Grado en Veterinaria – Facultad de Veterinaria
Curso 2020-21
Asignatura: Toxicología

TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL: EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD Y EL RIESGO

Prof. Antonio Juan García Fernández
Profa. Isabel María Navas Ruíz

UNIVERSIDAD DE MURCIA

CC BY NC SA

Bloque 2: TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL: EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD Y EL RIESGO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

- **TEMA 6. BASES DE LA TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL:** Concepto de evaluación de la toxicidad y evaluación del riesgo. Principios generales para los estudios de toxicidad y ecotoxicidad. Ensayos de toxicidad: aguda, crónica y remota. Toxicidad "in vitro". Transformación "probit" en toxicometría y cálculo de la DL y DL50, NOAEL, etc. Ensayos especiales de toxicidad.
- **TEMA 7. BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS:** Análisis de riesgos y proceso de evaluación de riesgos para químicos no cancerígenos y para químicos cancerígenos. Conceptos: Valores de referencia, Dosis Diaria Admisible, Ingesta tolerable, Tolerancia, Plazos de espera o retirada, Margen de seguridad, etc. Caracterización del riesgo.
- **TEMA 8. BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO:** El REACH y otras herramientas legislativas para la evaluación del riesgo. Dianas toxicológicas. Administración del riesgo. Pruebas toxicológicas y ecotoxicológicas en la evaluación del riesgo. Biomarcadores y biomonitores de toxicidad y ecotoxicidad. Métodos oficiales y/o validados de evaluación de la toxicidad y la ecotoxicidad (OCDE, EPA, UE).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

UNIVERSIDAD DE MURCIA

- Repetto, M y Repetto, G. 2009. **Toxicología Fundamental.** 4ª edición. Díaz de Santos, Madrid.
- Klaassen, C.D.; Watkins III, J.B. 2005. **Fundamentos de Toxicología de Casarett y Doull.** McGraw-Hill-Interamericana, Madrid.
- Cameán, A. y Repetto, M. 2006. **Toxicología Alimentaria.** Ed. Diaz de Santos. Madrid.

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Tema 6. BASES DE LA TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL

Evaluación de la toxicidad y evaluación del riesgo. Principios generales para los estudios de toxicidad y ecotoxicidad. Ensayos de toxicidad: aguda, crónica y remota. Toxicidad "in vitro". Transformación "probit" en toxicometría y cálculo de la DL y DL50, NOAEL, etc. Ensayos especiales de toxicidad.

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

FUENTES DEL CONOCIMIENTO TOXICOLÓGICO

- **Estudios no experimentales**
  - Informes de casos
  - Estudios epidemiológicos o de campo (prospectivos y retrospectivos).
- **Modelos matemáticos/informáticos de predicción**
  - QSAR
  - Modelos toxicocinéticos
  - Modelos de distribución ambiental de químicos
- **Experimentos con modelos biológicos (Toxicología Experimental)**
  - Estudios in vitro
  - Estudios in vivo
  - Estudios de campo, mesocosmos, etc.

Repetto y Repetto, 2009

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Objeto de la Toxicología Experimental

Reproducir en el laboratorio, por procedimientos experimentales, procesos de naturaleza tóxica, recogiendo de ellos los datos necesarios para llegar a ciertas conclusiones.

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Objetivos de la Toxicología Experimental

Contribuir al conocimiento de:

- La toxicidad intrínseca de las sustancias (peligros)
- Los efectos tóxicos y su reversibilidad.
- Los mecanismos moleculares y las dianas biológicas sobre las que actúan.
- Las diferencies interespecíficas, intersexos, inter-grupos de riesgo.
- La cinética y el metabolismo de las sustancias
- La sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos.
- La eficacia de los tratamientos.
- La integración de toda la información para estimar el riesgo y proponer niveles de seguridad.

Repetto y Repetto, 2009

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Principios de la experimentación toxicológica

1º Es posible reproducir experimentalmente en animales la mayoría de los procesos tóxicos.

2º El uso de altas dosis en animales es útil para descubrir potenciales riesgos para el hombre

3º Es posible extrapolar cuantitativamente a humanos muchos de los efectos observados en animales.

4º Es posible reproducir in vitro determinados efectos tóxicos que se manifiestan in vivo

5º Ciertas especies animales y vegetales pueden servir como centinelas de los efectos tóxicos en otras especies, incluido el ser humano.

Repetto y Repetto, 2009

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Tipos de investigación toxicológica experimental

- **Regulada (evaluación toxicológica)**
  - Para el registro y autorización de nuevas sustancias
  - Para la monitorización de la contaminación
- **No regulada (ampliación del conocimiento)**
  - Investigación básica
  - Investigación aplicada
- **Formativa (docente)**

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Tipos de ensayos de evaluación de la toxicidad

Generales: Toxicidad aguda
Toxicidad subcrónica
Toxicidad crónica

Especiales: Reproducción
Fertilidad
Inducción de mutaciones
Efectos cancerígenos
Teratogenicidad
Sensibilidad cutánea, ocular, etc.
Hemólisis
Comportamiento

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Componentes de los modelos experimentales

- La especie animal a utilizar.
- El número total y número de grupos (lotes=dosis) de animales.
- Las vías de administración (exposición) a emplear.
- El período de exposición y el tiempo de duración del ensayo.
- Toma de muestras (biomarcadores)
- Análisis de resultados
- Modelo predictivo

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Especie animal a utilizar

Animales pequeños: rata, ratón, hámster, cobayo, conejo y perro.

Pueden usarse aves, peces, gatos y monos.

Dos especies: roedor y no roedor.

¿Sexo? mitad de animales de cada sexo.

Animales sanos, gran estabilidad genética y alimentación adecuada.

¿Consanguíneos?

¿Estériles?

Lotes homogéneos (control de celos)

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Tiempo de duración del ensayo

Periodos cortos: Toxicidad Aguda.

Periodos medios: Toxicidad Subaguda o Subcrónica.

Periodos largos: Toxicidad Crónica y Diferida

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

ENSAYOS DE TOXICIDAD AGUDA

DL-50 (Dosis Letal-50) o **CL-50** (Concentración Letal-50): *dosis o concentración, respectivamente, que causan la muerte al 50 % de los animales a los que ha sido administrado.*

Dosis o concentración letal: dosis capaz de provocar la muerte.

Dosis o concentración mínima tóxica: mínima cantidad de una sustancia que es capaz de producir algún efecto tóxico.

Dosis o concentración máxima tóxica: la dosis o concentración más alta que produce efectos tóxicos sin llegar a producir la muerte.

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

ENSAYOS ESPECIALES DE TOXICIDAD AGUDA

Ensayos de toxicidad aguda dérmica

- Ensayo de irritación primaria
- Ensayo de sensibilización cutánea
- Ensayo de fotosensibilidad y fotoalergia
- Ensayo de toxicidad sistémica a través de piel
- Ensayo de toxicidad o irritación ocular

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

ENSAYOS DE MUTAGÉNESIS

A. Ensayos *in vitro*. Cultivos bacterianos
Cultivos con levaduras
Cultivos con células de mamíferos

Cultivos bacterianos: *S. typhimurium*

Cultivos con levaduras: *Saccharomyces cerevisiae*
Schizosaccharomyces pombe

Cultivos con células de mamíferos: Células ováricas de hámster chino (CHO)
Células de linfoma de ratón (L5178Y)
Fibroblastos diploides de la especie humana

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

ENSAYOS DE MUTAGÉNESIS

B. Ensayos *in vivo*. Ensayo del dominante letal
Ensayo por medio de hospedador
Citogenética *in vivo*

Ensayo del dominante letal

$$\text{Índice mutagénico (I.M.)} = \frac{\text{Muertes fetales prematuras x 100}}{\text{Implantaciones fetales}}$$

Citogenética *in vivo*

Médula ósea: efectos sobre la mitosis.
Linfocitos: lesiones antes de la síntesis de ADN.
Fibroblastos de la piel: efectos a largo plazo.
Gametocitos: efectos sobre la meiosis.
Cultivos celulares de líquido amniótico: lesiones de la progenie en desarrollo

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

ENSAYO DE TERATOGÉNESIS

Animales a emplear: ratones, ratas y conejos

Número de animales: 10 hembras por grupo 100 fetos

Dosis del producto a ensayar: D. alta: inicialmente tóxica
D. baja: sin efectos ponderables para la madre
D. intermedia:

Protocolo: Producir gestación.
Confirmar la gestación.
Administrar la o las sustancias a ensayar.
Establecer el efecto teratogénico

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

ENSAYO DE REPRODUCCIÓN

FERTILIDAD

GESTACIÓN

DESCENDENCIA

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

FERTILIDAD

- Alteración en el funcionamiento de las gónadas.
- Alteración en el ciclo del estro.
- Alteración del comportamiento en el apareamiento.
- Alteración en el índice de concepción.
- Alteración en los primeros estadios de la gestación: implantación del óvulo fecundado

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

GESTACIÓN

- Desarrollo del feto.
- Mayor o menor grado de normalidad, incluyendo efectos teratógenos y mutágenos.
- Mortalidad intrauterina.

