

SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO DE PLAGUICIDAS Y DESINFECTANTES

GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN Y CLASIFICACIÓN TOXICOLÓGICA DE PRODUCTOS PLAGUICIDAS, DESINFECTANTES Y SANITIZANTES DE USO SANITARIO Y DOMESTICO



Elaborado por:

Gabriela Berrocal Silva
Karen Muñoz Calquín

Revisado por:

Héctor Cortes Iturriaga
Claudia Salazar Burrows

Aprobado por:

IseI Cortes Nodarse

*... “Toda sustancia es tóxica, no hay nada que no sea tóxico.
Solo la dosis diferencia un tóxico de un medicamento” ...*

(Paracelso 1493-1541)

GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN Y CLASIFICACIÓN TOXICOLÓGICA DE PRODUCTOS PLAGUICIDAS, DESINFECTANTES Y SANITIZANTES DE USO SANITARIO Y DOMESTICO

| | |
|---|-----------|
| PROLOGO | 7 |
| SIGLAS | 8 |
| CAPITULO 1 PRESENTACION DEL TEMA | 9 |
| 1.1 Historia de los plaguicidas | 9 |
| 1.2 Historia de los desinfectantes | 9 |
| 1.3 Clasificación de plaguicidas | 10 |
| 1.4 Clasificación de desinfectantes | 12 |
| 1.5 Usos de plaguicidas y desinfectantes | 14 |
| 1.6 Fuentes y patrones de exposición a plaguicidas | 14 |
| 1.7 Fuente y patrones de exposición a desinfectantes | 15 |
| 1.8 Toxicología de los plaguicidas y desinfectantes | 15 |
| 1.9 Productos plaguicidas y desinfectantes con nanopartículas | 16 |
| 1.10 Regulación para plaguicidas y desinfectantes de uso sanitario y doméstico en Chile | 17 |
| CAPITULO 2 OBJETIVOS | 18 |
| 2.1 Objetivo General | 18 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 18 |
| CAPITULO 3 DEFINICIONES | 19 |
| CAPITULO 4 DISPOSICIONES DE ALCANCE GENERAL | 22 |
| CAPITULO 5 ESTUDIOS DE TOXICIDAD POR TIPO DE PRODUCTO | 24 |
| 5.1 Plaguicidas | 24 |
| 5.1.1 Plaguicidas nuevos o biológicos | 24 |
| 5.1.2 Plaguicidas similares | 24 |
| 5.1.3 Plaguicidas de origen natural | 25 |
| 5.2 Desinfectantes o Sanitizantes | 25 |
| 5.3 Cálculo Teórico de Toxicidad | 26 |

CAPITULO 6 PROTOCOLO Y DATOS PRINCIPALES QUE DEBE CONTENER UN ESTUDIO 28

CAPITULO 7 CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGO Y
 CLASIFICACIÓN TOXICOLÓGICA DE LOS PRODUCTOS 29

| | |
|--|----|
| 7.1 Factores relativos a los peligros para la salud..... | 29 |
| 7.1.1 Corrosión o irritación cutánea..... | 29 |
| 7.1.2 Lesiones oculares graves o irritación ocular..... | 29 |
| 7.1.3 Sensibilización respiratoria o cutánea..... | 31 |
| 7.1.4 Carcinogenicidad..... | 33 |
| 7.1.5 Mutagenicidad en células germinales..... | 34 |
| 7.1.6 Toxicidad para la reproducción..... | 36 |
| 7.2 Factores relativos a los peligros para el medio ambiente..... | 39 |
| 7.2.1 Peligros para el medio ambiente acuático..... | 39 |
| 7.3 Factores relativos al uso principal, ámbito de aplicación y/o vía de exposición..... | 40 |

CAPITULO 8 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS 41

BIBLIOGRAFÍA 44

INDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Resumen de los estudios toxicológicos que deben presentar de acuerdo con el tipo de producto | |
| 27 Tabla 2. Categoría para efectos oculares irreversibles..... | 30 |
| Tabla 3. Categoría para efectos oculares reversibles..... | 30 |
| Tabla 4. Categorías de peligro para sensibilizantes respiratorios..... | 31 |
| Tabla 5. Categoría de peligro para sensibilizantes cutáneos..... | 32 |
| Tabla 6. Límites de concentración genéricos de los componentes de una mezcla clasificados como sensibilizantes cutáneos o respiratorios..... | 33 |
| Tabla 7. Categorías de carcinogenicidad, según la IARC..... | 34 |
| Tabla 8. Categorías de peligro para mutágenos en células germinales..... | 35 |
| Tabla 9. Límites de concentración genéricos para los componentes de una mezcla clasificados como mutágenos en células germinales, que hacen necesaria la clasificación de la mezcla..... | 36 |
| Tabla 10. Categorías de peligro de los tóxicos para la reproducción..... | 37 |
| Tabla 11. Categoría de peligro para efectos en la lactancia..... | 38 |
| Tabla 12. Límites de concentración genéricos para los componentes de una mezcla, clasificados como tóxicos para la reproducción o con efectos sobre la lactancia..... | 39 |
| Tabla 13. Clasificación Toxicológica y Bandas Color, de acuerdo con la Toxicidad Aguda según OMS/US-EPA. | 42 |

PROLOGO

Esta guía corresponde a un aporte de la Unidad de Plaguicidas y Desinfectantes del Departamento Salud Ambiental del Instituto de Salud Pública de Chile, para facilitar el proceso de registro de productos plaguicidas y desinfectantes de acuerdo con lo establecido en el Decreto Supremo 157/2005 y en la Circular N° B33/20 del 2008, ambos del Ministerio de Salud (MINSAL). Durante el proceso de registro, los solicitantes deben aportar evidencia suficiente que permita acreditar la información presentada respecto de varios aspectos del producto, uno de las cuales es la clasificación toxicológica del mismo.

En Chile, el registro de plaguicidas y desinfectantes se efectúa mediante la evaluación experta de los documentos aportados por los solicitantes dado que dentro del proceso de registro no está contemplado que laboratorios chilenos confirmen o contrasten la información aportada por los interesados en obtener el registro sanitario de los productos plaguicidas o desinfectantes, por lo que es muy importante que la información entregada contenga clara e inequívocamente los antecedentes suficientes para una evaluación correcta y suficiente.

Por otra parte, la obtención del registro sanitario para un producto significa, en términos prácticos, que este podrá ser comercializado y su uso adecuado, respetando las indicaciones de sus etiquetas autorizadas, no debería generar situaciones de riesgo que afecten la salud de la población, y que estos son lo suficientemente eficaces y seguros, como para obtener dicho registro sanitario.

La Unidad de Plaguicidas y Desinfectantes está encargada del proceso de registro de estos productos desde el año 2009, con 389 productos plaguicidas, 605 productos desinfectantes y 10 productos sanitizantes con registro sanitario vigente, y otros 418 productos plaguicidas, 237 productos desinfectantes y 3 productos sanitizantes con registro sanitario no vigente. Esta guía pretende sintetizar la experiencia de más de 1000 procesos, entregando a los interesados, las pautas fundamentales para presentar los estudios y antecedentes, que permitan facilitar la evaluación y la adecuada clasificación toxicológica de cada producto, disminuyendo así los tiempos de cada proceso.

Este documento contiene, una introducción al ámbito en donde se encuentran los plaguicidas y desinfectante, que es de responsabilidad de este Instituto, en conjunto con definiciones para facilitar su comprensión e indicaciones generales que deben ser tomadas en cuenta para todos los procesos de productos sometidos a registro. Posteriormente, se presentan requisitos específicos para los estudios de toxicidad por tipo de producto, así como el cálculo teórico de toxicidad, cuando corresponda. En el capítulo 7 se presentan consideraciones generales para la evaluación de riesgo y clasificación toxicológica de los productos. En el capítulo 8 se presenta la interpretación de los resultados, incluyendo el listado de bibliografía utilizada. El documento incluye 13 tablas que resumen aspectos fundamentales y facilitan la comprensión del texto.

SIGLAS

EPA: sigla en inglés de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos de América (Environmental Protection Agency). Es una agencia del gobierno federal de Estados Unidos encargada de proteger la salud humana y proteger el medio ambiente: aire, agua y suelo. También puede verse el acrónimo US-EPA.

FAO: sigla en inglés de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación (Food and Agriculture Organization). Es un organismo especializado de la ONU que dirige las actividades internacionales encaminadas a erradicar el hambre.

IARC: sigla en inglés de la Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer (International Agency for Research on Cancer). Es un órgano intergubernamental que forma parte de la Organización Mundial de la Salud.

IPCS: sigla en inglés del Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (International Programme on Chemical Safety). Es una colaboración entre tres organismos de las Naciones Unidas: la Organización Mundial de la Salud, la Organización Internacional del Trabajo y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, para establecer una base científica para el uso seguro de productos químicos.

ISP: Instituto de Salud Pública de Chile. Institución Científico-Técnica del Estado, que desarrolla las funciones de Referencia, Vigilancia, Autorización y Fiscalización en el ámbito de sus competencias, dependiente del Ministerio de Salud de Chile, según lo establecido en el Decreto Fuerza de Ley No 1 de 2005.

OMS (WHO): sigla en inglés de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization). Es el organismo de la ONU especializado en gestionar políticas de prevención, promoción e intervención en salud a nivel mundial.

OCDE: sigla en inglés de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (Organization for Economic Cooperation and Development). Es un organismo de cooperación internacional, compuesto por 37 estados, cuyo objetivo es coordinar sus políticas económicas y sociales.

ONU: sigla de la Organización de las Naciones Unidas.

OPPTS: sigla en inglés de la Oficina para la Prevención de Sustancias Tóxicas y Pesticidas (Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substance).

CAPITULO 1

PRESENTACION DEL TEMA

1.1 Historia de los plaguicidas:

Los plaguicidas sintéticos surgieron entre 1930 y 1940 como resultado de investigaciones enfocadas al desarrollo de armas químicas que originalmente fueron probadas en insectos. Uno de los primeros compuestos, el diclorodifeniltricloroetano (DDT) fue sintetizado por Zeidler en 1874, y sus propiedades insecticidas fueron descritas por Paul Müller hacia 1939. El DDT se utilizó por primera vez durante la Segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados estadounidenses contra enfermedades transmitidas por vectores y se comercializó en los EE.UU. en 1945. La pujante industrialización, los intereses económicos de los grandes productores de plaguicidas, así como la necesidad de controlar químicamente las plagas, favorecieron su fabricación y consumo a escala mundial. Se originó, a su vez, una carrera incesante en la búsqueda de compuestos análogos menos tóxicos al ser humano y más efectivos y selectivos con las plagas. Sin embargo, al paso de algunos años se han hecho evidentes los efectos indeseables de los plaguicidas sobre la salud del ser humano y sobre el medio ambiente. Independientemente de sus beneficios, es evidente que los plaguicidas son sustancias químicas deliberadamente tóxicas, creadas para interferir algún sistema biológico en particular y que carecen de selectividad real. Afectan simultáneamente, y en mayor o menor grado, tanto a la «especie blanco» como a otras categorías de seres vivos, particularmente al ser humano.

Actualmente, miles de productos se comercializan en todo el mundo, sin que sus efectos nocivos sean obstáculos que limiten su producción.

El Código Internacional de Conducta Sobre la Distribución y Uso de Plaguicidas de la Food and Agriculture Organization (FAO) de las Naciones Unidas establece que un plaguicida «es la sustancia o mezcla de ellas, destinada a prevenir, destruir o controlar plagas, incluyendo los vectores de enfermedad humana o animal; las especies no deseadas de plantas o animales que ocasionan un daño duradero u otras que interfieren con la producción, procesamiento, almacenamiento, transporte y comercialización de alimentos; los artículos agrícolas de consumo, la madera y sus productos, el forraje para animales o los productos que pueden administrárseles para el control de insectos, arácnidos u otras plagas corporales». Por tanto, la finalidad de los plaguicidas es destruir ciertos organismos vivos, constituyéndose, así como un grupoparticular de los biocidas que puede alcanzar una capacidad letal amplia.

1.2 Historia de los desinfectantes:

Desde el punto de vista histórico, la desinfección por agentes químicos ha sido practicada a través de múltiples procedimientos, aunque a veces no resulta fácil diferenciar el principio activo que interviene, algunos de los productos más utilizados fueron: derivados del azufre, derivados del mercurio, derivados del cobre, derivados de la cal, derivados de los ácidos.

En 1864 Luis Pasteur, anunció haber descubierto la presencia de pequeños organismos vivos llamados bacterias, que eran los causantes de ciertas enfermedades. Esto fue determinado por José Lister, cirujano inglés que por muchos años había observado con horror y desesperación cómo morían los operados, debido a la infección, aun después de mínimas operaciones, y Lister pensó que esto se debía al efecto de putrefacción que causan las bacterias.

