

Preparándose para el
Registro
Evaluación
Autorización
***CH* Sustancias**
Químicas
desde el 1 de junio 2007



Objetivos:

Realizar una revisión mostrando atención en la demanda toxicológica que solicita el Programa de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de las Sustancias y de los Preparados Químicos. Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de diciembre de 2006.

Destinatarios:

Profesionales que tanto en la administración como en la industria estén comprometidos en el Registro de Productos Químicos. Nº de Plazas Limitadas: 1. Representante de cada una de las Comunidades Autónomas y 2. Asistentes libres.

Dirección:

Dr. Eduardo de la Peña de Torres

CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales. Grupo de Mutagénesis Ambiental. C/ Serrano 115 dpdo. 28006 Madrid
www.aetox.es / www.cetox.org / www.sanidadmabiental.com

Dra. Elisa Gómez Campoy

Servicio de Sanidad Ambiental. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad Autónoma de la Región de Murcia CARM. Ronda de Levante 11. 30071 Murcia

Secretaría:

Antonia Martínez López

CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales. Grupo de Mutagénesis Ambiental. c/ Serrano 115 dpdo. 28006 Madrid
(mutagenesisambiental@ccma.csic.es) Tfno. 91 7452500 (ext. 219)

Información y lugar de celebración

CEMACAM Torre Guil

Centro Educativo del Medio Ambiente de Caja Mediterráneo.
CEMACAM. Torre Guil.
30833 Sangonera la Verde (Murcia)
Telf.: 968 869 950 · Fax: 968 869 951
torreguil@cam.es

Preparándose para el REACH, desde el 1 de Junio 2007

CEMACAM. Torre Guil. Sangonera la Verde (Murcia). 10-12 diciembre 2007

SUMARIO. ÍNDICE

1. Introducción
2. Resumen de las Jornadas
3. Programa
4. Introducción al REACH
Fernando Carreras
5. Elementos del REACH
Esther Martín
6. Introducción a la Toxicología General
Guillermina Font
7. Valoración de los Peligros para la Salud Humana
Eugenio Vilanova
8. Valoración de la Carcinogenicidad
Eduardo de la Peña y Oscar Herrero
9. Valoración de la Mutagenicidad
Óscar Herrero y Eduardo de la Peña
10. Valoración de la Toxicidad para la Reproducción
Nicolás Olea
11. Búsqueda de datos
Guillermo Repetto
12. Evaluación de la Seguridad Química para la Salud Humana
Esther Martín
13. Evaluación de la Seguridad Química para el Medio Ambiente
Matilde Carballo
14. Aspectos generales de la puesta en marcha del REACH
Elisa Gómez Campoy
15. Seguimiento de la aplicación del REACH
José Vicente Martí Boscà
16. Conclusiones
Eduardo de la Peña y Elisa Gómez Campoy
17. Memoria de la Reunión
Eduardo de la Peña

Preparándose para el REACH, desde el 1 de Junio 2007

CEMACAM. Torre Guil. Sangonera la Verde (Murcia). 10-12 diciembre 2007

Lunes, 10 de diciembre de 2007

- 16.00 Registro y Documentación
- 16.30 Inauguración
- D. Fernando Carreras Vaquer
Subdirector General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral
Ministerio de Sanidad y Consumo
 - D^a Guillermina Font Pérez
Presidenta de la Asociación Española de Toxicología
 - Alejandro Cano Cano
Gestor de Obra Social de Caja Mediterráneo
 - D^a Elisa Gómez Campoy
Representando a SESA
 - D. Eduardo de la Peña de Torres
- 17.00 - 18.00 Introducción al REACH
Dr. Fernando CARRERAS VAQUER
- Elementos del REACH.
Dra. Esther MARTÍN de DIOS
- 18.00 Café
- 18.30 - 19.30 Introducción a la Toxicología General.
Profa. Guillermina FONT PÉREZ

Martes, 11 de diciembre de 2007

- 09.00 - 09.45 Valoración de los Peligros para la Salud Humana
Prof. Eugenio VILANOVA GISBERT
- 09.45 - 10.30 Valoración de la Carcinogenicidad
Dr. Eduardo de la PEÑA de TORRES
- 10.30 - 11.00 Café
- 11.00 - 11.45 Valoración de la Mutagenicidad
Ms. Óscar HERRERO FELIPE
- 11.45 - 13.00 Valoración de la Toxicidad para la Reproducción
Prof. Nicolás OLEA SERRANO
- 13.10 - 15.00 Comida
- 15.00 - 17.00 Búsqueda de datos
Dr. Guillermo REPETTO KUHN
- 17.00 - 17.30 Café
- 17.30 - 18.30 Búsqueda de datos – Caso práctico.
Dr. Guillermo REPETTO KUHN
- 19.00 Autobús a Murcia . CENA LIBRE

Preparándose para el REACH, desde el 1 de Junio 2007

CEMACAM. Torre Guil. Sangonera la Verde (Murcia). 10-12 diciembre 2007

Miércoles, 12 de diciembre de 2007

- 09.30 - 10.15 Evaluación de la Seguridad Química para la Salud Humana
Dra. Esther MARTÍN de DIOS
- 10.15 - 11.00 Evaluación de la Seguridad Química para el Medio Ambiente
Dra. Matilde CARBALLO SANTAOLALLA
- 11.00 - 11.30 Café
- 11.30 - 12.30 Aspectos generales de la puesta en marcha del REACH
Dra. Elisa GÓMEZ CAMPOY
- 12.30 - 13.15 Seguimiento de la aplicación del REACH
Dr. José Vicente MARTÍ BOSCAÀ
- 13,30 – 14.00 – Clausura – Certificados

Preparándose para el REACH, desde el 1 de Junio 2007

CEMACAM. Torre Guil. Sangonera la Verde (Murcia). 10-12 diciembre 2007



INTRODUCCIÓN JORNADA “ ...Preparándose para el REACH, desde el 1 de junio de 2.007”

AETOX-SESA

CEMACAM Torre Guil, Murcia

El control sanitario de los productos químicos se dirige a prevenir y limitar los efectos perjudiciales para la salud humana derivados de la exposición a corto y largo plazo de sustancias y preparados químicos peligrosos.

Se requiere para ello, el desarrollo de políticas de control que garanticen la protección de la salud humana, el medio ambiente y los recursos naturales a lo largo de todo el ciclo de vida del producto químico, fabricación, almacenamiento, transporte, comercialización, uso y eliminación.

Actualmente se contabilizan comercializadas en Europa, más de 104.000 sustancias químicas, y más del 90% de ellas nunca se han analizado respecto a sus efectos para la salud y el medio ambiente.

Las sustancias químicas se encuentran en todas partes. Una gran cantidad de productos de consumo con los cuales tenemos un contacto diario las contienen (pinturas, plásticos, coches, envases, agentes de limpieza, etc.).

Estas sustancias con las que convivimos, en ocasiones aparecen en nuestra sangre, fetos, leche materna, animales, plantas, suelos y atmosfera.

Una parte importante de estas sustancias están relacionadas con algunos tipos de cáncer, alergias, y desordenes reproductivos.

Los controles llevados a cabo en la actualidad (antes de la aparición del REACH) no han sido efectivos y por lo tanto no ofrecen una protección adecuada. Durante los últimos 12 años, ni siquiera los 140 compuestos prioritarios han sido evaluados.

Por todo ello, la Comisión Europea, en octubre de 2003, propuso el Reglamento REACH.

Está basado en el principio de que corresponde a los fabricantes, importadores y usuarios intermedios garantizar que sólo fabrican, comercializan o usan sustancias que no afectan negativamente a la salud humana o al medio ambiente. Así como en el principio de precaución.

Entre los objetivos más relevantes de esta normativa se encuentra garantizar el uso seguro de los productos químicos y generar una gran cantidad de información. Por ello a medida que se vaya aplicando podremos observar modificaciones sustanciales en la evaluación y gestión de los riesgos laborales, para los consumidores y para el medio ambiente.



Se debe favorecer la comunicación eficaz a través de la cadena de suministro industrial del uso seguro de sustancias que incluya la información sobre los riesgos químicos y el modo en que pueden gestionarse, con el fin de reducir los riesgos de los trabajadores, los consumidores y el medio ambiente.

Así mismo, es conveniente mantener y reforzar la competitividad e innovación de la industria química en la Unión Europea, favoreciendo la libre circulación de sustancias en el mercado interior.

Desarrollar nuevas metodologías de evaluación, fomentando el uso de métodos alternativos, y la transparencia en la difusión de los resultados.

Para conseguir todos estos objetivos se establecen una serie de obligaciones a fabricantes/importadores, así como a los usuarios industriales/profesionales de los productos químicos.

Para poder desarrollara las nuevas exigencias de la nueva normativa, hemos de participar todos, y es por ello por lo que se celebran estas Jornadas.

EL DIRECTOR GENERAL DE SALUD PÚBLICA

Fdo. Francisco José García Ruíz

Resumen de las Jornadas “Preparándose para el REACH, desde el 1 de Junio 2007”

En el Centro Educativo del Medio Ambiente de la Caja de Ahorros del Mediterráneo CEMACAM. (Torre Guil, Sangonera La Verde, Murcia), se celebraron del 10 al 12 de diciembre de 2007 las Jornadas “*Preparándose para el REACH, desde el 1 de Junio 2007*”, bajo la dirección de los Dres. Eduardo de la Peña de Torres, del Grupo de Mutagénesis Ambiental del CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales, y la Dra. Elisa Gómez Campoy, del Servicio de Sanidad Ambiental Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad, Comunidad Autónoma de la Región de Murcia -CARM.

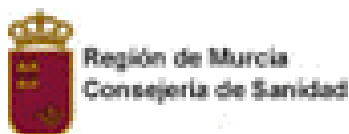
El objetivo de las Jornadas era realizar una revisión y mostrar atención en la demanda toxicológica de la nueva legislación de sustancias químicas que impulsa el Programa europeo de Registro, Evaluación, Autorización y Sustitución de los Productos Químicos -REACH. L136 (DOUE 29.5.2007). Surje como fruto de la colaboración entre: la Sección de Toxicología Ambiental de la Asociación Española de Toxicología, la Sociedad Española de Sanidad Ambiental, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, la Consejería de Sanidad de la CARM y el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Para las jornadas se seleccionaron y admitieron a 35 expertos, que representaban a la mayoría de las Comunidades Autónomas: Aragón, Asturias, Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Galicia, Islas Baleares, La Rioja, Madrid, Murcia, País Vasco y C. Valenciana; representantes de las Universidades de Murcia, Autónoma de Madrid y San Pablo CEU; del CIEMAT y del CSIC, y cinco representantes de la Industria murciana.

La Jornada fue inaugurada por el Dr. Fernando Carreras, Subdirector General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral del Ministerio de Sanidad y Consumo; la Dra. Guillermina Font, Presidenta de AETOX; D. Alejandro Cano, Director del CEMACAM; la Dra. Elisa Gómez organizadora y representando a SESA; y el Dr. Eduardo de la Peña de Torres, del CSIC, organizador de las Jornadas.

Las jornadas se desarrollaron con las presentaciones siguientes:

1. Dr. Fernando Carreras, Subdirector General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral del Ministerio de Sanidad y Consumo, “Introducción al REACH”;
2. Profa. Dra. Guillermina Font, de la Universidad de Valencia, “Introducción a la Toxicología General”;
3. Dra. Esther Martín de Dios, del Ministerio de Sanidad y Consumo, “Elementos del REACH”;
4. Prof. Dr. Eugenio Vilanova Gisbert, de la Universidad Miguel Hernández, “Valoración de los Peligros para la Salud Humana”;
5. Dr. Eduardo de la Peña, del CSIC, “Valoración de la Carcinogenicidad”;
6. Ms. Oscar Herrero Felipe, CCMA/CSIC, “Valoración de la Mutagenicidad”;
7. Prof. Dr. Nicolás Olea Serrano, de la Universidad de Granada, “Valoración de la Toxicidad para la Reproducción”;
8. Dr. Guillermo Repetto Kuhn, del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, “Búsqueda de datos”;
9. Dra. Esther Martín de Dios, “Evaluación de la Seguridad Química para la Salud Humana”;
10. Dra. Matilde Carballo Santaolalla, del Instituto de Investigaciones Agrarias. CISA-INIA, “Evaluación de la Seguridad Química para el Medio Ambiente”;



11. Dra. Elisa Gómez, de la Dirección General de Salud Pública- Sanidad Ambiental CARM "Aspectos generales de la puesta en marcha del REACH"
12. Dr. José Vicente Martí Boscá, del Área Seguridad Alimentaria, Dirección Gral. de Salud Pública de la Comunidad Valenciana, "Seguimiento de la aplicación del REACH."

Se abrió un coloquio entre los asistentes y los ponentes, remarcando el interés en que el Ministerio de Sanidad y Consumo coordine e indique el papel que las comunidades deben desempeñar en el desarrollo y ejecución del mismo. La gran complejidad de las actuaciones que impulsa el REACH precisa de la adecuada colaboración entre la administración central y la autonómica, además de con la industria. Ello fue coincidente con la Conclusión acordada en el IX Congreso Nacional de Sanidad Ambiental celebrado en Sevilla del 28-30 de noviembre de 2007 con respecto al REACH. El representante de La Rioja remarcó la oportunidad de coordinarse en la etapa previa hasta la ejecución y desarrollo del REACH en el 2010, y a la espera de las propuestas de desarrollo que se tiene previsto efectúen los representantes del Ministerio de Sanidad y Consumo del grupo de trabajo de la UE sobre el REACH.

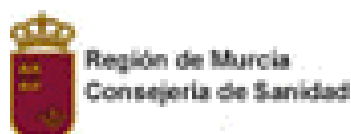
Con los contenidos de todas las presentaciones en las Jornadas sobre el REACH, se tiene previsto realizar un CD-ROM, contando con la ayuda de la Dirección General de Sanidad de la CARM.

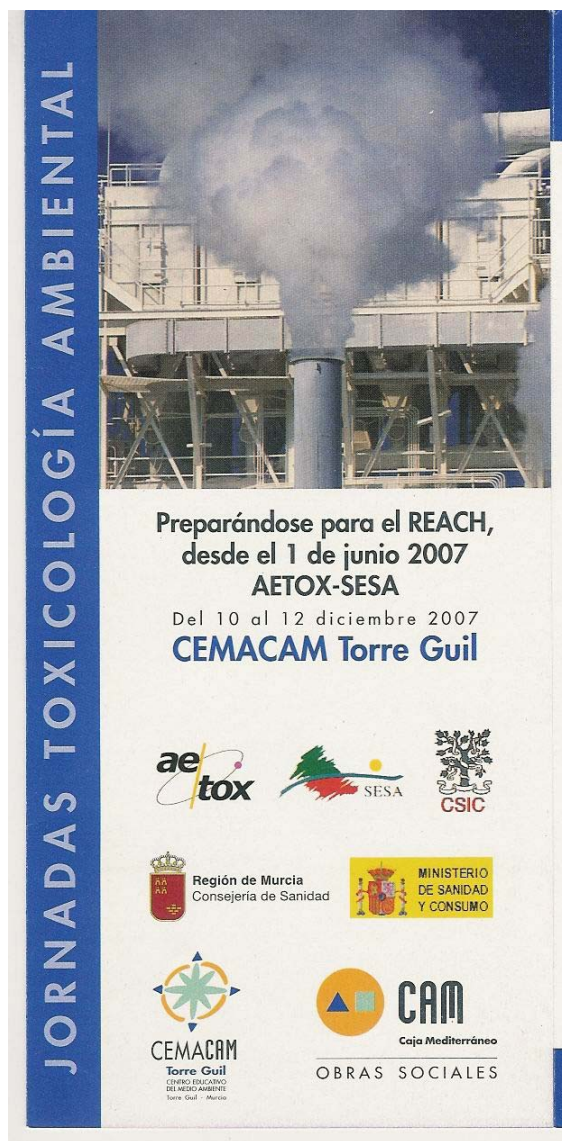
El mismo día 12 de diciembre fueron clausuradas las Jornadas sobre el REACH por el Dr. Francisco José García Ruiz, Director General de Salud Pública de la CARM, la Profesora Dra. Guillermina Font Pérez, Presidenta de AETOX, el Dr. José Vicente Martí, Presidente de SESA, y ambos organizadores Dres. Elisa Gómez Campoy y Eduardo de la Peña de Torres; con el acto final de la entrega de Certificados a los asistentes.

Torre Guil. Sangonera La Verde (Murcia)
12 de diciembre 2007

Eduardo de la Peña de Torres
CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales

Guillermo Repetto Kuhn
Instituto Nacional de Toxicología
y Ciencias Forenses





Introducción al REACH

Fernando Carreras Vaquer

*Subdirector General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral
Ministerio de Sanidad y Consumo*



JORNADAS TOXICOLOGÍA AMBIENTAL

REACH - SALUD



Legislación previa sobre los productos químicos en la Unión Europea

- ✓ Las autoridades sanitarias tienen la responsabilidad de prevenir, reducir y controlar los riesgos asociados a los productos químicos que influyen en la salud
- ✓ Las intoxicaciones, así como la identificación de los efectos cancerígenos, mutagénicos y tóxicos para la reproducción de las sustancias químicas han revelado la magnitud y gravedad de los riesgos asociados a los productos químicos y han sensibilizado a la opinión pública sobre la necesidad de vigilar los efectos para la salud humana de las sustancias y productos químicos peligrosos.



REACH

Reglamento (CE) 1907/2006, relativo al Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas

- ✓ Sustituye aproximadamente 40 Directivas, derogando o modificando, entre otras, las relacionadas con la evaluación, gestión de los riesgos, comercialización y uso de sustancias y preparados peligrosos



EL REGLAMENTO REACH
LA NUEVA POLÍTICA SOBRE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE LA UNIÓN EUROPEA



REACH

Reglamento (CE) 1907/2006, relativo al Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas

- ✓ Entre los objetivos fundamentales de esta nueva Reglamentación se encuentra la protección de la salud humana.
- ✓ Así mismo, supone un incremento en la transparencia, facilitando a los consumidores información sobre las sustancias y preparados químicos para que puedan decidir, con conocimiento de causa, sobre las sustancias y preparados que utilizan.



EL REGLAMENTO REACH
LA NUEVA POLÍTICA SOBRE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE LA UNIÓN EUROPEA



REACH

Reglamento (CE) 1907/2006, relativo al Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas

- ✓ El REACH tendrá un gran impacto en la salud pública al establecer un procedimiento de registro, evaluación, autorización y restricción para sustancias químicas que se fabriquen o importen en cantidades superiores a una tonelada.



REACH
Cómo
desintoxicar
Europa



REACH - registro

- ✓ Los fabricantes o importadores deberán presentar a la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA), una solicitud de registro con un conjunto mínimo de datos o de información para cada sustancia.



REACH - registro

✓ Para conocer la naturaleza exacta y la extensión de estos riesgos, los fabricantes o importadores de ciertas sustancias deberán realizar la "Evaluación de la Seguridad Química".

- Conocer si una población expuesta a una sustancia química está en una situación de riesgo
- Determinar las medidas de control del riesgo que se consideren necesarias para la protección de la salud de dicha población

REACH - registro

✓ Los fabricantes e importadores, no solo tienen que demostrar que el uso es seguro en los procesos bajo su control, sino que, a su vez, deben dar instrucciones y recomendaciones a los usuarios para un manejo seguro de las sustancias que comercializan.



Ficha de Datos de Seguridad

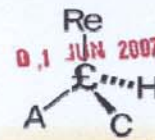
REACH - evaluación

✓ El proceso de Evaluación, proporciona un medio a las autoridades para poder requerir más información cuando se estime necesario, con objeto de asegurarse de que los efectos especialmente preocupantes para la salud hayan sido correctamente identificados, a la vez que facilita la comprobación del cumplimiento por la industria de sus obligaciones.



REACH - autorización

✓ Con el proceso de Autorización se pretende que los riesgos derivados de sustancias altamente preocupantes estén controlados y que, en último término sean sustituidas por otras sustancias o tecnologías alternativas, siempre y cuando sean técnica y económicamente viables.



REACH - Restricción

✓ Como un sistema de seguridad para aquellas sustancias que se considere que plantean un riesgo inaceptable, se establece un sistema de restricciones similar al actual de limitación a la comercialización y al uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos.

✓ La regulación, cambio de uso o incluso la restricción de las sustancias químicas en las que se han identificado propiedades CMRs, supondrá importantes reducciones de los costes sobre la salud.



REACH

✓ Es función de los Estados miembros el control del adecuado cumplimiento del nuevo Reglamento, para lo que se ha de establecer un sistema de controles oficiales e inspecciones y desarrollar disposiciones sobre sanciones por infracción efectivas, proporcionadas y disuasorias.



REACH - El FORO

✓ Para coordinar y armonizar la aplicación del nuevo Reglamento y el Intercambio de información entre los Estados miembros, se establecerá en la Agencia Europea un "Foro para el Intercambio de Información".



REACH - El FORO

✓ La experiencia acumulada en la Red CLEEN (*Chemical Legislation European Enforcement Network*), ha servido de base, a la Comisión Europea y a los Estados miembros, para establecer la creación de un Subgrupo en el marco del Grupo de Trabajo de la Comisión para las preparaciones prácticas del REACH.



REACH - El FORO

✓ Dependiente de la Ponencia de Sanidad Ambiental, se encuentra la Red de Inspección, Vigilancia y Control de Productos Químicos, cuya herramienta principal es el protocolo de inspección denominado Sistema de Intercambio Rápido de Información de Productos Químicos (SIRIPQ).

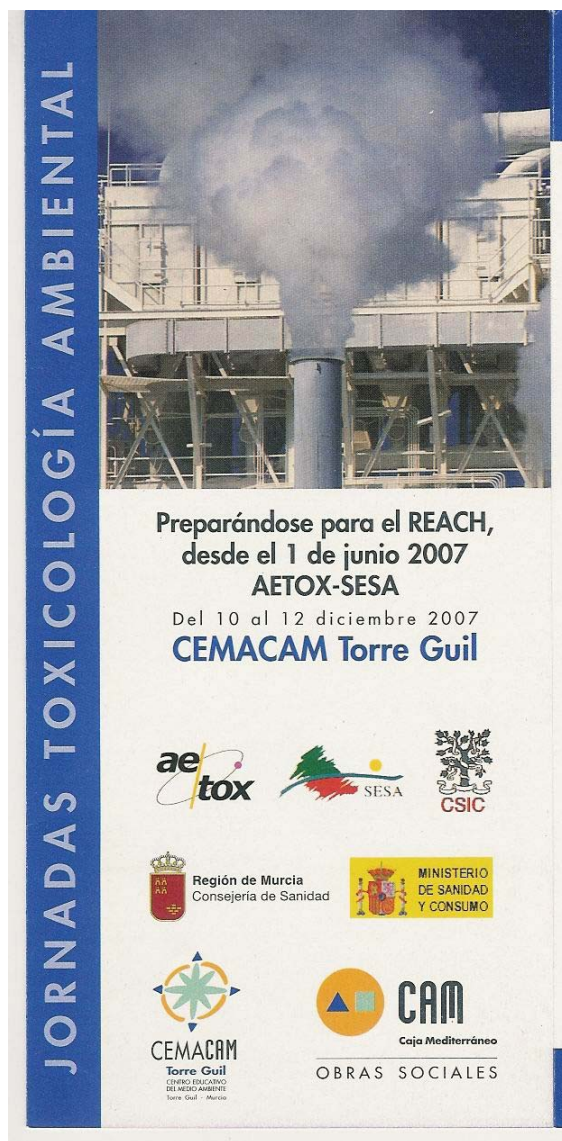


REACH



El REACH permitirá reducir la incidencia de algunas enfermedades relacionadas con cánceres, alergias, enfermedades respiratorias, enfermedades neurológicas, inducidas por la exposición a los productos químicos, en particular si presentan propiedades cancerígenas, mutagénicas, tóxicas para la reproducción, etc.

Además de los beneficios sobre salud, REACH supondrá un beneficio sobre los costes inducidos por las enfermedades.



Elementos del REACH

Esther Martín de Dios

*Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral
Ministerio de Sanidad y Consumo*

Elementos del REACH

Esther Martín, Covadonga Caballo
Ministerio de Sanidad y Consumo

El Reglamento (CE) nº 1907/2006 relativo al registro, evaluación, autorización y restricción de sustancias y preparados químicos (REACH), tiene como objetivo fundamental asegurar un elevado nivel de protección de la salud humana y el medio ambiente a la vez que se refuerza la competitividad de la industria química europea, se fomenta la innovación y se promueve el uso de métodos alternativos para valorar las propiedades peligrosas de las sustancias químicas.

Esencialmente, comprende cuatro procesos:

- Registro de sustancias químicas a partir de 1 Ton/año. Desaparece, por tanto, la actual distinción entre sustancias químicas existentes y nuevas.
- Evaluación de algunas sustancias por los estados miembros.
- Autorización de sustancias especialmente preocupantes (carcinogénicas, mutagénicas etc.) y
- Restricción a nivel comunitario.

En este nuevo marco legislativo, es responsabilidad de fabricantes e importadores asegurar una utilización segura de las sustancias que fabrican e importan. El sistema abarca, además, a toda la cadena de suministro con lo cual los fabricantes e importadores deben proporcionar instrucciones y recomendaciones a los usuarios para un manejo seguro de las sustancias.

La Agencia Europea comprobará las solicitudes de registro y evaluará las propuestas de ensayo con el fin de evitar ensayos innecesarios en animales. Las Autoridades Competentes de los Estados miembros, por su parte, seleccionarán sustancias preocupantes, de una lista elaborada por la Agencia, para evaluarlas en profundidad.

Además, el Reglamento REACH prevé un sistema de Autorización con el objetivo de que las sustancias altamente preocupantes estén adecuadamente controladas y sean sustituidas, progresivamente, por otras sustancias o tecnologías más seguras. Por otra parte, las Autoridades comunitarias podrán imponer restricciones a sustancias que planteen un riesgo inaceptable para la salud humana o el medio ambiente y deba afrontarse a escala comunitaria.

Para poder cumplir con las obligaciones impuestas por REACH, la Comisión ha impulsado la elaboración de Guías Técnicas en las que han participado todos los actores implicados. Estas guías se pueden consultar en las páginas web oficiales de la Agencia Europea de Productos Químicos y del European Chemicals Bureau:

- <http://echa.europa.eu/>
- <http://ecb.jrc.it/reach/rip/>

REACH

Índice

- Antecedentes.
- Reglamento REACH.
- Procesos clave de REACH:
 - Registro:
 - Evaluación de la seguridad química (ISQ),
 - Información a la cadena de suministro.
 - Evaluación.
 - Autorización.
 - Restricción.
- Clasificación y etiquetado.
- Control del cumplimiento.

Antecedentes

- Directiva 67/548/CEE, Clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas. RD 363/1995.
 - 8 modificaciones y 29 ATP
- Directiva 1999/45/CE, Clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos. RD 255/2003.
- Reglamento (CEE) 793/93. Evaluación y Control del Riesgo de S. Existentes.
- Directiva 76/769/CEE, Limitación comercialización y uso.
 - 26 modificaciones.

REACH

Reglamento (CE) nº 1907/2006 de 18 de diciembre, del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al Registro, la Evaluación, la Autorización y la Restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH)

Objetivos REACH

- Aumentar la protección de la salud humana y medio ambiente frente a químicos.
- Mejorar la competitividad de la industria.
- Promover uso de métodos alternativos.
- Asegurar la libre circulación de sustancias en la UE.

REACH

- Registro de sustancias > 1 Tm/año.
- Evaluación de algunas sustancias por EM.
- Autorización de sustancias especialmente preocupantes.
- Restricción a nivel comunitario.

Elementos clave de la nueva estrategia

- Sistema común para sustancias nuevas y existentes.
- Trasladar la responsabilidad de la evaluación de riesgo a la industria.
- Abarca toda la cadena de suministro: aumento de comunicación y mayor intercambio de información.
- Introducir un sistema de autorización a medida donde se asegure un control severo para las sustancias peligrosas.

Entrada en vigor y aplicación

- 1 de junio de 2007
- No obstante, se aplicarán:
 - a partir de 1 de junio de 2008
 - Registro (Titulo II)
 - Puesta en común de datos (Titulo III)
 - Usuarios Intermedios (Titulo V)
 - Evaluación (Titulo VI)
 - Autorización (Titulo VII)
 - Catalogo de Clasificación y Etiquetado (Titulo XI)
 - Información (Titulo XII)
 - a partir de 1 de junio de 2009
 - Restricción (Titulo VIII)

DEROGACIONES

- Directiva 91/155/CEE
- Directivas 93/105/CEE y 2000/21/CE, Reglamentos (CEE) nº 793/93 y (CE) nº 1488/94 a partir de 1 de junio de 2008
- Directiva 93/67/CEE a partir de 1 de agosto de 2008
- Directiva 76/769/CEE a partir de 1 de junio de 2009
- Se suprime el artículo 14 de la Directiva 1999/45/CE

ADEMÁS,

Transposición de la Directiva 2006/121/CE por la que se adapta la Directiva 67/548/CEE al Reglamento 1907/2006 (REACH).

AGENCIA

- Instalada en Helsinki desde junio de 2007. Será operativa a partir de 1 de junio de 2008. GESTIONARÁ todos los aspectos técnicos y administrativos del SISTEMA REACH. Sus tareas principales serán:
 - la gestión del proceso de registro
 - realizar evaluaciones del Expediente.
 - Coordinara el proceso de evaluación de la sustancia.
 - Iniciar, coordinar y presentar dictamen a la Comisión en relación con los procesos de autorización y restricción.