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

DESCENDENCIA

Efectos sobre la madre:
- Lactación.
- Aceptación de la progenie.

Efectos sobre la progenie:
- Crecimiento.
- Desarrollo.
- Maduración sexual.

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

ENSAYO DE REPRODUCCIÓN

- Estudio de los animales expuestos a la sustancia desde el momento de la concepción hasta que producen su propia descendencia.
- Estudio de la progenie durante su crecimiento y desarrollo.

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

OECD TG-401 (Acute Oral Toxicity):
Abolido en 2002. Test de la DL50

- Alternativas:
  - TG-420. No requiere la muerte de los animales.
  - TG-423. El nº de muertes no es mayor de 3.
  - TG-425. El nº de muertes no es mayor de 3.

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD (OECD)

UNIVERSIDAD DE MURCIA

OECD Test Guidelines

The *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* are a unique tool for assessing the potential effects of chemicals on human health and the environment. Accepted internationally as standard methods for safety testing, the Guidelines are used by professionals in industry, academia and government involved in the testing and assessment of chemicals (industrial chemicals, pesticides, personal care products, etc.). These Guidelines are continuously expanded and updated to ensure they reflect the state-of-the-art science and techniques to meet member countries regulatory needs. The Guidelines are elaborated with the assistance of experts from regulatory agencies, academia, industry, environmental and animal welfare organisations.

OECD Test Guidelines are covered by the OECD Mutual Acceptance of Data (MAD) system. Under this system, laboratory test results related to the safety of chemicals that are generated in accordance with *OECD Test Guidelines* and *OECD Principles of Good Laboratory Practices* are accepted in all OECD countries and adherent countries for the purpose of safety assessment and other uses relating to the protection of human health and the environment.

The *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* are split into five sections:

- Section 1: Physical Chemical Properties
- Section 2: Effects on Biotic Systems (Software for TG 223)
- Section 3: Environmental Fate and Behaviour (Softwares for TG 305 and TG 318)
- Section 4: Health Effects (Software for TG 455, TG 432 and TG 425)
- Section 5: Other Test Guidelines

The full list of adopted Test Guidelines, the draft TGs under public commenting rounds, the draft Guidance and review documents are available on the Test Guidelines Programme.

Publications in the Series of Testing and Assessment

This Series includes publications related to testing and assessment of chemicals; some of them support the development of OECD Test Guidelines (e.g. validation reports, guidance documents, detailed review papers).

Find out more about our work

Find out about our areas of work, upcoming webinars, programme of work and the Council Acts related to Test Guidelines.

Test Guidelines that have been deleted or replaced by updated versions

The Test Guidelines that have been deleted should **not** be used for new testing. They are included here because it may be useful to consult them in the framework of the assessment of substances based on old study reports. The guaranties of Mutual Acceptance of Data (MAD) would not apply if these Test Guidelines were used for new testing.

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD (OECD)

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Test Guidelines and Series on Testing and Assessment

- Test Guidelines
- Draft Test Guidelines for public comments
- Guidance and Review in the Series on Testing and Assessment
- Draft Guidance and Review documents for public comments

Overview of the Test Guidelines Programme

- Current Work Plan
- The Process of Test Guideline Development
- National Coordinators of the Test Guideline Programme
- Intellectual Property Elements in Test Guidelines
- Animal Welfare

Highlight on specific activities

- Word related to Nanomaterials: Towards tailored safety methods for nanomaterials - NANOMET
- Work related to Endocrine Disrupters
- Work related to Bees/Pollinators
- Work related to Adverse Outcome Pathways
- Work related to Avian Toxicity Testing

Council Acts and Test Guidelines adopted

- Council Acts related to the Mutual Acceptance of Data
- List of Adopted Test Guidelines Including Dates of Revisions
- List of TG Addenda adopted by Council

Webinars

- Webinar Series on Testing and Assessment Methodologies
- Webinar Series on Emerging Science to Improve Chemical Safety

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para testar las PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

OECD iLibrary

Search all content by title or author

Home > Books > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1

Physical-Chemical properties

The OECD *Guidelines for the Testing of Chemicals* is a collection of about 150 of the most relevant internationally agreed testing methods used by government, industry and independent laboratories to identify and characterise potential hazards of chemicals. They are a set of tools for professionals, used primarily in regulatory safety testing and subsequent chemical and chemical product notification, chemical registration and in chemical evaluation. They can also be used for the selection and ranking of candidate chemicals during the development of new chemicals and products and in toxicology research. This group of tests covers physical-chemical properties.

Less

English | Also available in: French

More On

ISSN: 20745753 (online) | https://doi.org/10.1787/20745753

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para testar las PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

26 Jul 2013	Test No. 122: Determination of pH, Acidity and Alkalinity OECD	PDF READ
02 Oct 2012	Test No. 114: Viscosity of Liquids OECD	PDF READ
02 Oct 2012	Test No. 109: Density of Liquids and Solids OECD	PDF READ
11 Sep 2006	Summary of Considerations in the Report from the OECD Expert Group on Physical Chemistry OECD	PDF READ
11 Jul 2006	Test No. 123: Partition Coefficient (1-Octanol/Water): Slow-Stirring Method OECD	PDF READ
11 Jul 2006	Test No. 104: Vapour Pressure OECD	PDF READ
23 Nov 2004	Test No. 117: Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method OECD	PDF READ
23 Nov 2004	Test No. 111: Hydrolysis as a Function of pH OECD	PDF READ
22 Jan 2001	Test No. 121: Estimation of the Adsorption Coefficient (Koc) on Soil and on Sewage Sludge using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) OECD	PDF READ
21 Jan 2000	Test No. 120: Solution/Extraction Behaviour of Polymers in Water OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para testar las PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

OECD/OCDE **117**

Adopted :
13 April 2004

OECD GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Partition Coefficient (n-octanol/water), High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method

INTRODUCTION

1. The partition coefficient (P) is defined as the ratio of the equilibrium concentrations of a dissolved substance in a two-phase system consisting of two largely immiscible solvents. In the case of n-octanol and water,

$$P_{ow} = \frac{C_{n\text{-octanol}}}{C_{water}}$$

The partition coefficient, being the quotient of two concentrations, is dimensionless and is usually given in the form of its logarithm to base ten.

2. P_{ow} is a key parameter in studies of the environmental fate of chemical substances. A highly-significant relationship between the P_{ow} of non-ionised form of substances and their bioaccumulation in fish has been shown. It has also been shown that P_{ow} is a useful parameter in the prediction of adsorption on soil and sediments and for establishing quantitative structure-activity relationships for a wide range of biological effects.

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS SOBRE SISTEMAS BIÓTICOS

OECD iLibrary

Search all content by title or author

Home > Books > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2

Effects on Biotic Systems

The OECD *Guidelines for the Testing of Chemicals* is a collection of about 150 of the most relevant internationally agreed testing methods used by government, industry and independent laboratories to identify and characterise potential hazards of chemicals. They are a set of tools for professionals, used primarily in regulatory safety testing and subsequent chemical and chemical product notification, chemical registration and in chemical evaluation. They can also be used for the selection and ranking of candidate chemicals during the development of new chemicals and products and in toxicology research. This group of tests covers effects on biotic systems.

Less

English | Also available in: French

More On

ISSN: 20745761 (online) | https://doi.org/10.1787/20745761

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS SOBRE SISTEMAS BIÓTICOS

18 Jun 2019	Test No. 203: Fish, Acute Toxicity Test OECD	PDF READ
09 Oct 2017	Test No. 247: Bumblebee, Acute Oral Toxicity Test OECD	PDF READ
09 Oct 2017	Test No. 246: Bumblebee, Acute Contact Toxicity Test OECD	PDF READ
09 Oct 2017	Test No. 245: Honey Bee (Apis Mellifera L.), Chronic Oral Toxicity Test (10-Day Feeding) OECD	PDF READ
09 Oct 2017	Test No. 244: Protozoan Activated Sludge Inhibition Test OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 232: Collembolan Reproduction Test in Soil OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 228: Determination of Developmental Toxicity to Dipteran Dung Flies(Scathophaga stercoraria L. (Scathophagidae), Musca autumnalis De Geer (Muscidae)) OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 226: Predatory mite (Hypoaspis (Geolaelaps) aculeifer) reproduction test in soil OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 223: Avian Acute Oral Toxicity Test OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 222: Earthworm Reproduction Test (Eisenia fetida/Eisenia andrei) OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS SOBRE SISTEMAS BIÓTICOS

OECD/OCDE **223**

Adopted:
29 July 2016

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Avian Acute Oral Toxicity Test

INTRODUCTION

1. This test guideline describes procedures designed to estimate the acute oral toxicity of test chemicals to birds, and it provides three testing options: (1) limit dose test, (2) LD_{50}-slope test, and (3) LD_{50}-only test. The LD_{50}-slope and LD_{50}-only options are sequential testing procedures. The test method selected will depend on whether or not a definitive median dose (LD_{50}) and slope of the dose-response curve are both needed. Sequential testing procedures target the placement of doses and match the precision of the endpoint with the precision required. These sequential procedures were designed to minimise the numbers of birds used. A computer programme – SEquential DEsign Calculator (SEDEC) – is available to aid the placement of doses and estimate the LD_{50}, slope and confidence limits (see paragraph 51).