Así fue como Lister limpió el aire de bacterias, mediante aspersiones de ácido fénico en la sala de operaciones antes de la intervención, también se lavaba las manos y esterilizaba los utensilios, vendas y la herida misma con la misma solución de ácido fénico. Este tratamiento se dejó de aplicar, puesto que este ácido atacaba los tejidos, pero se observó que muy pocas personas de las operaciones de Lister, morían por infección. La mayoría sanaba. Este doctor había descubierto el secreto de los desinfectantes.

A partir de los días de Lister, los doctores han descubierto otros desinfectantes. Entre los de uso más común se encuentran el alcohol, el yodo, las sales de mercurio, el formol, el hipoclorito de sodio, el mercurocromo y diversos productos derivados del alquitrán de hulla.

Los compuestos clorados son uno de los grupos de desinfectantes utilizados, tanto en medicina humana como en veterinaria. El cloro fue uno de los primeros desinfectantes en usarse, incluso antes de conocerse su mecanismo de acción, y antes que se supiera el auténtico papel de los microorganismos en las enfermedades infecciosas. Fue descubierto en Scheele en 1774, y sólo fue perfectamente estudiado en 1809 por Gay-Lusac, Thénard, Dhalbi y Holmes (Boston, 1835) y Semmelweiss (Viena, 1847) quienes lo introdujeron en la práctica de los médicos y matronas para impedir la transmisión de la sepsis puerperal, que era contagiada de mujer a mujer por las manos de los médicos y de las parteras, y que era una notable causa de mortalidad de las mujeres durante muchos siglos. El químico americano Dakin comenzó a desarrollar desinfectantes que tenían cloro en su molécula: los N-cloro compuestos, como la cloramina T. El cloro es posiblemente el biocida industrial más usado hoy en día. Se utilizó durante mucho tiempo para la desinfección de los abastecimientos de agua domésticos y para la eliminación del sabor y los olores del agua.

El yodo y sus compuestos (solución de yodo al 5%, tintura de yodo, yodopovidona), desde su descubrimiento como elemento natural en 1811, por el químico Bernard Courtois, han sido usados ampliamente para la prevención de las infecciones y el tratamiento de heridas. El primer reporte del uso del yodo en el tratamiento de heridas fue dado por Davies en 1839, y posteriormente fue usado en la guerra civil americana, aún hoy se usa la tintura de yodo como antiséptico en cirugía, sin embargo, el yodo molecular suele ser muy tóxico para los tejidos, causando dolor, irritación y decoloración de la piel, por lo que se han desarrollado los yodóforos desde 1949, más seguros y menos dolorosos.

Actualmente existe una familia de productos que se utilizan ampliamente, los que contienen como activos, amonios cuaternarios de distintos tamaños de cadenas alifáticas, solos o en mezcla.

1.3 Clasificación de plaguicidas:

Los plaguicidas se clasifican en función de algunas de sus características principales, como

son la toxicidad aguda, la vida media, la estructura química y su uso. En 1978, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una clasificación basada en su peligrosidad o grado de toxicidad aguda, definida ésta como la capacidad del plaguicida de producir un daño agudo a la salud a través de una o múltiples exposiciones, en un período de tiempo relativamente corto. La toxicidad se mide a través de la dosis letal media (DL50) o de la concentración letal media (CL50). Ambos parámetros varían conforme a múltiples factores como la presentación del producto (sólido, gel, líquido, gas, polvo, entre otros), la vía de entrada (oral, dérmica o respiratoria), la temperatura, la dieta, la edad, el sexo, entre otros. Al basarse en la observación de especies animales, es importante señalar que estos indicadores no proporcionan información sobre los efectos crónicos, ni sobre la citotoxicidad de algún compuesto.

Por su vida media, los plaguicidas se clasifican en permanentes, persistentes, moderadamente persistentes y no persistentes.

De acuerdo con su estructura química, los plaguicidas se clasifican en diversas familias, siendo los más comunes:

- Los **compuestos organoclorados** (OC) son los plaguicidas más ampliamente utilizados. Su estructura química corresponde a la de los hidrocarburos clorados, lo que les confiere una alta estabilidad física y química, haciéndolos insolubles en agua, no volátiles y altamente solubles en disolventes orgánicos. Estas características favorecen su persistencia en el ambiente y su lenta biodegradabilidad. Productos representativos de este grupo son el DDT, el aldrín, el dieldrín y el endrín, así como el endosulfán y el lindano.
- Los **compuestos organofosforados** (OF), son ésteres, amidas o tioles derivados de los ácidos fosfórico y fosfónico. Se descomponen con mayor facilidad y se degradan por oxidación e hidrólisis, dando origen a productos solubles en agua, tentativamente menos persistentes y poco acumulables en el organismo humano. Pertenecen a este grupo el paratión, el malatión, el diazinón, el clorpirifos y el diclorvos.
- Los **carbamatos** (C) son otro grupo de plaguicidas que pueden ser de tres tipos principales:
 - Derivados de ésteres carbamatados, comúnmente usados como insecticidas;
 - Derivados del ácido tiocarbámico, utilizados como fungicidas, y
 - Carbamatos propiamente tal, que se emplean como herbicidas.

Todos son relativamente inestables, se les atribuye un tiempo corto de persistencia ambiental y cuentan con cierta selectividad. Su degradación se realiza por oxidación y sus metabolitos finales son hidrosolubles pudiendo excretarse por la orina y las heces fecales. Entre los más comunes se encuentran el lannate, el carbarilo y el carbyl.

- Las **piretrinas** (P) naturales son plaguicidas obtenidos por secado, molienda y pulverización de la flor del crisantemo, cuyo polvo contiene del 1 al 3% del principio activo. Las principales piretrinas son las cinerinas I y II, las jasmolinas I y II, y las piretrinas I y II, consideradas estas últimas como las de efecto más potente. Tienen una relativa selectividad, por lo que su toxicidad es baja en organismos no blanco. Las moléculas de piretrinas son neuroactivas, de baja absorción dérmica, con un metabolismo rápido y no dejan residuos en la atmósfera.
- Los **piretroides** son piretrinas sintéticas que surgen en los años cincuenta y se consideran más efectivos que las naturales. Químicamente, se dividen en dos tipos:
 - Sin grupo alfaciano, como la permetrina y resmetrina, y
 - Con grupo alfaciano, como fenvalerato, diametrina y cipermetrina.

Todos son metabolizados por hidrólisis, oxidación y conjugación, con poca tendencia a acumularse en los tejidos. Además, son rápidamente degradados en el ambiente, pues, aunque se absorben masivamente por el suelo, se eliminan fácilmente con el agua.

1.4 Clasificación de desinfectantes:

De acuerdo con su estructura química, los desinfectantes se clasifican según el grupo químico al que pertenecen, como compuestos halogenados, alcoholes, aldehídos, ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, peróxidos, amonios cuaternarios, entre otros.

Esta clasificación ampliamente utilizada, incluye los siguientes grupos:

- Los **alcoholes** son compuestos orgánicos solubles en agua, usados históricamente en medicina como antisépticos de limpieza y desinfección de heridas. Además de su actividad antimicrobiana, son un buen solvente de otros productos, como muchos antisépticos y desinfectantes, que potencian tal actividad. Los alcoholes habitualmente usados son alcohol etílico o etanol y alcohol isopropílico.
- Los **aldehídos** son compuestos intermedios entre los alcoholes y los ácidos. Derivados de los alcoholes primarios por oxidación y eliminación de átomos de hidrógeno y adición de átomos de oxígeno. Los aldehídos tienen alta toxicidad y por ello no se utilizan como antisépticos, aunque se usan como desinfectantes de alto nivel. Los aldehídos más conocidos y utilizados son el formaldehído y el glutaraldehído; tienen un amplio espectro de actividad contra microorganismos y virus; son eficaces como bactericidas y bacteriostáticos.
- Los **compuestos halogenados**, son ampliamente utilizados por su efecto bactericida.
 - Los **compuestos de cloro** son los desinfectantes más utilizados a nivel industrial y para el tratamiento de las aguas. El principio activo, cloro, se puede presentar en forma gaseosa, soluciones de hipoclorito y cloramina T. Pertenecen a los compuestos clorados:
 - Soluciones de hipoclorito de sodio. Son ampliamente utilizadas para la desinfección de superficies duras (blanqueadores domésticos) y pueden usarse para desinfectar todo tipo de superficies.
 - Cloramina T. Es un derivado clorado que contiene 25% de cloro disponible. Se inactiva en presencia de materia orgánica, pero su actividad bactericida se mantiene más tiempo que en el caso de los hipocloritos. Se utiliza en la desinfección de agua de bebida.
 - Dióxido de cloro. Este es generado in situ, a partir de soluciones acuosas de clorito de sodio, añadiendo ácido hasta la activación del desinfectante.
 - Dicloroisocianurato de sodio. Tiene como ventaja mayor estabilidad que otros compuestos clorados, ya que su formulación es en polvo o gránulos.
 - Los **yodóforos o compuestos de yodo**, tienen una poderosa actividad germicida, ataca bacterias gram positivas y gram negativas, micobacterias, esporas, hongos, virus y protozoos. Son la combinación de yodo con agentes tensoactivos (detergentes), formando así un complejo que libera lentamente yodo orgánico. Este efecto determina una menor irritación de la piel y una mayor disponibilidad del producto en el tiempo. El más conocido de los yodóforos es la yodopovidona compuesta de yodo y polivinilpirrolidona.
 - Los **compuestos de bromo**, aunque tiene una capacidad antimicrobiana mayor que el

cloro, hasta la fecha se han conseguido pocos productos liberadores de bromo en el mercado de los desinfectantes. La bromoclorodimetilhidantoína ha sido utilizada en el tratamiento del agua. El bromuro sódico se añade comúnmente en polvo a las formulaciones sanitarias que contienen productos de cloro activo.

- Los **compuestos de amonios cuaternarios** responden a la estructura básica es el catión amonio (NH_4^+) donde cada uno de los hidrógenos está sustituido generalmente por radicales de tipo alquil y aril. Se presentan en forma de sales. Según diversas modificaciones moleculares de su estructura, dan lugar a diferentes generaciones. Son solubles en agua y alcohol, actúan en medio ácido, pero principalmente en medio alcalino, tienen propiedades tensoactivas y su actividad se ve disminuida con la presencia de materia orgánica. El cloruro de benzalconio fue el primer compuesto de este tipo introducido en el mercado, con buena actividad bactericida frente a gérmenes gram positivos, pero con poca actividad frente a gérmenes gramnegativos, particularmente Pseudomonas.

También presentan actividad fungicida y viricida sobre virus con envoltura, y casi nula actividad frente a micobacterias y esporas. Posee una buena actividad como detergente. Los compuestos de amonio cuaternario denominados de segunda generación (cloruro de etilbencilo) y de tercera generación (cloruro de dodecildimetilamonio) son compuestos que permanecen más activos en presencia de agua dura.

- Los **compuestos oxidantes** que liberan oxígeno, tienen efecto generalmente breve, porque el oxígeno libre se combina rápidamente con la materia orgánica, volviéndose inactivo. Su espectro de actividad es sobre bacterias vegetativas, virus, micobacterias y esporas. Los compuestos oxidantes utilizados como desinfectantes son:

Peróxido de hidrógeno, conocido también como agua oxigenada. Se ha utilizado como desinfectante y esterilizante químico por inmersión. El peróxido de hidrógeno tiene efectos oxidantes por producir OH y radicales libres, los cuales atacan a los componentes esenciales de los microorganismos como lípidos, proteínas y ADN. Se degrada rápidamente en oxígeno y agua, por lo que precisa estabilizadores para su conservación.

Ácido peracético, considerado un biocida más potente que el peróxido de hidrógeno, tiene la ventaja que destruye todo tipo de microorganismos, incluidos las esporas, es más activo en presencia de materia orgánica. El ácido peracético es un bactericida, esporicida, viricida y fungicida a concentraciones bajas. El ácido peracético oxida y desnaturaliza las proteínas y los lípidos de los microorganismos, lo que conduce a una desorganización de su membrana.

Ozono es un producto utilizado como desinfectante, pero en estado natural es inestable. Como biocida actúa sobre las bacterias por oxidación, dificulta la formación de ATP de modo que la respiración de la célula de los microorganismos se hace difícil. El ozono es el mejor desinfectante, atacando a todo tipo de microorganismos, bacterias, virus, protozoos, e inhibiendo su crecimiento. Utilizado como biocida en el agua, no solo desinfecta el agua, sino que ataca también a las algas que pueden formarse, reduciendo así su crecimiento y manteniendo el agua expuesta a la luz en condiciones apropiadas para el baño.