- COMPOSICIÓN
 - Consejo de Administración
 - Director ejecutivo
 - Comité de Evaluación del Riesgo
 - Comité de Análisis Socio Económico
 - Comité de los Estados Miembros
 - Foro de intercambio de información sobre cumplimiento
 - Secretaria de apoyo técnico y administrativo
 - Sala de Recurso

Ámbito de aplicación

- REACH es un sistema basado en las sustancias: se aplica a la fabricación, puesta en el mercado o uso de sustancias por si mismas, o contenidas en preparados o en artículos.
- REACH se aplica a todas las sustancias químicas con pocas excepciones:
 - sustancias radioactivas
 - sustancias bajo supervisión aduanera
 - transporte de sustancias
 - intermedios no aislados
 - Residuos
- Sustancias exentas de algunas partes de REACH, por estar sometidos a otra legislación equivalente (por ejemplo sustancias utilizadas en medicamentos, aditivos alimentarios, biocidas, fitosanitarios)

Definiciones

■ SUSTANCIA.

- Un elemento químico y sus compuestos
 - Naturales.
 - Obtenidos en un proceso de fabricación química.
- Se incluyen los aditivos e impurezas que inevitablemente produzca el proceso de fabricación.
- Se excluye cualquier solvente que pueda ser separado sin afectar a la estabilidad de la sustancia o sin cambiar su composición.

Definiciones

■ PREPARADO:

mezcla compuesta por dos o mas sustancias.

■ ARTÍCULO:

objeto que durante su fabricación, recibe una forma, superficie o diseño especiales que determinan su función en mayor medida que su composición química.

Registro

- Obligatorio para F/I de sustancias: **1 T/año**
- Recopilar información
- Establecer medidas de control del riesgo
- Recomendar medidas de control del riesgo.

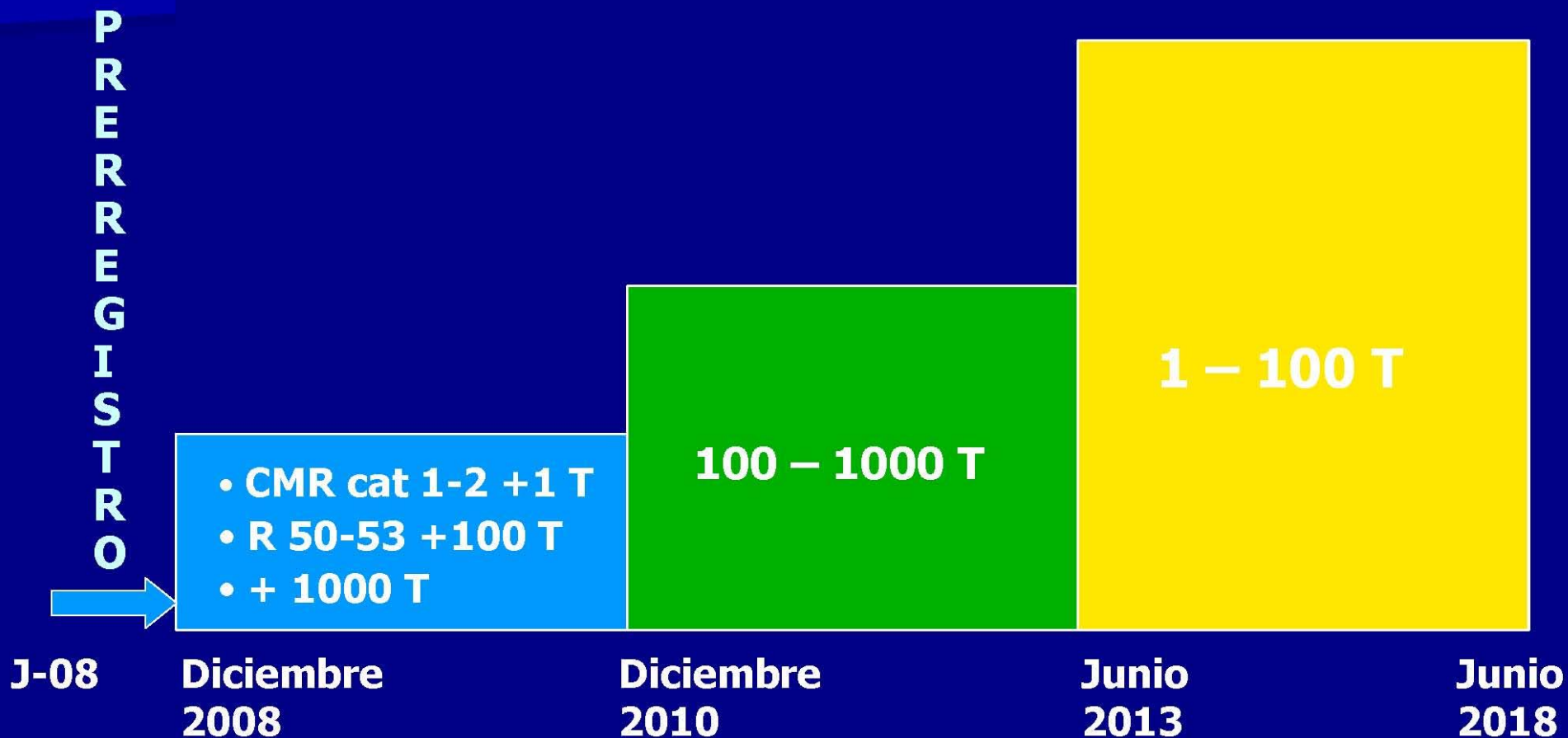
Registro – Casos especiales

- Sustancias exentas, anexos IV y V.
- IDOPP:
 - Exención 5 años ampliable a 10.
 - Notificación a la Agencia.
- Sustancias en artículos:
 - Sustancia destinada a ser liberada, > 1T: Registro.
 - Sustancias alta peligrosidad, > 1T y > 0.1% peso: Notificación a la Agencia.
- Sustancias intermedias aisladas y transportadas.
- Los polímeros, como tales, están exentos de registro y evaluación (no así los monómeros)

Registro - ¿Cuándo?

- Sustancias Notificadas según D. 67/548:
Asignación de N° de registro, 1-XII-2008.
- Sustancias Existentes (en fase transitoria): Sistema gradual de registro. Prioridad:
 - Tonelaje.
 - Peligrosidad: CMR, PBT, vPvB.

Registro



Prerregistro

- Plazos: Junio 2008 – Diciembre 2008.
- Objetivo:
 - Identificar solicitantes de registro.
 - Facilitar intercambio de información.
 - Evitar ensayos innecesarios en animales.
 - Reducir costes.
- Remitir datos básicos a la Agencia:
 - Identidad,
 - Plazo de registro e
 - Intervalo de tonelaje previsto.

Prerregistro

- Agencia publicará listado de sustancias:
1-1-2009.
- Foro de Intercambio de Información sobre sustancias (FIIS). En funcionamiento hasta 1-6-2018.
 - Presentar partes del registro conjuntamente
 - Compartir los estudios toxicológicos
 - Aprobar la clasificación y etiquetado
 - Detectar necesidades comunes

Solicitud de Registro

1. Expediente Técnico: > 1 T/año
2. Informe sobre la Seguridad Química:
Sustancia fabricada/importada > 10 T/año

Expediente Técnico

- Id F/I. Id sustancia.
- Información sobre fabricación y usos.
- Clasificación y etiquetado.
- Orientaciones para un uso seguro.
- Resúmenes de estudios por aplicación de Anexos VII – XI, en función del tonelaje:
 - + 1 T [Fase transitoria (Anexo III)]: Anexo VII.
 - + 1 T Resto Fase transitoria: F-Q Anexo VII.
 - + 10 T: Anexo VIII.
 - + 100 T: Anexo IX.
 - + 1000T: Anexo X.

Expediente Técnico

- Resúmenes amplios de estudios por aplicación de Anexos VII-XI en función del tonelaje.
- Propuesta de ensayo según Anexo IX - X.
- Información sobre exposición sustancias 1-10 T.
- Indicación de si la información ha sido revisada por un evaluador.
- Solicitud justificada para que no se hagan públicos algunos aspectos de la información que se harán públicos en Internet en virtud de Art. 119.2.

Informe Seguridad Química

- Documento que sirve para informar de los resultados de la Evaluación de la Seguridad Química:
 - Identificación de los riesgos
 - Conocer su extensión
- La realiza el F/I para todo uso identificado.

ISQ - Exenciones

- Exenciones debido a la naturaleza de la sustancia:
 - Polímeros, sustancias en Anexo IV.
- Exenciones relacionadas con un uso que está sometido a legislación específica:
 - biocidas, fitosanitarios, medicamentos, cosméticos, sustancias destinadas a entrar en contacto con productos alimenticios.
- Exenciones debidas al uso limitado de la sustancia:
 - uso in I+D, IDOPP.
- Exenciones debidas a los límites de concentración que se aplican a las sustancias en preparados (Directiva 67/548/CEE y Directiva 1999/45/CE).
- Exenciones derivadas del proceso de fabricación y uso:
 - intermedios aislados in situ, intermedios aislados transportados.

ESQ - Etapas

1. Evaluación de los peligros para salud humana.
2. Evaluación de los peligros por las propiedades físico- químicas.
3. Evaluación de los peligros para el medio ambiente.
4. Evaluación PBT o MPMB.

Si como resultado resulta clasificada como peligrosa (D. 67/548/CEE o 1999/45/CE) o PBT o MPMB, entonces:

5. Evaluación de la Exposición:
 - a) Elaboración de los Escenarios de Exposición
 - b) Cálculo de la Exposición.
6. Caracterización del Riesgo

Escenarios de Exposición

- Descripción de las condiciones de uso de una sustancia. Incluyen:
 - las condiciones operativos
 - las medidas de gestión de riesgo implantadas o a implantar para poder usar la sustancia de forma segura.
- Se transmiten al usuario a través de la FDS.

Ficha de Datos de Seguridad

- Proveedor facilitara FDS:
 - Sustancia o preparado clasificado como peligrosos (67/548/CEE o 1999/45/CE),
 - PBT/MPMB,
 - Sustancia incluida en la lista de autorizaciones por otras razones.

- A petición, el proveedor facilitará FDS, si el preparado no está clasificado como peligroso pero contiene:
 - Una sustancia peligrosa en concentración $>1\%$ peso (no gaseosos), o $0,2\%$ en volumen (gaseosos),
 - Una sustancia PBT o mPmB en concentración individual $>0,1\%$ peso (no gaseosos),
 - Sustancias para las que existan Límites Exposición Laboral Comunitarios.

Ficha de Datos de Seguridad

- Se suministrará:
 - Gratuitamente, idioma oficial del Estado,
 - en papel o vía electrónica.
- Actualización. Nueva versión: “Revisión:(fecha)”
 - Nueva información relacionada con medidas de gestión de riesgo,
 - Una vez que ha sido registrada,
 - Cuando se haya concedido o denegado una autorización,
 - Cuando se imponga una restricción.

FDS

1. Identificación de la sustancia o preparado
2. Identificación de los peligros
3. Composición/Información sobre los componentes
4. Primeros auxilios
5. Medidas de lucha contra incendios
6. Medidas en caso de liberación accidental
7. Manipulación y almacenamiento
8. Controles de la exposición/protección personal
9. Propiedades físicas y químicas
10. Estabilidad y reactividad
11. Información toxicológica
12. Información ecológica
13. Consideraciones relativas a la eliminación
14. Información relativa al transporte
15. Información reglamentaria
16. Otra información

Obligaciones del Usuario

- Aplicar las medidas de gestión del riesgo comunicadas por medio de los escenarios de exposición incluidos en la FDS.
- Si usa la sustancia fuera de las condiciones descritas en EE:
 - Notificar el uso a la Agencia.
 - Realizar una evaluación de seguridad química para su propio uso y el de sus clientes (Anexo XII).
 - Aplicar las medidas de gestión del riesgo necesarias para un uso seguro.
 - Comunicar a los usuarios las condiciones para un uso seguro, a través del Anexo a la FDS.

Excepciones ISQ (Usuarios)

- F/I no tiene obligación de transmitir FDS.
- F/I no tiene obligación de presentar ISQ.
- Uso de una cantidad < 1 T/año.
- EE aplicados semejantes a otros descritos en FDS.
- Concentración en preparados $<$ límites.
- Uso para IDOPP.

Transmisión de información cuando no se requiere FDS

El proveedor facilitará al usuario (por papel o vía electrónica 1º suministro después del 1-6-2007):

- N° de registro,
- Si está sometida a autorización y los datos de toda autorización concedida o denegada,
- Los datos de toda restricción impuesta a la sustancia,
- Cualquier información disponible necesaria para identificar y aplicar las medidas de gestión del riesgo.

Transmisión de información sobre sustancias en artículos:

- Proveedor de artículo que contenga:
 - una sustancia identificado como de alta peligrosidad,
 - en concentración superior al 0.1% en peso,facilitará al destinatario información suficiente que permita un uso inocuo del artículo.
- El proveedor facilitará esta información al consumidor cuando éste lo solicite en un plazo de 45 días.

Evaluación

■ Objetivo:

- Comprobar si la industria cumple con sus obligaciones.
- Evitar ensayos innecesarios con animales.
- Proporciona un medio a las AC para requerir más información.

■ Tipos:

1. Evaluación del dossier o expediente.
2. Evaluación de la sustancia.

Evaluación del Expediente: Decisión

a. Control cumplimiento:

- La Agencia preparará un proyecto de decisión por el que se pide la información necesaria para cumplir los requisitos y los plazos para presentarla.

b. Examen de propuestas de ensayos:

- Requerir al F/I que realice el ensayo propuesto en un plazo.
- Requerir el ensayo pero modificando las condiciones.
- Rechazar la propuesta de ensayo.
- Requerir ensayos adicionales (si la propuesta no se atiene a lo dispuesto en los anexos).
- la Agencia designará al encargado de realizar el ensayo, si no hay acuerdo entre varios solicitantes de registro.

2. Evaluación de la Sustancia

- Realizada por los EM coordinados por la Agencia.
 - 1º Plan de acción móvil comunitario: 1-12-2011.

- Sospecha de riesgo. Necesidad de obtener más información.

- Criterios para dar prioridad en función del riesgo:
 - Información sobre el peligro.
 - Información sobre la exposición.
 - Tonelaje (suma total).

Evaluación de la Sustancia: Conclusiones

- Se ha aclarado la sospecha inicial.
- Decisión pidiendo al solicitante más información en un plazo establecido.
- Acciones posteriores a la evaluación:
 - Iniciar un proceso de autorización o restricción.
 - Armonizar la clasificación y etiquetado.
 - Poner en conocimiento de otras autoridades.

Autorización

- **OBJETIVO:**
 - Asegurar que el riesgo de sustancias altamente preocupantes esté controlado.
 - Promover la sustitución. Análisis de alternativas.
- F/I/U no comercializarán ni usarán sustancias incluidas en Anexo XIV salvo que:
 - Uso haya sido autorizado.
 - Uso eximido de autorización.
 - No se haya llegado a la fecha de expiración.
- No se aplica al uso de sustancias en preparados si:
 - Sustancia PBT, mPmB o de peligrosidad equivalente, en concentración $< 0,1\%$ en peso.
 - Resto, en Concentración $<$ límites de clasificación del preparado.

Autorización

Anexo XIV:	Prioridad:
<ul style="list-style-type: none">■ CMR cat 1 o 2 según Directiva 67/548/CEE.■ PBT y MPMB según criterios de Anexo XIII.■ Otras que pueden producir un efecto grave al hombre o al medio ambiente equivalente a los casos anteriores.	<ul style="list-style-type: none">■ PBT/MPMB;■ Uso ampliamente disperso;■ V altos.

Solicitud de Autorización

- F/I/Usuarios, solicitud a la Agencia:
 - Id sustancia. Id solicitante
 - Uso/usos para los que se pide autorización.
 - ISQ, riesgos por propiedades intrínsecas descritas Anexo XIV.
 - Análisis de la alternativas considerando sus riesgos y si es factible técnica y económicamente su sustitución.
 - Actividades de I+D efectuadas al respecto.
 - Plan de sustitución incluyendo calendario de actuaciones.
 - Se podrá incluir análisis Socio-económico (Anexo XVI).

Concesión de una autorización

- Comisión: dictamen de los Comités de Evaluación del Riesgo y de Análisis Socio-Económico.
- Cuando:
 - se documente en el ISQ que el riesgo está controlado.
 - Si no hay umbral de efecto o PBT/MPMB, sólo cuando:
 - las ventajas socio-económicas compensen los riesgos derivados del uso y no haya sustancias o tecnologías alternativas.
 - se considerarán:
 - Riesgo y conveniencia y eficacia de las medidas de control propuestas
 - Ventajas socioeconómicas del uso e implicaciones de la denegación
 - Análisis de las alternativas y plan de sustitución
 - Información sobre los riesgos de las alternativas

Restricción

- Red de seguridad para regular fabricación, uso y/o comercialización de sustancias que planteen un riesgo inaceptable al que hacer frente a escala comunitaria.
- Si existe una restricción la sustancia no se fabricará, comercializará ni usará a menos que cumpla las condiciones impuestas.
- Listado de Restricciones: Anexo XVII (Directiva 76/769/CEE). Especificará los usos restringidos.
- Para modificar el Anexo XVII se tendrán en cuenta:
 - Consecuencias socioeconómicas
 - Disponibilidad de alternativas.

Restricción

- No se aplica a S. intermedias aisladas in situ.
- Los usos no específicamente restringidos, estarían permitidos.
- Inicio del proceso:
 - Agencia a petición de la Comisión.
 - EM.
- Dictamen de:
 - Comité de Evaluación del Riesgo.
 - Comité de Análisis socio-económico.
- Decisión de la Comisión: Modificación Anexo XVII.

Clasificación y etiquetado

- Agencia creará Catálogo de Clasificación y Etiquetado (acceso público) para:
 - Sustancias de registro obligatorio.
 - Resto que entren en ámbito de aplicación de la Directiva 67/548/CEE.
- F/I notificar a la Agencia si no lo han hecho por registro (a partir de diciembre de 2010):
 - Id sustancia - Id F/I.
 - Clasificación & etiquetado según 67/548/CEE.
 - Límites de concentración de un preparado.
- Actuación a nivel comunitario, Anexo I D 67/548/CEE:
 - CMR cat 1,2 y 3.
 - Sensibilizantes respiratorios.
 - Resto, casos particulares justificados.

OBLIGACIONES

ESTADOS MIEMBROS:

- Apoyo a la industria a cumplir con sus obligaciones: Helpdesk.
- Evaluación de sustancias.
- Elaborar Expedientes según Anexo XV para proponer y justificar:
 - Propuestas para que una sustancia sea incluida en la lista de candidatas a autorización (Anexo XIV).
 - Propuestas para restricción.
 - Propuestas para una clasificación y etiquetado armonizado.
- Control del Cumplimiento REACH.

Control del cumplimiento

- Es función de los Estados miembros el control del adecuado cumplimiento del nuevo Reglamento:
 - establecer un sistema de controles oficiales e inspecciones y
 - desarrollar disposiciones sobre sanciones por infracción efectivas, proporcionadas y disuasorias.
- Estas disposiciones han de notificarse a la Comisión antes del 1 de diciembre de 2008.

REACH - EL FORO

Para coordinar y armonizar la aplicación del nuevo Reglamento y el intercambio de información entre los Estados miembros, se establecerá en la Agencia Europea un "Foro para el Intercambio de información sobre control del cumplimiento".

- Identificar estrategias de cumplimiento de la normativa y las mejores prácticas,
- Coordinar el intercambio de inspectores e inspecciones conjuntas,
- Desarrollar métodos e instrumentos de trabajo útiles para los inspectores locales,
- Desarrollar un procedimiento electrónico de intercambio de información.

Proyectos de Implantación REACH

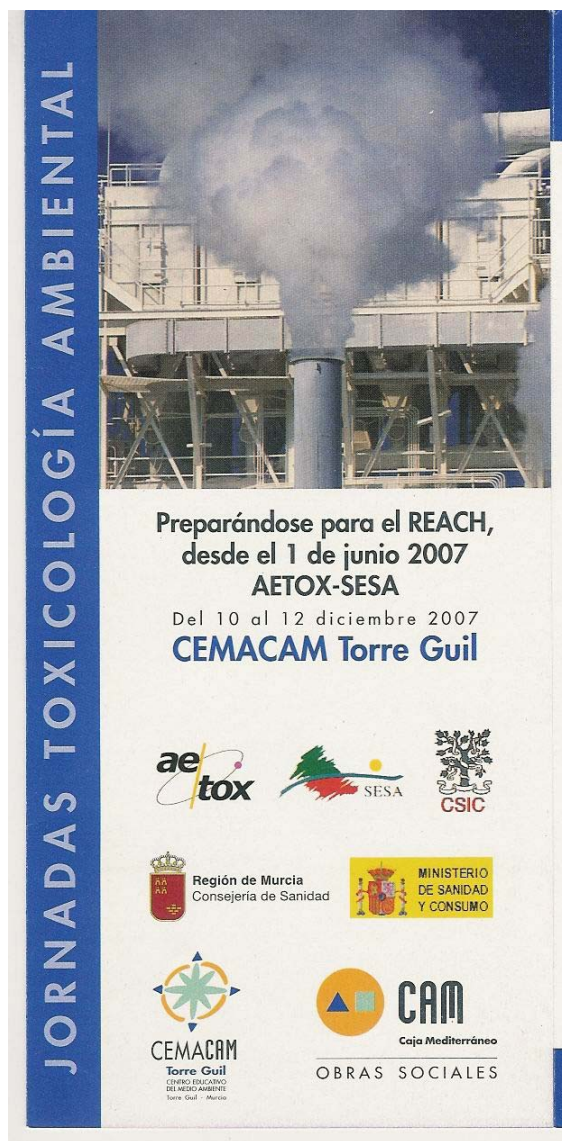
El ECB junto con la industria, los EE.MM, organizaciones no-gubernamentales y la Comisión Europea ha desarrollado documentos guía (RIPs), y herramientas técnicas, tanto para la industria como para los Estados miembros, para ayudar en la implantación de REACH:

- RIP 1: Proceso de descripción de REACH
- RIP 2: Desarrollo herramientas de información tecnológica: REACH-IT y IUCLID 5
- RIP 3: Desarrollo de documentos guía para la industria. Contiene a su vez 10 sub-RIPs. RIP 3.2. Guías para :
 - Preparar VSQ y EE, Documentar en el ISQ y Comunicar por FDS.
- RIP 4: Desarrollo de documentos guía para las autoridades. Contiene a su vez 5 sub-RIPs.
- RIP 5/6: Agencia

Información:

<http://ecb.jrc.it/reach/rip/>

<http://echa.europa.eu>



Introducción a la Toxicología General

Guillermina Font Pérez

Presidenta AETOX. Catedrática de Toxicología

Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA (Q+) Facultat de Farmàcia

Guillermina Font (guillermina.font@uv.es)

Catedrática de Toxicología

Presidenta de la Asociación Española de Toxicología

**Departamento de Medicina Preventiva y
Salud Pública, Ciencias de la Alimentación,
Toxicología y Medicina Legal**

PREPARÁNDOSE PARA EL REACH

Torre Guil 10-12 diciembre de 2007

Introducción a la Toxicología General



- Conceptos Toxicológicos
- Algunos aspectos básicos de Toxicocinética en Ecotoxicología y Toxicología Laboral
- Generalidades de la evaluación de la toxicidad aguda

La **Toxicología** es la “Ciencia que estudia: las sustancias químicas y los fenómenos físicos, tanto naturales como artificiales, capaces de producir alteraciones a los seres vivos y ecosistemas los mecanismos de producción de tales alteraciones y los medios para contrarrestarlas, así como los procedimientos para detectar, identificar y determinar tales agentes y valorar su grado de toxicidad”.

(M. Repetto)

*Mateo J. B. Orfilia (Mahon, 1787-1853)
creador de la Toxicología Científica*



La Toxicología es la ciencia que estudia los riesgos tóxicos con objeto de prevenirlos mediante la utilización de metodologías que permiten poner de manifiesto los efectos.

CONCEPTOS TOXICOLÓGICOS

TÓXICO

“Cualquier agente químico o físico capaz de producir un efecto adverso para la salud”.

XENOBIÓTICO

“Cualquier sustancia que interactúa con un organismo y que no es uno de sus componentes naturales”.

TOXINA

“Sustancias tóxicas producidas por un organismo vivo, ya sea animal, vegetal o microorganismo”.

CONTAMINANTE

“Cualquier forma de materia o energía”

CONCEPTOS TOXICOLÓGICOS

EXPOSICION

Situación en la que una sustancia puede incidir, por cualquier vía, sobre una población, organismo, órgano, tejido o célula diana.

Se expresa en términos cuantitativos de concentración, duración y frecuencia (agentes químicos) o de intensidad (agentes físicos).

CONCEPTOS TOXICOLÓGICOS

PELIGRO

“Posibilidad de que un agente produzca efectos adversos”.

RIESGO

“Probabilidad de que se produzcan efectos adversos o daños, por exposición a un agente tóxico”



CONCEPTOS TOXICOLÓGICOS

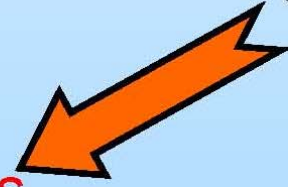
SEGURIDAD

“Elevada probabilidad de que la exposición a una sustancia en condiciones definidas no producirá daño”.

La probabilidad de absorción o contacto de una tóxico y la frecuencia determinan la TOXICIDAD

Seguridad, peligro, riesgo y toxicidad son propiedades relativas que dependen de diversos factores y por tanto presentan variabilidad interindividual e intraindividual.

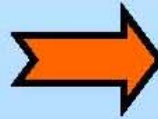
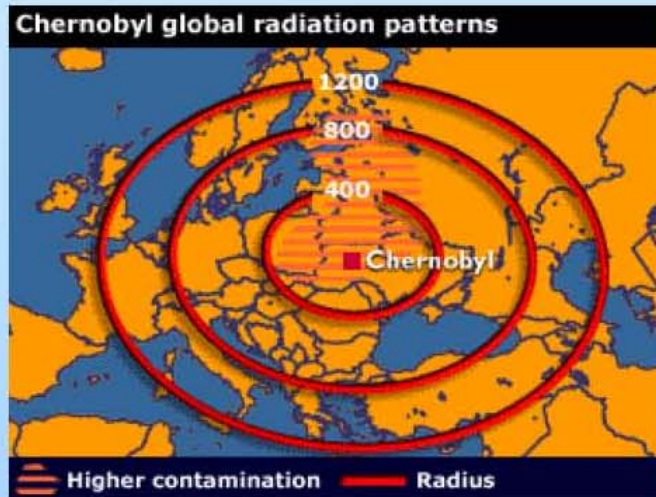
La Toxicidad como capacidad de producir un efecto tóxico, riesgo para humanos y/o animales y seguridad bajo las condiciones de uso de las sustancias dependen de factores  y .

- 
- Naturaleza de las sustancias
 - Dosis
 - Frecuencia de exposición
 - Fuentes de exposición
 - Otros compuestos y factores ambientales.

- 
- Variabilidad entre individuos
 - Interacciones

INTOXICACIÓN

Proceso patológico, con signos y síntomas clínicos, causados por una sustancia de origen exógeno o endógeno



Es consecuencia de la exposición al agente tóxico, y la posible absorción, distribución, metabolización y excreción o retención.

INTOXICACIONES



Según grado de afectación

Según la evolución y en función del tiempo

Según el lugar de acción y la vía

Según la duración y el desarrollo de los efectos

Los datos sanitarios relacionados con las sustancias químicas que ha facilitado la Comisión Europea son preocupantes:

- En los últimos 15-20 años, se está produciendo en la UE un aumento del asma y las alergias. Uno de cada siete niños tiene asma.
- La leucemia se ha multiplicado por dos en los últimos 20 años.
- El cáncer es la primera causa de mortalidad prematura en la UE en personas menores de 65 años. El 25% de los cánceres se deben al tabaco y el otro 75% a mutaciones inducidas por factores medioambientales, fundamentalmente productos químicos.
- También se está produciendo un drástico incremento de esterilidad masculina a partir de los 50 años y hay un 15% de parejas no fértiles en Europa, lo que va a suponer un descenso del 1% de la población al año.

