o variando la clasificación de otras ya incluidas.

## Bibliografía

(1) ACGIH

**Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Biological exposure indices**

American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH. (1997)

(2) COMMISSION FOR THE INVESTIGATION OF HEALTH HAZARDS OF CHEMICAL COMPOUND IN THE WORK AREA

**Maximun concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials**

Report nº XXVII. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft (1991)

(3) ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY

**Guidelines for carcinogen risk assessment**

Fed. Regist. 51 (185), p. 3399234003 (1986)

(4) GUIDELINES FOR THE SCIENTIFIC EVALUATION OF CARCINOGENS

**State Pollution Control Authority and Directorate of Labour Inspection, Scientific group for identification of carcinogens**

Norway. (1994)

(5) HUFF, J

**A historical perspective on the classification developed and used for chemical carcinogens by the National Toxicology Program during 1983-1992**

Scand. J. Work Environ. Health, 18, Suppl. 1, p. 7482 (1992)

(6) HUICI, A., L. REGIDOR, X. SOLANS

**Clasificación de sustancias químicas cancerígenas**

Revista de toxicología, 10, p. 3-29 (1993)

(7) IARC

**Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans**

Vol. 69. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France (1997)

(8) MATULA, T. I. AND E. SOMERS

**The classification of chemical carcinogens**

Regulatory Toxicol. and Pharmacol. 10, p. 174182. (1989)

(9) Mº DE LA PRESIDENCIA

**Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas**

Anexo VI. Supl. del BOE núm. 133, 561995

(10) SANNER, T., E. DYBING et al.

**Carcinogen classification systems: similarities and differences**

Regulatory Toxicol. and Pharmacol. 23, p. 128138 (1996)

(11) THE SWEDISH NATIONAL CHEMICAL INSPECTORATE

**Classification of carcinogenic substances in Sweden**

(12) VAINIO, H. AND J. WILBOURN

**Identification of carcinogens within the IARC monograph program.**

Scand J. Work Environ. Health, 18, Suppl. 1, p. 6473 (1992)

---

**Advertencia**

**© INSHT**