- Los **fenoles**, son alcoholes aromáticos, compuestos de moléculas que contienen un grupo hidroxilo OH^- unido a un átomo de carbono de un anillo bencénico. El mecanismo de acción de los fenoles es similar al de los alcoholes y tienen propiedades antibacterianas frente a Estreptococos, Estafilococos y Escherichia coli, y también propiedades antifúngicas y

antivirales. El cresol es un compuesto de naturaleza fenólica (alquilfenoles), que tiene un radical metilo (-CH₃) sustituyendo a un átomo de hidrógeno en el anillo benceno. El cresol tiene olor parecido al fenol y es soluble en agua al 2%. Por otro lado, al igual que el fenol, el cresol tiene la ventaja de que conserva su acción desinfectante en presencia de materia orgánica. Su principal inconveniente es su mala solubilidad en agua.

1.5 Usos de plaguicidas y desinfectantes:

El uso dado a los plaguicidas ha sido múltiple y variado, lo que explica su ubicuidad. La agricultura es la actividad que más emplea este tipo de compuestos, consumiendo el 85% de la producción mundial, con el fin de controlar químicamente las diversas plagas que merman la cantidad y calidad de las cosechas de alimentos y de otros vegetales.

Un 10% de la producción total de plaguicidas se utiliza en actividades de salud pública, para el control de enfermedades transmitidas por vectores, como la Malaria, la enfermedad de Chagas o el Dengue, entre otras. Además, se usan para el control de roedores y en la erradicación de cultivos cuyos productos finales sean drogas ilícitas.

Se usan también para el control de plagas a nivel doméstico y en grandes estructuras como centros comerciales, edificios, aviones, trenes y barcos. Se aplican en áreas verdes ornamentales y de recreo como parques y jardines, para controlar la proliferación de insectos, hongos y el crecimiento de hierba y maleza. Con el mismo fin, se esparcen a lo largo de autopistas, vías férreas y torres con líneas de corriente de alta tensión.

Por otro lado los desinfectantes o productos con acción antimicrobiana, se emplean tanto a nivel industrial, como doméstico, para prevenir, matar, reducir o mitigar el crecimiento o desarrollo de organismos microbianos (bacterias, virus, hongos, algas, protozoos, levaduras y otros), protegiendo objetos inanimados, superficies, equipos, alimentos, aguas de procesos industriales, recreacionales (piscinas) o de consumo humano, productos químicos u otras sustancias, de la contaminación, deterioro, desarrollo de biofilms, que pueden causar también enfermedades tanto a humanos como a animales, entre otros.

1.6 Fuentes y patrones de exposición a plaguicidas:

El medio ambiente es una fuente primordial de exposición a plaguicidas, a partir de la actividad agrícola. Aproximadamente el 47% del producto aplicado se deposita en suelos y aguas colindantes o se dispersa en la atmósfera. Esta situación depende de condiciones climáticas como la lluvia y la dirección e intensidad del viento, de características geológicas como el tipo de suelo y la presencia de corrientes de agua, y de otros factores como la fórmula y la presentación del producto (líquido, polvo, gel, gas, etc.), así como de la técnica de aplicación (aérea, terrestre, etc.). Los vientos fuertes, las temperaturas altas y los terrenos poco estables favorecen el arrastre del producto, así como las presentaciones en polvo, aerosoles o humo y, por supuesto, las aplicaciones aéreas. Otros fenómenos que favorecen la diseminación ambiental son la fotodegradación y la volatilización, además de la lixiviación y el lavado superficial del suelo, relacionadas ambas con las corrientes de agua y con la lluvia.

Es importante la actividad laboral como fuente de exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas y sus familias, en trabajadores de la industria química fabricante de estos productos, en fumigadores y, en general, todos aquellos que formulan, manufacturan, mezclan, transportan, cargan, almacenan o aplican plaguicidas. El nivel de exposición y la probabilidad de intoxicaciones agudas en estos grupos son sustancialmente mayores por el contacto continuo y estrecho con los compuestos químicos. A pesar de que los períodos de contacto con el agente son relativamente cortos, no dejan de ser intensos y repetitivos durante la jornada de trabajo,

provocando efectos tóxicos que varían en función del tipo y la cantidad de plaguicida al que se estuvo expuesto, siendo relativamente infrecuentes los episodios de tipo accidental o intencional.

La exposición que afecta a la población general es ubicua y tiende a ser crónica. Son diversos los tipos de plaguicidas que, en períodos prolongados, desde múltiples fuentes y a dosis bajas penetran al organismo utilizando distintas vías. Las principales fuentes de exposición en la población son los alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, cereales, leguminosas) o animal (carne bovina, porcina y sus derivados, pescado, productos lácteos, huevo, etc.), y en menor grado el agua, el aire, la tierra, la fauna y la

flora contaminados. También lo son los productos industrializados de uso cotidiano que contienen o son plaguicidas en sí mismos y que afectan de manera directa o indirecta al ser humano. Se afirma que no hay segmento alguno de la población general exento de la exposición a estos compuestos y a sus potenciales efectos nocivos sobre la salud.

1.7 Fuente y patrones de exposición a desinfectantes:

El uso frecuente de productos desinfectantes, tanto a nivel industrial, profesional o doméstico, conlleva a un riesgo para la salud de las personas que los manipulan, aplican o que de alguna forma estarán en contacto con éstos, ya sea en el ambiente laboral, como por ejemplo las empresas que fabrican éstos productos o aquellas que se dedican a la limpieza y desinfección de distintas áreas, en tal caso los trabajadores estarán expuestos a diario al uso y manipulación de productos, por lo que es importante que estos estén instruidos en el manejo adecuado y que tomen las precauciones necesarias para evitar problemas a la salud o contaminación de los ambientes de trabajo. Estos riesgos dependerán del tipo de producto, su concentración, forma de aplicación, frecuencia de uso o número de aplicaciones, entre otros. Los productos utilizados para la desinfección, dependiendo de su naturaleza química, pueden ser irritantes dermales, irritantes de las vías respiratorias, corrosivos oculares, sensibilizantes o incluso cancerígenos.

Por otro lado, los productos desinfectantes de uso doméstico, aunque son menos peligrosos que los de uso industrial o profesional, debido a que estos están orientados al uso intradomiciliario, por lo que contienen activos en bajas concentraciones y estos generalmente no requieren diluciones, ni el uso de elementos de protección personal para su manipulación y/o aplicación, de igual forma pueden ocasionar problemas de salud por el uso inadecuado o la exposición accidental, que se puede evitar utilizando el producto de forma correcta, según la instrucciones señaladas en las etiquetas, que poseen información respecto a los peligros potenciales asociados, e instrucciones a seguir en el caso de intoxicación o derrame, con el fin de minimizar los riesgos y lograr un uso seguro del desinfectante.

1.8 Toxicología de los plaguicidas y desinfectantes:

La toxicología es el estudio de los venenos o, en una definición más precisa, la identificación y cuantificación de los efectos adversos asociados a la exposición a agentes físicos, sustancias químicas y otras situaciones. En ese sentido, la toxicología es tributaria, en materia de información, diseños de la investigación y métodos, de la mayoría de las ciencias biológicas básicas y disciplinas médicas, de la epidemiología y de determinadas esferas de la química y la física. La toxicología abarca desde estudios de investigación básica sobre el mecanismo de acción de los agentes tóxicos hasta la elaboración e interpretación de pruebas normalizadas para determinar las propiedades tóxicas de los agentes. Aporta una importante información tanto a la medicina como a la epidemiología de cara a comprender la etiología de las enfermedades, así como sobre la plausibilidad de las asociaciones que se observan entre éstas y las exposiciones, incluidas las exposiciones profesionales. Cabe dividir la toxicología en disciplinas normalizadas, como la toxicología clínica, la forense, la de investigación y la

reguladora; otra clasificación hace referencia a los sistemas o procesos orgánicos que se ven afectados, y tenemos entonces la inmunotoxicología o la toxicología genética; puede presentarse también desde el punto de vista de sus funciones, y entonces se habla de investigación, realización de ensayos y evaluación de los riesgos.

Los plaguicidas y desinfectantes, se absorben por vía dérmica, respiratoria y digestiva. Se distribuyen por vía sanguínea y las vías de eliminación son la orina, las heces fecales y el aire exhalado, entre otras.

Las técnicas utilizadas en la medición de la exposición son la historia de exposición, la evaluación de expertos, la monitorización ambiental y la biológica.

En la sociedad moderna, la toxicología es ya un elemento importante de la salud ambiental y de la salud en el trabajo. Ello es así porque muchas organizaciones, tanto gubernamentales como no gubernamentales, utilizan la información toxicológica para evaluar y regular los peligros presentes tanto en el lugar de trabajo como en el medio ambiente general. La toxicología es un componente crucial de las estrategias de prevención, pues proporciona información sobre peligros potenciales en los casos en que no hay una exposición humana amplia. Los métodos de la toxicología son asimismo muy utilizados por la industria en el desarrollo de productos, pues permiten obtener una información valiosa para el diseño de determinadas moléculas o formulaciones.

1.9 Productos plaguicidas y desinfectantes con nanopartículas:

El desarrollo de productos con nuevas tecnologías, como la nanotecnología, que es una ciencia multidisciplinaria que está teniendo un gran auge en la actualidad, ya que proporciona productos a base de nanopartículas que poseen nuevas propiedades fisicoquímicas que son las que hacen que tengan una gran cantidad de aplicaciones, entre las cuales se encuentran los productos plaguicidas y desinfectantes; pero estas nuevas tecnologías y sus requisitos desde el punto de vista de la toxicología no están consideradas en la legislación nacional aún por lo que actualmente no existen directrices claras y específicas sobre los estándares que deberían cumplir estos productos, para resguardar la salud de las personas, para poder determinar el riesgo/beneficio de su uso a futuro, que parece potencialmente prometedor, por lo que se hace necesario mencionarlo en esta guía.

La exposición humana a estas nanopartículas se puede producir principalmente por las vías respiratoria (nanopartículas suspendidas en el aire), dérmica (nanopartículas ambientales, cosméticos) y oral (alimentos, agua).

- Por vía pulmonar las nanopartículas activan los mecanismos de defensa o son internalizadas en los intersticios.
- Por vía dérmica se pueden acumular en el estrato corneo o en los folículos pilosos, o bien atravesarlo y acumularse en la dermis.
- Por vía oral pueden ser absorbidas por las células epiteliales del intestino.

Una vez que las nanopartículas han sido absorbidas, se distribuyen por vía sanguínea y linfática, alcanzando diferentes órganos, tales como huesos, riñones, páncreas, bazo, hígado y corazón, en los que quedan retenidas y ejercen sus efectos tóxicos. Aunque esta propiedad también puede tener un efecto benéfico y utilizarse como una forma de vectorización de fármacos.

La toxicidad de estas nanopartículas depende, entre otros factores, de su persistencia en los órganos y de si el hospedador puede provocar una respuesta biológica para eliminarlas. Los mecanismos de toxicidad no se conocen con exactitud, aunque parece ser que se incluyen dentro de estos: daño en membranas celulares, disrupción del potencial de membrana, oxidación de proteínas, genotoxicidad, formación de especies reactivas de oxígeno e inflamación. Estudios sobre las

vías respiratorias han mostrado disminución de la viabilidad celular in vitro, producción de estrés oxidativo e inflamación. En la piel se ha demostrado toxicidad y estrés oxidativo, pero otros autores destacan la ausencia de irritación y reacciones alérgicas. A nivel gastrointestinal in vitro se han observado reducción de la viabilidad celular y alteración del ADN, entre otros.

No obstante, el desarrollo de la nanotecnología tiene que ir acompañado de estudios que permitan conocer los efectos que estas nanopartículas van a tener tanto en el hombre como en el medio ambiente, tanto más si se tienen antecedentes de que nanopartículas no manufacturadas han demostrado inducir

efectos tóxicos tales como silicosis o asbestosis. Es más, las diferentes propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales en comparación con sus homólogos de escala macroscópica implican que su toxicocinética y perfil de toxicidad no pueden ser inferidos por extrapolación a partir de datos de sus equivalentes no nanoestructurados.

1.10 Regulación para plaguicidas y desinfectantes de uso sanitario y doméstico en Chile:

El Decreto Supremo 157 de 2005 (D.S.157/2005), Reglamento de Pesticidas de Uso Sanitario y Doméstico del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial el 30 de Junio de 2007, que entró en vigencia el 30 de diciembre de ese mismo año, regula las condiciones de registro, autorización, fabricación, importación almacenamiento, envases, expendio, tenencia, transporte, distribución, promoción, publicidad, aplicación y eliminación de pesticidas de uso sanitario y doméstico, así como la manipulación de todos aquellos pesticidas que puedan afectar la salud de las personas.