Toxicología Básica

Toxicología laboral

Toxicología Legal

Toxicología Experimental

Toxicología clínica

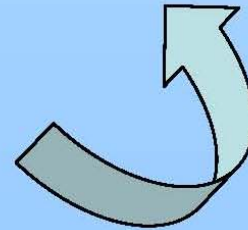
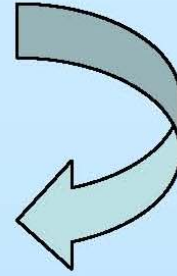
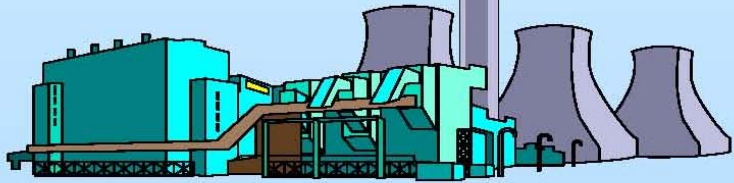
Toxicología Alimentaria

Ecotoxicología

Toxicología Ambiental

Intoxicaciones

Ambientales



Toxicología Ambiental: la parte de la toxicología que estudia los efectos tóxicos de las sustancias químicas, fenómenos físicos y biológicos que pueden alterar el equilibrio del ecosistema y trata de cuantificar los efectos no deseables de los contaminantes, su confirmación experimental, sus mecanismos de acción y sus efectos sobre los seres vivos

Ecotoxicología estudia los efectos perjudiciales que estas sustancias ejercen sobre las poblaciones y comunidades del ecosistema e intenta prever las consecuencias futuras de la acción de contaminantes aislados o en conjunto

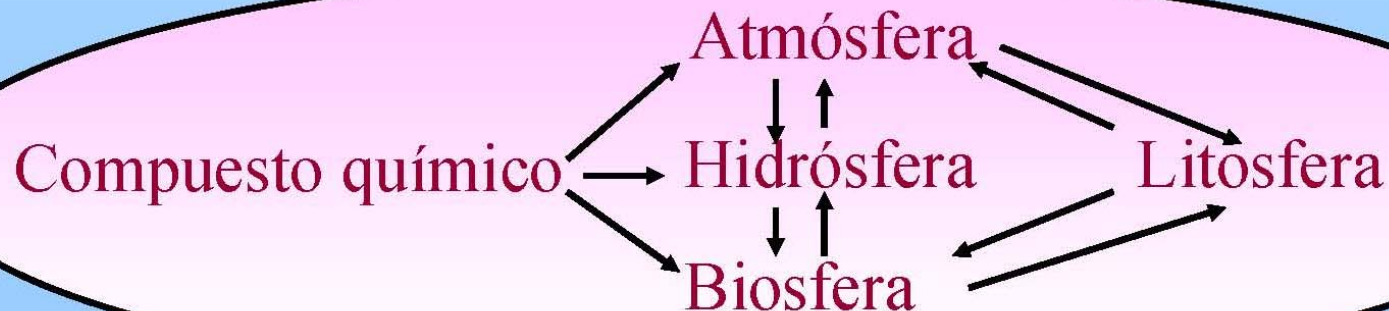
Entrada de contaminantes en el ecosistema

Contaminante

Aire: gases, vapores, partículas, aerosoles

Agua: arrastre o disolución de agua de lluvia, riego, aguas residuales.

Suelo: difusión o retención entre sus constituyentes



TRANSFORMACIONES ABIÓTICAS Y BIOTRANSFORMACIONES DE LOS TÓXICOS

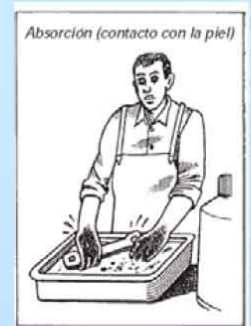


Intoxicaciones
Laborales

Toxicología Laboral

Vías de entrada en las intoxicaciones profesionales: sistema respiratorio y la piel.

- Intoxicaciones profesionales normalmente son crónicas.
- En la Toxicología Laboral es muy frecuente la mezclas de tóxicos.



Fenómenos de interacción entre tóxicos

Interacciones biológicas pueden ser por exposiciones simultáneas o sucesivas.

El CCl_4 y el DDT ejercen una acción antagonista sobre el SNC, ya que el primero es un depresor y el segundo un estimulante. Sus acciones tóxicas sobre el **hígado** son aditivas o sinérgicas.

Tóxico → Organismo/Ecosistema → Efecto tóxico

FASES DE ACCIÓN TÓXICA

- **FASE DE EXPOSICIÓN:** La sustancia incide sobre un organismo vivo, órgano, célula, etc.
- **FASE TOXICOCINÉTICA:** absorción, distribución, fijación, biotransformación y excreción.
- **FASE TOXICODINÁMICA:** acción tóxica de la sustancia

El sistema suelo-planta y los sistemas acuáticos son los que más activamente intervienen en la transformación y degradación de los contaminantes ambientales, además de los agentes físicos naturales

TRANSFORMACIONES ABIÓTICAS DE LOS TÓXICOS

TIPOS:

- a) Procesos fotoquímicos
- b) Oxidación
- c) Reducción
- d) Hidrólisis
- e) Otros

TRANSFORMACIONES BIÓTICAS O BIOTRANSFORMACIONES DE LOS TÓXICOS

Los seres vivos están expuestos a gran variedad de sustancias.

El metabolismo puede modificar de forma importante los efectos tóxicos.

Transformación bióticas= biodegradación, metabolismo de xenobióticos o biotransformación.

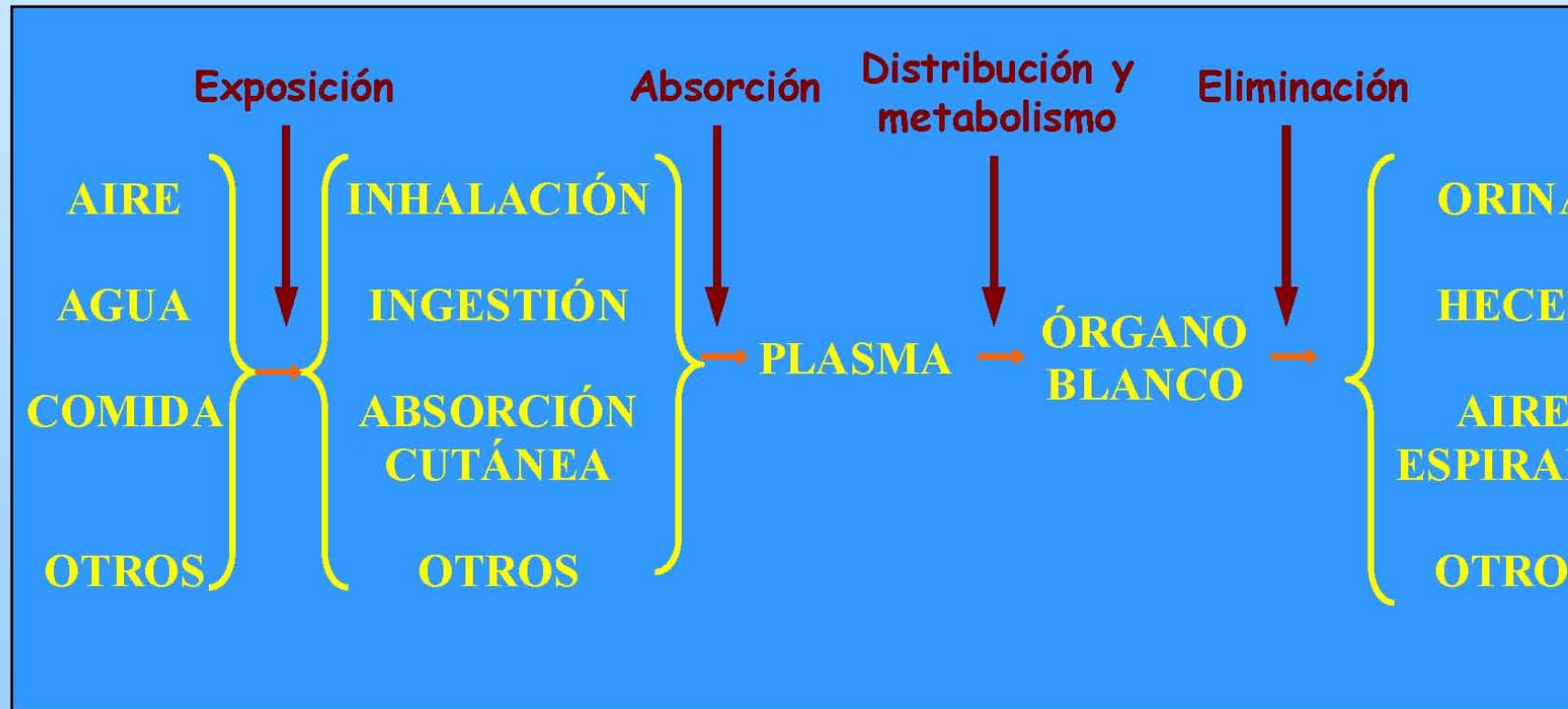
Los metabolitos pueden ser o no persistentes.

TIPOS:

FASE 1: Aumenta la solubilidad del compuesto por adición de grupos funcionales polares: -OH, -NH₂, -CHO, -COOH, -SH

FASE 2: Conjugación donde generalmente aumenta la solubilidad y excreción de los compuestos, y disminuye la toxicidad de los metabolitos más tóxicos

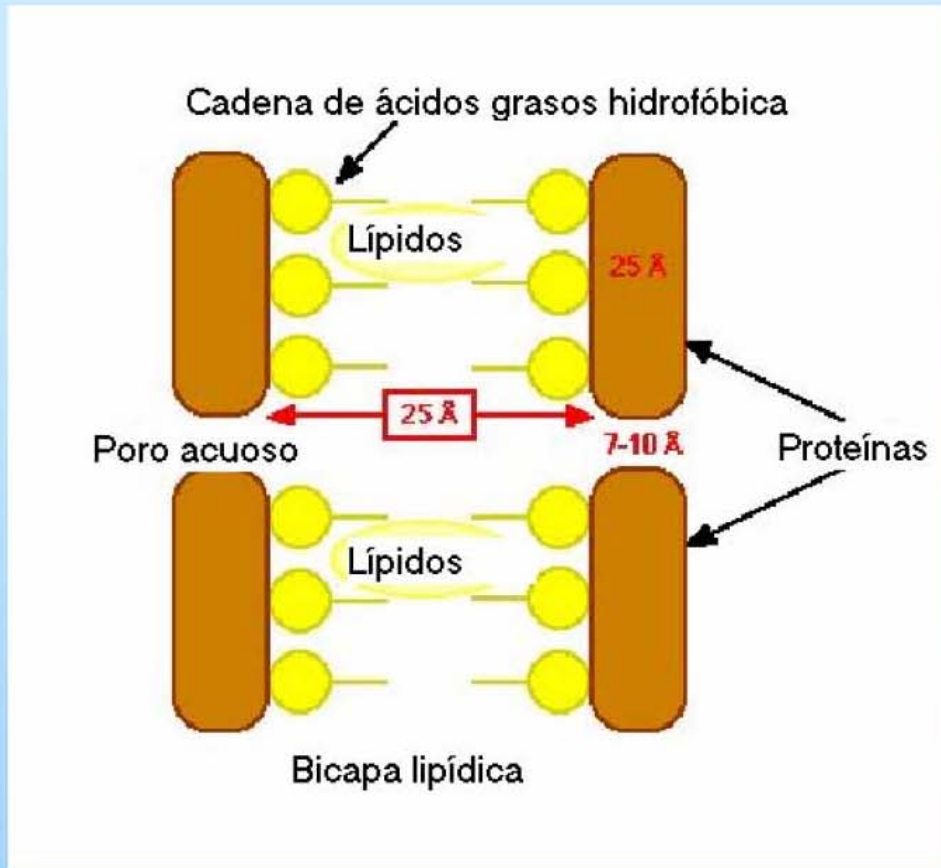
TRÁNSITO DE UN XENOBIÓTICO POR EL ORGANISMO



MECANISMOS DE ABSORCIÓN

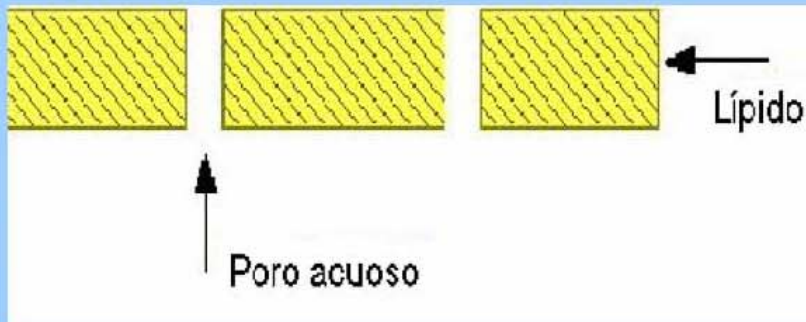
PROCESO	MECANISMO	PRESION	GRADIENTE DE CONCENTRAC. DEPENDIENTE	CONDICIONES
Difusión pasiva	Dilución	No	Si	Liposolubilidad, Tamaño, Coeficiente reparto lípidos/agua, Temperatura
Filtración	Paso por poros	Si	Si	Sustancia < poro
Transporte facilitado	Transportador	No	Si	No requiere energía
Transporte activo	Portador + ATP	No	No	Analogía estructural Energía

TRANSPORTE PASIVO



CARACTERISTICAS:

1. A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACIÓN.
2. SUSTANCIAS CON ELEVADA SOLUBILIDAD EN LÍPIDOS.
3. SUSTANCIAS CON POCO GRADO DE IONIZACIÓN.
4. SUSTANCIAS DE PEQUEÑO TAMAÑO Y PM 100 – 200.(4 AMSTRONG).



XENOBIÓTICOS

**Muy liposolubles
estables metabólicamente**

Acumulación en grasas

Liposolubles

Polares

Hidrosolubles

Fase 1:
bioactivación o inactivación
oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación

Fase 2:
(bioinactivación) conjugación

Movilización extracelular

excreción biliar

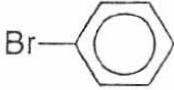
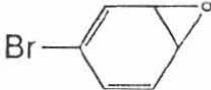
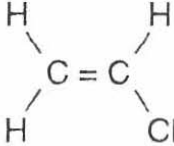
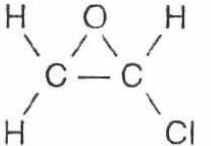
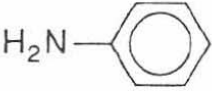
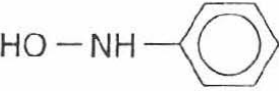
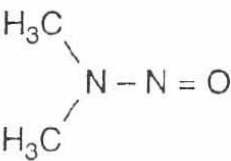
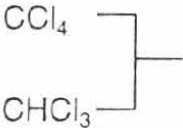
circulación plasmática

excreción renal

BIOTRANSFORMACIONES DE FASE I

- Oxidación,
- Reducción,
- Hidrólisis
- Hidratación

Formación de intermediarios reactivos mediante la oxidación de función mixta

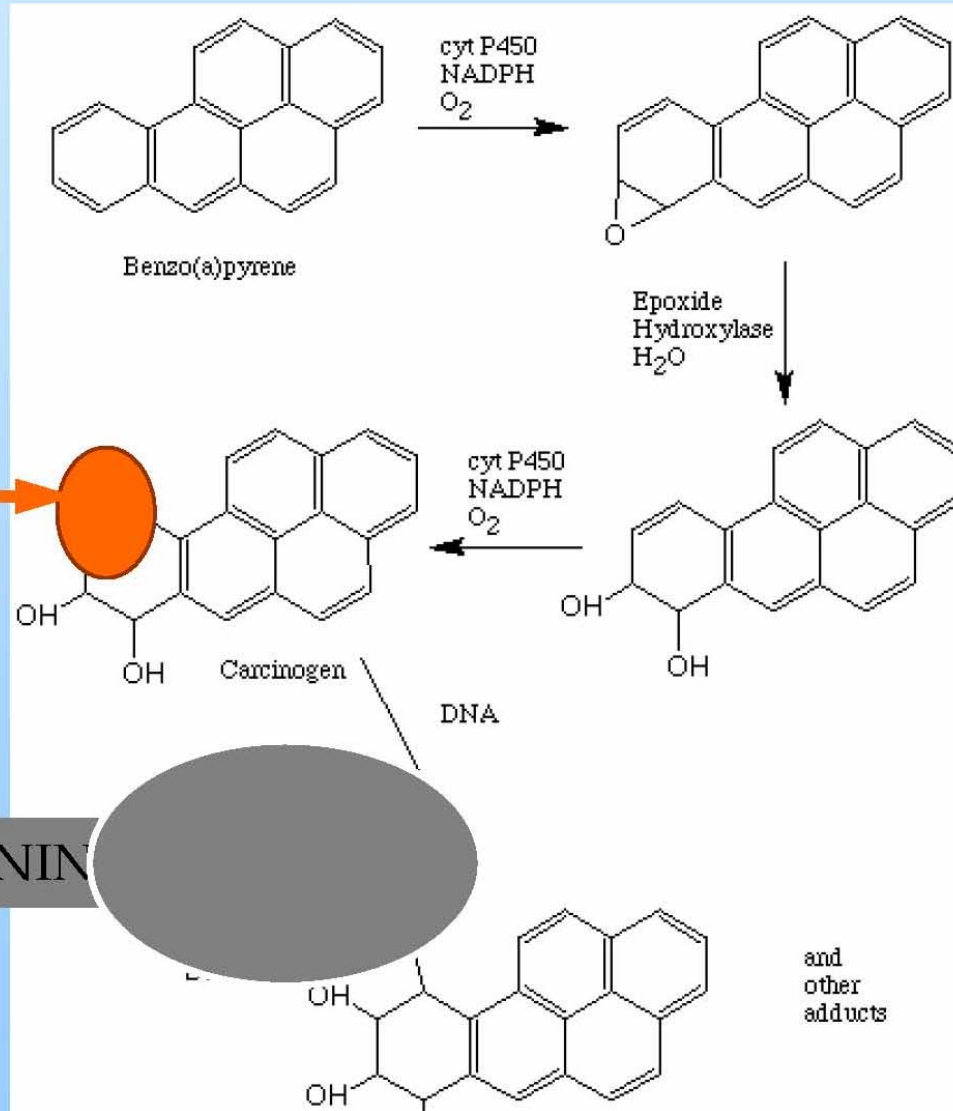
Compuesto	Fórmula	RI propuesto	
Bromobenceno			Necrosis pulmonar
Cloruro de vinilo			Cáncer de pulmón
Anilina			Metahemoglobineamia
Dimetilnitrosamina		H_3C^+	Carcinogénesis
Tetracloruro de carbono Cloroformo		$\cdot\text{CCl}_3$	Necrosis pulmonar Necrosis renal

RI: reactivo intermediario

Hidrocarburo aromático policíclico

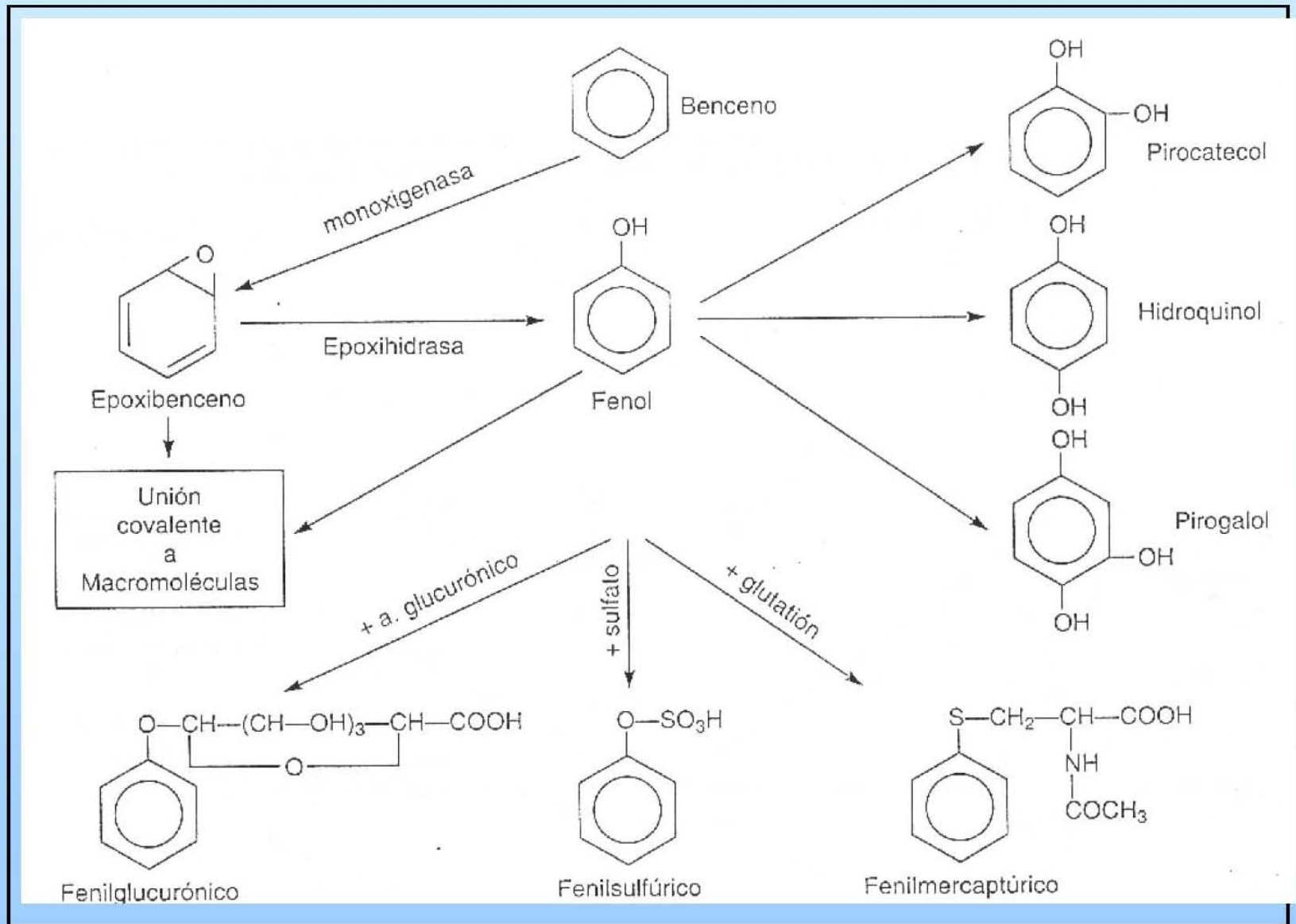
BENZO [a] PIRENO

Activación
cit P450:
grupos epoxi

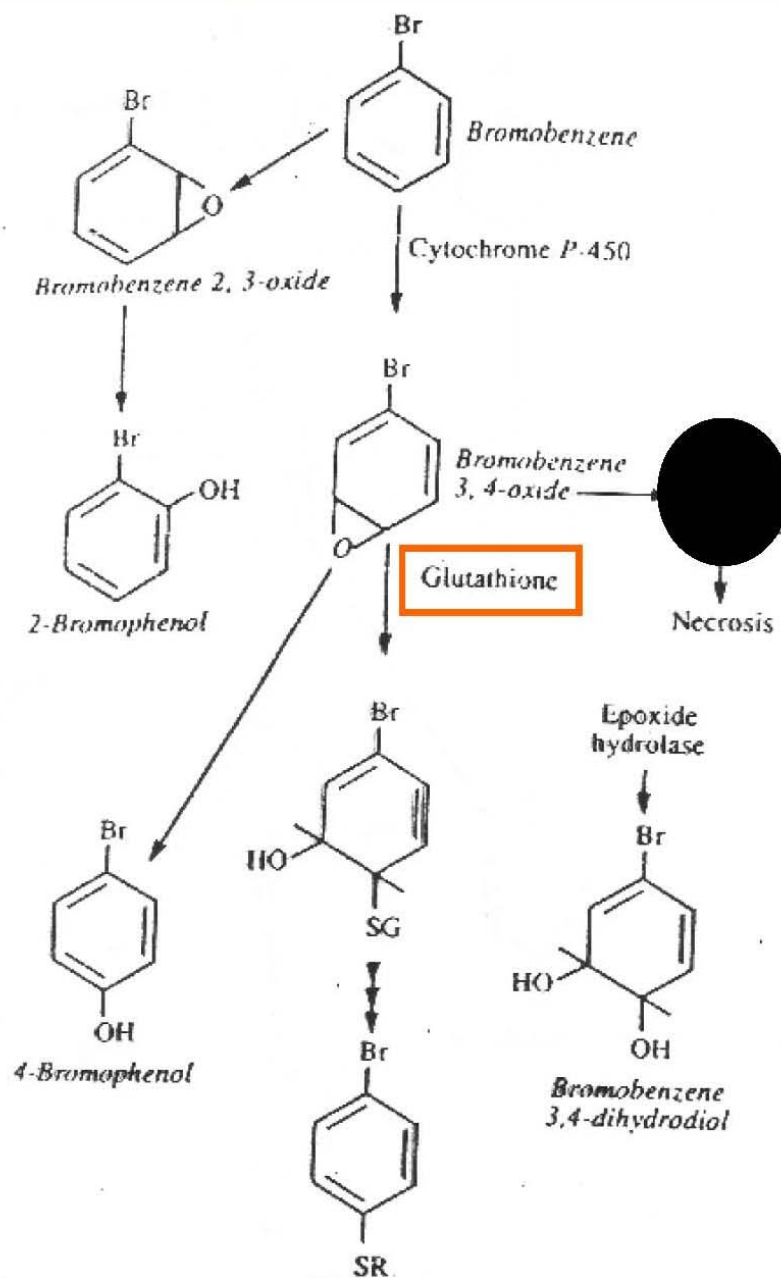


REACCIONES DE FASE II

- GLUCURONACIÓN
- SULFATACIÓN
- CONJUGACIÓN CON GLUTATION
- ACETILACIÓN
- METILACIÓN
- CONJUGACIÓN CON AMINOÁCIDOS



Un xenobiótico pueden seguir rutas metabólicas diferentes, por tanto, puede ser metabolizado por diferentes enzimas en un mismo individuo originando metabolitos diferentes



Todos los seres vivos sufren reacciones con diferencias de tipo cuantitativo en la Fase 1 y de tipo cualitativo en la Fase 2, debido a los azúcares y aminoácidos que emplea.

EL BALANCE ENTRE ESTAS RUTAS DETERMINA LA TOXICIDAD DEL COMPUESTO.

CONTAMINANTE

DESTINO Y ACUMULACIÓN EN EL MEDIO AMBIENTE

A. En el organismo humano: a corto o largo plazo.

B. Incorporación de los contaminantes a la cadenas tróficas:

***Bioconcentración:** Aumento de una sustancia en un tejido de un organismo a partir del ambiente y en relación con sus concentraciones en él (pez más concentración en su tejido que en el agua)



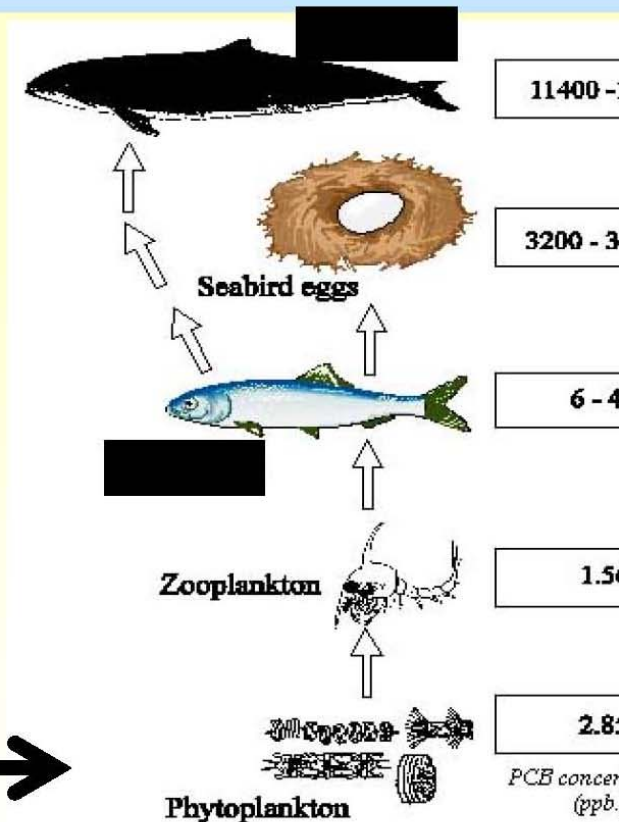
CONTAMINANTE

DESTINO Y ACUMULACIÓN EN EL MEDIO AMBIENTE

B. Incorporación a la cadenas tróficas

***Bioacumulación:** aumento progresivo (función del tiempo) de la concentración en un organismo de una sustancia que procede de su medio ambiente (mayor concentración en adulto que en niños)

***Biomagnificación:** secuencia de procesos en un ecosistema por medio de la cual la concentración de una sustancia aumenta progresivamente en los organismos de nivel trófico más elevada.