2. Development of this test guideline began at the SETAC/OECD Workgroup on avian toxicity testing following a workshop held in Pensacola, Florida, United States, in 1994 (1) with subsequent open SETAC and closed OECD Expert Group meetings in Europe and the United States to develop and optimise the sequential testing design. The sequential testing design has been developed with extensive statistical validation (2).

INITIAL CONSIDERATIONS

3. The information required by different hazard assessment schemes may vary considerably. To satisfy these various needs, the following three tests are described:

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar COMPORTAMIENTO Y DESTINO AMBIENTAL

OECD iLibrary

Search all content by title or author

Home > Books > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 3

Environmental fate and behaviour

The OECD *Guidelines for the Testing of Chemicals* is a collection of about 150 of the most relevant internationally agreed testing methods used by government, industry and independent laboratories to identify and characterise potential hazards of chemicals. They are a set of tools for professionals, used primarily in regulatory safety testing and subsequent chemical and chemical product notification, chemical registration and in chemical evaluation. They can also be used for the selection and ranking of candidate chemicals during the development of new chemicals and products and in toxicology research. This group of tests covers environmental fate and behaviour. In 2017, the section 3 "Degradation and Accumulation" was renamed to " Environmental fate and behaviour" to take into account Test Guidelines measuring endpoints such as dispersion, aggregation.

Less

English | Also available in: French

More On

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar COMPORTAMIENTO Y DESTINO AMBIENTAL

27 Jun 2018	Test No. 319B: Determination of in vitro intrinsic clearance using rainbow trout liver S9 sub-cellular fraction (RT-S9) OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 319A: Determination of in vitro intrinsic clearance using cryopreserved rainbow trout hepatocytes (RT-HEP) OECD	PDF READ
09 Oct 2017	Test No. 318: Dispersion Stability of Nanomaterials in Simulated Environmental Media OECD	PDF READ
26 Sep 2014	Test No. 310: Ready Biodegradability - CO2 in sealed vessels (Headspace Test) OECD	PDF READ
02 Oct 2012	Test No. 305: Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure OECD	PDF READ
23 Jul 2010	Test No. 317: Bioaccumulation in Terrestrial Oligochaetes OECD	PDF READ
08 Sep 2009	Test No. 302C: Inherent Biodegradability: Modified MITI Test (II) OECD	PDF READ
16 Oct 2008	Test No. 316: Phototransformation of Chemicals in Water – Direct Photolysis OECD	PDF READ
16 Oct 2008	Test No. 315: Bioaccumulation in Sediment-dwelling Benthic Oligochaetes OECD	PDF READ
16 Oct 2008	Test No. 314: Simulation Tests to Assess the Biodegradability of Chemicals Discharged in Wastewater OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar COMPORTAMIENTO Y DESTINO AMBIENTAL

OECD/OCDE **305**

Adopted:
2 October 2012

OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS

Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure

INTRODUCTION

1. The major goal of this revision of Test Guideline 305 is two-fold. Firstly, it is intended to incorporate a dietary bioaccumulation [1] test suitable for determining the bioaccumulation potential of substances with very low water solubility. Secondly, it is intended to create a Test Guideline that, when appropriate, utilises fewer fish for animal welfare reasons, and that is more cost-effective.

2. In the years since adoption of the consolidated Test Guideline (TG) in 1996 (1), numerous substances have been tested, and considerable experience has been gained both by laboratories and by regulatory authorities. This has led to the conviction that the complexity of the test can be reduced if specific criteria are met (*cf.* paragraph 88), and that a tiered approach is possible. Experience has also shown that biological factors such as growth and fish lipid content can have a strong impact on the results and may need to be taken into account. In addition, it has been recognised that testing very poorly water soluble substances may not be technically feasible. In addition, for substances with very low water solubility in the aquatic environment, exposure via water may be of limited importance in comparison to the dietary route. This has led to the development of a test method in which fish are exposed via their diet (*cf.* paragraph 7-14 and 97 onwards). Validation (ring test) of the dietary exposure test was conducted in 2010 (51).

The main changes include:

- The testing of only one test concentration can be considered sufficient, when it is likely that the bioconcentration factor (BCF) is independent of the test concentration.

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

OECD iLibrary

Search all content by title or author

Home > Books > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4

Health Effects

The OECD *Guidelines for the Testing of Chemicals* is a collection of about 150 of the most relevant internationally agreed testing methods used by government, industry and independent laboratories to identify and characterise potential hazards of chemicals. They are a set of tools for professionals, used primarily in regulatory safety testing and subsequent chemical and chemical product notification, chemical registration and in chemical evaluation. They can also be used for the selection and ranking of candidate chemicals during the development of new chemicals and products and in toxicology research. This group of tests covers health effects.

Less

English | Also available in: French

More On

ISSN: 20745788 (online) | https://doi.org/10.1787/20745788

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

29 Jun 2020	Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals OECD	PDF READ
29 Jun 2020	Test No. 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method OECD	PDF READ
29 Jun 2020	Test No. 491: Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage OECD	PDF READ
29 Jun 2020	Test No. 442C: In Chemico Skin Sensitisation OECD	PDF READ
29 Jun 2020	Test No. 488: Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays OECD	PDF READ
29 Jun 2020	Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage OECD	PDF READ
29 Jun 2020	Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion OECD	PDF READ
29 Jun 2020	Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test OECD	PDF READ
22 Nov 2019	Test No. 496: In vitro Macromolecular Test Method for Identifying Chemicals Inducing Serious Eye Damage and Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

Section 4
Health effects

Test Guideline No. 405
Acute Eye Irritation/Corrosion

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

18 Jun 2019	Test No. 495: Ros (Reactive Oxygen Species) Assay for Photoreactivity OECD	PDF READ
18 Jun 2019	Test No. 431: In vitro skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method OECD	PDF READ
18 Jun 2019	Test No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage OECD	PDF READ
18 Jun 2019	Test No. 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 433: Acute Inhalation Toxicity: Fixed Concentration Procedure OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 442D: In Vitro Skin Sensitisation OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 453: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Test No. 453: Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies

The objective of a combined chronic toxicity/carcinogenicity study is to identify carcinogenic and the majority of chronic effects, and to determine dose-response relationships following prolonged and repeated exposure.

The rat is typically used for this study. For rodents, each dose group and concurrent control group intended for the carcinogenicity phase of the study should contain at least 50 animals of each sex, while for the chronic toxicity phase of the study should contain at least 10 animals of each sex. At least three dose levels should be used, in addition to the concurrent control group for both the chronic toxicity phase and the carcinogenicity phase of the study. The three main routes of administration are oral, dermal, and inhalation. The Test Guideline focuses on the oral route of administration.

The period of dosing and duration of the study is normally 12 months for the chronic phase, and 24 months for the carcinogenicity phase. The study report should include: measurements (weighing) and regular detailed observations (haematological examination, urinalysis, clinical chemistry), as well as necropsy procedures and histopathology. All these observations permit the detection of neoplastic effects and a determination of carcinogenic potential as well as the general toxicity.

Less

English | Also available in: French

Click to access: PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

OECD/OCDE **453**

Adopted:
25 June 2018

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

COMBINED CHRONIC TOXICITY\CARCINOGENICITY STUDIES-

INTRODUCTION

1. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals (TGs) are periodically reviewed in the light of scientific progress, changing assessment practices and animal welfare considerations. The original Test Guideline 453 was adopted in 1981. Development of an updated TG 453 was considered necessary, in order to reflect recent developments in the field of animal welfare and regulatory requirements (1) (2) (3) (4) (5). The updating of TG 453 has been carried out in parallel with revisions of the Test Guidelines 451, Carcinogenicity Studies and 452, Chronic Toxicity Studies, with the objective of obtaining additional information from the animals used in the study and providing further detail on dose selection. This Test Guideline is designed to be used in the testing of a broad range of chemicals, including pesticides and industrial chemicals. It should be noted however that some details and requirements may differ for pharmaceuticals (see International Conference on Harmonisation (ICH) Guidance S1B on Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals).

2. The majority of chronic toxicity and carcinogenicity studies are carried out in rodent species and this Test Guideline is intended therefore to apply primarily to studies carried out in these species. Should such studies be required in non-rodent species, the principles and procedures outlined may also be applied, with appropriate modifications, together with those outlined in OECD TG 409, Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Non-Rodents (6), as outlined in the OECD Guidance Document No. 116 on the Design and Conduct of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies (7).