Este Reglamento vino por primera vez a regular de manera general y orgánica esta materia, y a reemplazar el Decreto Supremo 105 de 1998, del Ministerio de Salud, que normaba sobre la autorización de las empresas aplicadoras de pesticidas de uso sanitario y doméstico, y el sometimiento de los plaguicidas que se reglamentan, hasta la fecha de su entrada en vigencia, según el Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos regulado por el Decreto Supremo 1876 de 1995.

De acuerdo con el reglamento, D.S.157/2005, los plaguicidas de uso sanitario y doméstico son aquellos “destinados a combatir vectores sanitarios y plagas en el ambiente de las viviendas, ya sea en el interior o exterior de éstas, edificios, industrias y procesos industriales, bodegas, container, establecimientos educacionales, comerciales, parques, jardines y cementerios y en medios de transporte terrestre, marítimo o aéreo, así como repelentes o atrayentes no aplicados directamente sobre la piel humana o animal y aquellos contenidos en productos comerciales como pinturas, barnices, productos para el aseo y demás” .

Por medio de la Circular N° B33/20 del 7 de agosto del 2008, se imparten las instrucciones para la aplicación del D.S. 157/2005, indicándose en ella las definiciones de desinfectante y sanitizante como parte de los plaguicidas de uso sanitario y doméstico, ya que se estableció que esta definición incluía a los desinfectantes y sanitizantes como, por ejemplo, los productos que contienen hipoclorito de sodio, amonio cuaternario, aldehídos y ácido peracético, entre otros.

Por otro lado, y siendo relevante para el objetivo de esta guía se debe señalar que dicho reglamento indica en su artículo 8° , como uno de los requisitos para la obtención del registro sanitario de un producto, la presentación de antecedentes que respalden su toxicidad.

Es por ello, que la Unidad de Plaguicidas y Desinfectantes de este Instituto ha elaborado la presente guía, para la presentación de los estudios de toxicidad y la clasificación toxicológica de los productos plaguicidas, desinfectantes y sanitizantes de uso sanitario y doméstico, cumpliendo con lo establecido en el artículo 25° , que considera recomendaciones internacionales; constituyéndose así en un paso más en el objetivo propuesto de entregar productos eficaces y seguros a la población chilena.

La presente guía, no contiene un compendio de información sobre la toxicología o sobre los

efectos adversos de determinados agentes específicos. Esta última información debe obtenerse de las bases de datos que se están actualizando continuamente y a las que se hará referencia en esta guía. Tampoco se pretende situar la toxicología en el contexto de sus subdisciplinas específicas, sino más bien se pretende indicar cuál es la información necesaria para la correcta presentación de los Estudios de Toxicidad de los productos plaguicidas y desinfectantes, regulados por D.S.157/2005 y su evaluación en el proceso de registro, dado que es un requisito fundamental para poder clasificar toxicológicamente al producto, según lo que señala en artículo 25° del D.S.157/2005.

CAPITULO 2

OBJETIVOS

2.1 Objetivo General:

Establecer una guía de referencia nacional que entregue a los usuarios, la información necesaria para la realización y presentación de estudios de toxicidad de los productos regulados por el D.S. 157/2005, los que se deben presentar de acuerdo al tipo de producto, ya sea plaguicida, desinfectante o sanitizante de uso sanitario y doméstico, mediante la armonización de criterios para facilitar la evaluación y clasificación toxicológica durante el proceso de registro y sus modificaciones.

2.2 Objetivos Específicos:

- Entregar indicaciones generales, así como los conceptos (definiciones) que se utilizarán en la guía, que ayuden a establecer los estudios de toxicidad que se deben presentar, para el registro sanitario de productos plaguicidas, desinfectantes o sanitizantes de uso sanitario y doméstico.
- Armonizar los requisitos mínimos, para la evaluación de los antecedentes toxicológicos de los productos plaguicidas, desinfectantes o sanitizantes de uso sanitario y doméstico, para su clasificación toxicológica, en el proceso de registro sanitario.
- Establecer los criterios de peligro para la salud y el medio ambiente que se considerarán en la evaluación de los antecedentes, de productos plaguicidas, desinfectantes o sanitizantes de uso sanitario y doméstico que solicitan el registro sanitario.
- Indicar las clases toxicológicas en que los productos deberán ser clasificados.

CAPITULO 3

DEFINICIONES

Ámbito de aplicación: corresponde al lugar específico, donde se va a aplicar el producto. Como por ejemplo para:

- Plaguicidas: “Interior” (casas, establecimientos, casinos); “Exterior” (casas, instalaciones, en plantas ornamentales), entre otros.
- Desinfectantes: “Baños”, “Cocinas”, “Equipos industriales”, “Agua”, “Ropa”, “Frutas y verduras”, entre otros.

Antiséptico: antiséptico (del griego anti, contra, y sépticos, putrefactivo) es una sustancia antimicrobiana que se aplica a un tejido vivo o sobre la piel para reducir la posibilidad de infección, sepsis o putrefacción.

Bacteriostático: Sustancia que dificulta la reproducción bacteriana. Una sustancia bacteriostática no produce la muerte de las bacterias, pero al dificultar o impedir su reproducción la cepa bacteriana envejece y desaparece.

Bioacumulación: proceso que se desarrolla en los **seres vivos** y que implica que estos organismos **acumulen sustancias químicas** hasta alcanzar una concentración más alta que las existentes en el medio ambiente.

Biofilm: estructura colectiva de microorganismos que se adhiere a superficies vivas o inertes y está revestida por una capa protectora segregada por los propios microorganismos.

Corrosivo: sustancia que produce la destrucción del tejido cutáneo, esto es, una necrosis visible que atravesase la epidermis y alcance la dermis, en al menos un animal sometido a una exposición de hasta 4 horas. Las reacciones corrosivas se caracterizan por úlceras, sangrado, escaras sangrantes y, tras un período de observación de 14 días, por decoloración debida al blanqueo de la piel, zonas completas de alopecia y cicatrices. Debe recurrirse a la histopatología para evaluar las lesiones dudosas.

Desinfectantes o producto con acción antimicrobiana, de uso sanitario y domestico: Producto que destruye un porcentaje mayor o igual a 99,999% de los microorganismos patógenos y no patógenos existentes inicialmente, exceptuando las esporas bacterianas.

D.S. 157/2005: Decreto Supremo N° 157 del año 2005, mediante el cual se aprueba el Reglamento de Pesticidas de Uso Sanitario y Doméstico.

Formulación: estado físico en el que se encuentra el producto. Incluye todos los componentes de una formula en su estado físico definitivo, la que está lista para ser envasada en su envase primario.

Fitoplaguicida: Plaguicida natural, compuesto por activos de origen vegetal.

Ingrediente Activo, sustancia activa o principio activo: componente presente en la formulación que confiere la acción biológica esperada a un plaguicida, desinfectante o sanitizante y otorga la eficacia al producto según su propósito.

Irritación cutánea: la formación de una lesión reversible de la piel como consecuencia de la aplicación de una sustancia de ensayo durante un período de hasta 4 horas.

Irritación ocular: la aparición de lesiones oculares como consecuencia de la aplicación de una sustancia de ensayo en la superficie anterior del ojo, y que son totalmente reversibles en los 21 días siguientes a la aplicación.

In vivo: (Latín: dentro de lo vivo) significa “que ocurre o tiene lugar dentro de un organismo”. En ciencia, in vivo se refiere a experimentación hecha dentro o en el tejido vivo de un organismo vivo, por oposición a uno parcial o muerto. Pruebas con animales y los ensayos clínicos son formas de investigación in vivo.

In vitro: (Latín: dentro del vidrio) se refiere a una técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo, o generalmente en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo.

LC₅₀: concentración letal media, es la concentración de un producto químico en el aire o en el agua que provoque la muerte del 50% (la mitad) de un grupo de animales sometidos a ensayo y se expresa en mg/L.

LD₅₀: dosis letal media, es la estimación estadística de la cantidad de una sustancia tóxica (mg/kg) por peso corporal, necesaria para matar al 50% de animales de experimentación (usualmente ratas de laboratorio) en los que se ensaya el efecto letal de la sustancia, administrándola por vía oral o dérmica, durante un período de tiempo determinado y seguimiento en un período post exposición.

Lote: se refiere a la producción de una determinada cantidad de unidades de un producto en específico, es decir, unidades del producto elaborado con la misma fórmula cuali-cuantitativa y formulación, contenido en el mismo sistema final de envase- empaque que será utilizado en su comercialización.

Medio ambiente: es un sistema formado por elementos naturales y artificiales que están interrelacionados y que son modificados por la acción humana. Se trata del entorno que condiciona la forma de vida de la sociedad y que incluye valores naturales, sociales y culturales que existen en un lugar y momento determinado.

Mezcla: mezcla o disolución compuesta por dos o más sustancias que no reaccionan entre ellas.

Mutágeno: Es aquel agente que aumenta la frecuencia de mutación en los tejidos celulares, en los organismos o en ambos.

Puede ser físico, químico o biológico que altera o cambia la información genética (usualmente ADN) de un organismo y ello incrementa la frecuencia de mutaciones por encima del nivel natural.

Nanotecnología: es definida como el estudio, diseño, síntesis, manipulación y aplicación de materiales funcionales, dispositivos y sistemas a través del control de la materia a escala manométrica entre 1-100 nm (un nanómetro equivalente a 10⁻⁹ metros), y el uso de las nuevas propiedades en esa escala.

Nanopartícula: partícula que cuenta con una o más dimensiones en el rango de 0,1 milésimas de milímetro (100 nanómetros) o menos.

Nanomateriales: material que cuenta con al menos una de sus dimensiones externas o estructuras internas en la nanoescala y que posiblemente tenga características diferentes a las del mismo material a escala convencional.

Peligro: fuente potencial de lesión o perjuicio a la salud de las personas, a la propiedad o al medio ambiente.

Plaga o peste: Cualquier biotipo o microorganismo vegetal o animal dañino para personas, animales, plantas, semillas u objetos inanimados.

Plaguicida o pesticida: es cualquier sustancia, mezcla de ellas o agente destinado a ser aplicado en el medio ambiente, animales o plantas, con el objeto de prevenir, controlar o combatir organismos capaces de producir daños a personas, animales, plantas, semillas u objetos inanimados.

Plaguicida biológico o Agentes biológicos utilizados como plaguicidas: organismos naturales o genéticamente modificados para desarrollar una acción específica contra la especie que se desea combatir.

Plaguicida natural: plaguicida compuesto por activos de origen vegetal, mineral, animal, entre otros.

Plaguicida nuevo: es aquel cuyo ingrediente activo o su formulación se incorpora por primera vez en el país al sistema de registro del Instituto de Salud Pública. Constituye una nueva utilidad respecto de uno ya registrado.

Plaguicida similar: es aquel que presenta una equivalencia con respecto a otro ya registrado por el Instituto de Salud Pública. Para considerar un producto similar a otro este debe tener la misma concentración del o los ingredientes activos, igual tipo de formulación y contener el mismo solvente.

Producto terminado: producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, presentado en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

Reserva acida-alcalina o Capacidad de tamponamiento: es la capacidad de mantener constante el pH al añadir cantidades pequeñas de ácidos o bases, por medio de Soluciones Amortiguadoras, Buffer o Tampón.

Riesgo: probabilidad de que ocurra un evento adverso sobre las especies no objetivo o bien se generen daños en el medio ambiente, como resultado de la acción de un producto.

Sanitizante: producto que reduce los microorganismos patógenos y no patógenos, existentes inicialmente, en un porcentaje mayor o igual a 99,9%.

Sensibilizante respiratorio: sustancia cuya inhalación induce hipersensibilidad de las vías respiratorias.

Sensibilizante cutáneo o sensibilizante de contacto: sustancia que induce una respuesta alérgica por contacto con la piel.

Solvente: sustancia que puede disolver y producir con otra una mezcla homogénea.

Sustancia: un elemento químico y sus compuestos en estado natural u obtenidos mediante cualquier proceso de producción, incluidos los aditivos necesarios para conservar la estabilidad del producto y las impurezas que resulten del proceso utilizado, y excluidos los disolventes que puedan separarse sin afectar a la estabilidad de la sustancia ni modificar su composición.

Toxicidad aguda: se refiere a los efectos adversos que se manifiestan tras la administración por vía oral o cutánea de una sola dosis de dicha sustancia, de dosis múltiples administradas a lo largo de 24 horas, o como consecuencia de una exposición por inhalación durante 4 horas.

Ubicuidad: es de origen latín “ubique” que significa “en todas partes”.

Uso principal: corresponde al uso predominante del producto, que debe estar avalado por los estudios de eficacia. Como por ejemplo para:

- Plaguicidas: “insecticida contra voladores”, “insecticida contra rastreros”, “pulguicida”, “hormi- guicida”, “aracnicida”, o contra alguna plaga específica, como: “Aedes aegypti”, “Triatoma infestans” o “Loxoceles laeta”, entre otras.