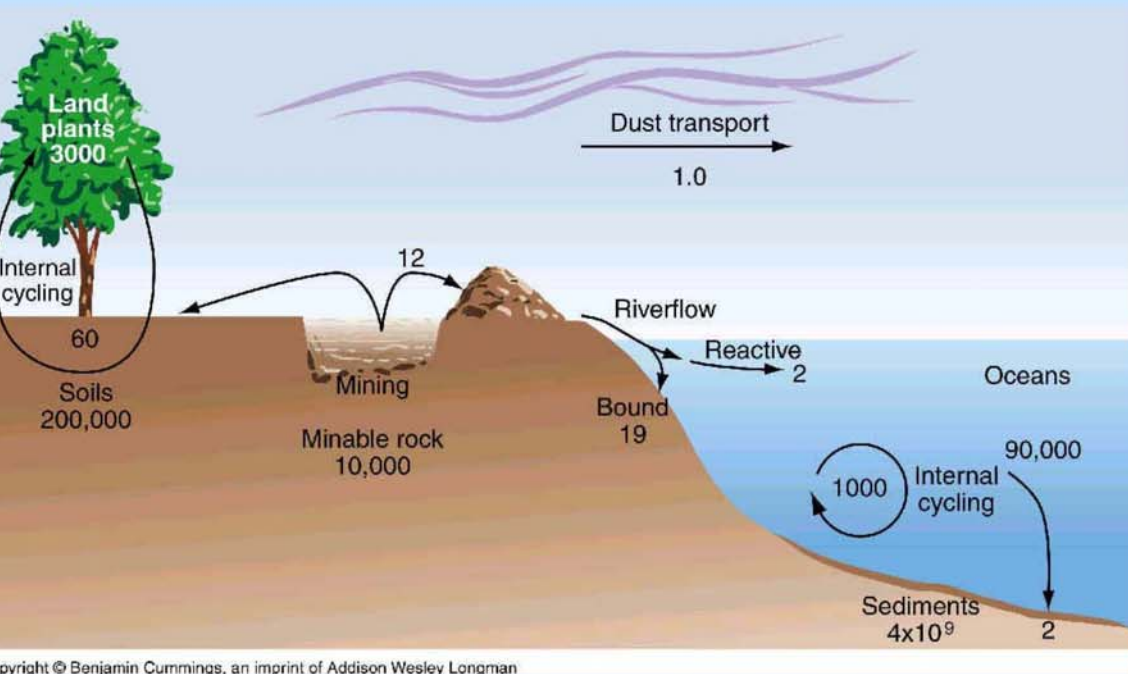
The concentration of PCB's tends to increase in the tissues of organisms at higher levels in the marine food chain, a phenomenon termed 'biomagnification'.
[From: Percy, Wells and Evans MS, 1996: see Further Reading]

CONTAMINANTE

DESTINO Y ACUMULACIÓN EN EL MEDIO AMBIENTE

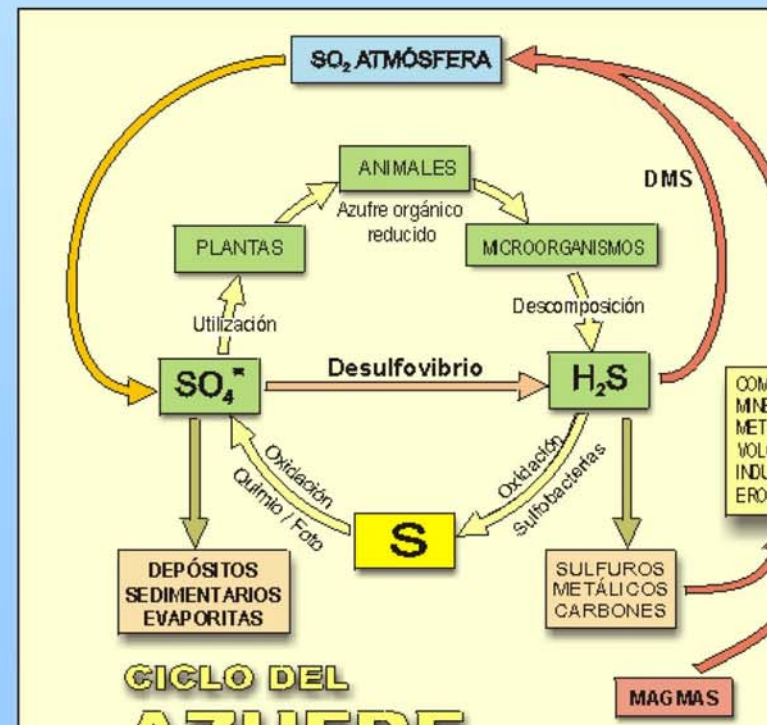
C. Incorporación a los ciclos

*Ciclos sedimentarios:



Ciclo del azufre

Ciclo del fósforo



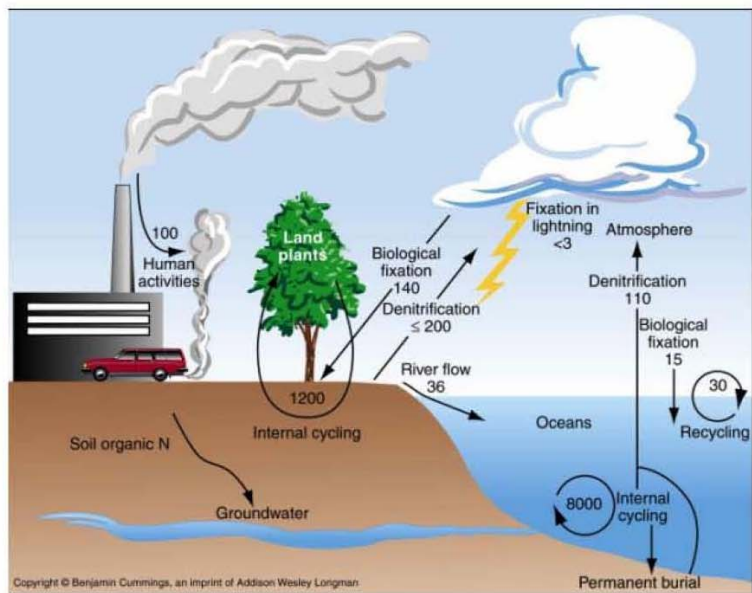
CONTAMINANTE

DESTINO Y ACUMULACIÓN EN EL MEDIO AMBIENTE

C. Incorporación a los ciclos

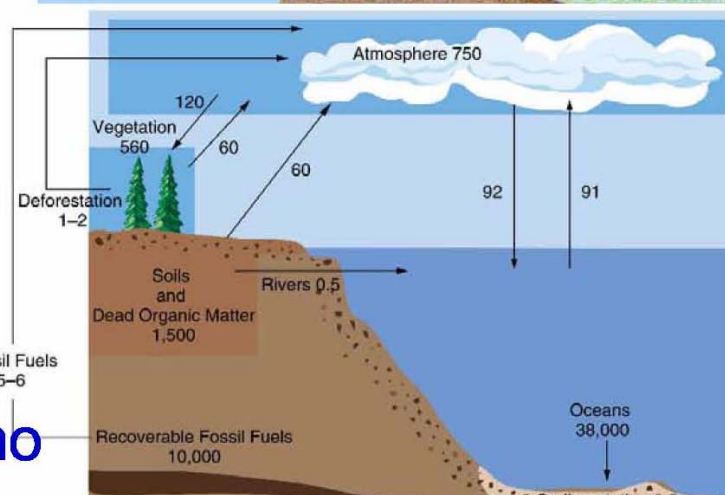
*Ciclos atmosféricos:

Ciclo del oxígeno



Ciclo del nitrógeno

Ciclo del carbono

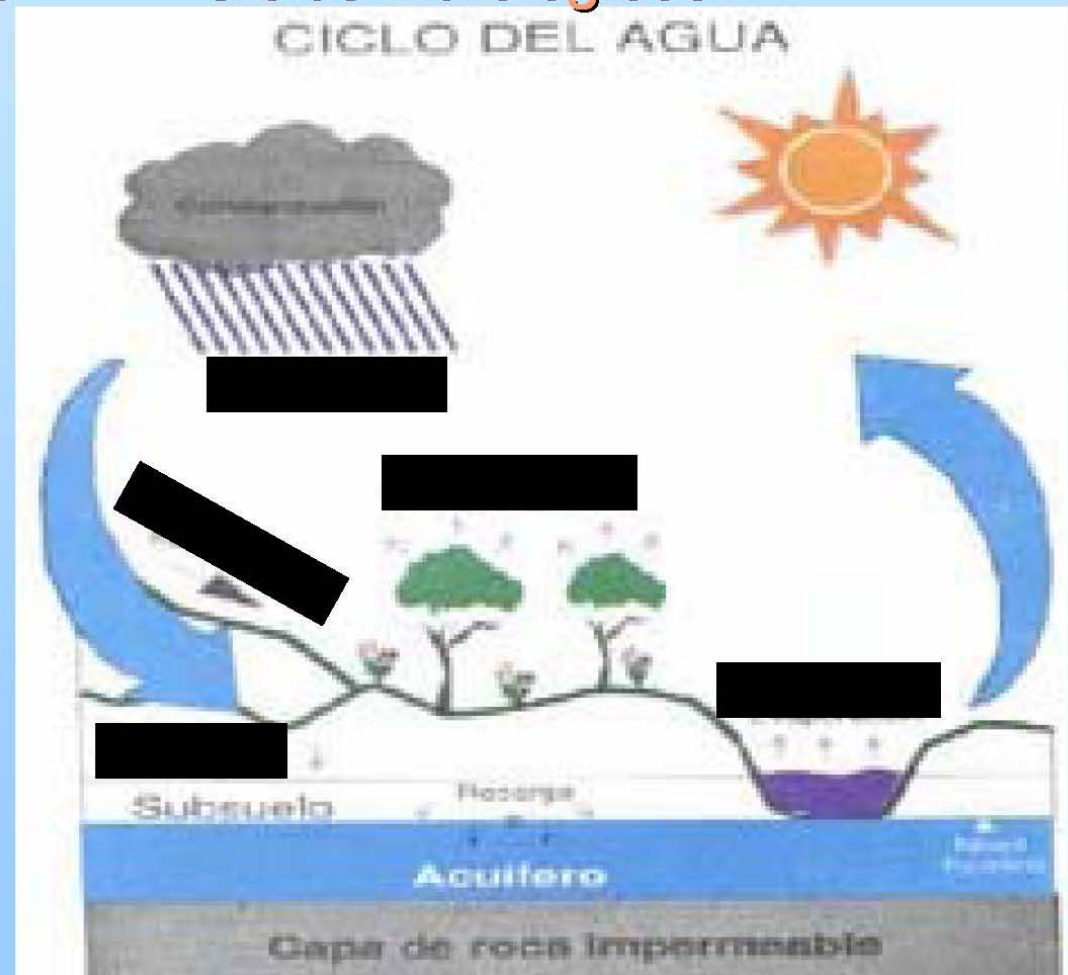


CONTAMINANTE

DESTINO Y ACUMULACIÓN EN EL MEDIO AMBIENTE

C. Incorporación a los ciclos

*Ciclos hidrológicos:



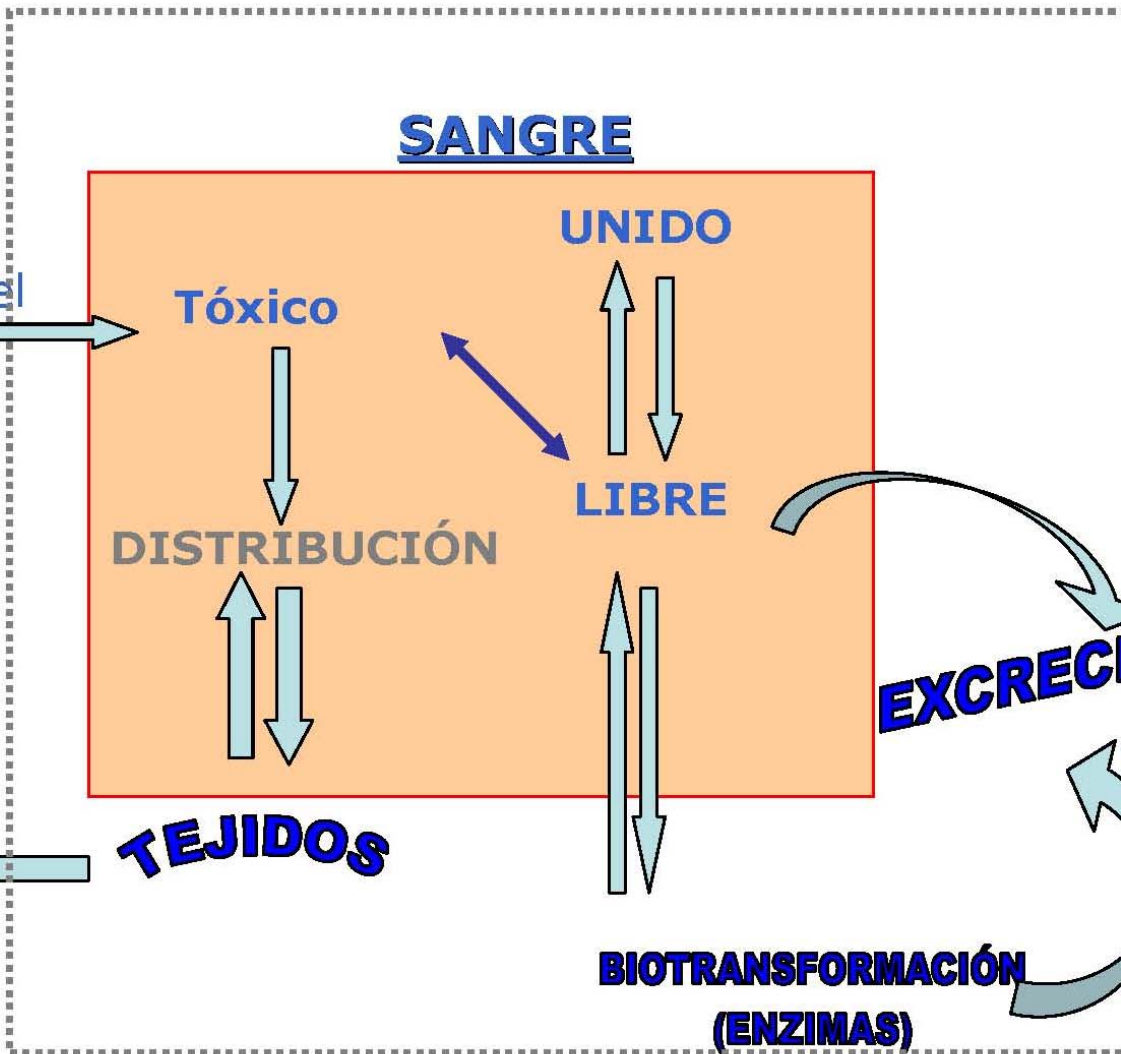
VIGILANCIA DEL AMBIENTE

Sustancias en el ambiente



VIGILANCIA BIOLÓGICA (dosis interna)

Sustancias en el organismo



EFFECTOS TÓXICOS

Lesiones preclínicas



Síntomas clínicos

DETECCIÓN DE EFECTOS TÓXICOS

Vigilancia del ambiente

Se compara los valores de exposición con las concentraciones atmosféricas admisibles.

Evaluación a un grupo de trabajadores o individual.

Vigilancia biológica de la exposición

Se compara con una concentración biológica permisible.

Se mide la sustancia o sus metabolitos.

Evaluación individual.

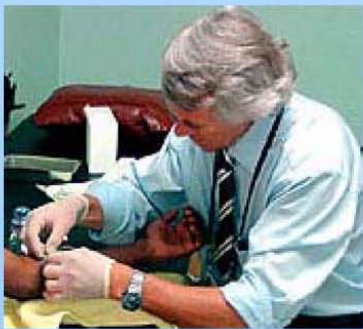
Descubrir las situaciones de exposición.

Detección de efectos tóxicos

Evaluar el estado de salud de los individuos con el fin de identificar a quienes ya presentan manifestaciones de intoxicación.
Programa de diagnostico precoz de alteraciones de estado de salud.

Evaluación de la exposición

Para las sustancias que ingresan en el organismo por inhalación: **CONCENTRACIÓN ADMISIBLE EN EL AIRE** (concentración que no constituya un riesgo inaceptable para los trabajadores expuestos)



ANÁLISIS EN EL MEDIO BIOLÓGICO de los sujetos expuestos (sangre, orina, aire expirado, etc.). Cantidad de sustancia tóxica absorbida o descubrir efectos relacionados con la dosis interna de tóxico.

Valores límite



La Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales y el RD 39/1997 por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención, señala la necesidad de disponer valores límite de para poder realizar la valoración de riesgos frente a los agentes químicos.

Límites de Exposición Profesional:

VALORES LÍMITE AMBIENTAL (VLA)

VALORES LÍMITE BIOLÓGICOS (VLB)

La lista de los valores límite adoptados será ampliada y revisada anualmente.

Evaluación de la toxicidad:

- Estudios retrospectivos
- Métodos alternativos
- Estudios experimentales con animales
- Estudios ecotoxicológicos



Ensayos toxicológicos. Diseño

CONSIDERACIONES EN EL DISEÑO DE UN ENSAYO TOXICOLÓGICO

Recogida de información

Propiedades físico-químicas de la sustancia a estudiar

Especie animal de experimentación

Número total de animales de experimentación

Selección de la vía de administración del agente tóxico

Duración del estudio toxicológico

Ensayo estadístico de los datos

Animales de experimentación

En 1927, el biólogo británico Trevan, estandarizo y sistematizo los ensayos con animales para obtención de toxicidad aguda.



Ensayos toxicológicos. Diseño

Tiempo de duración del estudio toxicológico

- Toxicidad aguda
- Toxicidad de dosis repetidas

periodo de latencia

- 
- **Toxicidad aguda:** 1 única dosis
 - **Toxicidad a medio plazo:** dosis durante 90 días
 - **Toxicidad crónica:** dosis durante 2-5 años

Estudio estadístico

- **Determinar si la distribución de la respuesta de los grupos tratados difiere de los obtenidos en el grupo control.**

Ensayos toxicológicos

Ensayo de toxicidad aguda

Toxicidad aguda es la capacidad de una sustancia para producir un efecto adverso con una **única dosis**. DL_{50} o CL_{50}

$DL_{50} < 25 \text{ mg/kg}$



Sustancia muy tóxica

$DL_{50} > 5000 \text{ mg/kg}$



Sustancia con muy baja toxicidad

CATEGORIA	DL_{50} oral rata mg/Kg	DL_{50} cutánea rata o conejo mg/Kg	CL_{50} inhalatoria en rata mg/L, 4 hr
Muy tóxicas	<25	<50	<0.50
Tóxicas	25-200	50-400	0.50-2
Nocivas	200-2000	400-2000	2-20

Ensayos toxicológicos

Ensayo de toxicidad aguda

TANTEO

Dosis inicial



Mueren los 4

Dividir la dosis por 4

No muere ninguno

Multiplicar la dosis por 4

- DLmin, DLmax (margen entre ambas entre 5 fracciones y se aplican a lotes de 10 animales.
- observación: 24 horas ó 14 días
- Al mes: sacrificio, necropsia y estudio histológico

Ensayos toxicológicos

Ensayo de toxicidad aguda

La OCDE realiza revisiones periódicas actualizando las líneas directrices a los progresos científicos.

En 1984, la sociedad británica de toxicología redacta la línea directriz 420 validada en 1992.

Orden PRE 1244/2006



Línea directriz **420 y 423** (2001).

Método de dosis fijas y de las clases de toxicidad aguda

Administración por sonda intragástrica en una sola toma.

El animal estará en ayunas de 12 horas



Ensayos toxicológicos

Ensayo de toxicidad aguda

Debe:

- Realizarse una observación previa de los animales y una selección por pesos.
- Mantener a todos los animales en ambiente idéntico (5 días antes del ensayo)
- Administrar el tóxico a la misma hora, para evitar influencias ambientales y los ritmos circadianos.

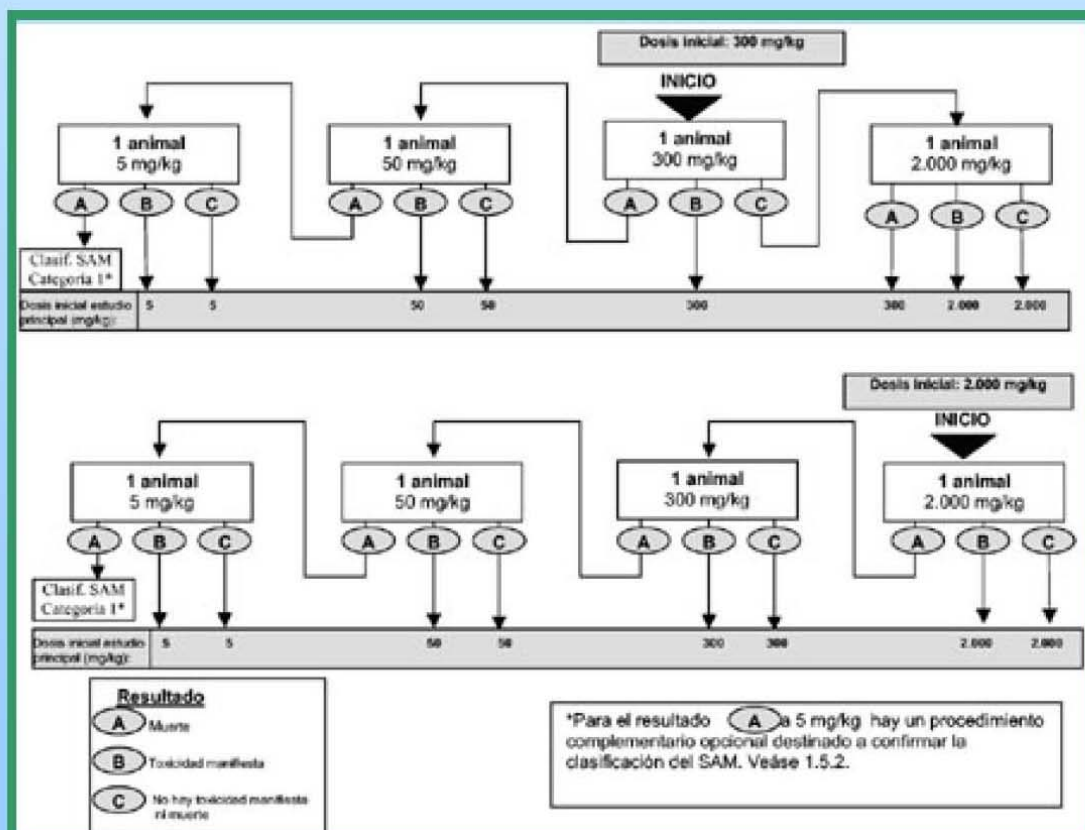
Ensayos toxicológicos. Tipos

Ensayo de toxicidad aguda

Método de dosis fijas: ensayo preliminar

Animal 1
Dosis: 300 mg/kg

A: muerte (clase 1)
B: toxicidad evidente (Estudio principal)
C: sin evidencia de toxicidad, (se pasa a la siguiente escala)



Ensayos toxicológicos. Tipos

Ensayo de toxicidad aguda

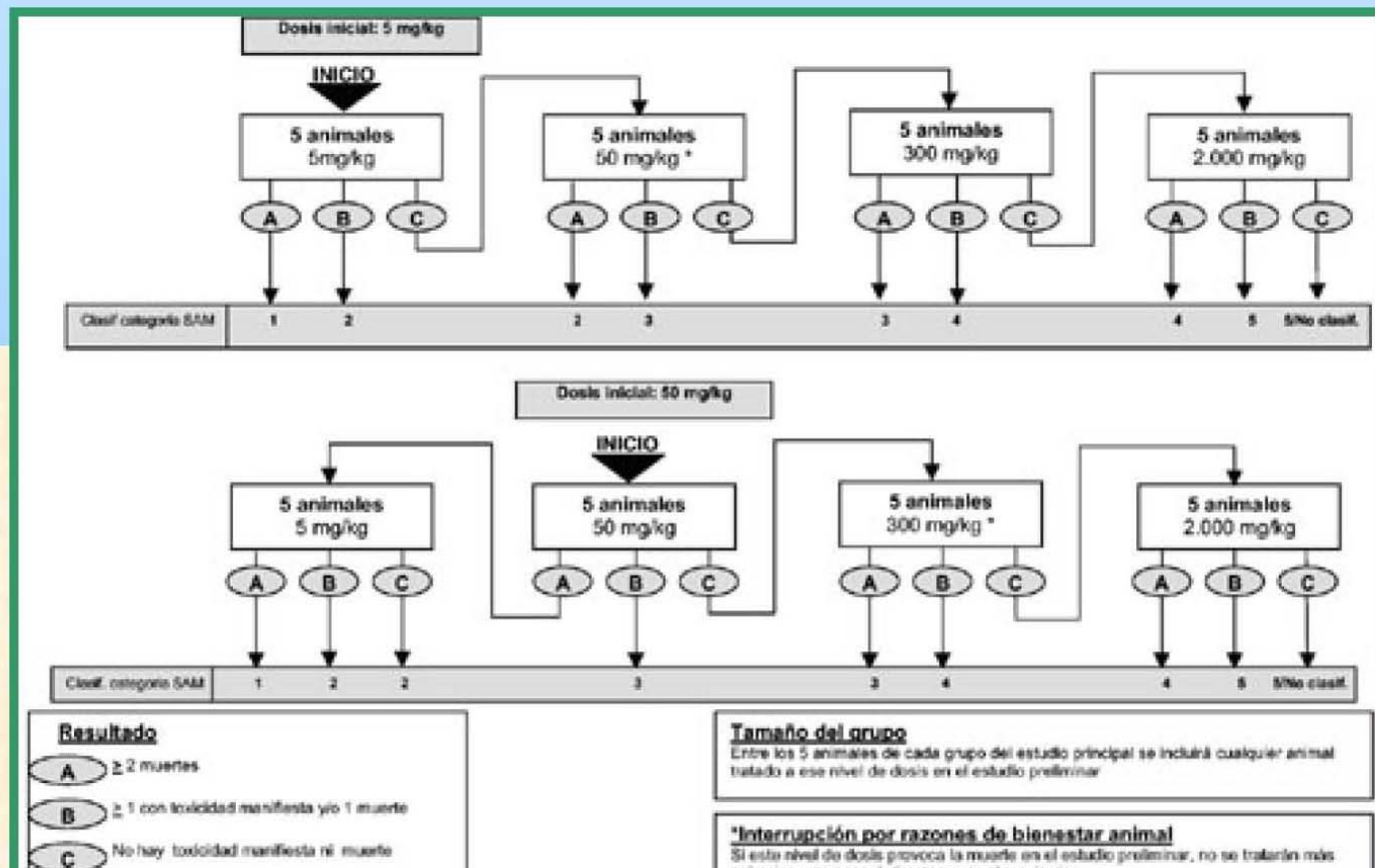
Método de dosis fijas: estudio principal

A: muerte ≥ 2 (clase 1)

B: ≥ 1 toxicidad evidente y/o 1 muerte (clase 2)

C: sin evidencia de toxicidad, (se pasa a la siguiente escala)

Animal 5
Dosis: 5 mg/kg



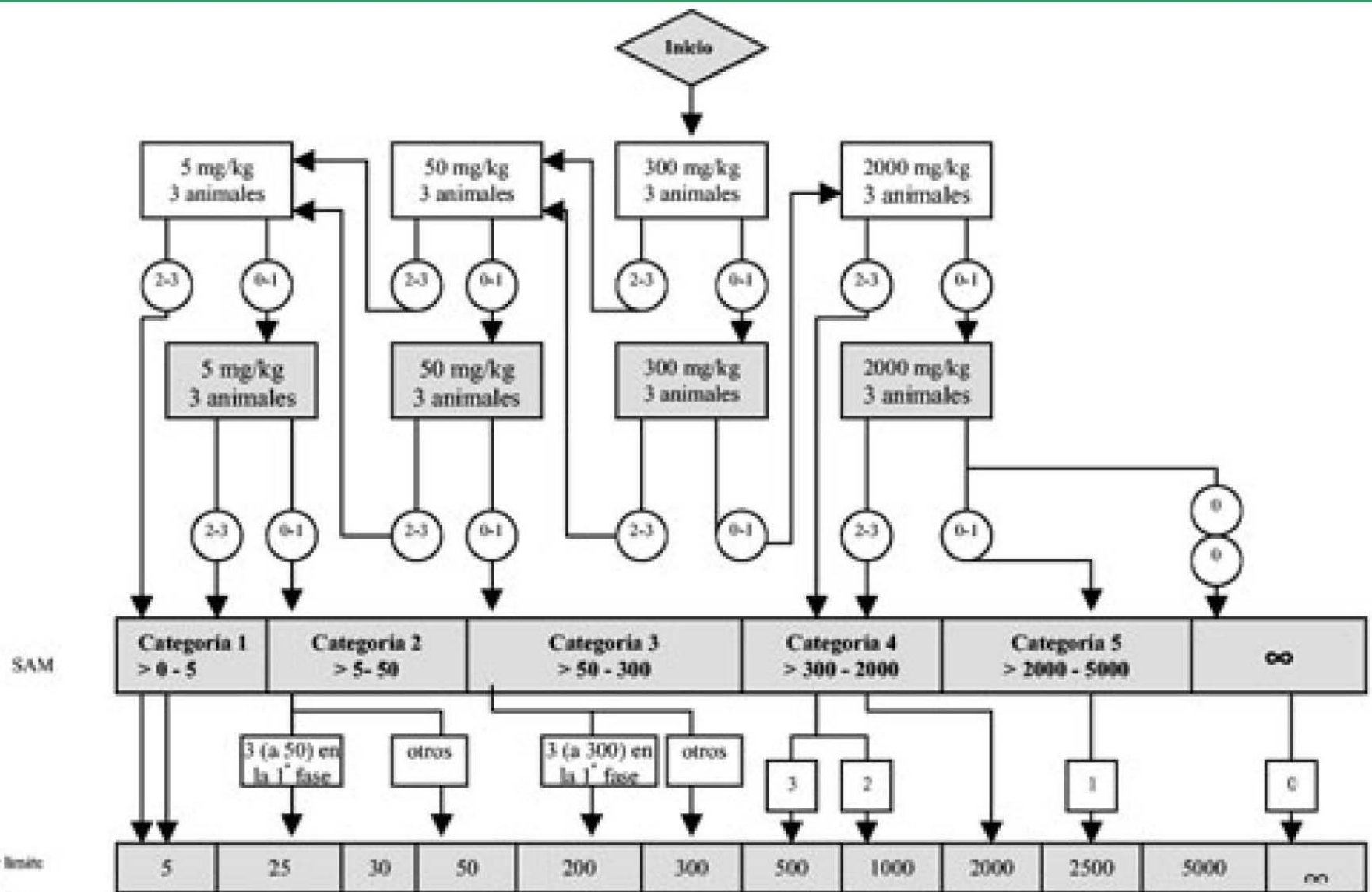
Ensayos toxicológicos. Tipos

Ensayo de toxicidad aguda

Método de las clases de toxicidad aguda

5, 50, **300** y 2000 mg/kg.