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Date	Title	
27 Jun 2018	Test No. 452: Chronic Toxicity Studies OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 451: Carcinogenicity Studies OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents OECD	PDF READ
09 Oct 2017	Test No. 402: Acute Dermal Toxicity OECD	PDF READ
27 Jun 2018	Test No. 442B: Skin Sensitization OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

29 Jul 2016	Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 483: Mammalian Spermatogonial Chromosomal Aberration Test OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 478: Rodent Dominant Lethal Test OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 475: Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 473: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test OECD	PDF READ
08 Sep 2016	Test No. 455: Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 422: Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test OECD	PDF READ
29 Jul 2016	Test No. 421: Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

28 Jul 2015	Test No. 435: In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion OECD	PDF READ
28 Jul 2015	Test No. 430: In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER) OECD	PDF READ
28 Jul 2015	Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion OECD	PDF READ
28 Jul 2015	Test No. 493: Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity OECD	PDF READ
09 Oct 2017	Test No. 460: Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants OECD	PDF READ
02 Oct 2012	Test No. 457: BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists OECD	PDF READ
28 Jul 2011	Test No. 456: H295R Steroidogenesis Assay OECD	PDF READ
23 Jul 2010	Test No. 442A: Skin Sensitization OECD	PDF READ
23 Jul 2010	Test No. 429: Skin Sensitisation OECD	PDF READ
23 Jul 2010	Test No. 417: Toxicokinetics OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

08 Sep 2009	Test No. 441: Hershberger Bioassay in Rats OECD	PDF READ
08 Sep 2009	Test No. 436: Acute Inhalation Toxicity – Acute Toxic Class Method OECD	PDF READ
08 Sep 2009	Test No. 403: Acute Inhalation Toxicity OECD	PDF READ
16 Oct 2008	Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure OECD	PDF READ
16 Oct 2008	Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents OECD	PDF READ
15 Oct 2007	Test No. 440: Uterotrophic Bioassay in Rodents OECD	PDF READ
15 Oct 2007	Test No. 426: Developmental Neurotoxicity Study OECD	PDF READ
11 Sep 2006	Summary of Considerations in the Report from the OECD Expert Groups on Short Term and Long Term Toxicology OECD	PDF READ
23 Nov 2004	Test No. 428: Skin Absorption: In Vitro Method OECD	PDF READ
23 Nov 2004	Test No. 427: Skin Absorption: In Vivo Method OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

08 Feb 2002	Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method OECD	PDF READ
08 Feb 2002	Test No. 420: Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure OECD	PDF READ
22 Jan 2001	Test No. 416: Two-Generation Reproduction Toxicity OECD	PDF READ
21 Sep 1998	Test No. 409: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents OECD	PDF READ
21 Jul 1997	Test No. 486: Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells in vivo OECD	PDF READ
21 Jul 1997	Test No. 424: Neurotoxicity Study in Rodents OECD	PDF READ
27 Jul 1995	Test No. 419: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study OECD	PDF READ
27 Jul 1995	Test No. 418: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure OECD	PDF READ
17 Jul 1992	Test No. 406: Skin Sensitisation OECD	PDF READ
24 Feb 1987	Test No. 401: Acute Oral Toxicity OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Ensayos para evaluar EFECTOS EN LA SALUD

23 Oct 1986	Test No. 485: Genetic toxicology, Mouse Heritable Translocation Assay OECD	PDF READ
23 Oct 1986	Test No. 484: Genetic Toxicology: Mouse Spot Test OECD	PDF READ
23 Oct 1986	Test No. 482: Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells in vitro OECD	PDF READ
23 Oct 1986	Test No. 481: Genetic Toxicology: Saacharomyces cerevisiae, Miotic Recombination Assay OECD	PDF READ
23 Oct 1986	Test No. 480: Genetic Toxicology: Saccharomyces cerevisiae, Gene Mutation Assay OECD	PDF READ
23 Oct 1986	Test No. 479: Genetic Toxicology: In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells OECD	PDF READ
04 Apr 1984	Test No. 477: Genetic Toxicology: Sex-Linked Recessive Lethal Test in Drosophila melanogaster OECD	PDF READ
27 May 1983	Test No. 415: One-Generation Reproduction Toxicity Study OECD	PDF READ
12 May 1981	Test No. 411: Subchronic Dermal Toxicity: 90-day Study OECD	PDF READ
12 May 1981	Test No. 410: Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study OECD	PDF READ

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Otros ensayos de la OECD

OECD iLibrary

Search all content by title or author

Home > Books > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals > OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 5

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 5

Other Test Guidelines

The OECD *Guidelines for the Testing of Chemicals* is a collection of about 150 of the most relevant internationally agreed testing methods used by government, industry and independent laboratories to identify and characterise potential hazards of chemicals. They are a set of tools for professionals, used primarily in regulatory safety testing and subsequent chemical and chemical product notification, chemical registration and in chemical evaluation. They can also be used for the selection and ranking of candidate chemicals during the development of new chemicals and products and in toxicology research. This group of tests covers other test guidelines.

Less

English | Also available in: French

More On

ISSN: 20745796 (online) | https://doi.org/10.1787/20745796

INTRODUCCIÓN A LOS ENSAYOS DE TOXICIDAD

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Otros ensayos de la OECD

26 Jul 2013	Introduction to OECD Test Guidelines on Pesticide Residues Chemistry - Section 5 Part A OECD	PDF READ
07 Sep 2009	Test No. 509: Crop Field Trial OECD	PDF READ
16 Oct 2008	Test No. 508: Magnitude of the Pesticide Residues in Processed Commodities OECD	PDF READ
15 Oct 2007	Test No. 507: Nature of the Pesticide Residues in Processed Commodities - High Temperature Hydrolysis OECD	PDF READ
15 Oct 2007	Test No 506: Stability of Pesticide Residues in Stored Commodities OECD	PDF READ
25 Jan 2007	Test No. 505: Residues in Livestock OECD	PDF READ
25 Jan 2007	Test No. 504: Residues in Rotational Crops (Limited Field Studies) OECD	PDF READ
25 Jan 2007	Test No. 503: Metabolism in Livestock OECD	PDF READ
25 Jan 2007	Test No. 502: Metabolism in Rotational Crops OECD	PDF READ
25 Jan 2007	Test No. 501: Metabolism in Crops OECD	PDF READ

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

PROMOVER ENSAYOS SIN ANIMALES I

- 1. Evitar la repetición innecesaria de experimentos in vivo e in vitro
  Disponibilidad de información, intercambio, flexibilidad, estrategias integradas
- 2. Modelos matemáticos de predicción
  Cinética ambiental de compuestos químicos, Toxicocinética, QSAR
- 3. Mejoras en el diseño de estudios animales
  Reducción número de animales, Refinamiento (minimizar el dolor y sufrimiento)

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

PROMOVER ENSAYOS SIN ANIMALES II

- 4. Uso de organismos inferiores no protegidos
  Bacterias, hongos, protozoos, algas, plantas, etc
- 5. Vertebrados en etapas iniciales de desarrollo
  Peces, anfibios, reptiles, pájaros, mamíferos, etc
- 6. Métodos in vitro
  Órganos, explantes, cultivos primarios, líneas celulares, sistemas libres de células, etc
- 7. Otros
  Estudios en humanos (voluntarios, epidemiológicos, etc). Nuevos modelos enseñanza

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Métodos Alternativos

Métodos o técnicas que de alguna manera pudieran *reemplazar* a los animales en los experimentos, *disminuir* el número de animales utilizados en cada ensayo, o simplemente *mejorar* los procedimientos ya existentes a fin de disminuir el estrés y evitar sufrimientos a los animales

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Ventajas de los métodos *in vitro*

- *Control* directo sobre las condiciones de los ensayos
- *Conservación* de recursos
- Ausencia de respuestas *compensatorias* de tipo hormonal o metabólicas
- Las poblaciones celulares pueden ser *específicas*
- Reducido *espacio* para mantener las muestras
- Posibilidad de *experimentar* al mismo tiempo con varios compuestos y dosis

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Inconvenientes de los métodos *in vitro*

- Viabilidad y actividad funcional normalmente *limitada*
- Incapacidad para detectar toxicidad *retardada* o crónica
- Necesitan *validación* de los métodos para correlacionar los resultados con aquellos obtenidos *in vivo*.
- Efectos *inespecíficos* en células en cultivo
- *Costosa* infraestructura, reactivos caros y personal especializado

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

***Tipos* de ensayos alternativos**

- Farmacológicos:
  - *Screening* funcional y toxicológico
  - Transporte celular
  - Toxicidad
  - Mecanismos de acción
  - Muerte celular

NUEVAS MOLÉCULAS: etapa preclínica

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

***Tipos* de ensayos alternativos**

- **Toxicológicos**
  - Contaminantes
  - Plaguicidas
  - Aditivos alimentarios
  - Medicamentos
  - Cosméticos

Nuevas moléculas
Nuevos contaminantes
Efectos a bajas dosis

- **Inmunológicos**
  - Caracterización de antígenos bacterianos y virales
  - Evaluación de la idoneidad antígenos para preparar vacunas

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Otros tests reemplazados y cancelados