- **Desinfectantes:** “desinfectantes de superficies”, “desinfectante para la industria alimentaria”, “potabilización de agua” o contra microorganismos específicos, como virus sincicial respiratorio, influenza, VIH, entre otros.

Veneno: sustancia que daña la salud, produce graves alteraciones funcionales o incluso puede provocar la muerte al ser ingerida, absorbida o inhalada por el organismo en cantidades pequeñas.

CAPITULO 4

DISPOSICIONES DE ALCANCE GENERAL

La información toxicológica de los productos plaguicidas, desinfectantes o sanitizantes, es relevante como lo hemos dejado establecido al comienzo de esta guía, por tanto, para el proceso de registro (autorización) es indispensable contar con ella para la evaluación de cada uno de los productos. Por ello, a continuación, se indican los aspectos generales que es necesario tener en cuenta previamente al momento de presentar la información que se utilizará en la evaluación y clasificación toxicológica de un producto en el proceso de registro o modificación:

- La información requerida va a depender de si se trata de un plaguicida nuevo, plaguicida similar, plaguicida de origen natural, plaguicida biológico, desinfectante o sanitizante.
- Se podrán autorizar productos plaguicidas, cuya toxicidad no sobrepase la clasificación toxicológica OMS/EPA, Clase III, ligeramente peligroso, banda azul, según los artículos 56° y 58° del D.S. 157/2005.
- Se exceptúan de la disposición anterior el bromuro de metilo, fosfinas y anhídrido sulfuroso, y los productos desinfectantes y sanitizantes, que podrán pertenecer a otras clasificaciones toxicológicas.
- En el proceso de registro se asignará la clasificación toxicológica que corresponde al plaguicida, desinfectante o sanitizante, de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, OMS, complementada con la de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos de América, EPA, de acuerdo a lo señalado en artículo 25° del D.S. 157/2005.
- Los factores que afectan la toxicidad de los productos plaguicidas, desinfectantes y sanitizantes, son los relativos a los peligros para la salud, para el medio ambiente, y los relacionados al uso principal, ámbito de aplicación y/o vía de exposición, por lo tanto, se deben tener en cuenta previamente para clasificar un producto. Según estos factores de riesgo se podrá rebajar la clasificación señalada en los estudios de toxicidad o en el cálculo teórico de toxicidad, según sea el caso.
- Para los efectos de autorización y registro, de todo producto **plaguicida nuevo o plaguicida biológico** que se importe, fabrique y distribuya en el país, es requisito indispensable la presentación del o los Estudios de Toxicidad del producto terminado, los cuales deberán cumplir en su totalidad las instrucciones contenidas en la presente guía.
- Para el caso de los interesados que soliciten registro sanitario de un plaguicida como **producto similar**, éstos no serán requeridos, siempre y cuando cumplan con la similaridad, y el plaguicida similar registrado cuente con los Estudios de Toxicidad en su dossier de registro.
- Para los productos **plaguicidas de origen natural**, como los fitoplaguicidas, los solicitantes deberán presentar al menos el Estudio de Toxicidad Oral Aguda en ratas e Irritación Cutánea, del producto

terminado, o en su defecto el Estudio de Toxicidad Oral Aguda en ratas realizado en el principio activo y el respectivo cálculo teórico de toxicidad para el producto terminado, utilizando para el cálculo el resultado obtenido en el estudio de toxicidad del activo, según lo indicado en el punto 5.3 (Cálculo teórico de toxicidad).

- Para los productos **desinfectantes o sanitizantes**, los solicitantes deberán presentar los Estudios de Toxicidad del producto terminado, si cuentan con ellos, o en su defecto deberán presentar el cálculo teórico de toxicidad (DL50) del producto terminado, considerando todos los componentes que aportan peligro o toxicidad a la formulación, según lo que se explica en este documento.
- Todos los estudios de toxicidad deberán ser realizados de acuerdo con las metodologías internacionalmente reconocidas, como las descritas en las Guías de la OCDE, OPPTS (EPA) u otras que sean basadas o comparables a éstas. Los ensayos de toxicidad pueden ser realizados en Chile o en el extranjero, en el producto terminado, o en el principio activo dependiendo del tipo de producto, según lo señalado en los párrafos anteriores de esta misma Guía.
- El Instituto podrá solicitar información adicional, a lo señalado en esta guía, cuando corresponda, de acuerdo con lo indicado en el artículo 21° del D.S. 157/2005.
- En el caso de modificaciones al registro sanitario, de productos que ya se encuentran registrados, deberán presentar el o los Estudios de Toxicidad correspondientes, de acuerdo con lo señalado en esta guía, en los siguientes casos:
- Cuando se solicite modificar la clasificación toxicológica otorgada en el registro sanitario por una de menor toxicidad.
- Cuando se haya cambiado el solvente de la formulación por uno más amigable y se requiera avalar nuevamente la clasificación toxicológica del producto.

CAPITULO 5

ESTUDIOS DE TOXICIDAD POR TIPO DE PRODUCTO

Estos deben ser realizados de acuerdo a las metodologías internacionalmente reconocidas para ello, como son las Guías de la OCDE o las metodologías OPPTS (EPA) u otras que sean basadas o comparables a éstas.

5.1. Plaguicidas

5.1.1 Plaguicidas nuevos o biológicos:

Deberán presentar al menos los siguientes estudios, realizados en el producto terminado:

- Toxicidad oral aguda en ratas.
- Toxicidad inhalatoria aguda en ratas.
- Toxicidad dermal aguda en ratas.

En caso de que no se pueda realizar algún ensayo por el tipo de formulación del producto u otro factor, deberá ser debidamente justificado y quedará sujeto a evaluación de este Instituto.

Si el solicitante cuenta con otros Estudios de Toxicidad, distintos a los señalados en este punto, o quiere aportar con más información al respecto, puede hacerlo, siempre y cuando ésta sea verificable y de fuentes confiables.

Si la información hace referencia a otros estudios toxicológicos o de otra naturaleza, estos deberán estar debidamente identificados, hacer referencia al autor, y las citas deberán corresponder a la fiel transcripción de los mismos, de acuerdo a lo señalado en artículo 44° D.S. 157/2005.

5.1.2 Plaguicidas similares:

Para el caso de productos plaguicidas que ingresan como similar a otro producto ya registrado, no es necesario que se presenten los Estudios Toxicológicos del producto, siempre y cuando el o los principios activos, la concentración de éstos y el solvente utilizado en la formulación, correspondan a los mismos del producto indicado como similar. Por otro lado, el Instituto verificará si el producto indicado como similar cuenta con los respectivos Estudios Toxicológicos en su dossier de registro, de lo contrario, deberán presentar los estudios toxicológicos del producto terminado, de acuerdo a lo señalado en el punto 5.1.1.

5.1.3 Plaguicidas de origen natural:

Para el caso de productos de origen natural, deberán presentar al menos los siguientes estudios, realizados en el producto terminado:

- Toxicidad oral aguda en ratas.
- Irritación cutánea.

O en su defecto, deberá presentar:

- Estudio de toxicidad oral aguda en ratas, realizado en el principio activo y;
- Cálculo teórico de toxicidad para el producto terminado, realizado con el valor DL50 obtenido del estudio realizado con el principio activo.

Toda esta información estará sujeta a evaluación por parte del Instituto, ya que se considerarán en ella, además de los antecedentes de toxicidad presentados, otros antecedentes toxicológicos que se tengan del principio activo, del tipo de formulación, de la vía de exposición, del ámbito de aplicación, del uso principal, entre otros; para la evaluación de riesgo del producto y su correcta clasificación toxicológica.

5.2 Desinfectantes o Sanitizantes

Para productos que contengan principios activos nuevos o que no se encuentran registrados ante el Instituto, así como tampoco en agencias internacionalmente reconocidas, como la EPA o en la UE; deberán presentar los siguientes estudios, realizados en el producto terminado:

- Toxicidad oral aguda en ratas.
- Toxicidad inhalatoria aguda en ratas.
- Toxicidad dermal aguda en ratas.

Para productos que contengan principios activos ya registrados ante el Instituto, o se encuentren registrados en agencias internacionalmente reconocidas, como la EPA o en la UE; deberán presentar:

- Cálculo teórico de toxicidad para el producto terminado, realizado con los antecedentes bibliográficos de respaldo, que sean verificables, para poder clasificar toxicológicamente al producto.

Si cuenta con Estudios de Toxicidad del producto, éstos deben ser presentados.

Para productos que contienen como principio activo nanopartículas o nanomateriales, como, por ejemplo, nanopartículas de Ag, Cu u otro nanomaterial, se deberán presentar los siguientes estudios, realizados en el producto terminado:

- Toxicidad oral aguda en ratas.
- Toxicidad dermal aguda en ratas o irritación cutánea.
- Toxicidad inhalatoria aguda en ratas.

O en su defecto:

- Estudio de toxicidad oral aguda en ratas, realizado en el principio activo y
- Cálculo teórico de toxicidad para el producto terminado, realizado con el valor DL50 obtenido del

estudio realizado con el principio activo.

Como se verá más adelante, los productos se clasificarán según el resultado de los estudios toxicológicos presentados o del cálculo teórico de toxicidad.

5.3 Cálculo Teórico de Toxicidad

Para realizar el Cálculo Teórico de Toxicidad, se deberá utilizar la siguiente fórmula, según IPCS:

$$LD_{50 \text{ producto terminado}} = \frac{LD_{50 \text{ ingrediente activo}}}{\% \text{ de ingrediente activo en la formulación}} \cdot 100$$

Dado que, en la mayoría de los casos, las formulaciones son mezclas, que pueden contener más de un ingrediente activo y/o componentes complementarios, como tensoactivos, solventes, preservantes de fórmula, entre otros, que aportan a la toxicidad del producto, entonces se deberá utilizar la siguiente fórmula:

$$LD_{50 \text{ producto terminado}} = \frac{LD_{50 \text{ ing-act1}} + LD_{50 \text{ ing-act2}} + \dots + LD_{50 \text{ ing-actn}}}{\% \text{ ing-act1} + \% \text{ ing-act2} \% + \dots + \% \text{ ing-actn}} \cdot 100$$

Donde:

% i.a. = porcentaje ingrediente activo

LD50 i.a. = dosis letal media del ingrediente activo

Los valores LD50 para plaguicidas, se pueden obtener del IPCS. ([disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44271/9789241547963_eng.pdf?sequence=1&isAllowed](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44271/9789241547963_eng.pdf?sequence=1&isAllowed)).

Para el caso de desinfectantes estos datos pueden ser obtenidos de bases de datos confiables y verificables, como OMS, EPA, disponible en: http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard/en/

Tabla 1.

Resumen de los estudios toxicológicos que debe presentar de acuerdo con el tipo de producto

| CATEGORÍA | TIPO DE PRODUCTO | ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS A PRESENTAR | CÁLCULO TEÓRICO DE TOXICIDAD | OBSERVACIONES |
|--|---|---|--|---|
| Plaguicidas | Nuevo o Biológico | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad Oral Aguda en ratas. • Toxicidad Dermal Aguda en ratas. • Toxicidad Inhalatoria Aguda en ratas. | No requiere | Los estudios deben ser realizados en el producto terminado. |
| | Similar | No requieren | Requiere | Siempre y cuando se verifique que la formulación, el o los principios activos de estos y el solvente utilizado corresponde a los mismos del producto indicado como similar. El Instituto verificará si el producto cuenta con los respectivos estudios toxicológicos, de lo contrario deberán ser presentados, como producto nuevo. |
| | Origen Natural | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad Oral Aguda en ratas. • Irritación Cutánea. | No Requiere | Los estudios deben ser realizados en el producto terminado. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad Oral Aguda. • Irritación Cutánea. | | Requiere (para el producto terminado) | Estudios realizados en el principio activo. Para realizar el cálculo teórico en el producto terminado, debe utilizar el valor obtenido en el estudio realizado en el principio activo. | |
| Desinfectantes o Sanitizantes | Con principio activo no registrado | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad Oral Aguda en ratas. • Toxicidad Dermal Aguda en ratas. • Toxicidad Inhalatoria Aguda en ratas. | No requiere | Los estudios deben ser realizados en el producto terminado. Producto con principio activo que no se encuentra registrado en el Instituto, así como tampoco en Agencias Internacionalmente reconocidas como la EPA o la Unión Europea. |
| | Con principio activo registrado | No requiere | Requiere | Productos con principios activos registrados en concentraciones similares, en el mismo tipo de formulación, ámbito de aplicación y uso principal. |
| | Con principio activo a escala nanométrica | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad Oral Aguda. • Toxicidad Dermal Aguda. • Toxicidad Inhalatoria Aguda. | No requiere | Los estudios deben ser realizados en el producto terminado. |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad Oral Aguda. | Requiere (para el producto terminado) | Estudio realizado en el principio activo. Para realizar el cálculo teórico en el producto terminado, debe utilizar el valor obtenido en el estudio realizado en el principio activo. |

Fuente: Elaboración propia (Subdepartamento de Registro de Plaguicidas y Desinfectantes)

CAPITULO 6

PROTOCOLO Y DATOS PRINCIPALES QUE DEBE CONTENER UN ESTUDIO

Los estudios presentados para avalar la información respecto de toxicidad de un producto a registra, deben contener, explícitamente la siguiente información:

- a) Antecedentes del Laboratorio que realiza el estudio:
 - Nombre del Laboratorio
 - Fecha recepción de la muestra
 - Fecha de inicio del estudio de toxicidad
 - Fecha de término del estudio de toxicidad
 - Nombre y firma del responsable a cargo

- b) Identificación del Producto:
 - Nombre del producto
 - Identificación de la fórmula presentada o al menos el principio activo y su concentración
 - Tipo de formulación
 - Lote de fabricación

Los estudios que no señalen la denominación del producto e identifican la fórmula con un código, deben presentar la trazabilidad de dicho código, para avalar que corresponde a la misma fórmula y producto presentado en la solicitud de registro.