Método de las clases de toxicidad aguda



- Se utilizan 3 animales de un mismo sexo (normalmente hembras) por fase
- 0, 1, 2, 3: Número de animales moribundos o muertos en cada fase

- ∞; sin clasificación
- Ensayo a 5 000 mg/kg p.c.: véase anexo

ENSAYOS ESPECIALES EN PIEL Y OJOS

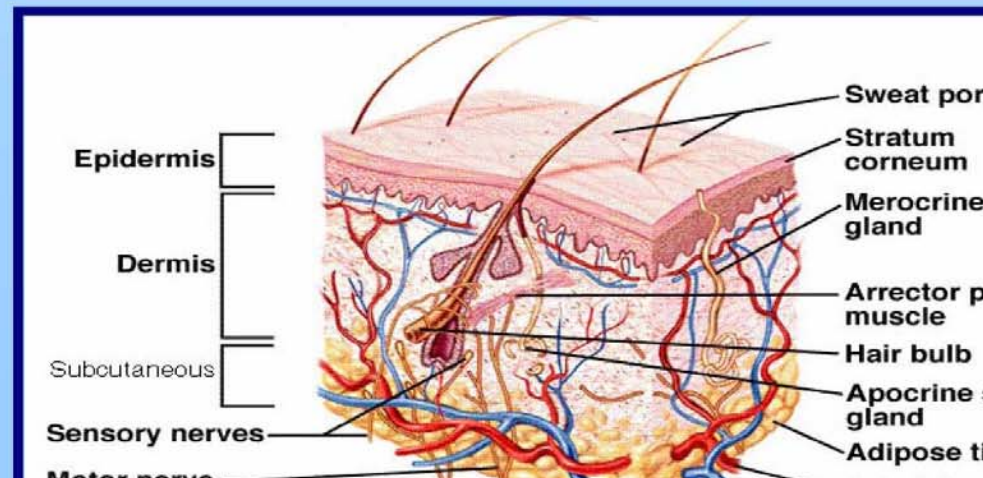
Ensayos en piel
Ensayos en ojos



Productos irritantes- corrosivos

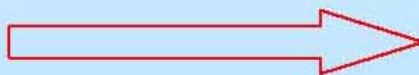
Irritante dérmico: provoca lesiones reversibles de la piel aplicada durante 4 horas.

Corrosivo dérmico: provoca una destrucción de la piel con necrosis desde la epidermis hasta la dermis.



ENSAYOS ESPECIALES EN PIEL Y OJOS

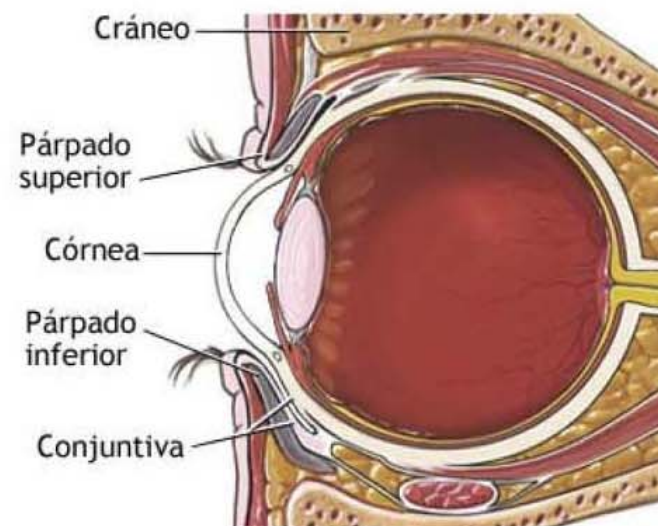
Ensayos en piel
Ensayos en ojos



Productos irritantes- corrosivos

Irritante ocular: provoca cambios reversibles de la córnea, iris o conjuntiva después de la aplicación de una sustancia en la superficie anterior del ojo.

Corrosivo ocular: provoca lesión irreversible del ojo o pérdida de la visión después de la aplicación de una sustancia en la superficie anterior del ojo.



ENSAYOS SOBRE PIEL Y OJOS

Test de Draize



Hinchazón,
inflamación del iris,
ulceración, sangrado,
deterioro masivo y
ceguera

- ✓ Agresividad método
- ✓ Sociedades protectoras de animales y consumidores
- ✓ Dificultad en reproducibilidad de estudios con animales
- ✓ Dificultad de demostrar efectos nocivos leves

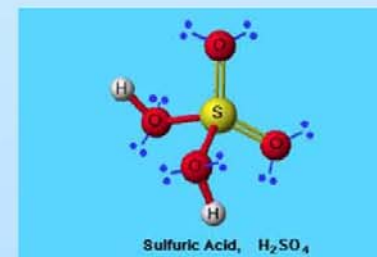
**Desarrollo de métodos alternativos a la experimentación animal
(cultivos celulares, órganos aislados, proteínas)**

ENSAYOS SOBRE PIEL Y OJOS

UE y OCDE

Protocolo jerarquizado

1. Propiedades físico-químicas y pH:
ácidos y bases fuertes



2. Ensayos *in vitro* validados



3. Ensayos *in vivo*

Si el tóxico es considerado irritante severo por sus características físico químicas o mediante ensayos *in vitro* no se ensaya con animales.



ENSAYOS SOBRE PIEL Y OJOS

Orden Ministerial 1244/2006

No pruebas *in vivo* hasta que se hayan evaluado todos los datos relevantes sobre el potencial de corrosión/irritación.

- Ⓢ Estudios existentes realizados con seres humanos o con animales de laboratorio,
- Ⓢ Corrosión/irritación por parte de una o más sustancias relacionadas estructuralmente o por una mezcla de las mismas,
- Ⓢ Elevada acidez o alcalinidad de la sustancia
- Ⓢ Pruebas *in vitro* validadas y aceptadas.

ENSAYOS SOBRE LA PIEL

Efectos

- a) Irritación
- b) Corrosión
- c) Fototosensibilidad:
 - c.1) Fototoxicidad
 - c.2) Fotoalergia

Concentración agente tóxico → Irritante y/o corrosivo
Frecuencia agresión

Determinación efectos tópicos y sistémicos

ENSAYOS SOBRE LA PIEL

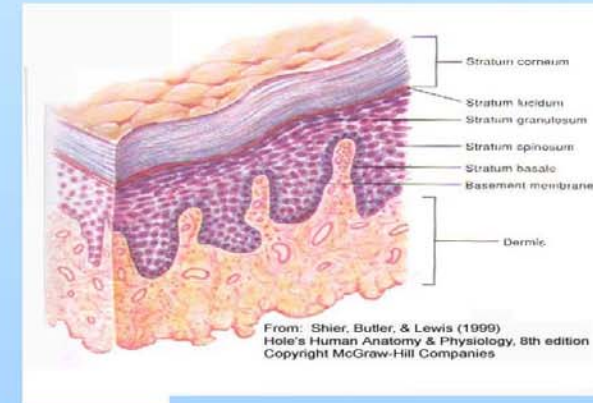
Tipos de ensayos sobre la piel

In vitro:

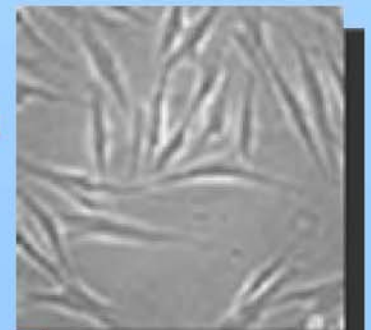
- imitar función barrera estrato córneo
- imitar características morfológicas, bioquímicas y funcionales de la piel.



Los queratinocitos humanos se cultivan en una interfase aire/líquido unidos a una matriz biológica (dermis o una matriz de colágeno) y se forma una epidermis diferenciada con una capa de estrato córneo.



From: Shier, Butler, & Lewis (1999)
Hole's Human Anatomy & Physiology, 8th edition
Copyright McGraw-Hill Companies



ENSAYOS ESPECIALES SOBRE LA PIEL

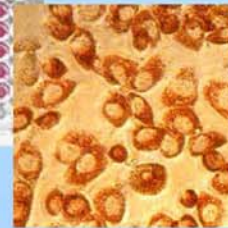
In vitro

Ensayos de Irritación Dérmica

- Cultivos celulares: RN, MTT
- Sin cultivo celular: Microtox



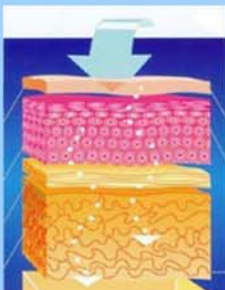
RN



Ensayos de Corrosión Dérmica

- Cultivos celulares: EPISKIN
- Sin cultivo celular:
CORROSITEX, TER

(OM 1244/2006)



EPISKIN: preparación del cultivo de piel

Tipos de ensayos sobre la piel

***In vivo*, con animales de experimentación.**

OM 1244/2006

- Rata o Conejo albino
- Aplicar la sustancia a una pequeña zona de piel
- Máximo tres aplicaciones secuenciales (en sustancias irritantes 1 aplicación). Sustancia corrosiva: suspensión de prueba. Sustancia no corrosiva: se confirma la acción irritante.
- Observación durante 14 días



Tipos de ensayos sobre la piel

Evaluación respuestas eritema y edema, 60 minutos, 24, 48 y 72 horas de la retirada de la aplicación

Sin eritema	0
Eritema ligero	1
Eritema bien definido	2
Eritema moderado a grave	3
Eritema grave	4



Fotosensibilidad: fototoxicidad y fotoalergia

Fototoxicidad

El tóxico absorbe luz UV, se excita y al volver a su estado normal libera energía dañando la piel



Agudo: vesículas, enrojecimiento

Crónica: hiperpigmentación y engrosamiento de la zona afectada

Fotoalergia: reacción inmunológica. Reac. Ag-Ac

La sustancia absorbe luz UV y se convierte en un antígeno. Requiere sensibilización previa.

Ejemplos: **Aditivo alimentario E-127 (eritrosina: colorante rojo)**

ENSAYOS ESPECIALES SOBRE LA PIEL

Tipos de ensayos de fotosensibilidad

In vitro:

Fototoxicidad: Rojo Neutro en células 3T3 OM 30/6/1998

2 Placas de 96 pocillos

Incubación 1h con el tóxico
(8 concentraciones)

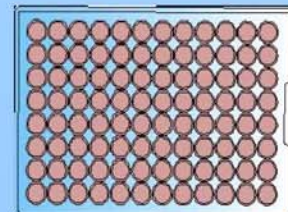
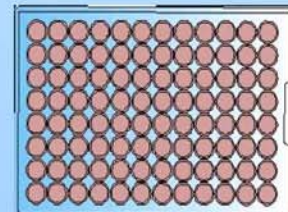
Balb/c 3T3



Incubación 24h

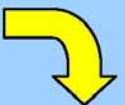


1 h 5 J/cm² UVA



oscuridad

Rojo Neutro



ENSAYOS ESPECIALES SOBRE LA PIEL

Tipos de ensayos de fotosensibilidad

In vivo:

cobayas Dermatitis alérgica de contacto

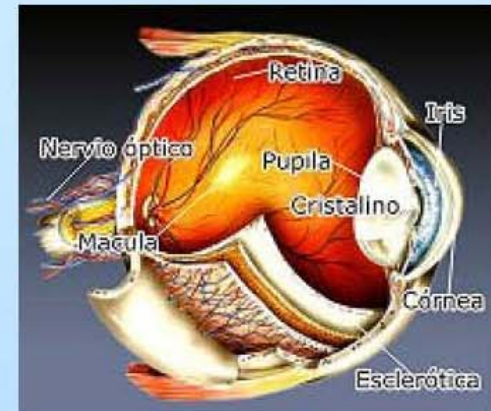


- **Exposición de inducción**
- **Periodo de inducción (10-14 días)**
- **Exposición de provocación (24 h)**

Escala de clasificación de Magnusson y Kligman para evaluar las reacciones del ensayo con parche de provocación

0	sin cambios visibles
1	eritema ligero o en manchas localizadas
2	eritema moderado y confluyente
3	eritema intenso y tumefacción

ENSAYOS ESPECIALES OJOS



In vitro:

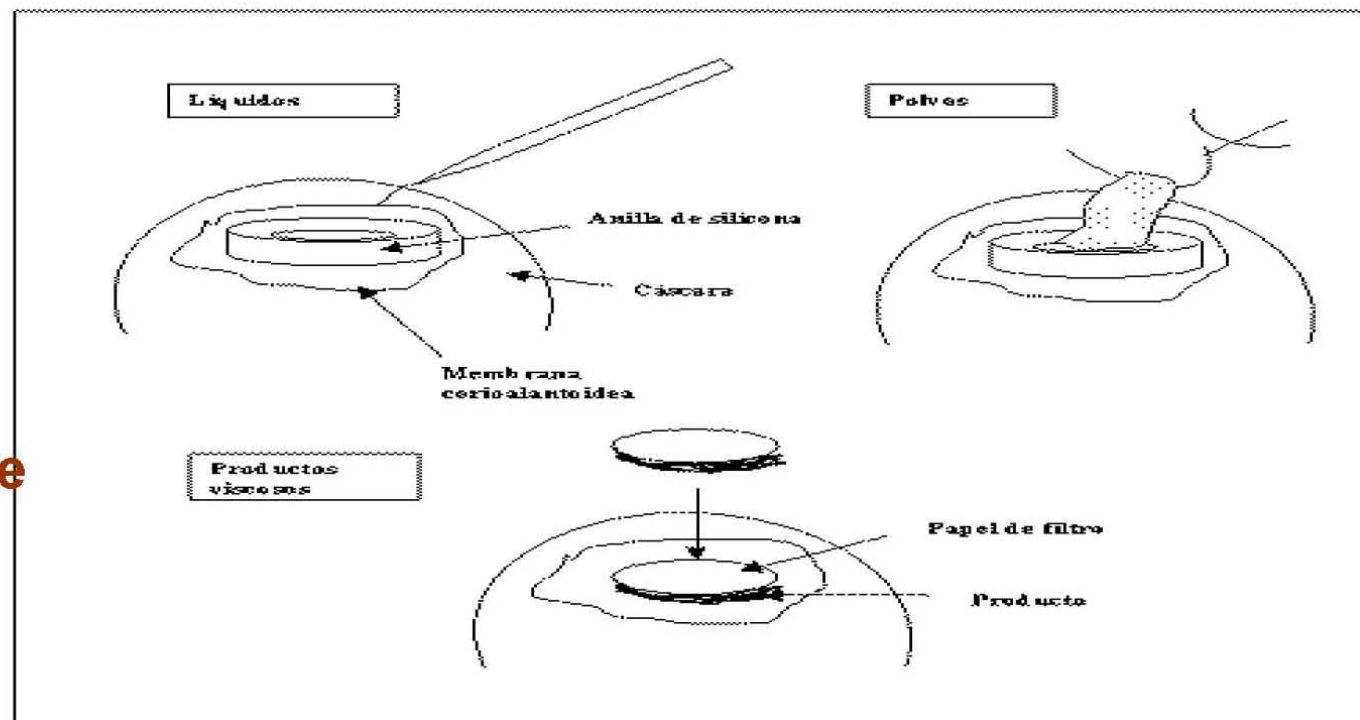
- Irritación ocular: fenómeno complejo, **difícil de reproducir *in vitro***
- Irritación en conjuntiva, córnea e iris (con características histológicas diferentes).
- Existen 6 estudios de validación *in vitro* para irritación ocular, pero no se han obtenido resultados esperanzadores.
- Algunos países han aceptado para la evaluación de la irritación ocular producida por cosméticos el ensayo de la membrana corioalantoidea de embrión de pollo (HET-CAM).

ENSAYOS ESPECIALES OJOS

Membrana corioalantoidea huevo gallina (HET-CAM)

Aplicación de productos líquidos, sólidos y viscosos.

- No irritante
- Ligeramente irritante
- Irritante moderado
- Irritante severo



ENSAYOS SOBRE LOS OJOS

Ensayos con animales

Test irritación ocular- OM 1244/2006

Se incluyen procedimientos para evaluar los efectos en los ojos.



- **Aplicación sustancia: ensayo inicial y de confirmación**
- **Examen 1, 24, 48 y 72 horas y 21 días según una clasificación numérica**
- **Grado de reacción ocular (conjuntiva, córnea e iris).**
- **Otras lesiones oculares (queratitis vascular, manchas oculares) o efectos sistémicos adversos.**

ENSAYOS ESPECIALES EN PIEL Y OJOS

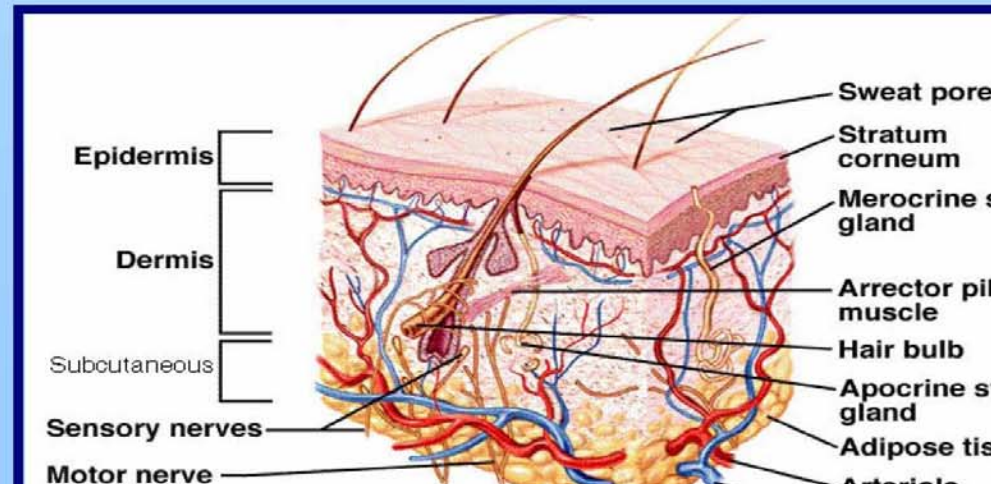
Ensayos en piel
Ensayos en ojos



Productos irritantes- corrosivos

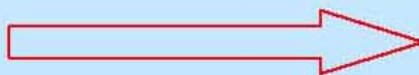
Irritante dérmico: provoca lesiones reversibles de la piel aplicada durante 4 horas.

Corrosivo dérmico: provoca una destrucción de la piel con necrosis desde la epidermis hasta la dermis.



ENSAYOS ESPECIALES EN PIEL Y OJOS

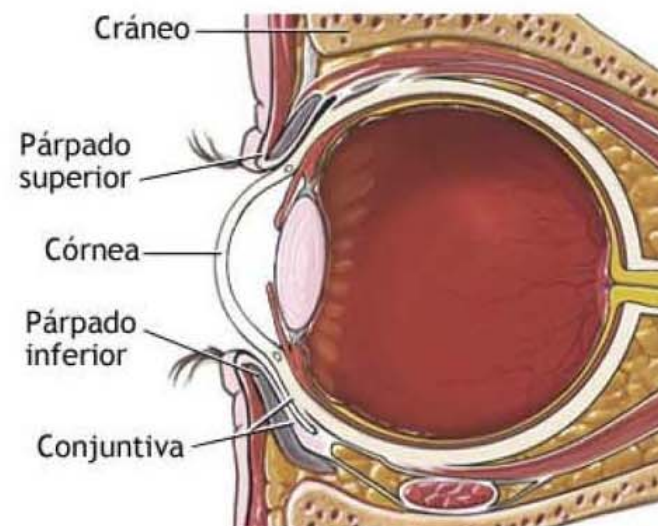
Ensayos en piel
Ensayos en ojos



Productos irritantes- corrosivos

Irritante ocular: provoca cambios reversibles de la córnea, iris o conjuntiva después de la aplicación de una sustancia en la superficie anterior del ojo.

Corrosivo ocular: provoca lesión irreversible del ojo o pérdida de la visión después de la aplicación de una sustancia en la superficie anterior del ojo.



ENSAYOS SOBRE PIEL Y OJOS

Test de Draize



Hinchazón,
inflamación del iris,
ulceración, sangrado,
deterioro masivo y
ceguera

- ✓ Agresividad método
- ✓ Sociedades protectoras de animales y consumidores
- ✓ Dificultad en reproducibilidad de estudios con animales
- ✓ Dificultad de demostrar efectos nocivos leves

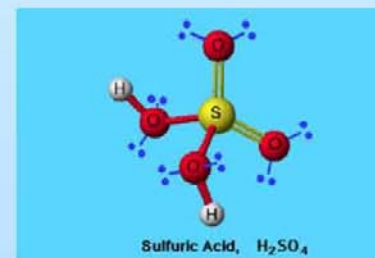
**Desarrollo de métodos alternativos a la experimentación animal
(cultivos celulares, órganos aislados, proteínas)**

ENSAYOS SOBRE PIEL Y OJOS

UE y OCDE

Protocolo jerarquizado

1. Propiedades físico-químicas y pH:
ácidos y bases fuertes



2. Ensayos *in vitro* validados



3. Ensayos *in vivo*

Si el tóxico es considerado irritante severo por sus características físico químicas o mediante ensayos *in vitro* no se ensaya con animales.



ENSAYOS SOBRE PIEL Y OJOS

Orden Ministerial 1244/2006

No pruebas *in vivo* hasta que se hayan evaluado todos los datos relevantes sobre el potencial de corrosión/irritación.

- @ Estudios existentes realizados con seres humanos o con animales de laboratorio,
- @ Corrosión/irritación por parte de una o más sustancias relacionadas estructuralmente o por una mezcla de las mismas,
- @ Elevada acidez o alcalinidad de la sustancia
- @ Pruebas *in vitro* validadas y aceptadas.

ENSAYOS SOBRE LA PIEL

Efectos

- a) Irritación
- b) Corrosión
- c) Fototosensibilidad:
 - c.1) Fototoxicidad
 - c.2) Fotoalergia

Concentración agente tóxico
Frecuencia agresión  Irritante y/o corrosivo

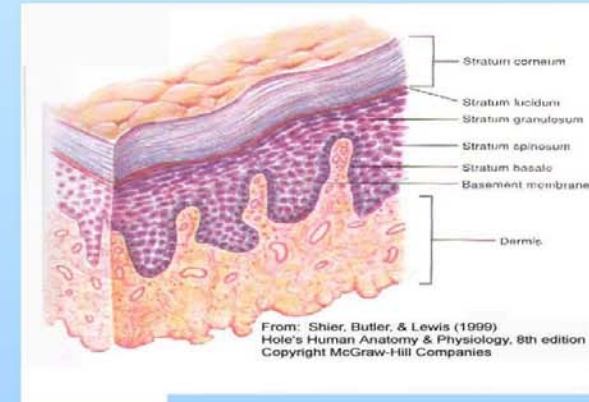
Determinación efectos tópicos y sistémicos

ENSAYOS SOBRE LA PIEL

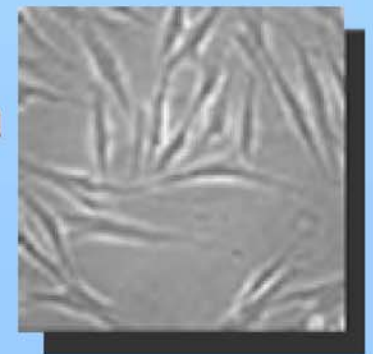
Tipos de ensayos sobre la piel

In vitro:

- imitar función barrera estrato córneo
- imitar características morfológicas, bioquímicas y funcionales de la piel.



Los queratinocitos humanos se cultivan en una interfase aire/líquido unidos a una matriz biológica (dermis o una matriz de colágeno) y se forma una epidermis diferenciada con una capa de estrato córneo.

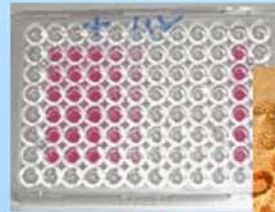


ENSAYOS ESPECIALES SOBRE LA PIEL

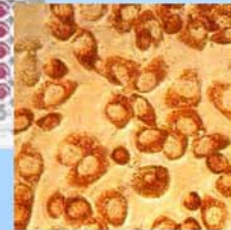
In vitro

Ensayos de Irritación Dérmica

- Cultivos celulares: RN, MTT
- Sin cultivo celular: Microtox



RN



Ensayos de Corrosión Dérmica

- Cultivos celulares: EPISKIN
- Sin cultivo celular: CORROSITEX, TER



(OM 1244/2006)

EPISKIN: preparación del cultivo de piel

Tipos de ensayos sobre la piel

***In vivo*, con animales de experimentación.**

OM 1244/2006

- Rata o Conejo albino
- Aplicar la sustancia a una pequeña zona de piel
- Máximo tres aplicaciones secuenciales (en sustancias irritantes 1 aplicación). Sustancia corrosiva: suspensión de prueba. Sustancia no corrosiva: se confirma la acción irritante.
- Observación durante 14 días



Tipos de ensayos sobre la piel

Evaluación respuestas eritema y edema, 60 minutos, 24, 48 y 72 horas de la retirada de la aplicación

Sin eritema	0
Eritema ligero	1
Eritema bien definido	2
Eritema moderado a grave	3
Eritema grave	4



Fotosensibilidad: fototoxicidad y fotoalergia

Fototoxicidad

El tóxico absorbe luz UV, se excita y al volver a su estado normal libera energía dañando la piel



Agudo: vesículas, enrojecimiento

Crónica: hiperpigmentación y engrosamiento de la zona afectada

Fotoalergia: reacción inmunológica. Reac. Ag-Ac

La sustancia absorbe luz UV y se convierte en un antígeno.
Requiere sensibilización previa.

ENSAYOS ESPECIALES SOBRE LA PIEL

Tipos de ensayos de fotosensibilidad

In vitro:

Fototoxicidad: Rojo Neutro en células 3T3 OM 30/6/1998

2 Placas de 96 pocillos

Incubación 1h con el tóxico
(8 concentraciones)

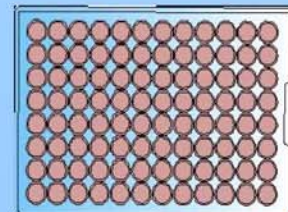
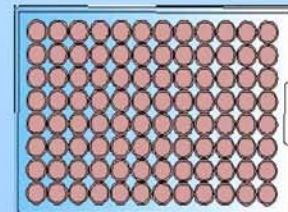
Balb/c 3T3



Incubación 24h

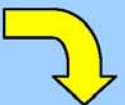


1 h 5 J/cm² UVA



oscuridad

Rojo Neutro



ENSAYOS ESPECIALES SOBRE LA PIEL

Tipos de ensayos de fotosensibilidad

In vivo:

cobayas Dermatitis alérgica de contacto

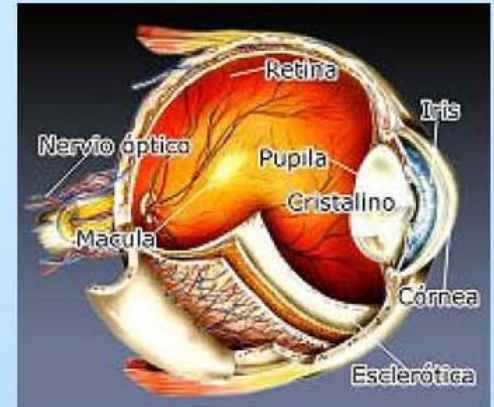


- **Exposición de inducción**
- **Periodo de inducción (10-14 días)**
- **Exposición de provocación (24 h)**

Escala de clasificación de Magnusson y Kligman para evaluar las reacciones del ensayo con parche de provocación

0	sin cambios visibles
1	eritema ligero o en manchas localizadas
2	eritema moderado y confluyente
3	eritema intenso y tumefacción

ENSAYOS ESPECIALES OJOS



In vitro:

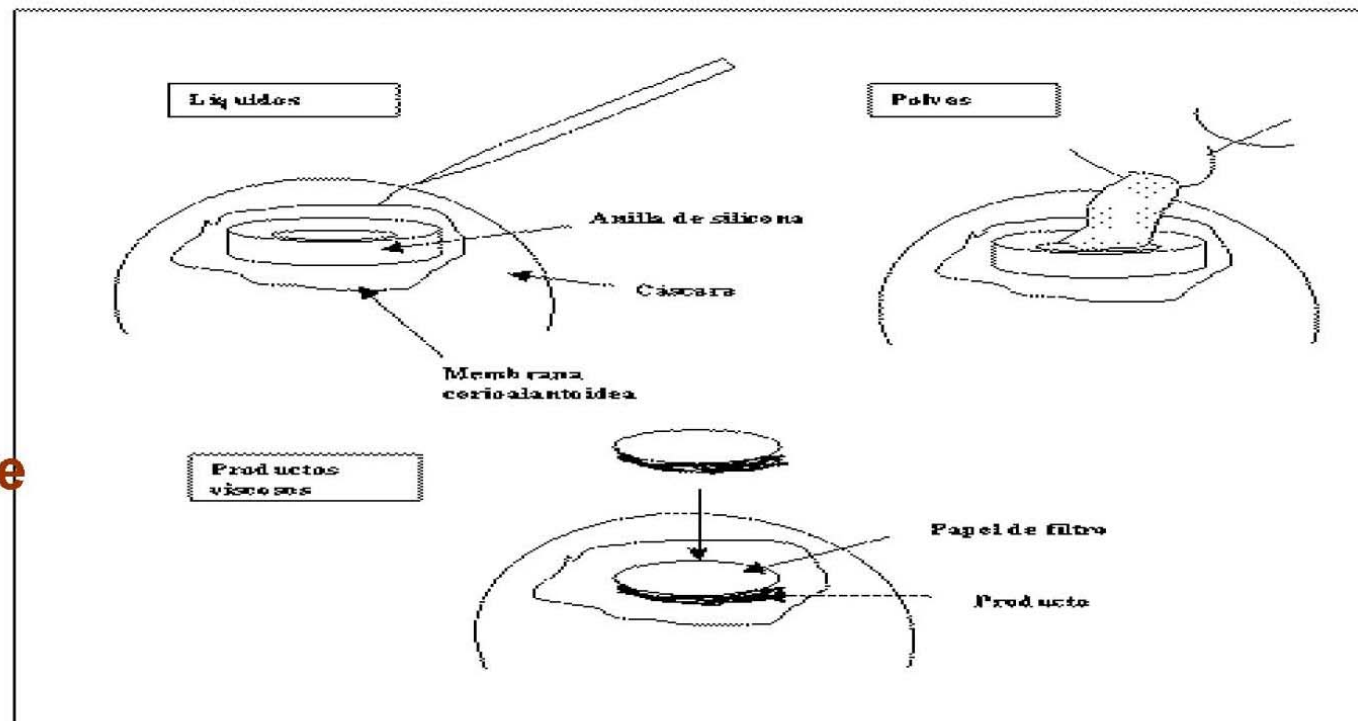
- Irritación ocular: fenómeno complejo, **difícil de reproducir *in vitro***
- Irritación en conjuntiva, córnea e iris (con características histológicas diferentes).
- Existen 6 estudios de validación *in vitro* para irritación ocular, pero no se han obtenido resultados esperanzadores.
- Algunos países han aceptado para la evaluación de la irritación ocular producida por cosméticos el ensayo de la membrana corioalantoidea de embrión de pollo (HET-CAM).