- TG 402. Acute dermal toxicity
- TG 403. Acute inhalation toxicity (08/09/2009)
- TG 404. Acute dermal irritation/corrosion (24/04/2002)
- TG 405. Acute eye irritation/corrosion (24/04/2002)
- TG 406. Skin sensitisation (17/07/1992)
- TG 407. Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. (16/10/2008)
- TG 408. Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents. (21/09/1998)
- TG 409. Subchronic oral toxicity – Non rodent: 90-day study.
- TG 412. Subacute inhalation toxicity: 28-day study. (08/09/2009)
- TG 413. Subchronic inhalation toxicity: 90-day study. (08/09/2009)
- TG 414. Teratogenicity (Prenatal Development Toxicity Study (22/01/2001)

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Otros tests reemplazados y cancelados

- TG 416. Two-Generation Reproduction Toxicity Study. (22/01/2001)
- TG 417. Toxicokinetics (23/07/2010)
- TG 418. Delayed neurotoxicity of OP substances following acute exposure. (27/07/1995)
- TG 419. Delayed neurotoxicity of OP substances: 28-day repeated dose study. (27/07/1995)
- TG 420. Acute Oral Toxicity. Fixed Dose Method. (08/02/2002)
- TG 423. Acute Oral Toxicity. Acute Toxic Class Method. (08/02/2002)
- TG 425. Acute Oral Toxicity. Up-and-Down Procedure. (16/10/2008)
- TG 429. Skin sensitisation: Local Lymph Node Assay. (23/07/2010)
- TG 451. Carcinogenicity Studies. (08/09/2009)
- TG 452. Chronic Toxicity Studies. (08/09/2009)
- TG 453. Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. (08/09/2009)

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Otros tests reemplazados y cancelados

- TG 471. Bacterial Reverse Mutation Test (21/07/1997)
- TG 472. Genetic Toxicology: *Escherichia coli,* Reverse Mutation Assay.
- TG 473. *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test (21/07/1997)
- TG 474. Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. (21/07/1997)
- TG 475. Mammalian Bone Marrow – Chromosome Aberration Test (21/07/1997)
- TG 476. *In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test. (21/07/1997)
- TG 477. Genetic Toxicology: Sex-linked Recessive Lethal Test in *Drosophila melanogaster*.
- TG 478. Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test.

Toxicología Experimental: Evaluación de la toxicidad y el riesgo

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bases de la toxicología Experimental

Otros tests reemplazados y cancelados

- TG 479. Genetic Toxicology: *In vitro* Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells.
- TG 480. Genetic Toxicology: *Saccharomyces cerevisiae* Gene Mutation Assay.
- TG 481. Genetic Toxicology: *Saccharomyces cerevisiae,* Mitotic Recombination Assay
- TG 482. Genetic Toxicology: DNA damage adn repair unscheduled DNA synthesis in mammalian cells *in vitro*.
- TG 483. Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test. (21/07/1997)
- TG 484. Genetic Toxicology: Mouse Spot Test.
- TG 485. Genetic Toxicology: Mouse Heritable Translocation Assay.

Grado en Veterinaria – Facultad de Veterinaria
Curso 2020-21
Asignatura: Toxicología

TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL: EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD Y EL RIESGO

Prof. Antonio Juan García Fernández
Profa. Isabel María Navas Ruíz
UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bloque 2: TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL: EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD Y EL RIESGO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

- **TEMA 6. BASES DE LA TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL:** Concepto de evaluación de la toxicidad y evaluación del riesgo. Principios generales para los estudios de toxicidad y ecotoxicidad. Ensayos de toxicidad: aguda, crónica y remota. Toxicidad "in vitro". Transformación "probit" en toxicometría y cálculo de la DL y DL50, NOAEL, etc. Ensayos especiales de toxicidad.
- **TEMA 7. BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS:** Análisis de riesgos y proceso de evaluación de riesgos para químicos no cancerígenos y para químicos cancerígenos. Conceptos: Valores de referencia, Dosis Diaria Admisible, Ingesta tolerable, Tolerancia, Plazos de espera o retirada, Margen de seguridad, etc. Caracterización del riesgo.
- **TEMA 8. BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO:** El REACH y otras herramientas legislativas para la evaluación del riesgo. Dianas toxicológicas. Administración del riesgo. Pruebas toxicológicas y ecotoxicológicas en la evaluación del riesgo. Biomarcadores y biomonitores de toxicidad y ecotoxicidad. Métodos oficiales y/o validados de evaluación de la toxicidad y la ecotoxicidad (OCDE, EPA, UE).

Bloque 2: TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL: EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD Y EL RIESGO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Tema 7. BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS QUÍMICOS EN ALIMENTOS

Análisis de riesgos y proceso de evaluación de riesgos para químicos no cancerígenos y para químicos cancerígenos. Conceptos: Valores de referencia, Dosis Diaria Admisible, Ingesta tolerable, Tolerancia, Plazos de espera o retirada, Margen de seguridad, etc. Caracterización del riesgo.

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

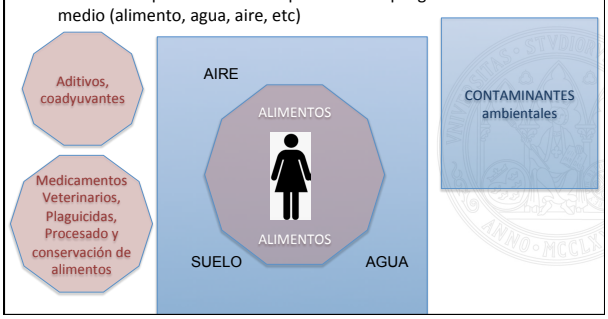
UNIVERSIDAD DE MURCIA

- **ANÁLISIS DE RIESGOS:** Forma sistemática de evaluar riesgos asociados a la presencia de un peligro en un medio para facilitar la adopción de decisiones en materia de gestión de riesgos y su comunicación.

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

- **EVALUACIÓN DE RIESGOS:** Estimación de la probabilidad de que un individuo o población esté expuesto a un peligro a través de un medio (alimento, agua, aire, etc)



BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

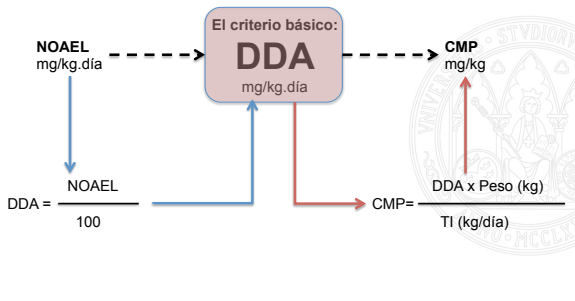
UNIVERSIDAD DE MURCIA

TOXICIDAD

- Efectos NO cancerígenos
  - Toxicidad CRÓNICA
  - Toxicidad AGUDA
- Efectos cancerígenos
  - Riesgo de Cáncer

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA



BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

PELIGRO: Potencial de un evento, secuencia de eventos o combinación de circunstancias en un medio (agua, aire, alimento, etc) con potencial de producir efectos adversos en salud.

RIESGO: Probabilidad de que ocurra un efecto adverso en la salud de la población expuesta durante un período determinado como consecuencia de la existencia de un peligro en un medio determinado (ej. alimento)

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

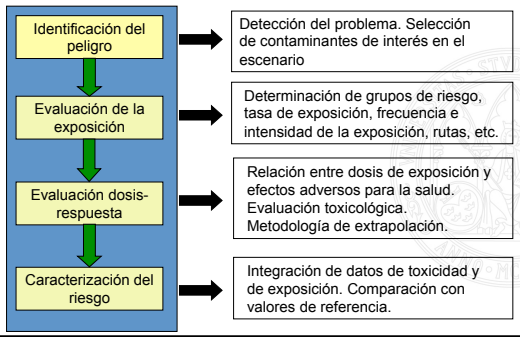
UNIVERSIDAD DE MURCIA

- **¿Para qué sirve la Evaluación de Riesgos en Seguridad Alimentaria**
  - Fijar un límite Máximo Permitido de un contaminante en un alimentos
  - Autorización de un aditivo o coadyuvante tecnológico
  - Valorar la presencia de un contaminante a concentraciones superiores a las permitidas
  - Valorar la situación de una población respecto a un contaminante presente en los alimentos
  - Hacer recomendaciones sobre el consumo de un determinado alimento

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

PROCESO DE EVALUACIÓN DE RIESGOS



BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Identificación del peligro → Detección del problema. Selección de contaminantes de interés en el escenario

- Análisis de datos
- Comparación con valores de referencia
- Preocupación de la Comunidad →
  - Legisladores
  - Sector de salud pública
  - Comunidad científica
  - Industria y empleo
  - Consumidores
  - Etc.
- Selección de contaminantes de interés

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ANÁLISIS DE DATOS:

- CANTIDAD

- CALIDAD

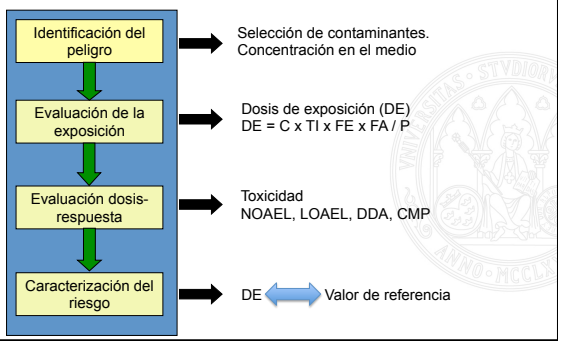
- Representatividad del muestreo para el escenario a evaluar
- Revisión crítica de los datos y resultados analíticos
  - Fuentes de información confiables
  - Metodología adecuada de análisis
  - Correcta interpretación de los resultados
  - Etc.