- c) Antecedentes del estudio:
 - Tipo de estudio (oral agudo en ratas, dermal agudo en ratas, inhalatorio agudo en ratas, sensibilización cutánea en cobayos, irritación ocular en conejos, entre otros)
 - Metodología utilizada
 - Resumen
 - Objetivo del estudio
 - Desarrollo del estudio
 - Resultados
 - Discusiones
 - Conclusiones
 - Bibliografía

CAPITULO 7

CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGO Y CLASIFICACIÓN TOXICOLÓGICA DE LOS PRODUCTOS

7.1 Factores relativos a los peligros para la salud

Además de los antecedentes toxicológicos que se deben presentar y que serán evaluados según lo señalado en el Capítulo 5, existen otros factores determinantes para clasificar toxicológicamente a un producto, de acuerdo a los peligros para la salud de las personas que van a utilizar el producto o van a estar expuestas. Todos estos factores serán evaluados de acuerdo a la información existente, ya sea bibliográfica o de los estudios correspondientes, que se encuentren disponibles.

7.1.1 Corrosión o irritación cutánea:

Para determinar el potencial corrosivo e irritante de los productos deben considerarse varios factores antes de proceder a la realización de ensayos. Las sustancias sólidas (polvos) pueden volverse corrosivas o irritantes cuando se humedecen o en contacto con la piel húmeda o con las mucosas. Es por ello, que uno de los factores determinantes para clasificar un producto como corrosivo o irritante cutáneo es el valor de pH. Un producto se considerará corrosivo cutáneo, si tiene un $\text{pH} \leq 2$ o $\geq 11,5$. Si la reserva ácida/alcalina (capacidad de tamponamiento) es tal que sugiere que el producto puede no ser corrosivo a pesar del bajo o alto valor del pH, tendrán que hacerse más ensayos para confirmarlo, preferiblemente un ensayo in vitro debidamente validado.

Toda la información mencionada que se tenga sobre el principio activo o de algún componente complementario de la formulación, deberá utilizarse antes de considerar la posibilidad de hacer ensayos de corrosión o irritación cutánea in vivo en animales.

7.1.2 Lesiones oculares graves o irritación ocular:

Antes de realizar un ensayo in vivo para determinar el potencial del producto para causar lesiones oculares graves o irritación ocular, deberá examinarse toda la información existente sobre el o los principios activos o de algún(os) componente(s) complementario de la formulación. Con estos datos existentes se puede tomar una decisión preliminar acerca de si un producto provoca o no lesiones oculares graves (es decir, irreversibles). Si un producto puede clasificarse sobre la base de esos datos, no se requerirá la realización de ensayos in vivo.

Para determinar el potencial de un producto para causar lesiones oculares graves o irritación ocular, deben considerarse varios factores antes de realizar ensayos:

- La experiencia acumulada en seres humanos y animales ha de ser la primera línea de evaluación, ya que da información directa y pertinente sobre los efectos en el ojo. En algunos casos, se dispondrá de información suficiente sobre compuestos estructuralmente relacionados, para tomar decisiones

sobre el peligro.

- A pH extremos como ≤ 2 y $\geq 11,5$ pueden producir lesiones oculares graves, especialmente cuando van acompañados de una capacidad de tamponamiento significativa. Se espera que estas sustancias produzcan efectos significativos en los ojos. La posible corrosión cutánea tendrá que evaluarse antes de estudiar si se producen lesiones oculares graves o irritación ocular, con el fin de evitar ensayos sobre efectos locales en los ojos con sustancias corrosivas para la piel.
- Se considerará asimismo que las sustancias corrosivas cutáneas provocan lesiones oculares graves (Categoría 1), de acuerdo con lo señalado en la Tabla 2.

Tabla 2.

Categoría para efectos oculares irreversibles

| CATEGORÍA | CRITERIOS |
|--|--|
| Efectos oculares irreversibles (Categoría 1) | <p>Una sustancia que produce:</p> <p>a) al menos en un animal efectos en la córnea, el iris o la conjuntiva que no se espera reviertan ni sean totalmente reversibles en un período de observación normal de 21 días; y/o</p> <p>b) al menos en dos de los tres animales sometidos a ensayo, una respuesta positiva de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opacidad de la córnea ≥ 3; y/o - iritis $> 1,5$ <p>Calculada como la media de los recuentos obtenidos a las 24, 48 y 72 horas después de la instilación del material de ensayo.</p> |

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

Mientras que se considerará que las sustancias irritantes cutáneas provocan irritación ocular (Categoría 2) de acuerdo con lo señalado en la Tabla 3.

Tabla 3.

Categoría para efectos oculares reversibles

| CATEGORÍA | CRITERIOS |
|-----------|-----------|
|-----------|-----------|

| | |
|---|---|
| <p>Irritante ocular (Categoría 2)</p> | <p>Una sustancia que produce en al menos dos de los tres animales sometidos a ensayo, una respuesta positiva de:</p> <ul style="list-style-type: none">a) opacidad de la córnea ≥ 1, y/ob) iritis ≥ 1, y/oc) enrojecimiento conjuntival $\geq 2,0$, y/ od) edema conjuntival (quemosis) ≥ 2 <p>Calculada como la media de los recuentos obtenidos a las 24, 48 y 72 horas después de la instilación del material de ensayo, y la respuesta es totalmente reversible en un período de observación normal de 21 días.</p> |
|---|---|

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

7.1.3 Sensibilización respiratoria o cutánea:

La sensibilización comprende dos fases: la primera es la inducción de una memoria inmunitaria específica en un individuo por exposición a un alérgeno. La segunda es el desencadenamiento, es decir, la producción de una respuesta, celular o mediada por anticuerpos, tras la exposición del individuo sensibilizado a un alérgeno.

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

Sensibilización respiratoria:

Los sensibilizantes respiratorios se clasificarán en la categoría 1 cuando no se disponga de suficientes datos para clasificarlos en una subcategoría.

Cuando haya suficientes datos para una evaluación más detallada según se expone en el siguiente párrafo, los sensibilizantes respiratorios podrán asignarse a la subcategoría 1A, sensibilizantes fuertes, o subcategoría 1B, otros sensibilizantes respiratorios.

Normalmente, los efectos observados en humanos o en animales se considerarán pruebas evidentes para la clasificación de los sensibilizantes respiratorios. Las sustancias podrán asignarse a la subcategoría 1A o a la subcategoría 1B, según los criterios expuestos en la Tabla 4, a partir de pruebas evidentes, fiables y de buena calidad procedentes de casos humanos o de estudios epidemiológicos u observaciones de ensayos apropiados con animales de experimentación.

Tabla 4.

Categorías de peligro para sensibilizantes respiratorios

| CATEGORÍA | CRITERIOS |
|---|---|
| Categoría 1 | Cuando no se disponga de suficientes datos para una clasificación en subcategorías, las sustancias se clasificarán como sensibilizantes respiratorios (categoría 1), de acuerdo a los criterios siguientes: a) si hay evidencia de que la sustancia puede inducir hipersensibilidad respiratoria específica en las personas, o b) si hay resultados positivos en ensayos adecuados con animales. |
| Subcategoría 1A | Sustancias que muy frecuentemente provocan una sensibilización en humanos, o de las que se considera, a partir de ensayos con animales u otros (1), que pueden provocar un alto índice de sensibilización en humanos. Podrá asimismo considerarse la gravedad de la reacción. |
| Subcategoría 1B | Sustancias que con frecuencia baja o moderada provocan una sensibilización en humanos, o de las que se considera, a partir de ensayos con animales u otros (1), que pueden provocar un índice bajo o moderado de sensibilización en humanos. Podrá asimismo considerarse la gravedad de la reacción. |
| (1) Actualmente no se dispone de modelos animales reconocidos y validados para ensayar la hipersensibilidad respiratoria. En determinadas circunstancias, los datos procedentes de estudios con animales pueden proporcionar una valiosa información ponderada. | |

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

Sensibilización cutánea:

Los sensibilizantes cutáneos se clasificarán en la categoría 1 cuando no se disponga de suficientes datos para su clasificación en subcategorías.

Cuando haya suficientes datos para una evaluación detallada según se expone en el siguiente párrafo, los sensibilizantes cutáneos podrán asignarse a la subcategoría 1A, sensibilizantes fuertes, o subcategoría 1B, otros sensibilizantes cutáneos.

Normalmente, los efectos observados en humanos o en animales se considerarán pruebas de peso para la clasificación de los sensibilizantes. Las sustancias podrán asignarse a la subcategoría 1A o a la subcategoría 1B, según los criterios expuestos en la Tabla 5, cuando existan pruebas de peso, fiables y de calidad procedentes de casos humanos o de estudios epidemiológicos u observaciones de estudios apropiados con animales de experimentación.

Tabla 5.

Categoría de peligro para sensibilizantes cutáneos

| CATEGORÍA | CRITERIOS |
|-----------------|--|
| Categoría 1 | Cuando no se disponga de suficientes datos para una clasificación en subcategorías, las sustancias se clasificarán como sensibilizantes cutáneos (categoría 1) de acuerdo a los criterios siguientes: a) si hay datos en humanos de que la sustancia puede inducir una sensibilización por contacto cutáneo en un número elevado de personas, o b) si se dispone de resultados positivos de un ensayo adecuado con animales. |
| Subcategoría 1A | Cabe suponer que las sustancias que muy frecuentemente provocan una sensibilización en humanos o una potente sensibilización en animales pueden generar una sensibilización significativa en las personas. Podrá asimismo considerarse la gravedad de la reacción. |
| Subcategoría 1B | Cabe suponer que las sustancias que con frecuencia baja o moderada provocan una sensibilización humana o una sensibilización baja o moderada en animales pueden generar sensibilización en las personas. Podrá asimismo considerarse la gravedad de la reacción. |

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

La mezcla deberá clasificarse como sensibilizante respiratoria o cutánea cuando al menos un componente se haya clasificado como sensibilizante respiratorio o cutáneo y esté presente en una concentración igual o superior al límite de concentración genérico apropiado establecido, tal como se indica en la Tabla 6, para sólidos o líquidos y los gases, respectivamente.

Tabla 6.

Límites de concentración genéricos de los componentes de una mezcla clasificados como sensibilizantes cutáneos o respiratorios

| Componente clasificado como: | Límites de concentración genéricos que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como: | | |
|---|---|---------|------------------------------------|
| | Sensibilizante respiratorio Categoría 1 | | Sensibilizante cutáneo Categoría 1 |
| | Sólido o líquido | Gas | Todos los estados físicos |
| Sensibilizante respiratorio Subcategoría 1A | ≥ 0,1 % | ≥ 0,1 % | |
| Sensibilizante respiratorio Subcategoría 1B | ≥ 1,0 % | ≥ 0,2 % | |
| Sensibilizante cutáneo Categoría 1 | | | ≥ 1,0 % |
| Sensibilizante cutáneo Subcategoría 1A | | | ≥ 0,1 % |
| Sensibilizante cutáneo Subcategoría 1B | | | ≥ 1,0 % |

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

7.1.4 Carcinogenicidad:

El término carcinógeno se refiere a las sustancias o mezclas que inducen cáncer o aumentan su incidencia. Las sustancias y mezclas que han inducido tumores benignos y malignos en animales de experimentación, en estudios bien hechos, serán consideradas también supuestamente carcinógenas o sospechosas de serlo, a menos que existan pruebas convincentes de que el mecanismo de formación de tumores no sea relevante para el hombre.