ENSAYOS ESPECIALES OJOS

Membrana corioalantoidea huevo gallina (HET-CAM)

Aplicación de productos líquidos, sólidos y viscosos.

- No irritante
- Ligeramente irritante
- Irritante moderado
- Irritante severo



ENSAYOS SOBRE LOS OJOS

Ensayos con animales

Test irritación ocular- OM 1244/2006

Se incluyen procedimientos para evaluar los efectos en los ojos.



- **Aplicación sustancia: ensayo inicial y de confirmación**
- **Examen 1, 24, 48 y 72 horas y 21 días según una clasificación numérica**
- **Grado de reacción ocular (conjuntiva, córnea e iris).**
- **Otras lesiones oculares (queratitis vascular, manchas oculares) o efectos sistémicos adversos.**

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

MÉTODOS ALTERNATIVOS

ENSAYOS SOBRE ORGANISMOS ACUÁTICOS

1. TOXICIDAD UNA ESPECIE
2. TOXICIDAD MULTIESPECIE
3. TOXICIDAD DE SEDIMENTOS
4. TOXICIDAD DE EFLUENTES
5. FITOTOXICIDAD
6. BIOCONCENTRACIÓN

ENSAYOS SOBRE ORGANISMOS TERRESTRES

1. ENSAYOS CON AVES
2. ENSAYOS CON MAMÍFEROS
3. INSECTOS Y ARTRÓPODOS
4. ANFIBIOS
5. LOMBRICES DE TIERRA
6. PLANTAS

CONTAMINACIÓN DEL AIRE

BIBLIOGRAFÍA

- Arquer Pulgar MI, Bartual Sánchez J, Bernal Domínguez F, Bestraten Belloví M, Cuscó Vidal JM, Gadea Carrera E, Guardino Sola X, Moliné Marco JL, Piqué Ardanuy T, Solé Gómez MD. Riesgo químico. 3 ed, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Madrid (2005).
- Ballantine B, Marss T, Syversen T (2000). Fundamentals of toxicology. En: General and applied toxicology. Ballantine B, Marss T, Syversen T (Eds). McMillan Reference Ltd., London, pp: 1-32.
- Cotgreave IA, Mongenstern R, Jernström B, Orrenius S (2000). Current molecular and cellular concepts in toxicology. Ballantine B, Marss T, Syversen T (Eds). McMillan Reference Ltd., London,, pp: 121-151.
- Crosby DG (1998). Environmental toxicology and chemistry. Oxford University Press.
- Casarett y Doull. Fundamentos de Toxicología (2005). Klaassen CD, WatkinsIII JB, McGraw-Hill Interamericana, Madrid, España.
- Hoffman DJ, Burton DA, Rattner BA (2003). Handbook of ecotoxicology. Lewis Publishers, CRC Press LCC, Boca Raton, Florida.
- DiPasquale LC, Hayes AW 2001 Acute toxicology and eye irritancy En: Hayes A.W. Principles and Methods of Toxicology. Taylor & Francis 4ºed

BIBLIOGRAFÍA

-Moreno Grau MD (2003). Toxicología ambiental. Evaluación del riesgo para la salud humana. McGraw Hill, Madrid.

-Repetto M (1997). Toxicología Fundamental. 3 ed, Díaz de Santos.

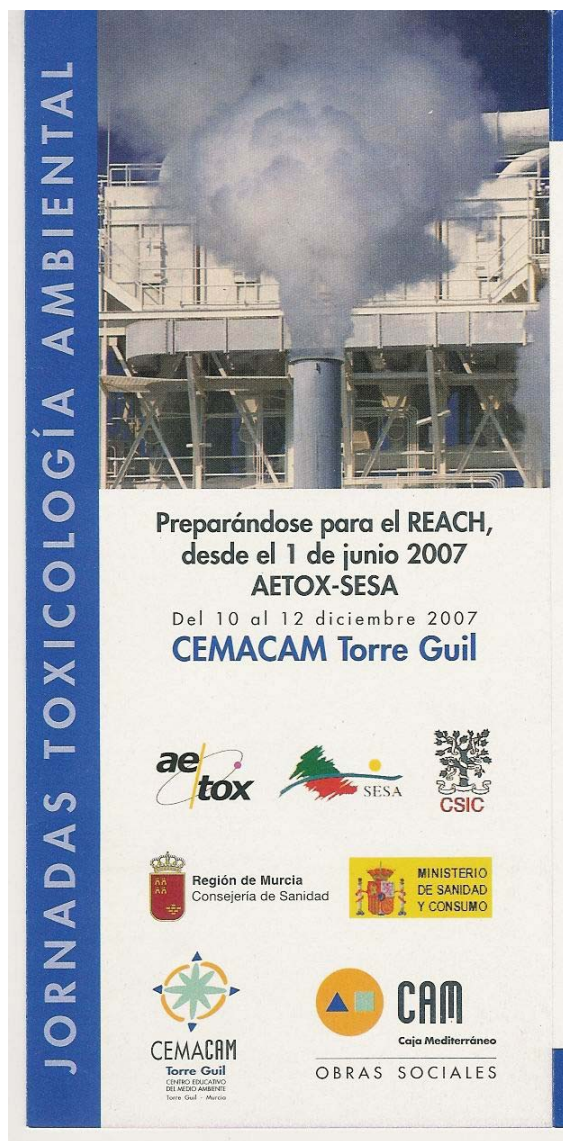
Repetto M. 2004. Evaluación Toxicológica y de Riesgos Específicos. En: Toxicología de Postgrado. Repetto M y col. Área de Toxicología, Universidad de Sevilla, CD-ROM, Sevilla.

-Rose J (1998). Environmental toxicology. Current developments. Gordon and Breach science publishers. Amsterdam.

-Spiro TG, Stighiani WM (2004). Química ambiental. Pearson Prenfice Hall,

-Walker CH, Hopkin SP, Civil RM, Peakall DB (2001). Principles of ecotoxicology. Taylos and Francis, Londres.

<http://www.aetox.com>



Valoración de los Peligros para la Salud Humana

Eugenio Vilanova Gisbert

Director del Instituto de Bioingeniería. Catedrático de Toxicología

Universidad Miguel Hernández. Elche




REACH

EL VALOR DE LA SEGURIDAD

Eugenio Vilanova, Jorge Estévez

Unidad de Toxicología y Seguridad Química
INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA

Visítenos: tox.umh.es
Servicios a la industria: <http://tox.umh.es/reach/>




¿Porqué la necesidad de una regulación internacionalmente aceptada?

Para garantizar:

- la seguridad y la confianza del ciudadano
- la libre circulación de mercancías



Sustancias nuevas	New chemicals	EC Directiva 67/548/EEC
Datos requeridos	Data requirement	Directiva 92/32/EEC
Criterios de evaluación	Principles	Directiva 93/67/EEC
Guías técnicas	Technical Guidance Documents	TGD, EC, 1993

Las que NO estaban en el inventario europeo de sustancias existentes (EINECS) antes de Sept de 1981

Una idea fundamental es que se debe hacer evaluación **sobre la base de unos datos que se requieren y deben** ser presentados por Notificador (productor/importador que pretende ponerla en el mercado europeo para una aplicación determinada)

Clasificación y etiquetado
sustancias tóxicas y peligrosas

Sustancias nuevas	New chemicals	EC Directiva 67/548/EEC
Datos requeridos	Data requirement	Directiva 92/32/EEC
Criterios de evaluación	Principles	Directiva 93/67/EEC
Guías técnicas	Technical Guidance Documents	TGD, EC, 1993

Directiva 2001/59 (28 adap)

Las que NO estaban en el inventario europeo de sustancias existentes (EINECS) antes de Sept de 1981

Una idea fundamental es que se debe hacer evaluación **sobre la base de unos datos que se requieren y deben** ser presentados por Notificador (productor/importador que pretende ponerla en el mercado europeo para una aplicación determinada)


Sustancias existentes	Existing chemicals	EC Reg. Consejo 793/93
Principios de evaluación	Risk assesment principles	EC Reg 1488/94
TGDs	TGDs	TGDs for EC Reg 1488/94
TGDs para armonización criterios de evaluación de sustancias Nuevas y Existentes.	TGDs package for harmonization of the evaluation of News and Existing Chemicals	TGDs EC, 1996

Las que estaban en el inventario europeo de sustancias existentes (EINECS) antes de Sept de 1981 (100.106)




Sustancias con normativas específicas		
Nombre	Nombre en ingles	Referencia
Directiva de Plaguicidas	Directive of Pesticides (or PPP Directive)	EC Directiva 91/414/EEC
Medicamentos veterinarios	Veterinary drugs	EC Regulacion 2377/90
Aditivo alimentarios	Feed additives	EC Directiva 70/524/EEC
Aditivos de alimentos	Food additives	89/107/EEC
Cosméticos	Cometics	SCP/803/90
Materiales de embalaje	Packaging materials	EC Directiva CSIPM/1025
Biocidas	Biocides	EC Directiva 98/8/EEC
TGDs en preparación		

- DATOS-ESTUDIOS REQUERIDOS**
1. Identificación de la sustancia activa
 2. Propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa
 3. Otros datos sobre la sustancia activa
 4. Métodos analíticos
 5. Estudios toxicológicos y metabólicos
 6. Residuos en productos tratados, alimentos y piensos
 7. Alcance y comportamiento en el medio ambiente
 8. Estudios ecotoxicológicos de la sustancia activa
 9. Resumen y evaluación de las partes 7 y 8
 10. Argumentos justificativos de propuestas relativas a la clasificación y el etiquetado de la sustancia activa con arreglo a la Directiva 61/548/CEE
 11. Una documentación conforme a la parte A del Anexo III, para un producto fitosanitario representativo.



UNIVERSITAS
mH
Miguel Hernández



Instituto de Bioingeniería
Universidad Miguel Hernández
Unidad de Toxicología y Seguridad Química


ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS Y METABÓLICOS

1. Toxicidad aguda.
Oral. Dérmica. Por inhalación. Irritación cutánea y ocular Sensibilización dérmica.
2. Estudios metabólicos en mamíferos.
3. Toxicidad a corto plazo, dosis repetida (28 días) (oral, dérmica, inhalación)
4. Toxicidad subcrónica (2 especies)
5. Toxicidad crónica
6. Estudios de mutagenicidad (in vitro, in vivo)
7. Estudio de carcinogenicidad
8. Toxicidad para la función reproductora (teratogenicidad, fertilidad)


Datos adicionales (neurotoxicidad, mecanismos; otras rutas parentales)
 Datos médicos en forma anónima.
 Resumen de toxicología en los mamíferos y conclusiones, nivel sin efecto (NOAEL)



VILLENA 8:30 PM





UNIVERSITAS
mH
Miguel Hernández



Instituto de Bioingeniería
Universidad Miguel Hernández
Unidad de Toxicología y Seguridad Química



¿Qué es REACH?

- REACH .
Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals).
- En vigor el 1 de Junio de 2007.
- Perfecciona el anterior marco legal en sustancias químicas de la EU
- REACH da más responsabilidad a la industria en el control de riesgos hacia la salud humana y medioambiente de las sustancias químicas.
- Se aplica a todas las sustancias químicas:
 - Uso industrial
 - Productos de limpieza
 - Pinturas
 - ...
- A sustancias químicas en artículos:
 - Ropa
 - Muebles
 - Dispositivos eléctricos
 - ...


Definiciones:

- **Sustancias como tales o en preparados:**
 - Sustancia:
 - Preparado:
- **Artículo :**
- **Productor de un artículo:** Toda persona física o jurídica que fabrica o ensambla un artículo dentro de la Comunidad.
- **Fabricante:** Persona física o jurídica establecida que fabrique una sustancia en la Comunidad.
- **Importador:** Toda persona física o jurídica establecida en la Comunidad y responsable de la importación.
- **Usuario intermedio:** Distinta del fabricante o el importador, que use una sustancia, como tal o en forma de preparado, en el transcurso de sus actividades industriales o profesionales.
Los distribuidores o los consumidores no son usuarios intermedios.
- **Distribuidor:** que únicamente almacena y comercializa una sustancia, como tal o en forma de preparado, destinada a terceros

Objetivos:

- **Protección de la salud humana y del medioambiente**
- Registrar cerca de **30.000 sustancias** (de las más de 100.000 existentes)
- Aumentar la **competitividad** de la industria química de la EU, Industria clave en la economía europea.
- **Libre circulación** de sustancias en el mercado interno
- **La industria** tome una mayor responsabilidad
 - suministro de información sobre los peligro
 - medidas de reducción del riesgo de los productos químicos utilizados.
- **Comunicación eficaz**, a través de la cadena de suministro industrial, **Uso seguro** de sustancias.
- Desarrollar nuevas metodologías
uso de métodos alternativos de ensayo en animales
transparencia en la difusión de los resultados.






Facetas del REACH

- Procesos de la normativa REACH
- Figuras jurídicas más importantes




Procesos de la normativa REACH

- **CREACIÓN DE LA ECHA:**
Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA).
Controlará todos los procesos bajo normativa REACH
(1 de junio de 2007)
- **PRERREGISTRO**
- **COMPARTIR DATOS**
- **REGISTRO**
- **EVALUACIÓN**
- **AUTORIZACIÓN**
- **RESTRICCIÓN**

Prerregistro

- Periodo: **1 junio 2008** → 1 diciembre 2008.
- Objetivos:
 - permitir a las compañías **continuar comercializando** las sustancias susceptibles de registro mientras el plazo de registro no haya finalizado.
 - compartir datos** para evitar repeticiones de ensayos, especialmente en animales vertebrados y así minimizar costes a la industria
 - Si **no prerregistra** (fabricante o importador), necesitará registrarla antes de continuar fabricándola o importándola y no podrá acogerse a los plazos de registro.




COMPARTIR DATOS:



- Sistema para que solicitantes de un registro de una sustancia, encuentren a otros solicitantes de la misma sustancia, puedan compartir datos y conocer que estudios se han realizado. (prerregistro).
- Los solicitantes de prerregistro de la misma sustancia, están obligados a compartir los datos de ensayos existentes en animales vertebrados [no gratis] y acordar la generación de nuevos ensayos si se requiriese. Para eso se creará un Foro de Intercambio de Información de Sustancias (SIEF)




REGISTRO

Los fabricantes o importadores de sustancias (>1 Tm/año)

- tienen que presentar un registro si comercializan esa sustancia (como tal o en preparados).
- Régimen especial a sustancias en artículos (coches, textiles, chips...).
- Ciertas sustancias están exentas.
- No realizar el registro implica no poder fabricar o importar la sustancia.
- Existen diferentes plazos para sustancias existentes
- Nuevas sustancias han de registrarse
- En todos los casos el registro comenzará el 1 de enero de 2009.

EVALUACIÓN

Realizada por la ECHA y Autoridades Competentes (CA)

- Evaluación del dossier de Registro.
- Evaluación de sustancias.

Sustancias de Alta Preocupación
(Substances of Very High Concern, SVHC):

- Serán incluidas en el Anexo XIV. Necesaria autorización para comercializarlas.
- Incluye:
 - CMR** (Carcinogénicas, Mutagénicas o Tóxicas a la Reproducción cat. 1 ó 2)
 - PBT o vPvB** (Persistentes, Bioacumulativas y Tóxicas, o muy Persistentes y muy Bioacumulativas)
 - Causantes probables de serios efectos a humanos o medioambiente (ejemplo: disruptores endocrinos)

UNIVERSITAS

Miguel Hernández

AUTORIZACIÓN

Instituto de Bioingeniería

Universidad Miguel Hernández

Unidad de Toxicología y Seguridad Química

Cuando el solicitante pueda demostrar que el **riesgo** que representa para la salud humana o el medio ambiente el uso de su sustancia **está adecuadamente controlado**.

No se aplica para

- sustancias para las cuales no es posible determinar un umbral de peligro [carcinógenas]
- sustancias con propiedades PBT o vPvB.

UNIVERSITAS

Miguel Hernández

RESTRICCIÓN

Instituto de Bioingeniería

Universidad Miguel Hernández

Unidad de Toxicología y Seguridad Química

- Cualquier sustancia sola, en un preparado o en un artículo podría estar sujeta al procedimiento de restricción

si se demuestra que se debe controlar el riesgo en la Comunidad.

- Se puede aplicar a todos los usos o solamente a usos específicos.



UNIVERSITAS

Miguel Hernández

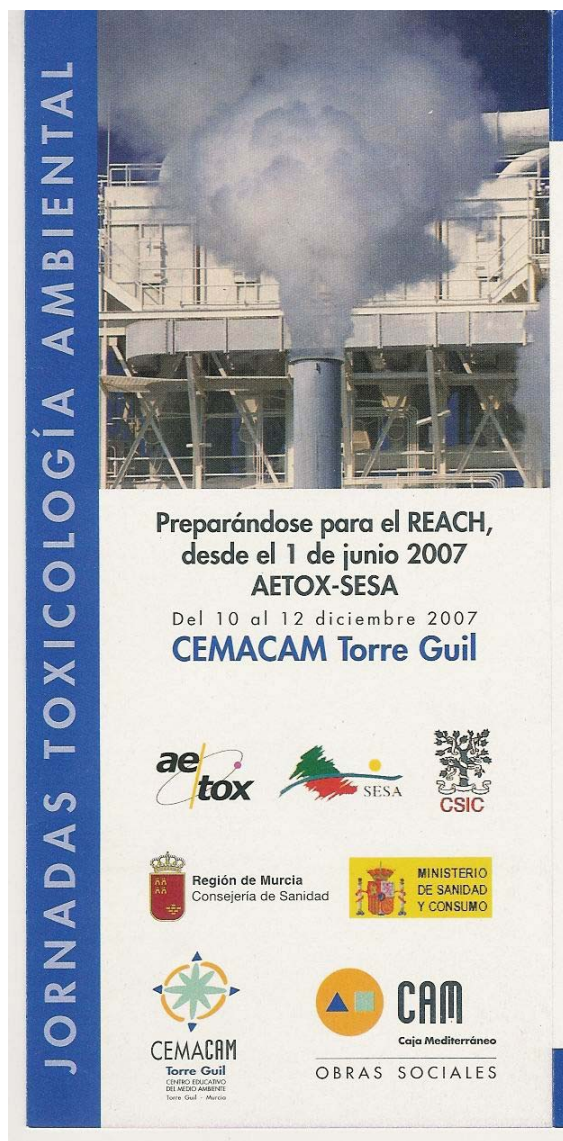
Instituto de Bioingeniería

Universidad Miguel Hernández

Unidad de Toxicología y Seguridad Química

Campus de Elche

Visítenos en: tox.umh.es



Valoración de la Mutagenicidad

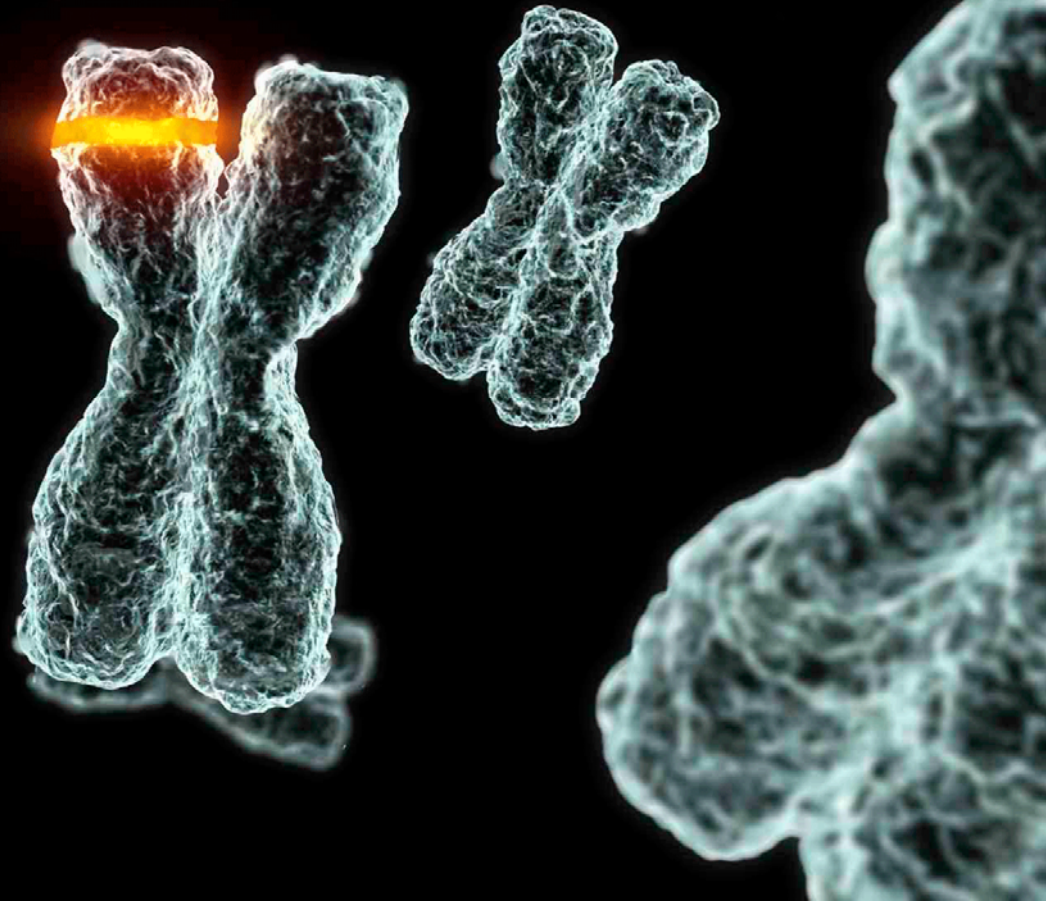
Óscar Herrero Felipe y Eduardo de la Peña de Torres
CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales. Madrid

Valoración de la MUTAGENICIDAD

Óscar Herrero Felipe y Eduardo de la Peña de Torres

Centro de Ciencias Medioambientales – CSIC

oscar.herrero@gmail.com



Genotoxicología

Disciplina de la investigación toxicológica cuyo objetivo principal es salvaguardar lo máximo posible la reserva genética humana de la acción de las distintas sustancias genotóxicas, incluyéndose en esta categoría todas aquellas que tengan efectos mutagénicos, carcinogénicos y/o tóxicos para la reproducción. (Modificado de Vamparys y col., 1996)

Mutagénesis

Inducción de cambios hereditarios (mutaciones) en el genotipo de una célula como consecuencia de alteraciones o pérdida de genes o cromosomas (o parte de ellos). (Vettorazzi, 2001)

Genotoxicología



	MUTAGÉNESIS	CARCINOGÉNESIS	TOXICIDAD PARA REPRODUCCIÓN
Tiempo entre inducción y diagnóstico	Desde la siguiente generación hasta varias después, quizás nunca	Desde varios meses hasta muchos años	Desde varias semanas hasta meses, rara vez años
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible excepto en ciertos casos por cirugía o terapia	Irreversible excepto en ciertos casos por cirugía o terapia (desórdenes metabólicos)
Sensibilidad	Sin diferencia aparente entre tejidos maduros e inmaduros	Algunos tipos de cáncer afectan fundamentalmente a jóvenes, otros a la inversa	Son sensibles los tejidos inmaduros, disminuyendo la sensibilidad con el desarrollo
Caracterización	Cambios en la cantidad o calidad del material genético (nivel molecular)	Proliferación descontrolada (nivel celular)	Cambios en el patrón de desarrollo (nivel de tejidos y órganos)
Diana	Aleatoria	Normalmente hay dianas específicas	A menudo con un alto grado de especificidad entre la naturaleza del tóxico y el tipo de malformación

(Modificado de Wilson, 1972)



Mutagénesis

- Las alteraciones pueden afectar a un solo gen, a un conjunto de genes o a un cromosoma entero.
- En un solo gen, los efectos pueden producirse a consecuencia de los efectos sobre las bases simples de ADN (mutaciones puntuales) o de grandes cambios en el gen (incluso pérdidas).
- Los efectos en cromosomas enteros pueden implicar cambios estructurales o numéricos.
- Si la mutación se produce en células germinales de organismos con reproducción sexual, puede transmitirse a la descendencia.
- Un mutágeno es un agente que provoca un aumento de mutaciones.

Clasificación UE (de las sustancias mutagénicas según sus efectos específicos sobre la salud humana)



Primera Categoría

Sustancias que, se sabe, son mutagénicas para el hombre.

Se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación de causa-efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición de alteraciones genéticas hereditarias.

Segunda Categoría

Sustancias que pueden considerarse como mutagénicas para el hombre.

Se dispone de suficientes elementos para suponer que la exposición del hombre a tales sustancias puede producir alteraciones genéticas hereditarias. Dicha presunción se fundamenta generalmente en:

- . estudios apropiados en animales,
- . otro tipo de información pertinente.

Tercera Categoría

Sustancias cuyos posibles efectos mutagénicos en el hombre son preocupantes.

Los resultados obtenidos en estudios de mutagénesis apropiados son insuficientes para clasificar dichas sustancias en la segunda categoría.



Clasificación UE

(de las sustancias mutagénicas según sus efectos específicos sobre la salud humana)



Primera Categoría

Segunda Categoría

TÓXICO

FRASE R46:

Puede causar alteraciones genéticas hereditarias.



Tercera Categoría

NOCIVO

FRASE R68:

Posibilidad de efectos irreversibles.



Clasificación UE (de las sustancias mutagénicas según sus efectos específicos sobre la salud humana)



Cabe señalar que las sustancias se clasifican como mutágenas con referencia específica a las malformaciones genéticas heredadas. No obstante, se considera que, por regla general, los resultados que implican la clasificación de los productos químicos en la tercera categoría («inducción de cambios con incidencia genética en células somáticas») constituyen una advertencia de la posible existencia de carcinogénesis.

La elaboración de métodos de ensayo sobre mutagenicidad es un proceso continuo. En muchos de los nuevos ensayos se emplean protocolos y criterios de evaluación no normalizados. A la hora de evaluar los datos sobre mutagenicidad han de tenerse en cuenta la calidad de los ensayos y el grado de validación del método de ensayo.



SGA



Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (ONU, 2005)



PROPÓSITOS

- Mejorar la protección de la salud humana y del medio ambiente al facilitar un sistema de comunicación de peligros inteligible internacionalmente.
- Proporcionar un marco reconocido a los países que carecen de sistema.
- Reducir la necesidad de efectuar ensayos y evaluaciones de los productos químicos.
- Facilitar el comercio internacional de los productos químicos cuyos peligros se hayan evaluado e identificado debidamente a nivel internacional.
- Crear criterios armonizados para clasificar sustancias y mezclas con arreglo a sus peligros ambientales, físicos y para la salud.
- Crear elementos armonizados de comunicación de peligros, con requisitos sobre etiquetas y fichas de datos de seguridad.



Clasificación SGA (para los mutágenos de las células germinales)



Categoría 1A

Productos químicos de los que se sabe que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales de seres humanos.

Categoría 1B

Productos químicos que se consideran como si indujeran mutaciones hereditarias en las células germinales de los seres humanos.

Categoría 2

Productos químicos que son motivo de preocupación por la posibilidad de que puedan inducir mutaciones hereditarias en las células germinales de los seres humanos.



Clasificación SGA (para los mutágenos de las células germinales)



Categoría 1A

Productos químicos de los que se sabe que inducen mutaciones hereditarias en las células germinales de seres humanos.

Criterios:

Datos positivos procedentes de estudios epidemiológicos en humanos.



Clasificación SGA (para los mutágenos de las células germinales)



Categoría 1B

Productos químicos que se consideran como si indujeran mutaciones hereditarias en las células germinales de los seres humanos.

Criterios:

Resultado(s) positivo(s) de ensayos *in vivo* de mutaciones hereditarias en células germinales de mamíferos; o

Resultado(s) positivo(s) de ensayos *in vivo* de mutaciones en células somáticas en mamíferos, junto con algún indicio que haga suponer que la sustancia puede provocar mutaciones en células germinales. Esta información complementaria puede, por ejemplo, proceder de ensayos *in vivo* que demuestran bien la capacidad mutágena/genotóxica de la sustancia para las células germinales, o bien que la sustancia o su(s) metabolito(s) son capaces de interaccionar con el material genético de células germinales; o

Resultados positivos de ensayos que muestran efectos mutagénicos en células germinales de seres humanos, 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.