Sin no hay suficientes datos o estos no son fiables es imposible realizar la evaluación del riesgo

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

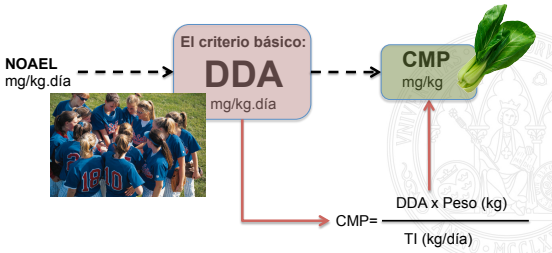
ANÁLISIS DE DATOS



BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

COMPARACIÓN CON VALORES DE REFERENCIA



BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

COMPARACIÓN CON VALORES DE REFERENCIA (VR)

- NO hay valores de referencia legislados para todo
- Los VR son revisables
- No siempre existen para un escenario concreto
- Es posible hacer estimaciones de VR soportadas por argumentos científico-técnicos sólidos

[tóxico/contaminante] < VR	Es improbable un riesgo para la salud
[tóxico/contaminante] > VR	Se precisa actuación o continuar evaluando

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

SELECCIÓN DE UN CONTAMINANTE POR INTERÉS

- Concentración de tóxico/contaminante en el alimento > VR
- Sospecha de carcinógeno
- No hay VR para ese tóxico/contaminante
- Preocupación por parte de la comunidad

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Evaluación de la exposición → Determinación de grupos de riesgo, tasa de exposición, frecuencia e intensidad de la exposición, rutas, etc.

Dosis de exposición (DE)

$$DE = C \times TI \times FE \times FA / P$$

DE = Dosis de exposición (mg/kg.día)
C = Concentración del tóxico/contaminante en el alimento (mg/kg, mg/L)
TI = Tasa de ingestión de ese alimento (kg/día, L/día)
FE = Factor de exposición, frecuencia y duración (días en año, años)
FA = Factor de absorción, proporción que se absorbe (≤1)
P = Peso del individuo (Kg)

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

$$DE = C \times TI \times FE \times FA / P$$

- Encuestas nacionales y regionales de nutrición y consumo
- Datos de consumo del ministerio
- GEMS-FOOD Regional Diets
- EFSA Comprehensive European Food Consumption Database
- Otras encuestas y bases de datos
  - Población en general
  - Subgrupos sensibles
  - Grupos de edad
  - Consumidor medio y consumidor extremo

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

CÁLCULO DEL FACTOR DE EXPOSICIÓN

$$FE = \frac{\text{Frecuencia de exposición } \textbf{(días/año*)} \text{ x Duración real de exposición } \textbf{(años)}}{\text{Duración máxima de exposición } \textbf{(años**) x 365 días/año}}$$

***Puede ser:**
Días/año
Días/semana
Semanas/año

****Duración máxima exposición**
70 años por toda la vida
Si se conoce la duración máxima de la exposición se puede considerar (ej. 2 años)

Ej. Alimento contaminado durante los meses de primavera (3 meses/año) en los dos últimos años.

$$FE = \frac{\textbf{(90 días/año) x (2 años)}}{\textbf{(70 años**) x 365 días/año}}$$

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Evaluación dosis-respuesta → Relación entre dosis de exposición y efectos adversos para la salud. Evaluación toxicológica. Metodología de extrapolación.

- **DATOS PREVIOS** →
  - CARÁCTERÍSTICAS DE LA MOLÉCULA
  - QSAR
  - ACTIVIDAD BIOLÓGICA
  - ETC
- **ESTUDIOS PROSPECTIVOS Y RETROSPECTIVOS (EPIDEMIOLÓGICOS)**
- **ENSAYOS DE TOXICIDAD** →
  - Toxicidad aguda / subcrónica / crónica
  - Mutagénesis
  - Teratogénesis
  - Carcinogénesis
  - Estudios especiales:
    - Toxicidad reproductiva
    - Neurotoxicidad
    - Inmunotoxicidad
    - etc

***In vivo* (animales experimentación)**

In vitro

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Evaluación dosis-respuesta → Relación entre dosis de exposición y efectos adversos para la salud. Evaluación toxicológica. Metodología de extrapolación.

$$RfD = \frac{\textbf{NOAEL (LOAEL)}}{\textbf{FI}}$$

← Vía de exposición
Tipo de efecto
Período de exposición

NOAEL = Nivel más alto sin efectos adversos
LOAEL = Nivel más bajo con efecto adversos

FI = Factor de incertidumbre:

- Variación inter-especie humano-animal	**10**
- Variación interindividual de la población	**10**
- NOAEL obtenido a partir de un estudio subcrónico.	**10**
- Solo disponible el LOAEL (no el NOAEL)	**10**

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

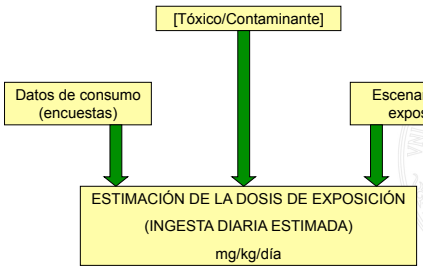
UNIVERSIDAD DE MURCIA

BASES DE DATOS DE FUENTES DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

IPCS – Programa Internacional de Seguridad Química de la Naciones Unidas
IRPTC – Registro Internacional de Químicos Potencialmente Tóxicos
IRIS – Sistema Integrado de Información de Riesgos de la EPA
HSDB-TOXNET – Base de datos de Sustancias Peligrosas
IARC – Agencia Internacional de Investigación del Cáncer
PNT – Programa Nacional de Toxicología de EEUU
OCDE – Información sobre evaluación de riesgos de la OCDE
HazDat – Base de datos de la ATSDR
UNEP – Programa de Medio Ambiente de las Naciones Unidas
ITER – Base de datos International Estimates for Risk.
EEA - Agencia Europea de Medio Ambiente
ECHA – Agencia Europea de Sustancias Químicas
EFSA – Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA



BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Caracterización del riesgo → Integración de datos de toxicidad y de exposición. Comparación con valores de referencia.

DE (DOSIS DE EXPOSICIÓN)

DDA (DOSIS DIARIA ADMISIBLE

DE > DDA ⟷ PROBABLE DAÑO PARA LA SALUD

DE < DDA ⟷ EFECTOS IMPROBABLES PARA LA SALUD

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Caracterización del riesgo → Integración de datos de toxicidad y de exposición. Comparación con valores de referencia.

$$\text{Coeficiente de peligro (HQ)} = \frac{\text{DE (mg/kg/día)}}{\text{DDA (mg/kg/día)}}$$

Si HQ < 1 NO existe amenaza para la salud pública

Si HQ > 1 Existe una probabilidad de que se dé un efecto adverso

BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Caracterización del riesgo → Integración de datos de toxicidad y de exposición. Comparación con valores de referencia.

$$\text{Margen de seguridad (MOS)} = \frac{\text{NOAEL (mg/kg/día)}}{\text{DE (mg/kg/día)}}$$

MOS ≥ 100 NIVEL DE SEGURIDAD

Grado en Veterinaria – Facultad de Veterinaria
Curso 2020-21
Asignatura: Toxicología

TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL: EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD Y EL RIESGO

Prof. Antonio Juan García Fernández
Profa. Isabel María Navas Ruíz
UNIVERSIDAD DE MURCIA

Bloque 2: TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL: EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD Y EL RIESGO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

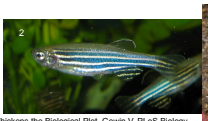
- **TEMA 6. BASES DE LA TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL:** Concepto de evaluación de la toxicidad y evaluación del riesgo. Principios generales para los estudios de toxicidad y ecotoxicidad. Ensayos de toxicidad: aguda, crónica y remota. Toxicidad "in vitro". Transformación "probit" en toxicometría y cálculo de la DL y DL50, NOAEL, etc. Ensayos especiales de toxicidad.
- **TEMA 7. BASES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE QUÍMICOS EN ALIMENTOS:** Análisis de riesgos y proceso de evaluación de riesgos para químicos no cancerígenos y para químicos cancerígenos. Conceptos: Valores de referencia, Dosis Diaria Admisible, Ingesta tolerable, Tolerancia, Plazos de espera o retirada, Margen de seguridad, etc. Caracterización del riesgo.
- **TEMA 8. BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO:** El REACH y otras herramientas legislativas para la evaluación del riesgo. Dianas toxicológicas. Administración del riesgo. Pruebas toxicológicas y ecotoxicológicas en la evaluación del riesgo. Biomarcadores y biomonitores de toxicidad y ecotoxicidad. Métodos oficiales y/o validados de evaluación de la toxicidad y la ecotoxicidad (OCDE, EPA, UE).