La clasificación de una sustancia o mezcla dentro de la categoría de peligro “carcinógena” se basa en sus propiedades intrínsecas y, por lo tanto, no sirve para cuantificar el riesgo de cáncer para el ser humano asociado a su utilización.

La clasificación de una sustancia como carcinógena se hace en base a pruebas procedentes de estudios fiables y aceptados y se aplica a las sustancias que tienen la propiedad intrínseca de causar cáncer.

La evaluación se basará en todos los datos existentes, incluidos los estudios publicados y revisados previamente en las bases de datos del Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer (CIIC o por sus siglas en inglés IARC).

Un producto se clasificará como carcinógeno cuando al menos un componente de su fórmula, haya sido clasificado como carcinógeno de los grupos 1, 2A o 2B, de acuerdo con las

categorías de la IARC, presentadas en Tabla 7.

Tabla 7.

Categorías de carcinogenicidad, según la IARC

| GRUPO | CATEGORÍA |
|----------|--|
| Grupo 1 | Carcinogénico para los humanos |
| Grupo 2A | Probablemente cancerígeno para los humanos |
| Grupo 2B | Posiblemente cancerígeno para los humanos |
| Grupo 3 | No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos |
| Grupo 4 | Probablemente no cancerígeno para los humanos |

Fuente: Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer (International Agency for Research on Cancer) IARC

Si en el producto está presente un componente clasificado como carcinógeno Grupo 1, 2A o 2B en una concentración $\geq 0,1\%$, se deberá incluir la frase de advertencia tanto en la etiqueta, como en la Ficha Técnica y Hoja de Datos de Seguridad del producto, acorde a su clasificación y ámbito de aplicación e indicar los elementos de protección personal necesarios y precauciones para su correcta manipulación y aplicación, con la finalidad de minimizar los riesgos.

7.1.5 Mutagenicidad en células germinales:

Esta clase de peligro se refiere fundamentalmente a las sustancias capaces de inducir mutaciones en las células germinales humanas transmisibles a los descendientes. No obstante, para clasificar sustancias y mezclas en esta clase de peligro, también pueden considerarse los resultados de ensayos de mutagenicidad o genotoxicidad in vitro y en células somáticas y germinales de mamíferos in vivo.

Los términos mutagénicos, mutágeno, mutaciones y genotóxico se entienden en el sentido de sus definiciones habituales. Una mutación se define como un cambio permanente en la cantidad o en la estructura del material genético de una célula.

El término “mutación” se aplica tanto a los cambios genéticos hereditarios que pueden manifestarse a nivel fenotípico como a las modificaciones subyacentes del ADN cuando son conocidas (incluidos, por ejemplo, cambios en un determinado par de bases y translocaciones cromosómicas). Los términos mutagénico y mutágeno se utilizarán para designar aquellos agentes que aumentan la frecuencia de mutación en los tejidos celulares o en los organismos o en ambos.

Los términos más generales genotóxico y genotoxicidad se refieren a los agentes o procesos que alteran la estructura, el contenido de la información o la segregación del ADN, incluidos aquellos que originan daños en el ADN, bien por interferir en los procesos normales de replicación, o por alterar ésta de forma no fisiológica (temporal). Los resultados de los ensayos de genotoxicidad se suelen tomar como indicadores de efectos mutagénicos.

El sistema de clasificación establece, teniendo en cuenta el peso de todos los datos

disponibles, dos categorías diferentes de mutágenos para las células germinales. Este sistema de dos categorías se describe en la Tabla 8.

Tabla 8.

Categorías de peligro para mutágenos en células germinales

| Categorías | Criterios |
|--------------|--|
| Categoría 1 | Sustancias de las que se sabe o se considera que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales humanas. |
| Categoría 1A | Sustancias de las que se considera que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales humanas. La clasificación en la categoría 1A se basa en pruebas positivas en humanos obtenidas a partir de estudios epidemiológicos. |
| Categoría 1B | Sustancias que se consideran como si indujeran mutaciones hereditarias en las células germinales humanas. La clasificación en la categoría 1B se basa en: a) Resultados positivos de ensayos de mutagenicidad hereditaria en células germinales de mamífero in vivo; o b) Resultados positivos de ensayos de mutagenicidad en células somáticas de mamífero in vivo, junto con alguna prueba que haga suponer que la sustancia puede causar mutaciones en células germinales. Esta información complementaria puede proceder de ensayos de mutagenicidad/genotoxicidad en células germinales de mamífero in vivo, o de la demostración de que la sustancia o sus metabolitos son capaces de interaccionar con el material genético de las células germinales; o c) Resultados positivos de ensayos que muestran efectos mutagénicos en células germinales de personas, sin que esté demostrada la transmisión a los descendientes; por ejemplo, un incremento de la frecuencia de aneuploidía en los espermatozoides de los varones expuestos. |
| Categoría 2 | Sustancias que son motivo de preocupación porque pueden inducir mutaciones hereditarias en las células germinales humanas. La clasificación en la categoría 2 se basa en: Pruebas positivas basadas en experimentos llevados a cabo con mamíferos o, en algunos casos, in vitro, obtenidas a partir de: a) Ensayos de mutagenicidad en células somáticas de mamífero in vivo; u b) Otros ensayos in vivo para efectos genotóxicos en células somáticas de mamífero siempre que estén corroborados por resultados positivos de ensayos de mutagenicidad in vitro. Las sustancias que resultan positivas en los ensayos de mutagenicidad in vitro, y que también muestran una analogía en cuanto a la relación estructura-actividad con mutágenos conocidos de células germinales deben clasificarse como mutágenos de la categoría 2. |

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

- La clasificación se apoya en los resultados de ensayos destinados a determinar efectos

mutagénicos y/o genotóxicos en células germinales y/o somáticas de animales expuestos.

- También se pueden considerar efectos mutagénicos y/o genotóxicos determinados en ensayos in vitro.

Este sistema se basa en la noción de peligro y clasifica los productos químicos en función de su capacidad intrínseca de inducir mutaciones en las células germinales. Por lo tanto, no sirve para evaluar (cuantitativamente) el riesgo asociado a las sustancias.

La clasificación de las sustancias para efectos hereditarios en células germinales humanas se hace sobre la base de ensayos bien hechos y suficientemente validados, considerándose de preferencia los que siguen las Directrices de la OCDE.

La mezcla se clasificará como mutagénica cuando al menos un componente haya sido clasificado como mutágeno de las categorías 1A, 1B o 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del límite de concentración genérico indicado en la Tabla 9 para las categorías 1A, 1B y 2, respectivamente.

Tabla 9.

Límites de concentración genéricos para los componentes de una mezcla clasificados como mutágenos en células germinales

| Componente clasificado como: | Límites de concentración que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como: | | |
|------------------------------|---|--------------|-------------------------|
| | Mutágena de categoría 1 | | Mutágena de categoría 2 |
| | Categoría 1A | Categoría 1B | |
| Mutágeno de categoría 1A | ≥ 0,1 % | — | — |
| Mutágeno de categoría 1B | — | ≥ 0,1 % | — |
| Mutágeno de categoría 2 | — | — | ≥ 1,0 % |

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

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

7.1.6 Toxicidad para la reproducción:

La toxicidad para la reproducción incluye los efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad de hombres y mujeres adultos, y los efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes.

En el sistema de clasificación, la toxicidad para la reproducción se subdivide en:

- Efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad.
- Efectos adversos sobre el desarrollo de los descendientes.
- Efectos sobre la lactancia o a través de ella.

Algunos efectos tóxicos para la reproducción, no pueden, claramente asignarse ni a alteraciones

de la función sexual y la fertilidad ni a toxicidad para el desarrollo. No obstante, las sustancias con estos efectos, o las mezclas que las contengan, se clasificarán como tóxicas para la reproducción.

A efectos de clasificación, la clase de peligro “Toxicidad para la reproducción” se diferencia en efectos adversos:

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

Se establecen dos categorías para la toxicidad para la reproducción, de acuerdo con la Tabla 10.

Tabla 10.

Categorías de peligro de los tóxicos para la reproducción

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

| | |
|-------------|--|
| Categoría 2 | <p>Sustancias de las que se sospecha que son tóxicos para la reproducción humana. Las sustancias se clasifican en la categoría 2 de toxicidad para la reproducción cuando hay pruebas en humanos o en animales, apoyadas quizás por otra información suplementaria, de la existencia de efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo, que no son lo suficientemente convincentes como para clasificar la sustancia en la categoría</p> <p>1. Si las deficiencias en un estudio hacen que las pruebas se consideren menos convincentes, la categoría 2 podría ser la clasificación más apropiada. Estos efectos se habrán observado en ausencia de otros efectos tóxicos, o, si no fuera así, se considera que el efecto adverso sobre la reproducción no es una consecuencia secundaria e inespecífica de los otros efectos tóxicos.</p> |
|-------------|--|

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

Dentro de cada categoría, los efectos sobre la función sexual y la fertilidad y los efectos sobre el desarrollo se consideran por separado. Además, los efectos sobre la lactancia son incluidos en una categoría de peligro diferente, según la Tabla 11.

Tabla 11.

Categoría de peligro para efectos en la lactancia

| Efectos sobre la lactancia o a través de ella |
|---|
| <p>Los efectos sobre la lactancia o a través de ella se agrupan en una categoría única y diferente. Se reconoce que no existe información sobre los efectos adversos que, a través de la lactancia, muchas sustancias pueden originar en los descendientes. No obstante, las sustancias que son absorbidas por las mujeres y cuya interferencia en la lactancia ha sido mostrada o aquellas que pueden estar presentes (incluidos sus metabolitos) en la leche materna, en cantidades suficientes para amenazar la salud de los lactantes, deberán clasificarse y etiquetarse para indicar el peligro que representa para los bebés alimentados con la leche materna. Esta clasificación puede hacerse sobre la base de:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Pruebas en humanos que indiquen que existe un peligro para los lactantes; ob) Resultados de estudios en una o dos generaciones de animales que proporcionen pruebas claras de la existencia de efectos adversos en los descendientes, transmitidos a través de la leche, o de efectos adversos en la calidad de la misma; oc) Estudios de absorción, metabolismo, distribución y excreción que indiquen la probabilidad de que la sustancia esté presente en la leche materna, en niveles potencialmente tóxicos. |

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

La mezcla se clasificará como tóxica para la reproducción cuando al menos un componente haya sido clasificado como tóxico para la reproducción de las categorías 1A, 1B o 2 y esté presente en una concentración igual o superior a la del límite de concentración genérico indicado en la Tabla 12, para las categorías 1A, 1B y 2, respectivamente.

La mezcla se clasificará para efectos sobre la lactancia o a través de ella cuando al menos un componente se haya clasificado para efectos sobre la lactancia o a través de ella y esté presente en una concentración igual o superior al límite de concentración genérico apropiado que se indica en la Tabla 12 para la categoría adicional de efectos sobre la lactancia o a través de ella.

Tabla 12.

Límites de concentración genéricos para los componentes de una mezcla, clasificados como tóxicos para la reproducción o conefectos sobre la lactancia

| Componente clasificado como: | Límites de concentración genéricos que hacen necesaria la clasificación de una mezcla como: | | | |
|--|---|---------------|--|--|
| | Tóxica para la reproducción de categoría 1 | | Tóxica para la reproducción de categoría 2 | Categoría adicional para efectos sobre la lactancia o a través de ella |
| | Categoría 1A | Categoría 1B | | |
| Tóxico para la reproducción de categoría 1A | $\geq 0,3 \%$ | | | |
| Tóxico para la reproducción de categoría 1B | | $\geq 0,3 \%$ | | |
| Tóxica para la reproducción de categoría 2 | | | $\geq 3,0 \%$ | |
| Categoría adicional para efectos sobre la lactancia o a través de ella | | | | $\geq 0,3 \%$ |

Basada en el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Sustancias Químicas (GHS), Sexta Versión.

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

7.2 Factores relativos a los peligros para el medio ambiente

Además de los antecedentes toxicológicos que deben presentar y que serán evaluados según lo señalado en el Capítulo 5, existen otros factores determinantes para clasificar toxicológicamente a un producto, de acuerdo a los peligros para el medio ambiente. Estos factores serán evaluados de acuerdo a la información existente, ya sea bibliográfica o los estudios correspondientes, que se encuentren disponibles.

7.2.1 Peligros para el medio ambiente acuático:

La clasificación de sustancias y mezclas en función de sus efectos sobre el medio ambiente exige determinar los peligros que presentan para el medio acuático. El medio ambiente acuático puede considerarse, por una parte, en base a los organismos acuáticos que viven en el agua y, por otra parte, en base al ecosistema acuático del que forman parte. Por esta razón, la

base de la identificación del peligro es la toxicidad acuática de la sustancia, aunque esto deberá modificarse teniendo en cuenta la información adicional sobre degradación y bioacumulación, si es necesario.