Clasificación SGA (para los mutágenos de las células germinales)



Categoría 2

Productos químicos que son motivo de preocupación por la posibilidad de que puedan inducir mutaciones hereditarias en las células germinales de los seres humanos.

Criterios:

Resultados positivos de experimentos llevados a cabo con mamíferos y/o en algunos casos de experimentos *in vitro*, obtenidos a partir de:

- Ensayos *in vivo* de mutaciones en células somáticas de mamíferos; o
- Otros ensayos *in vivo* para efectos genotóxicos en células somáticas de mamíferos siempre que estén corroborados por resultados positivos de ensayos de mutagenicidad *in vitro*.

NOTA:

*Los productos químicos que resultan positivos en los ensayos *in vitro* de mutagenicidad en mamíferos, y que también muestran una analogía en cuanto a la relación actividad-estructura con mutágenos conocidos de células germinales deberían clasificarse como mutágenos de la Categoría 2.*



Clasificación SGA (para los mutágenos de las células germinales)



Categoría 1A

Categoría 1B

PELIGRO

Puede provocar defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa).



Categoría 2

ATENCIÓN

Susceptible de provocar defectos genéticos (indíquese la vía de exposición si se ha demostrado concluyentemente que ninguna otra vía es peligrosa).



Clasificación SGA (para los mutágenos de las células germinales)



Esta clase de peligro se refiere fundamentalmente a los productos químicos 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 ensayos de mutagenicidad/genotoxicidad *in vitro* y los realizados con las células somáticas de mamíferos *in vivo*.

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.



Criterios UE vs SGA

UE	CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3
Criterios	Datos positivos de estudios epidemiológicos en humanos	<p>Datos positivos de ensayos con animales que demuestren la existencia de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutaciones germinales hereditarias. 2. Interacción con el ADN de células germinales. 3. Mutaciones somáticas si, también, se demuestra que la sustancia o un metabolito es capaz de alcanzar las células germinales. 	<p>Datos positivos de ensayos con animales que demuestren la existencia de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutaciones somáticas. 2. Interacción con el ADN de células somáticas.
SGA	CATEGORÍA 1A	CATEGORÍA 1B	CATEGORÍA 2
Criterios	Datos positivos de estudios epidemiológicos en humanos	<p>Datos positivos de ensayos con animales que demuestren la existencia de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutaciones germinales hereditarias. 2. Mutaciones somáticas si, también, se demuestra la capacidad mutagénica/genotóxica de la sustancia para células germinales o la capacidad de la sustancia o un metabolito de interaccionar con el ADN de las células germinales. <p>Datos positivos en humanos que demuestren la existencia de efectos mutagénicos en células germinales no transmisibles a los descendientes.</p>	<p>Datos positivos de ensayos con animales que demuestren la existencia de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutaciones somáticas. 2. Efectos genotóxicos en células somáticas si existen datos positivos de ensayos de mutagenicidad <i>in vitro</i>. <p>Datos positivos de ensayos <i>in vitro</i> y analogía en cuanto a la relación estructura-actividad con mutágenos conocidos de células germinales.</p>

Ensayos



Ensayos *in vivo* de mutaciones hereditarias en células germinales:

Ensayo de mutación letal dominante en roedores (OCDE 478).

Ensayo de traslocación hereditaria en ratones (OCDE 485).

Ensayo de mutación local específica en ratones.

Ensayos *in vivo* de mutaciones en células somáticas:

Ensayo de aberraciones cromosómicas en médula ósea de mamíferos (OCDE 475).

Ensayo de la mancha en ratones (OCDE 484).

Ensayo de micronúcleos de eritrocitos en mamíferos (OCDE 474).



Ensayos



Ensayos de mutagenicidad / genotoxicidad en células germinales:

Mutagenicidad:

Ensayo de aberraciones cromosómicas en espermátogonios de mamíferos (OCDE 483).

Ensayo de micronúcleos en espermátidas.

Genotoxicidad:

Análisis de intercambio de cromátidas hermanas en espermátogonias.

Ensayo de síntesis no programada de ADN en células testiculares.

Ensayos de genotoxicidad en células somáticas:

Ensayo *in vivo* de síntesis no programada de ADN en hígados de mamífero (OCDE 486).

Intercambio de cromátidas hermanas de médula ósea de mamífero.



Ensayos

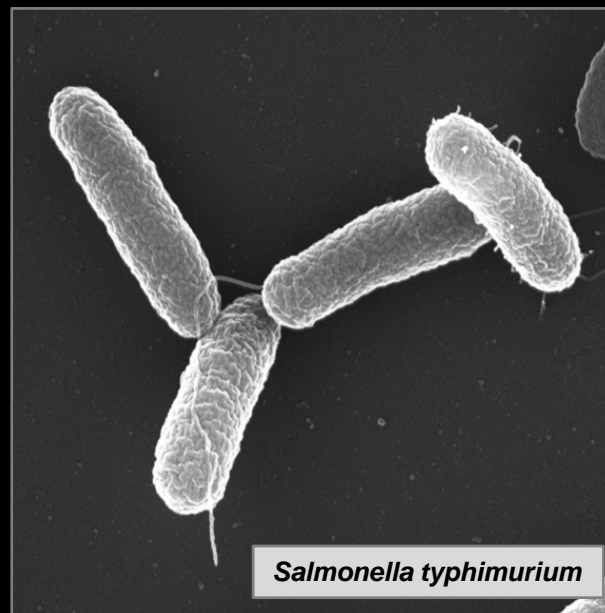
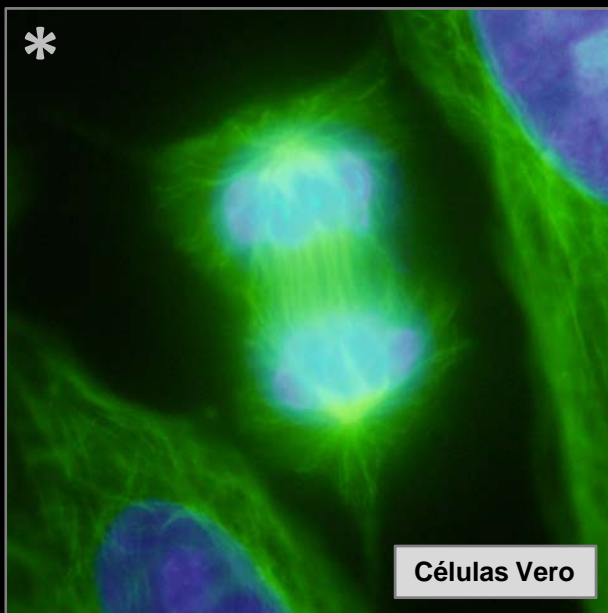


Ensayos *in vitro* de mutagenicidad:

Ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en mamífero (OCDE 473).

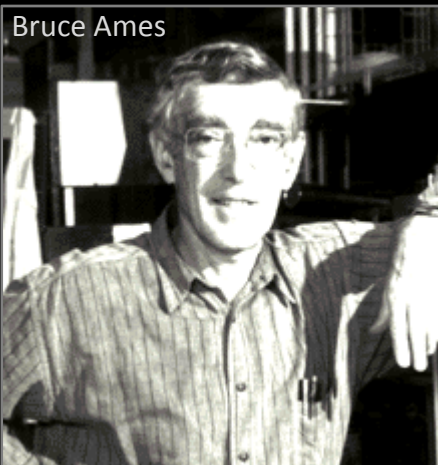
Ensayo *in vitro* de mutación génica en células de mamífero (OCDE 476).

Ensayo de retromutación en bacterias (OCDE 471).



OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias
(*Salmonella typhimurium*)



Bruce Ames

Test de Ames (1973)

Primer ensayo de corta duración desarrollado para detectar la mutagenicidad de los agentes químicos.

Gracias a este ensayo, en 1975 se demostró que el 60-90 % de las sustancias químicas carcinogénicas eran a su vez mutagénicas.

Principio:

Utiliza cepas mutantes, deficientes para la histidina, para detectar mutaciones puntuales (sustitución, adición o supresión) de una o unas pocas pares de bases del ADN.

Detecta mutaciones que revierten las mutaciones originales de las cepas y restauran la capacidad de las bacterias de sintetizar el aminoácido esencial histidina.



Histidina



OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias
(*Salmonella typhimurium*)



CEPA	MUTACIÓN	SISTEMA DE REPARACIÓN	LPS	REQUIERE BIOTINA	PLÁSMIDOS
TA98	<u>hisD3052</u>	uvrB	rfa 1004	bio-	pKM101
TA100	<u>hisG46</u>	uvrB	rfa 1001	bio-	pKM101
TA102	<u>hisG8476</u> <u>hisG428</u>	Intacto	rfa 1027	bio-	pKM101 pAQ1

hisD3052

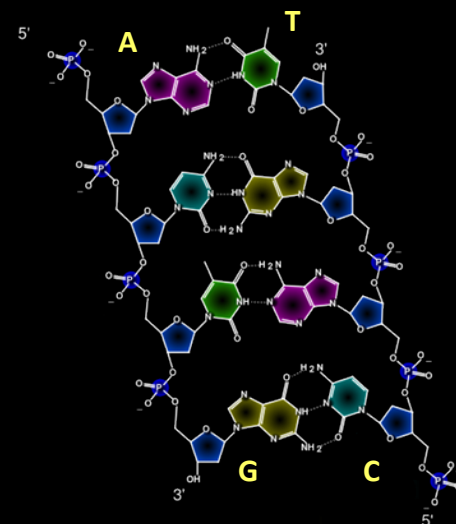
Mutación de tipo *frameshift* que detecta inserciones o supresiones de pares de bases G-C.

hisG46

Mutación puntual que detecta sustituciones de pares de bases G-C.

hisG428

Mutación puntual en el plásmido pAQ1 que detecta sustituciones de pares de bases A-T.



OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias
(*Salmonella typhimurium*)



CEPA	MUTACIÓN	SISTEMA DE REPARACIÓN	LPS	REQUIERE BIOTINA	PLÁSMIDOS
TA98	hisD3052	uvrB	rfa 1004	bio-	pKM101
TA100	hisG46	uvrB	rfa 1001	bio-	pKM101
TA102	hisG428	Intacto	rfa 1027	bio-	pKM101 pAQ1

uvrB

Supresión de un gen que codifica para el sistema de reparación por escisión del ADN, característico en daños por luz ultravioleta. Produce un aumento de la sensibilidad en la detección de mutágenos.

Incluye al gen que codifica para la síntesis de biotina.



OCDE 471

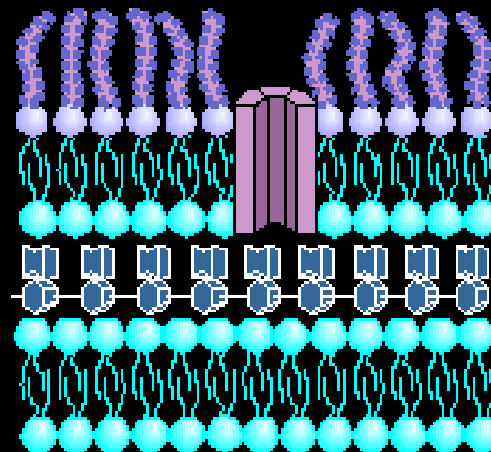
Ensayo de retromutación en bacterias
(*Salmonella typhimurium*)



CEPA	MUTACIÓN	SISTEMA DE REPARACIÓN	LPS	REQUIERE BIOTINA	PLÁSMIDOS
TA98	hisD3052	uvrB	rfa 1004	bio-	pKM101
TA100	hisG46	uvrB	rfa 1001	bio-	pKM101
TA102	hisG428	Intacto	rfa 1027	bio-	pKM101 pAQ1

rfa

Mutación que causa la pérdida parcial de la barrera lipopolisacárida de la pared bacteriana, aumentando la permeabilidad a grandes moléculas.
Aumenta la sensibilidad al cristal violeta.



OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias
(*Salmonella typhimurium*)



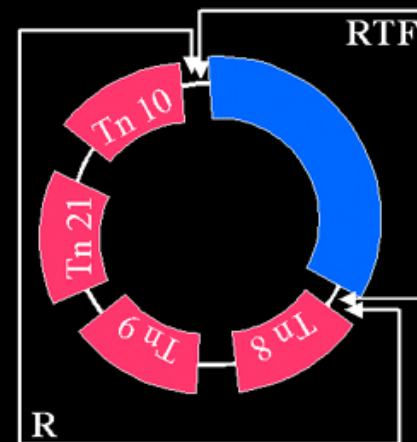
CEPA	MUTACIÓN	SISTEMA DE REPARACIÓN	LPS	REQUIERE BIOTINA	PLÁSMIDOS
TA98	hisD3052	uvrB	rfa 1004	bio-	<u>pKM101</u>
TA100	hisG46	uvrB	rfa 1001	bio-	<u>pKM101</u>
TA102	hisG428	Intacto	rfa 1027	bio-	<u>pKM101</u> <u>pAQ1</u>

pKM101

Confiere resistencia a ampicilina y aumenta la mutagénesis espontánea e inducida porque incrementa el sistema de reparación con error.

pAQ1

Confiere resistencia a tetraciclina.



OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias (*Salmonella typhimurium*)



Para su conservación, las cepas se mantienen en criotubos a -80°C y disueltas en DMSO. Se controla de forma rutinaria que mantengan sus características.

Los cultivos se crecen en medio líquido a 37°C , en oscuridad y con agitación, hasta que las bacterias alcanzan la fase exponencial de crecimiento (aprox. 10^9 células/ml).

Se siembran las bacterias en triplicados de placas Petri con agar mínimo, que incluye trazas de histidina y biotina, para el análisis de los controles negativos y positivo y de cada concentración de la sustancia de estudio, todo ello con y sin activación metabólica.



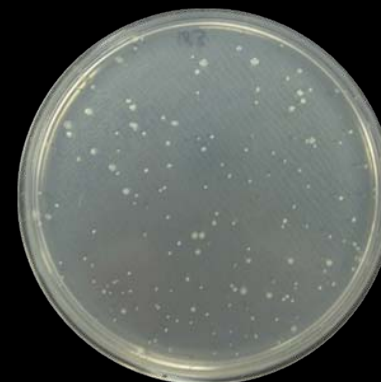
OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias
(*Salmonella typhimurium*)



Controles Negativos / Control Positivo

CEPA	Nº REVERTIENES ESPONTÁNEOS	MUTÁGENO ESTÁNDAR	Nº REVERTIENTES CON MUTÁGENO
TA98	15-75	4-NQO	300-500
TA100	60-220	MMS	2730
TA102	240-320	MMS	6585



OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias
(*Salmonella typhimurium*)



Activación Metabólica

El sistema más usado consta de una fracción postmitocondrial (S9) obtenida a partir de hígados de roedores tratados con inductores enzimáticos como Aroclor 1254 o fenobarbital.

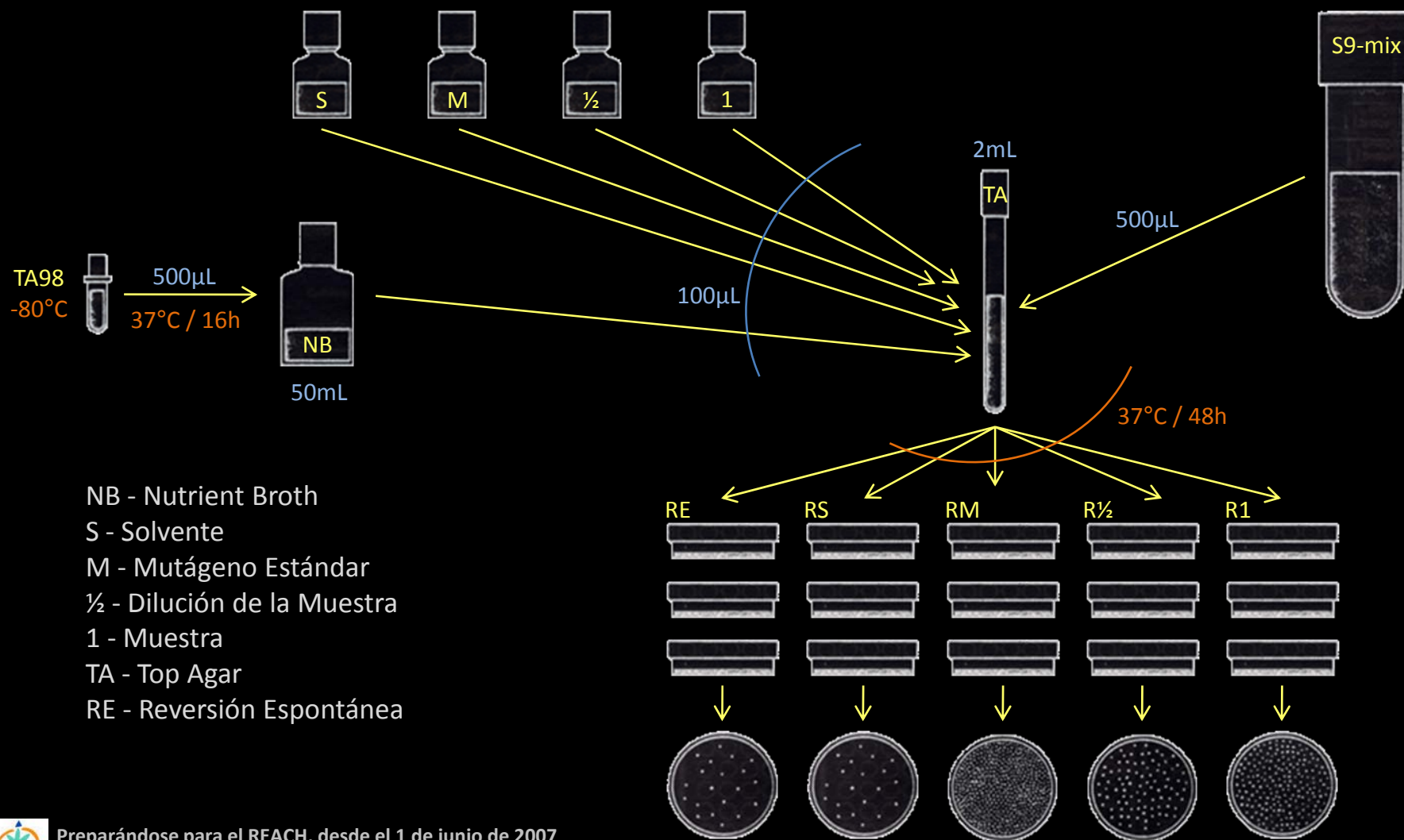
A esta fracción se le añaden los cofactores NADP Y G6P para obtener la S9-mix.

La concentración de S9 en la S9-mix varía entre el 5% y el 30%. Puede ser apropiado utilizar más de una.



OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias (*Salmonella typhimurium*)



OCDE 471

Ensayo de retromutación en bacterias (*Salmonella typhimurium*)



- El empleo de una activación metabólica exógena en sistemas procariotas no emula con exactitud las condiciones *in vivo* de mamíferos, por lo que este ensayo no proporciona información directa de la potencia mutagénica y/o carcinogénica de una sustancia en humanos.
- Una extensa base de datos demuestra que muchas sustancias positivas para este ensayo tienen también actividad mutagénica en otros. En otras ocasiones, encontramos agentes mutagénicos que no son detectados por este método. Cuidado con la sobreestimación de la actividad mutagénica a causa de los factores que aumentan la sensibilidad de las bacterias a las sustancias de análisis.
- Aunque muchas sustancias que son positivas para este ensayo son carcinógenos en mamíferos, la correlación no es absoluta. Existen carcinógenos no detectados por este ensayo a causa de que sus mecanismos de acción no son genotóxicos o no se encuentran presentes en bacterias.



OCDE 473

Ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en mamífero



- El propósito de este ensayo es identificar agentes que causan aberraciones cromosómicas estructurales en células de mamífero en cultivo.
- Las mutaciones cromosómicas son causa de muchas enfermedades genéticas en humanos y existen evidencias de que mutaciones cromosómicas que causan alteraciones en oncogenes y en genes supresores de tumores de células somáticas están involucradas en la inducción de cáncer en humanos y animales de experimentación.
- Este ensayo emplea cultivos de líneas celulares establecidas o cultivos primarios. Las células usadas se seleccionan en base a su capacidad de crecimiento en cultivo, la estabilidad de su cariotipo, su número cromosómico, su diversidad cromosómica y la frecuencia con la que sufren aberraciones cromosómicas espontáneas.



OCDE 473

Ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en mamífero

- Los cultivos son expuestos a la sustancia a analizar, tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica, y las células en división son analizadas microscópicamente.



OCDE 476

Ensayo *in vitro* de mutación génica en células de mamífero



- El propósito de este ensayo es identificar agentes que causan mutaciones génicas.
- Entre las líneas celulares empleadas se encuentran:
 - Células de linfoma de ratón L5178Y
 - Células de hámster chino (CHO, AS52, V79)
 - Células linfoblastoides humanas TK6
- Los parámetros genéticos más usados miden mutaciones en los genes de la timidina kinasa (TK), hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) y un transgen de xantina-guanina fosforribosil transferasa (XGPRT).
- Las células usadas se seleccionan en base a su capacidad de crecimiento en cultivo y su estabilidad en la frecuencia de mutaciones espontáneas.
- Generalmente se requiere el uso de una activación metabólica exógena.



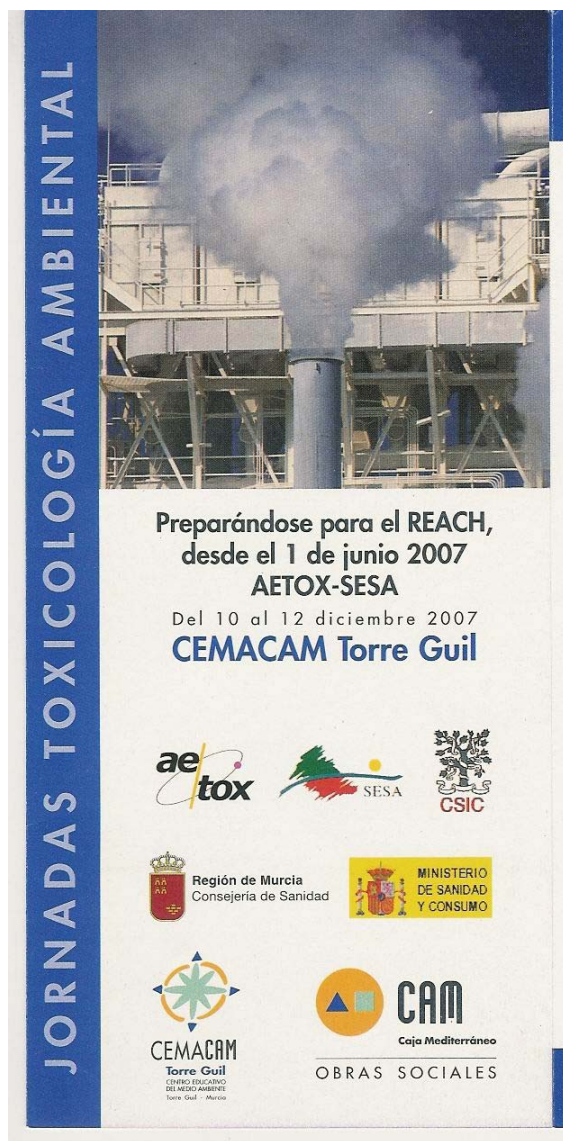
OCDE 476

Ensayo *in vitro* de mutación génica en células de mamífero



- Este ensayo se emplea para detectar posibles mutágenos y carcinógenos en humanos, aunque la correlación entre el mismo y la carcinogenicidad no es perfecta.
- Células deficientes en TK son resistentes a los efectos citotóxicos de la trifluorotimidina (TFT). Células con TK sin mutar son sensibles a TFT, que causa la inhibición del metabolismo celular y la parada en el ciclo de división. De forma similar, células deficientes en HGPRT o XGPRT son seleccionadas por su resistencia a 6-tioguanina (TG) u 8-azaguanina (AG).
- Tras una incubación apropiada con la sustancia a analizar, se calcula la frecuencia de mutación a partir del número de colonias mutantes en un medio selectivo y el número de colonias en un medio no selectivo.





Valoración de la Carcinogenicidad

Eduardo de la Peña de Torres y Óscar Herrero Felipe
CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales. Madrid

VALORACIÓN DE LA CARINOGENICIDAD

Eduardo de la Peña de Torres

Óscar Herrero Felipe

CSIC

Centro de Ciencias Medioambientales

epena@ccma.csic.es



CARCINOGENICIDAD/MUTAGENICIDAD

1775. Percival Pott

describe epidemiológicamente la causa ambiental del cáncer en los niños deshollinadores de Londres

1915. Yamahiwa y Yosikawa

causan experimentalmente tumores en el pabellón auditivo de conejos por pincelación reiterada de alquitrán de hulla

1975. Bruce N. Ames et al.

correlaciona la actividad cancerígena y la mutagénica de 300 productos químicos

TABLA 10. PARTES *DE UNA* MONOGRAFIA DEL IARC DE UN PRODUCTO QUIMICO. IARC (1971-2007)

- **Sección 1**
DATOS FISICO-QUIMICOS

- **Sección 2**
PRODUCCION, USO, PRESENCIA y ANALISIS

- **Sección 3**
DATOS BIOLOGICOS RELEVANTES PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO CANCERÍGENO
 - a. Carcinogenicidad en animales;
 - b. Toxicidad prenatal
 - c. Mutagenicidad/otros ensayos y c. Estudios epidemiológicos

- **Sección 4**
RESUMEN y EVALUACION DE LOS DATOS REPORTADOS
 - a. Datos experimentales;
 - b. Datos Humanos
 - c. Evaluación (Grupo de Trabajo *ad hoc*)

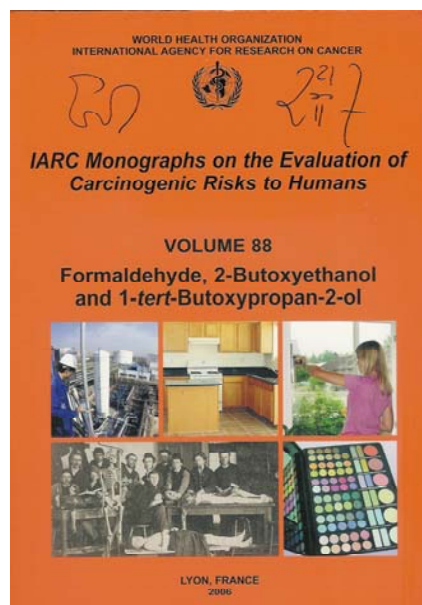
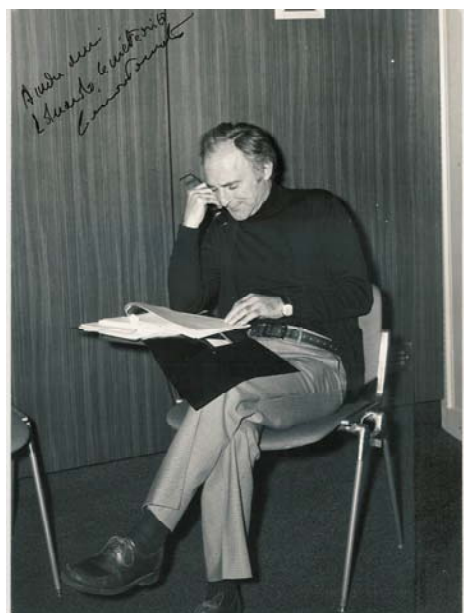
Evaluación del Riesgo Cancerígeno de los Productos Químicos para el Hombre *IARC*

- **Grupo 1.** Cancerígenos para el Hombre
- **Grupo 2A.** Probablemente Cancerígenos para el Hombre
- **Grupo 2B.** Posiblemente Cancerígeno para el Hombre
- **Grupo 3.** Los datos existente no permiten clasificarlos como cancerígenos para el Hombre
- **Grupo 4.** Probablemente no cancerígenos para el Hombre

IARC Monographs 1971-2007

<http://193.51.164> - vol. 88/2007

“ Cuando se habla de prevención del cáncer, todos piensan en el llamado diagnóstico precoz, sin embargo existe un tipo de prevención que se puede llevar a cabo de una forma mas amplia buscando no solo limitar los daños causados por la enfermedad diagnosticándola lo mas pronto posible, sino mas bien evitando la aparición del cáncer, impidiendo la exposición a aquellas sustancias que lo provocan. **La prevención primaria se encarga precisamente de esto: investigar las sustancias naturales y sintéticas para discernir cuales son cancerígenas y , una vez individualizadas, proponer a las autoridades sanitarias medidas de salud pública para eliminarlas de la circulación.** Se trata de una estrategia que protege a todo el mundo – tanto a ricos como a pobres – y que por desgracia es minusvalorada tanto por científicos como por políticos y autoridades sanitarias.” Lorenzo Tomatis. Exdirector del IARC (1929-2007)



EVALUACION DEL RIESGO DE UN PRODUCTO QUÍMICO

```
graph TD; A[EVALUACION DEL RIESGO DE UN PRODUCTO QUÍMICO] --> B[Propiedades Fisicos Quimicas]; A --> C[TOXICIDAD para la Salud Humana]; A --> D[Medio Ambiente Ecotoxicologia]; B --> B1[Punto de Fusión]; B --> B2[Densidad]; B --> B3[Estructura Química]; B --> B4[Otros datos Fisico-Químicos]; C --> C1[Carcinogenicidad]; C --> C2[Mutagenicidad]; C --> C3[Toxicidad para la Reproducción]; D --> D1[Toxicidad para Peces]; D --> D2[Toxicidad para Daphnia]; D --> D3[DBO/DQO];
```