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

TEMA 8. BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

El REACH y otras herramientas legislativas para la evaluación del riesgo. Dianas toxicológicas. Administración del riesgo. Pruebas toxicológicas y ecotoxicológicas en la evaluación del riesgo. Biomarcadores y biomonitores de toxicidad y ecotoxicidad. Métodos oficiales y/o validados de evaluación de la toxicidad y la ecotoxicidad (OCDE, EPA, UE).



1) By (Photo: Paul Hebert) - Functional Genomics Thickens the Biological Plot. Gewin V, PLoS Biology Vol. 3/6/2005, e219. doi:10.1371/journal.pbio.0030219, CC BY 2.5, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1428600. 2) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Zebrafisch.jpg 3) De Rob Hille - Trabajo propio, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3125802

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

EVALUACIÓN DEL RIESGO AMBIENTAL O ECOLÓGICO

Proceso científico de identificar y evaluar los **riesgos** adversos asociados con una sustancia **peligrosa**, actividad, estilo de vida o fenómeno natural que puede afectar negativamente al ambiente y/o al ser humano

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Tipos de evaluaciones de riesgo ambiental

Evaluación del riesgo para la salud y seguridad.
Ej. riesgos sociales de procesos industriales peligrosos.

Evaluación del riesgo de tierras contaminadas
Ej. identificar riesgos para humanos, ecosistemas, propiedades.

Evaluación del riesgo de contaminación
Ej. para ecosistemas acuáticos, terrestres y atmosféricos.

Evaluación del riesgo de desastres naturales
Ej. erupciones volcánicas

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

¿Por qué es útil la evaluación del riesgo ambiental?

- Capaz de predecir efectos adversos potenciales asociados con propuestas de desarrollo.
- Capaz de estimar la probabilidad de que un daño ocurra por la presencia de condiciones o materiales peligrosos en una instalación.
- Capaz de hacer dirigir la atención y los recursos hacia las actividades más dañinas, lo cual mejora la relación coste-beneficio de la protección ambiental.
- Ayuda a derivar objetivos de vigilancia e inspección a nivel nacional
- Facilita la administración de riesgos para el medio ambiente y el ser humano asociado con ciertas actividades o peligros.
- Puede demostrar qué medidas pueden prevenir mayores accidentes y limitar las consecuencias.
- Herramienta para ayudar a priorizar soluciones para la salud humana y problemas ambientales.

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

REGLAMENTO (CE) Nº 1907/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 18 de diciembre de 2006

relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) nº 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) nº 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión

(Texto pertinente a efectos del EEE)

REGLAMENTO (CE) Nº 440/2008 DE LA COMISIÓN

de 30 de mayo de 2008

por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH)

(Texto pertinente a efectos del EEE)

ANEXO

PARTE B: MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD Y OTROS EFECTOS SOBRE LA SALUD

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

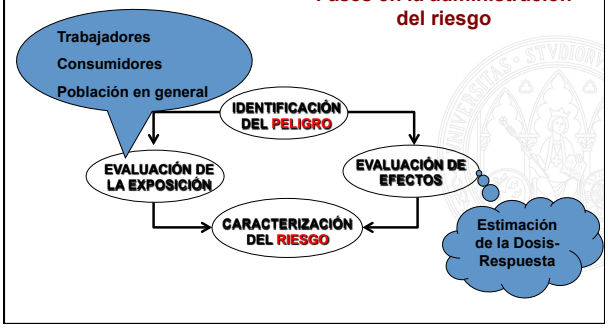
UNIVERSIDAD DE MURCIA

RIESGO: Probabilidad de que un contaminante entre en contacto con algún receptor con consecuencias adversas para la salud de las personas o el medio ambiente.

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fases en la administración del riesgo



BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

EVALUACIÓN DEL RIESGO: ELEMENTOS LIMITANTES

1. Los nuevos compuestos químicos.
2. Los compuestos químicos ya existentes.
3. La evaluación del riesgo.

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Información básica a incluir en el dossier sobre una sustancia química nueva

1- Identificación del producto: nombre químico, fórmula, métodos de análisis, etc.

2- Cantidad, funciones y aplicaciones.

3- Medidas de precaución y de emergencia

4- Propiedades físicas

5- Propiedades químicas

6- Propiedades toxicológicas

7- Propiedades ecotoxicológicas

8- Métodos para restar peligrosidad

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

6- Propiedades toxicológicas

a. Ensayo de toxicidad aguda por dos vías

b. Ensayo de irritación dérmica

c. Ensayo de sensibilización

d. Ensayo de toxicidad subaguda

e. Ensayos de toxicidad genotóxica (dos ensayos)

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

7- Propiedades ecotoxicológicas

a. Ensayo de toxicidad aguda sobre algas, peces y daphnias

b. Ensayo de inhibición bacteriana

c. Ensayo de biodegradabilidad rápida

d. Ensayo de hidrólisis

Ensayos a realizar o no sobre el patrón básico en función del volumen de producción anual de sustancia

UNIVERSIDAD DE MURCIA

VOLUMEN DE PRODUCCIÓN	Ensayos o mediciones del dossier básico que NO se precisan	Ensayos o mediciones adicionales al dossier básico
<0.1 Tm/año	✓4 ✓5 (parcialmente) ✓6: b, c, d, e ✓7 ✓8	
0.1-1.0 Tm/año	✓4 (parcialmente) ✓5 (parcialmente) ✓6d y 1 ensayo de genotoxicidad ✓7: a, b, c ✓8	
1.0-100 Tm/año	Técnicas y ensayos mínimos o de base a incluir en el dossier	
100-1000 Tm/año		➢Ensayo de toxicidad reproductiva ➢Ensayo de toxicidad subcrónica y crónica ➢Ensayos complementarios de genotoxicidad ➢Estudios toxicocinéticos ➢Ensayos de ecotoxicidad crónica ➢Ensayos de ecotoxicidad terrestre ➢Ensayos complementarios de ecotoxicidad
> 1000 Tm/año		➢Otros estudios o ensayos que se consideren necesarios para una evaluación del riesgo completa

DOSSIER BÁSICO

6- Propiedades toxicológicas

a. Ensayo de toxicidad aguda por dos vías

b. Ensayo de irritación dérmica

c. Ensayo de sensibilización

d. Ensayo de toxicidad subaguda

e. Ensayos de toxicidad genotóxica (dos ensayos)

7- Propiedades ecotoxicológicas

a. Ensayo de toxicidad aguda sobre algas, peces y daphnias

b. Ensayo de inhibición bacteriana

c. Ensayo de biodegradabilidad rápida

d. Ensayo de hidrólisis

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Listas de prioridad de sustancias ya existentes (factores)

- Los efectos de la sustancia sobre el hombre y sobre el medio ambiente.

- La exposición del hombre o del medio ambiente a la sustancia.

- La carencia de datos sobre los efectos de la sustancia sobre el hombre y sobre el medio ambiente.

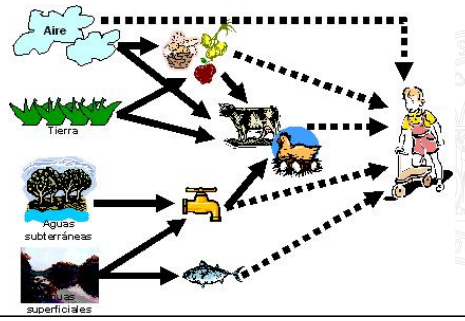
- Los trabajos llevados a cabo en otros foros.

- Otra legislación comunitaria y/o programas relacionados con sustancias peligrosas.