Los elementos básicos de clasificación de los peligros para el medio ambiente acuático son:

- a) Toxicidad acuática aguda;
- b) Capacidad de bioacumulación o bioacumulación real;
- c) Degradación (biótica o abiótica) de productos químicos orgánicos; y
- d) Toxicidad acuática crónica.

El sistema de clasificación reconoce que el peligro intrínseco principal para los organismos acuáticos está representado por el peligro, tanto agudo como a largo plazo de una sustancia.

Para el peligro a largo plazo se definen categorías propias de peligro que representan una graduación del nivel de peligro identificado. Normalmente se usará el valor más bajo de toxicidad disponible en cada nivel trófico y entre ellos (peces, crustáceos, algas o plantas acuáticas) para definir la categoría o las categorías apropiadas de peligro.

Los productos plaguicidas, desinfectantes y sanitizantes, que solicitan registro sanitario y/o sus modificaciones, que hagan alusión en su publicidad, ya sea rótulo o ficha técnica, a características como biodegradable, ecológico o que no daña el medio ambiente, deberá presentar los correspondientes estudios que lo demuestren, de acuerdo a lo señalado en los Artículos 42° y 43° del D.S. 157/2005.

7.3 Factores relativos al uso principal, ámbito de aplicación y/o vía de exposición

Dependiendo de la clasificación toxicológica del producto y de los factores de riesgo considerados en los puntos 7.1 y 7.2, de la presente Guía, así como del uso principal, ámbito de aplicación y/o vía de exposición al producto, el Instituto podrá determinar sobre la base de estos antecedentes si se justifica o no su uso y si presenta un riesgo superior al evaluado, podrá adoptar alguna de las siguientes medidas:

- a) Exigir las modificaciones necesarias durante el proceso de registro o de su forma de venta que garantice la seguridad en el uso del producto, dentro de un plazo determinado;
- b) Si de acuerdo a lo señalado en la letra a, el solicitante no cumple con lo exigido, el Instituto podrá denegar el registro sanitario.

Si el producto ya se encuentra registrado y se detecta durante la evaluación de alguna modificación o renovación del registro del producto, que éste no cuenta con los Estudios de Toxicidad respectivos, o que el producto o alguno de sus componentes presenta un riesgo superior al evaluado en el proceso de registro, el Instituto podrá adoptar de acuerdo con lo señalado en artículo 17° del D.S. 157/2005, alguna de las siguientes medidas:

- a) Exigir las modificaciones necesarias del registro o de su forma de venta que garantice la seguridad en el uso del producto, dentro de un plazo determinado, suspendiendo la venta en el tiempo intermedio;
- b) Cancelar el registro.

CAPITULO 8

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

De acuerdo con los resultados de los estudios toxicológicos señalados en el Capítulo 7 o del cálculo teórico de toxicidad, indicado en el punto 5.3, de los productos plaguicidas y desinfectantes, estos serán clasificados según la Tabla 13 en:

- **Clase IV, “Poco probable peligro en su uso normal”, banda verde:** Cuando el valor de la LD50 oral y dermal aguda, sea mayor a 5000 mg/kg de peso corporal y cuando el valor de la LC50 sea mayor a 2 mg/L, que además no existan antecedentes sobre efectos irritantes oculares y que estos desaparezcan en menos de 24 horas, y sin efectos dérmicos o irritación leve a las 72 horas, independiente del tipo de formulación, según EPA.
- **Clase III, “Ligeramente peligroso”, banda azul:** Cuando el valor de la LD50 oral se encuentre entre 500 y 5000 mg/kg, independiente del tipo de formulación, según EPA; o que dicho valor sea mayor a 500 mg/kg para formulaciones sólidas o mayor a 2000 mg/kg para formulaciones líquidas según la OMS; y que el valor de la LD50 dermal se encuentre entre 200 y 5000 mg/kg, independiente del tipo de formulación, según la EPA; o que dicho valor sea mayor a 1000 mg/kg para formulaciones sólidas, o mayor a 4000 mg/kg para formulaciones líquidas, según la OMS; y el valor de la LC50 se encuentre entre 0,5 a 2 mg/L, independiente del tipo de formulación, según la EPA; y cuando además existan antecedentes sobre irritación ocular reversible a los 7 días y no exista opacidad corneal y haya irritación dermal moderada a las 72 horas, independiente del tipo de formulación, según la EPA.
- **Clase II, “Moderadamente peligroso”, banda amarilla:** Cuando el valor de la LD50 oral se encuentre entre 50 y 500 mg/kg, independiente del tipo de formulación, según la EPA; o cuando dicho valor se encuentre entre 50 y 500 mg/kg para formulaciones sólidas, según la OMS; o cuando el resultado se encuentre entre 200 y 2000 mg/kg para formulaciones líquidas, según OMS; además el valor de la LD50 dermal se encuentre entre 200 y 2000 mg/kg, independiente del tipo de formulación, según EPA; o dicho valor se encuentre entre 100 y 1000 mg/kg para formulaciones sólidas, según la OMS; o cuando éste valor se encuentre 400 y 4000 mg/kg, para formulaciones líquidas, según la OMS; y cuando la LC50 se encuentre entre 0,05 a 0,5 mg/L, independiente del tipo de formulación, según la EPA; y además, existan antecedentes sobre efectos oculares como opacidad corneal e irritación persistente entre 8 y 21 días y existan efectos dérmicos como irritación severa a las 72 horas.
- **Clase Ib “Altamente peligroso”, banda roja:** Cuando el valor de la LD50 se encuentre entre 5 y 50 mg/kg, para formulaciones sólidas; o cuando dicho valor se encuentre entre 20 y 200 mg/kg, para formulaciones líquida; y cuando el valor de la LD50 dermal se encuentre entre 10 y 100 mg/kg, para formulaciones sólidas; o cuando el resultado se encuentre entre 40 y 400 mg/kg, para formulaciones líquidas; según la OMS.

- **Clase Ia “Extremadamente peligroso”, banda roja:** Cuando el valor de la LD50 oral sea menor a 5 mg/kg, para formulaciones sólidas; o cuando dicho valor sea menor a 20 mg/kg, para formulaciones líquidas; y cuando el valor de la LD50 dermal sea menor a 10 mg/kg, para formulaciones sólidas; o cuando el resultado sea menor a 40 mg/kg, para formulaciones líquidas; según la OMS.
- **Clase Ib, “Altamente tóxico”, banda roja:** Cuando el valor de la LD50 oral sea menor a 50 mg/kg, o que el valor de la LD50 dermal sea menor a 200 mg/kg; o cuando el valor de la LC50 sea igual a 0,05 mg/L, y además existan antecedentes de efectos oculares como que sea corrosivo y produce opacidad corneal irreversible a los 21 días o que sea corrosivo dermal (destrucción de tejidos), independiente del tipo de formulación, según la EPA.

Los términos sólido o líquido se refiere al estado físico del producto terminado que está siendo clasificado.

Tabla 13.

Clasificación Toxicológica y Bandas Color, de acuerdo con la Toxicidad Aguda según OMS/US-EPA.

| CLASE | | | | OTROS EFECTOS | |
|--|--|--|-------------------------|--|---|
| | LD50 ORAL (mg/Kg) | LD50 DERMAL (mg/Kg) | LC50 INHALATORIA (mg/L) | EFFECTOS OCULARES | EFFECTOS DERMICOS |
| Ia Extremadamente peligroso | <50 EPA S:<5 OMS L:<20 OMS | < 200 EPA S:<10 OMS L:<40 OMS | EPA 0,0 5 | Corrosivo, Opacidad corneal irreversible por 21 días | Corrosivo (Destrucción de tejidos) |
| Ib Altamente Peligroso | S:5-50 OMS L:20-200 OMS | S:10-100 OMS L:40-400 OMS | | | |
| II Moderadamente Peligroso | 50-500 EPA S:50-500 OMS L:200-2000 OMS | 200-2000 EPA S:100-1000 OMS L:400-4000 OMS | EPA 0,05- 0,5 | Opacidad corneal irritación persistente de 8 a 21 días | Irritación severa a las 72 horas (eritema o edema severo) |
| III Ligeramente Peligroso | 500-5000 EPA S:>500 OMS L:>2000 MS | 2000-5000 EPA S:>1000 OMS L:>4000 OMS | EPA 0,5- 2 | Irritación reversible en 7 días; no hay opacidad corneal | Irritación moderada a las 72 horas |
| IV Poco probable peligro en su uso normal | >5000 EPA | >5000 EPA | >2 EPA | Sin irritación, efectos desaparecen en menos de 24 horas | Irritación leve a las 72 horas |

S: Sólido; L: Líquido

Fuente: Elaboración propia (Unidad de Plaguicidas y Desinfectantes), basada en la Clasificación de la OMS, complementada con la EPA.

Dependiendo de los resultados de los estudios de toxicidad o cálculo teórico de toxicidad presentados en cada caso, se considerará el valor más restrictivo para otorgar la clasificación toxicológica, donde se priorizarán los resultados de los estudios por sobre el cálculo teórico.

Por ejemplo:

- Si un producto plaguicida, cuenta con los estudios de toxicidad respectivos, que dan cuenta que el valor de la LD50 oral y dermal son mayor a 5000 mg/Kg, correspondería a clase IV; sin embargo, si el valor de LC50 inhalatorio del producto es menor a 2 mg/L, correspondería a Clase III, por lo tanto, la clasificación toxicológica otorgada será la más restrictiva, en este caso Clase III, ligeramente peligroso, banda azul.

Por otro lado, se considerará para la clasificación de un producto, la evaluación de los riesgos señalados en el capítulo 7, pudiendo esto influir en rebajar la clasificación toxicológica del producto, de acuerdo a lo señalado en la Tabla 13, con su respectiva justificación.

Por ejemplo:

- Si un producto desinfectante que no cuenta con los estudios de toxicidad, y presenta el cálculo teórico de toxicidad, cuyo valor de la LD50 oral es mayor a 5000 mg/kg, lo cual lo clasificaría en Clase IV, poco probable peligro en su uso normal, banda verde, según EPA; sin embargo, si el producto es corrosivo ocular, se rebajará la clasificación del producto a Clase III, Ligeramente peligroso, banda azul.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ministerio de Salud, 2005. Decreto Supremo N° 157/2005 “Reglamento de Plaguicidas de Uso Sanitario y Domestico”. Disponible en <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=262263>
2. Subsecretaría de Salud Pública, 2008. Circular B33/20/2008. Instrucciones para la aplicación del Decreto Supremo 157/05: “Reglamento de Plaguicidas de Uso Sanitario y Domestico”. Disponible en http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2013/02/cir_20_08.pdf
3. Ramírez, J. A. y Lacasaña, M. Arch Prev Riesgos Labor 2001;4(2):67-75 “Plaguicidas: Clasificación, Uso, Toxicología y Medición de la exposición. Disponible en <https://www.invima.gov.co/images/pdf/intranet/Dir%20operaciones/review%20plaguicidas.pdf>
4. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Capítulo 33: Herramientas y Enfoques. Ellen K. Silbergeld. <https://es.scribd.com/document/92082019/Enciclopedia-OIT-Tomo-1-Capitulo-33-Toxicologia>
5. Alexis Diomedi, Eliana Chacón, Luis Delpiano, Beatrice Hervé, M. Irene Jemenao, Myriam Medel, Marcela Quintanilla, Gisela Tinoco y Marcela Cifuentes. Rev Chilena Infectol 2017; 34 (2): 156-174. “Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología”. Disponible en <http://www.revista.sochinf.cl/pdf-rev2-2017/art11.pdf>
6. Enrique Laval R. Rev Chil Infect Edición aniversario 2003; 118-120. “El Método Antiséptico de Lister y su introducción en Chile”. Disponible en https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020200044
7. Leonardo Sanchez-Saldaña, Eliana Sáenz Anduaga Dermatología Peruana 2005; volumen 15 N° 2 “Antisépticos y desinfectantes”. Disponible en http://metabase.uaem.mx/bitstream/handle/123456789/1468/280_4.pdf
8. Naciones Unidas, Nueva York y Ginebra, 2015. “Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA)”. Sexta Edición revisada. Disponible en https://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev06/Spanish/ST-SG-AC10-30-Rev6sp.pdf
9. World Health Organization, 2010. “The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification. IPCS 2009 Disponible en https://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_2009.pdf
10. Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. Diccionario del Cáncer. Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
11. The Free Dictionary. Recuperado de <https://acronyms.thefreedictionary.com/OPPTS>
12. Arturo Correa. 2011. Manual de registro de plaguicidas para Centroamérica (FAO) Disponible en <http://www.fao.org/docrep/019/as399s/as399s.pdf>
13. Enciclopedia de la salud. www.encyclopediasalud.com