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Vías directas e indirectas de llegada de una sustancia química al consumidor general



BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

- Desarrollo sostenible
- Protección de salud humana y medio ambiente
- Innovación y competitividad de la industria química de la UE
- Incrementar la transparencia
- Integración internacional
- Promover ensayos sin animales

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fases en la administración del riesgo

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Dianas ambientales

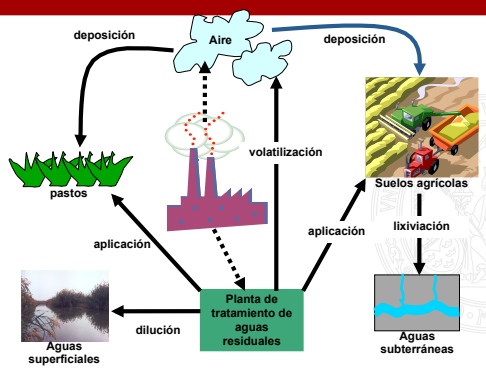
- Los ecosistemas terrestres
- Los ecosistemas acuáticos
- Los ecosistemas de sedimentos
- La fauna predadora (terrestre y acuática)
- Los microorganismos

Dianas para el ser humano (grupos de riesgo)

- Los individuos expuestos en el ambiente de trabajo.
- Los consumidores directos de los productos.
- Los individuos expuestos indirectamente vía medio ambiente

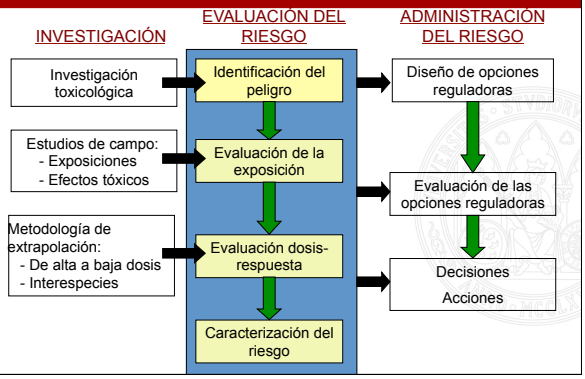
Distribución de una sustancia química entre compartimentos ambientales

UNIVERSIDAD DE MURCIA



BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA



BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

DIANAS AMBIENTALES DE LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS

- Los ecosistemas terrestres
- Los ecosistemas acuáticos
- Los ecosistemas de sedimentos
- La fauna predadora, tanto terrestre como acuática, a través de lombrices y de peces, respectivamente.
- Los microorganismos.

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

PELIGRO

Potencial de un evento, secuencia de eventos o combinación de circunstancias, que pueden producir consecuencias adversas con potencial para dañar la salud humana y/o el ambiente.

RIESGO

Probabilidad de que un efecto específico ocurra dentro de un determinado período de tiempo específico o bajo ciertas circunstancias con capacidad para determinar una consecuencia; y la probabilidad de que ocurra esa consecuencia

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

El margen de seguridad (MOS) como alternativa a los factores de extrapolación

NIVEL SIN EFECTO ADVERSO OBSERVADO (humano o animal)

Margen de seguridad mínimo (MOS_{min})

Margen de seguridad (MOS)

NIVEL SIN EFECTO ADVERSO ESTIMADO

EXPOSICIÓN ESTIMADA para humanos

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA LOS ECOSISTEMAS

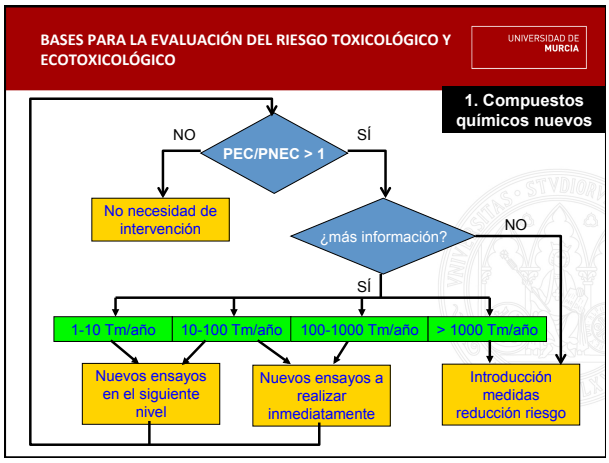
La evaluación del peligro: Juzga los efectos adversos que una sustancia química es capaz de provocar

Identificar el peligro (propiedades intrínsecas del Q)

EXPOSICIÓN

La evaluación del riesgo: Evalúa efectos potenciales sobre ecosistemas.

Nivel exposición esperado vs toxicidad



• **Nivel 1. Identificación del peligro** ○ **Herramientas**: Bioensayos estandarizados con una especie. ○ **Evaluación de efecto**: Aproximación determinística con aplicación de factores ○ **Rutas de exposición**: tierra, agua, aire o alimento • **Nivel 2. Efectos sobre grupos taxonómicos** ○ **Herramientas**: Several single-species bioassays for each group ○ **Evaluación de efecto**: Species sensitivity distributions ○ **Rutas de exposición**: tierra, agua, aire o alimento	**Ecotoxicología a nivel Organismo**
• **Nivel 3. Efectos sobre poblaciones** ○ **Herramientas**: Tests a largo plazo con una ○ **Evaluación de efecto**: Dinámicas de población predictivas ○ **Rutas de exposición**: tierra, agua, aire o alimento	**Ecotoxicología a nivel Población**
• **Nivel 4. Efectos sobre comunidades** ○ **Herramientas**: Tests de laboratorio multi-especies ○ **Evaluación de efecto**: Dinámicas de población reales ○ **Rutas de exposición**: Inicial + acumulación	**Ecotoxicología a nivel Comunidad**
• **Nivel 5. Efectos sobre ecosistemas** ○ **Herramientas**: Mesocosmos y ensayos de campo ○ **Evaluación de efecto**: Efectos ecológicamente relevantes ○ **Rutas de exposición**: Todas las rutas relevantes	**Ecotoxicología a nivel Ecosistema**

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

EFECTOS ADVERSOS GENERALES SOBRE EL MEDIO AMBIENTE TERRESTRE

- Efectos sobre las funciones de la tierra (sustrato y sostén de plantas e invertebrados)
- Efectos sobre la producción de la biomasa
- Efectos sobre la tierra, invertebrados terrestres y foliares
- Efectos sobre vertebrados terrestres expuestos a alimentos, tierra, aire o agua contaminados
- Acumulación de tóxicos en alimentos (cadena alimentaria)

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS TERRESTRES

Para vertebrados terrestres
- Ensayo de toxicidad aviar aguda oral
- Ensayo de toxicidad aviar a corto plazo en la dieta
- Ensayo de reproducción aviar

Para abejas
- Ensayo de toxicidad aguda para abejas
- Ensayo de alimentación de la progenie de abejas
- Ensayos de nivel superior. Ensayos más refinados

Para otros artrópodos
- Ensayos estándar con *Aphidius rhopalosiphi* y *Typhlodromus pyri*.
- Ensayos de nivel superior.
  - Ensayos de laboratorio ampliados.
  - Estudio de residuos
  - Ensayos de semi-campo
  - Ensayos de campo

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS TERRESTRES

Para organismos de tierra
- Efectos agudos sobre **lombrices de tierra**
- Efectos subletales sobre lombrices de tierra
- Estudios de campo con lombrices de tierra
- Nitrificación y mineralización del carbón del suelo
- Ensayos sobre otros macro-organismos no diana de la tierra
  - Ensayo de reproducción **Collembola** o ensayo sobre ácaros ***Hypoaspis aculeifer***
  - Ensayos de nivel superior. Pueden elegirse entre:
    - Ampliar los ensayos anteriores
    - Estudios de campo a gran escala
    - Ecosistemas terrestres modelo

1) De Rob Hille - Trabajo propio, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31251802. 2) https://es.wikipedia.org/wiki/Collembola#/media/Archivo:Isotoma_Habitus.jpg. 3) Lesna et al 2008. Exp Appl Acarol DOI 10.1007/s10493-009-9239-1

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS TERRESTRES

Para plantas no diana
Se consideran plantas no diana a aquellas no cultivadas localizadas fuera del área de tratamiento.

Nivel 1: *Recopilación de información*

Nivel 2: *Bioensayos en plantas terrestres*

Nivel 3: *Estudios de campo y semi-campo*

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS ACUÁTICOS

Ensayos de toxicidad con peces

De Mike Anderson - http://www.trophyfishingtn.com/coppermine/displayimage.php?album=16&pid=1693#top_display_media, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30963417

- **Ensayo de toxicidad aguda**: trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) y una especie de agua cálida.

- **Ensayos de toxicidad crónica** (a largo plazo): miden efectos subletales. El estudio dura 28 días e incluye datos sobre supervivencia, crecimiento y comportamiento.

- **Estudio de bioconcentración en peces**

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS ACUÁTICOS

Ensayos con invertebrados acuáticos (incluye organismos en sedimentos)

- Ensayos con *Daphnia magna*.

- Estudios con especies invertebradas adicionales: moluscos e insectos

- Datos disponibles sobre invertebrados estuarinos y/o marinos

- Ensayos con invertebrados que viven en sedimentos

By (Photo: Paul Hebert) - Functional Genomics Thickens the Biological Plot. Gewin V, PLoS Biology Vol. 3/6/2005, e219. doi:10.1371/journal.pbio.0030219, CC BY 2.5, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1428600

BASES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO Y ECOTOXICOLÓGICO

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS ACUÁTICOS

Estudios con plantas acuáticas (algas y macrofitos)

- Ensayos con algas: Siempre un ensayo con alga verde. Para herbicidas un ensayo adicional con otra especie (diatomeas o algas verde-azuladas).

- Ensayos con macrofitos acuáticos: Debe ensayarse en el caso de herbicidas. Los ensayos se deben realizar con *Lemma sp*.

Requerimientos de estudio para formulaciones

- Ensayos de toxicidad aguda con productos formulados.

- Ensayos de microcosmos y mesocosmos.

- Ensayos de toxicidad crónica con productos formulados.