Propiedades Fisicos Quimicas

Punto de Fusión

Densidad

Estructura Química

Otros datos Fisico-Químicos

TOXICIDAD
para la Salud Humana

Carcinogenicidad

Mutagenicidad

Toxicidad para la Reproducción

Medio Ambiente
Ecotoxicologia

Toxicidad para Peces

Toxicidad para Daphnia

DBO/DQO

Tabla 1. ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS (Directiva 2001/59/CEE, 28a adapt. de la 67/548/CEE)

Nivel Básico

1. Toxicidad Aguda
 - 1.2 Inhalatoria
 - 1.3 Cutánea
 - 1.4 Irritación dérmica
 - 1.5 Irritación ocular
 - 1.6 Sensibilización
2. Toxicidad Subaguda
 - 2.1 Subaguda (28 días)
 - 2.2 Dosis sin efecto
3. Otros efectos
 - 3.1 Mutagenicidad
 - 3.2 Detección de la Toxicidad para el proceso reproductor
 - 3.3 Valoración del Comportamiento toxicocinético

Nivel 1

4. Estudios de Fertilidad: 1 especie, 1 generación
5. Estudio Teratológico: 1 especie, administración apropiada
6. Estudio de Toxicidad Subcrónica y/o Crónica
7. Estudios Adicionales de Mutagénesis
8. Datos Toxicocinéticos Básicos

Nivel 2

9. Estudios de Toxicidad Crónica
10. Estudios Carcinogenicidad
11. Estudios de Fertilidad de 3 generaciones
12. Estudios de Toxicidad relativos a los Efectos sobre el Desarrollo Perinatal y Postnatal
13. Estudios del Potencial Teratogénico
14. Estudios Toxicocinéticos adicionales
15. Ensayos suplementarios para investigar la Toxicidad para los Órganos o Sistemas

MODELO DE INFORME SOBRE LA SEGURIDAD QUÍMICA

PARTE B

5. VALORACIÓN DEL PELIGRO PARA LA SALUD HUMANA

5.1. Toxicocinética (absorción, metabolismo, distribución y eliminación)

5.2. Toxicidad aguda

5.3. Irritación

5.3.1. Piel

5.3.2. Ojos

5.3.3. Vías respiratorias

5.4. Corrosividad

5.5. Sensibilización

5.5.1. Piel

5.5.2. Sistema respiratorio

5.6. Toxicidad por dosis repetidas

5.7. Mutagenicidad

5.8. Carcinogenicidad

5.9. Toxicidad para la reproducción

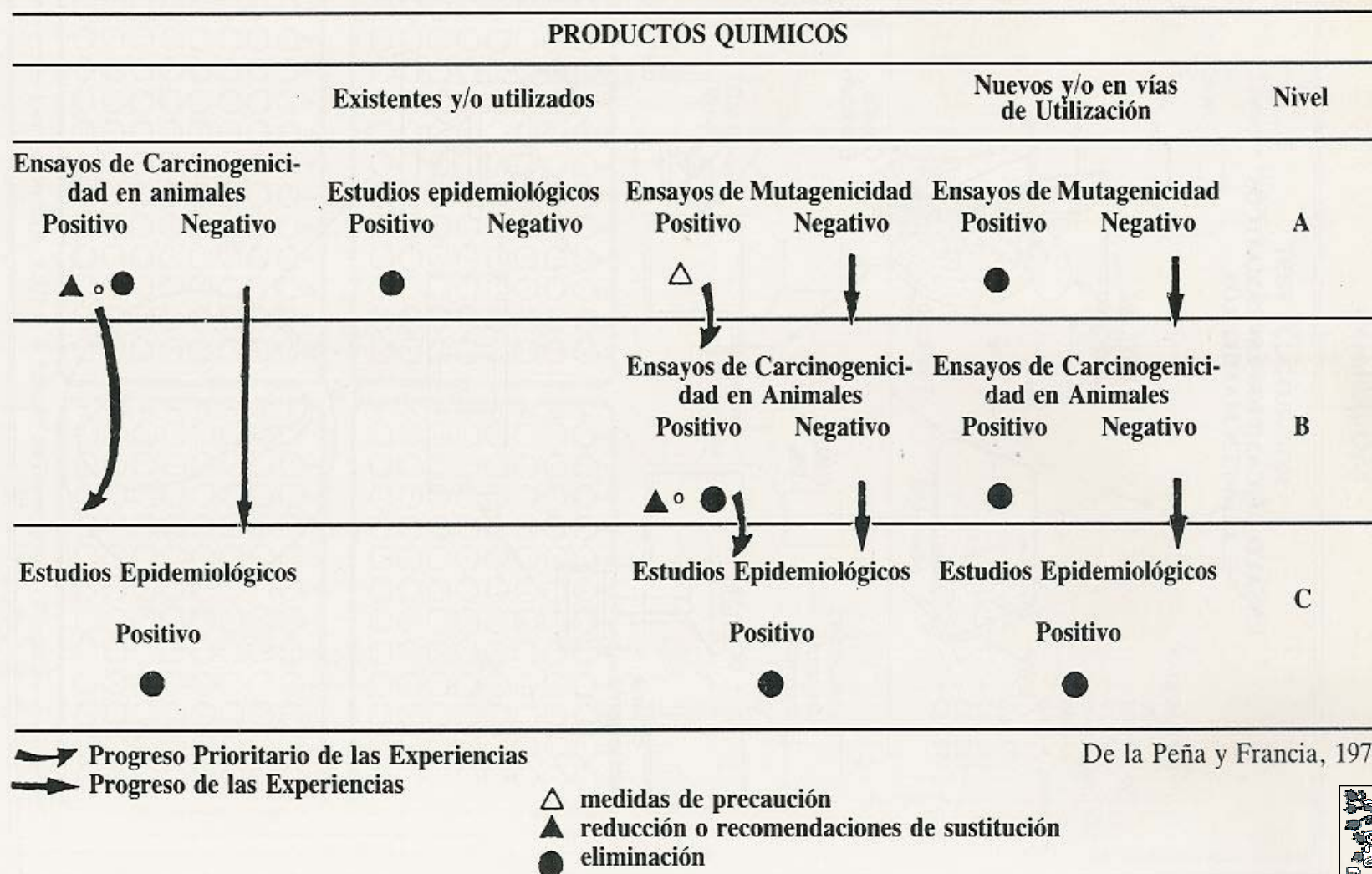
5.9.1. Efectos en la fertilidad

5.9.2. Toxicidad para el desarrollo

5.10. Otros efectos

5.11. Obtención del o de los DNEL

FIGURA 6. MEDIDAS A CONSIDERAR DE ACUERDO CON LAS EVIDENCIAS DEL RIESGO CARCINOGENICO DE LOS PRODUCTOS QUIMICOS PARA EL HOMBRE



De la Peña y Francia, 1978



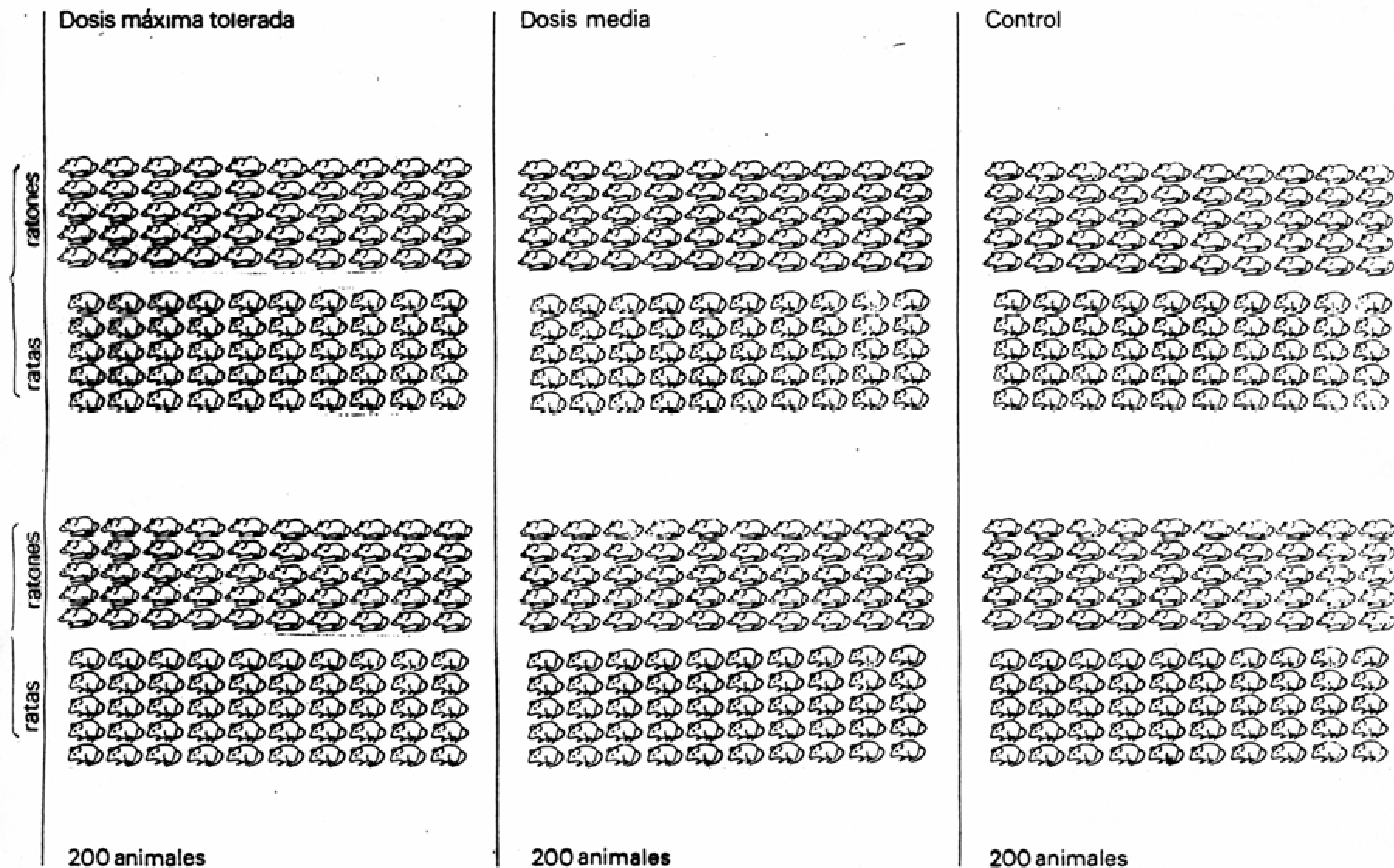
REQUISITOS DE INFORMACIÓN ESTÁNDAR APLICABLES A LAS SUSTANCIAS FABRICADAS O IMPORTADAS EN CANTIDADES IGUALES O SUPERIORES A 1000 TONELADAS ⁽¹⁾

8. INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

<i>COLUMNA 1</i> <i>REQUISITOS DE INFORMACIÓN ESTÁNDAR</i>	<i>COLUMNA 2</i> <i>NORMAS ESPECÍFICAS PARA LA ADAPTACIÓN DE LA COLUMNA 1</i>
<p><i>8.7.2. Estudio de la toxicidad para el desarrollo, de una especie; la vía más adecuada de administración se determinará teniendo en cuenta la vía probable de exposición en el caso de las personas (OCDE 414)</i></p> <p><i>8.7.3. Estudio de la toxicidad para la reproducción en dos generaciones, de una especie, macho y hembra; la vía más adecuada de administración se determinará teniendo en cuenta la vía probable de exposición en el caso de las personas, a menos que ya se haya facilitado como parte de los requisitos del anexo IX.</i></p>	
<p><i>8.9.1. Estudio de carcinogenicidad</i></p>	<p><i>8.9.1. El solicitante de registro podrá proponer un estudio de carcinogenicidad o la Agencia podrá exigirlo con arreglo a los artículos 40 o 41 cuando:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>- La sustancia esté destinada a un uso ampliamente disperso o exista evidencia de que la exposición es frecuente o duradera en el caso de las personas,y</i><i>- La sustancia esté clasificada como mutágena, categoría 3, o existan pruebas procedentes del estudio o estudios por dosis repetidas de que la sustancia puede provocar hiperplasia o lesiones preneoplásicas.</i> <p><i>Cuando la sustancia esté clasificada como mutágena, categorías 1 o 2, se presupondrá por defecto que es probable que exista un mecanismo genotóxico de carcinogenicidad. En esos casos normalmente no se tendrá que hacer un ensayo de carcinogenicidad.</i></p>

FIGURA 4

Diseño estandar para ensayo de carcinogénesis química con animales



Date

Name of substance, synonyms, trade names CAS Reg. No. (9th ed.)	Purity of Substance	Use Category	Species & Strain	Sex & No. of animals per treated & control groups

Route of exposure	a) Dose, vehicle, frequency of application b) Controls: negative, positive & vehicle	Starting date & expected duration	Stage of experiment	Principal Investigator (s)

Compañía		III. E. 110		(4)						
(1)	Nombre Especialidad F.									
(2)	Principio Activo									
(3)										
		(5) / (5) pág. núm.								
POTENCIAL ONCO/CARCINOGENICO Datos del estudio										
Ref. Documento: Volumen (6) Pág. (6) a (6) Addendum N° (7)										
Fecha Informe: (8) Número: (9) Período Estudio (Años) (10) - (10)										
Especies/cepas:										
N° de animales: (11)				Duración del estudio: (12) / (12)						
Vía de administración: (13)										
Tratamiento de controles: (14)				Edad: al inicio Peso corporal: (15) del estudio Días de tratamiento por semana:						
Combinado con estudio de toxicidad crónica? Sí (16) No (16)										
Si es «sí», en III.B.210, pág. (17)										
Grupo de estudio (18)			(1) Control		(2)		(3)		(4)	
Dosis < (15) >			0		(20)					
Sexo (m/h)			m	h	m	h	m	h	m	h
Número total animales	al inicio del estudio									
	evaluados (21)									
Necropsia prematura	calendario sacrificio									
	muertos sacr. in extremis	totales								
		eval.: (21)								
Sacrificio a término										
Datos complementarios: (22)										
Estudio histológico conforme Guía Comunitaria Si (16) No (16) Estudio realizado por el Solicitante: Si (16) No (16) Si es «no», indicar el nombre y la dirección del Instituto que los realizó: Estudio realizado según las GLP: Si (16) No (16) no necesario (16) Pág. (23)										

[illegible]

Table 3.1 Summary of selected recent guidelines on experimental design for carcinogenicity bioassays

Source	No. of dose levels (excluding untreated controls)	No. of animals of each sex per dose	High dose	Low dose	Intermediate doses
EPA ^a (1979)	3+	50	Induces slight toxicity but no substantial reduction in longevity due to effects other than tumours	Less than $\frac{1}{2}$ of intermediate doses but not less than $\frac{1}{10}$ of high dose	$\frac{1}{4}$ to $\frac{1}{2}$ of high dose
IRLG ^b (1979)	2+	No. of animals required to provide adequate assurance of safety if the test failed to detect carcinogenicity	Can be administered for the lifetime of the test animal and not (i) produce clinical signs of toxicity or pathological lesions other than those related to a neoplastic response, (ii) alter the normal longevity of the animals from toxic effects other than carcinogenesis, and (iii) appreciably inhibit normal weight gain		
IARC ^c (1980)	2	50	Elicits some toxicity when administered for the duration of the test period, but does not induce (i) overt toxicity, (ii) toxic manifestations which are predicted materially to reduce the life span of the animals except as the result of neoplastic development, or (iii) 10% or greater retardation of body weight gain as compared with control animals	$\frac{1}{4}$ or $\frac{1}{2}$ of high dose	
OECD ^d (1981)	3	50	Elicits signs of toxicity without substantially altering the normal lifespan due to effects other than tumours. For diet mixtures, the ingested concentration should not exceed 5%	Should not interfere with normal growth, development or longevity of the animal or result in any indication of toxicity. In general, not less than 10% of high dose	Mid-range between high and low doses depending upon the toxicokinetics of the chemical

^a Environmental Protection Agency^b Interagency Regulatory Liaison Group^c International Agency for Research on Cancer^d Organization for Economic and Cooperative Development

Country: **SPAIN**

City: **6 Madrid**

Name and address of Institute: **Department of Plant Protection, Laboratory of Toxicology,
Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Serrano 115 dpdo**

Name of Substance	Use Category	Species (Strain) No. of Animals	Exposure Route Dose Levels	Stage of Experiments	Principal Investigator(s)
Saccharin sodium (CAS Reg. No. 128-44-9) 1,2-Benzisothiazolin-3-one-1,1-dioxide sodium salt ; Dagutan ; Kristallose ; Saccharin soluble	8, 11	Mouse (NMRI) M:14; F:14	p.o. in the diet 800 mg/kg	completed	Laborda, E.
		Control M:10; F:10	basal diet		
		Mouse (NMRI) M:13; F:13	p.o. in drinking water 500 mg/kg	completed	Laborda, E.
		Control M:10; F:10	water		
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(p- chlorophenyl)ethane (CAS Reg. No. 50-29-3) DDT technical grade ; Gezzrol ; Neocid	7	Mouse (NMRI) M:34; F:33	p.o. in the diet 50; 100; 200 mg/kg in olive oil	completed in press	Laborda, E. de la Peña, E.
		Control M:30; F:32	olive oil		

Name of Substance	Use Category	Species(Strain) No. of Animals	Exposure Route Dose Levels and Purity	Starting Date and Stage of Experiments	Principal Investigator(s)
<i>CONT'D</i>					
		Mouse (B6C3F ₁) M:60; F:60	p.o. 750; 1500; 3000 mg/kg diet (ppm) for 104 wks	Mar 1989 completed paper in preparation	Dunnick, J.K.
		Control M:60; F:60	untreated		
Cresol [mixed isomers] (CAS Reg. No. 1319-77-3) Methylphenol	1, 2, 3, 11	Rat (Fischer 344);Mouse (B6C3F ₁)	p.o. in the diet	chronic planned	Chhabra, R.S.
Cyclohexanone oxime (CAS Reg. No. 100-64-1) (Hydroxyimino)cyclohexane; Antioxidant D	2, 3	Mouse (B6C3F ₁)	p.o. in drinking water	prechronic completed paper in preparation	Burka, L.
Cyclohexene oxide (CAS Reg. No. 286-20-4)	1	Rat (Fischer 344);Mouse (B6C3F ₁)	skin appl.	prechronic in progress	Cunningham, M.
		Rat (Fischer 344);Mouse (B6C3F ₁)	p.o. by gavage	prechronic in progress	Cunningham, M.
2,4-D (CAS Reg. No. 94-75-7) 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid; Dichlorophenoxyacetic acid; Red Devil Dry Weed Killer; Weedone 638; Weed-Rhap A-4	2, 7	Rat (Sprague- Dawley);Mouse (B6C3F ₁);Hams- ter (Syrian Golden)	p.o. in the diet	May 1994 prechronic in progress	Vallant, M.
D and C Yellow No. 11 (CAS Reg. No. 8003-22-3) C.I. Solvent Yellow 33; C.I. 47000; Oil Yellow SIS; Quinoline Yellow A Spirit Soluble; Quinoline Yellow Base; Solvent Yellow 33; Waxoline Yellow T	4	Rat (Fischer 344) M:60; F:60	p.o. 500; 1700; 5000 mg/kg diet (ppm)	Apr 1990 completed paper in preparation	Eastin, W.C.
		Control M:60; F:60	untreated		
2,4-Decadienal (CAS Reg. No. 25152-84-5)	8	Rat (Fischer 344);Mouse (B6C3F ₁)	p.o. by gavage	prechronic in progress	Chan, P.C.
Decalin (CAS Reg. No. 91-17-8) Decahydronaphthalene; Naphthane	6	Rat (Fischer 344);Rat (NBR);Mouse (B6C3F ₁)	inhal.	prechronic planned	Chan, P.C.
1,2-Dichloro-1,1-difluoroethane (CAS Reg. No. 1649-08-7) 1,1-Difluoro-1,2-dichloroethane; 1,2- Dichloro-2,2-difluoroethane; Fron 132b; HCFC 132b	1	Rat (Fischer 344)	p.o. by gavage	prechronic completed paper in preparation	Bucher, J.R.
p-p'-Dichlorodiphenyl sulfone (CAS Reg. No. 80-07-9)	3	Rat (Fischer 344);Mouse (B6C3F ₁)	p.o. in the diet	prechronic completed	Matthews, H.B.
		Rat (Fischer 344);Mouse (B6C3F ₁)	p.o. in the diet	Dec 1995 chronic planned	Matthews, H.B.

IARC International Scientific Publication -

**Nº 99. Pathology of Tumours in Laboratory Animals,
Second Edition, Volume 1, Tumours of the Rat**

Edited by V.S. Turusov and U. Mohr ; 740 pages

**Nº 111. Pathology of Tumours in Laboratory Animals,
Second Edition, Volume 2, Tumours of the Mouse**

Edited by V.S. Turusov and U. Mohr ; Publ. Due 1993;

**Nº 122. International Classification of Rodent Tumours.
Part 1. The Rat** Editor-in-chief: U. Mohr 1992/93; 10
fascicles of 60-100 pages



WORLD HEALTH ORGANIZATION

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER

IARC MONOGRAPHS
ON THE
EVALUATION OF CARCINOGENIC
RISKS TO HUMANS

**Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating
of *IARC Monographs* Volumes 1 to 42**

SUPPLEMENT 7

LYON, FRANCE

1987



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER
CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

1939/5 821

DIRECTORY OF AGENTS
BEING TESTED FOR CARCINOGENICITY

NUMBER 16

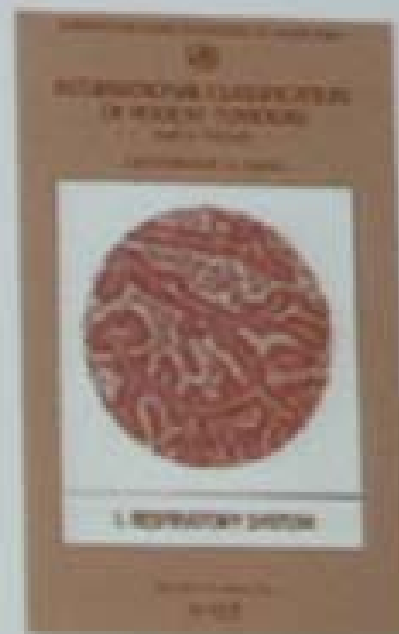
IARC, Lyon
June 1994

Harmonization of nomenclature and diagnostic criteria in carcinogenicity studies

In 1988 the computerized pathology data base **RITA** (=Registry of Industrial Toxicology Animal-data) was set up in Germany

Diagnostic criteria of proliferative lesions in **Rat and Mouse** have been published:

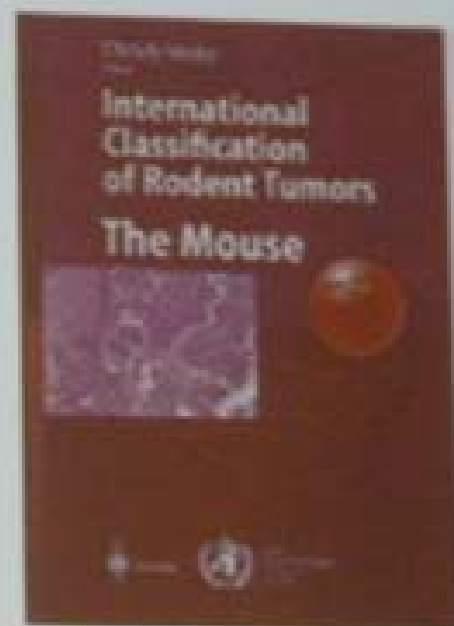
„International Classification of Rodent Tumours,
Part I: The Rat“ (IARC Scientific Publications)



Harmonization of nomenclature and diagnostic criteria in carcinogenicity studies

The corresponding publication on lesions in the mouse has been prepared in a joint initiative between the RITA group and members of other societies of toxicologic pathology:

„International Classification of Rodent Tumours,
The Mouse“ (Springer Press)



Harmonization of nomenclature and diagnostic criteria in carcinogenicity studies



You have reached the new version of the RENI Web site which is currently available only for members of the RITA data base project. The new version offers for our members a lot of additional and useful information, in particular 6,416 additional high resolution images and current information in the "RITA Notes" area.

Las tres erres de Russell & Burch, 1959

1ª Reemplazar = Sustituir

- Uso de sistemas vivos: *in vitro*, otros animales y microorganismos.
- Uso de Sistemas no vivos (QSAR y sistemas físicos y mecánicos)
- Uso de simulaciones por ordenador

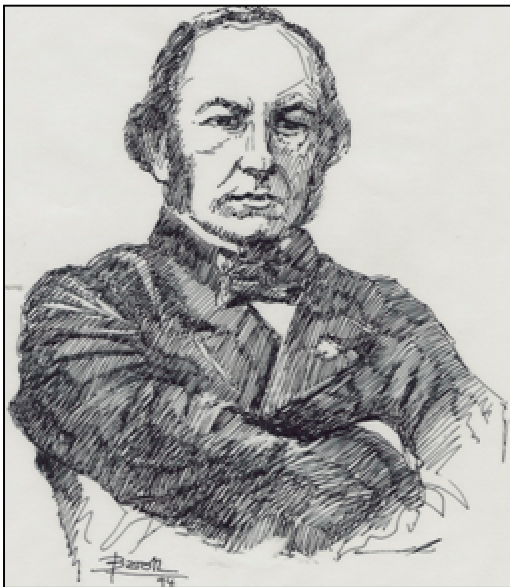
2ª Reducir = Disminuir

- Reparto de animales
- Reducción filogenética
- Mejorar la calidad de los animales

3ª Refinar = Perfeccionar

- Disminuir el grado y la intensidad de la invasión al organismo
- Mejoramiento de la instrumentación
- Mejoramiento del control del dolor
- Mejoramiento del control de las técnicas

y la 4ª erre 4ª Responsabilidad = *Ética* (Pérez-García 1991. Murcia '91)



CURSO-TALLER DE REDUCCIÓN, REFINAMIENTO Y REEMPLAZO DE ANIMALES EN INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y DOCENCIA

Curso-taller de orientación práctica destinado a miembros de comités éticos, responsables de animalarios e investigadores para facilitar la aplicación de los principios de las 3R en el cumplimiento de la nueva normativa sobre protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Organiza:

- REMA- Red Española de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal (<http://www.remanet.net/>)
- con la colaboración del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid y el proyecto CONAM – ECOPA (<http://ecopa.vub.ac.be/>)

Celebración:

Facultad de Medicina UAM
 Universidad Autónoma de Madrid
 c/ Arzobispo Morcillo s/n (junto al Hospital La Paz)
 28029 Madrid

23 de Noviembre de 2005: 09.00- 19.00 h

Plazas limitadas (40)

3ERRES

SUSTANCIAS CARCINOGENICAS

Primera categoría

Sustancias que, se sabe, son carcinogénicas para el hombre.

Se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación causa/efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición del cáncer.

Frases de riesgo

T; R 45 Puede causar cáncer

T; R 49 Puede causar cáncer por inhalación

Observaciones

Las sustancias se clasifican dentro de la primera categoría a partir de datos epidemiológicos.



SUSTANCIAS CARCINOGENICAS

Segunda Categoría

Sustancias que pueden considerarse como carcinogénicas para el hombre. Se dispone de elementos suficientes para suponer que la la exposición del hombre a tales sustancias puede producir cáncer. Dicha presunción se fundamenta generalmente en: 1) estudios apropiados a largo plazo, y 2) otro tipo de información pertinente

Frases de riesgo: T; R 45 Puede causar cáncer

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



SUSTANCIAS CARCINOGENICAS

Tercera Categoría

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

Frases de riesgo: Xn; R 40 Riesgo de efectos irreversibles

Observaciones: La tercera categoría comprende dos subcategorías:

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



Tabla 4: Clasificación de las sustancias, respecto a su carcinogenicidad en el hombre, según diferentes instituciones

	Carcinógenas	Probables Carcinógenas		Posibles Carcinógenas	No clasificadas	Probables no carcinógenas
IARC	<u>Grupo 1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre Limitada hombre/suficiente animales/mecanismo relevante para el hombre 	<u>Grupo 2A</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada hombre/suficiente animales Inadecuada hombre/suficiente animales/ mecanismo relevante para el hombre Limitada hombre 		<u>Grupo 2B</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada hombre/limitada animales Inadecuada hombre/suficiente animales Inadecuada hombre/limitada animales/datos de apoyo 	<u>Grupo 3</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/inadecuada animales Inadecuada hombre/limitada animales Inadecuada hombre/suficiente animales/ mecanismo no relevante para el hombre 	<u>Grupo 4</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de carcinogenicidad sugerida en hombre y animales Inadecuada hombre/ausencia de carcinogenicidad sugerida en animales/datos de apoyo
ACGIH	<u>Grupo A1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre 	<u>Grupo A2</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada hombre/suficiente animales 		<u>Grupo A3</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de carcinogenicidad sugerida en hombre/suficiente animales 	<u>Grupo A4</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/inadecuada animales 	<u>Grupo A5</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de carcinogenicidad sugerida en hombre
EPA	<u>Grupo A</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre 	<u>Grupo B1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada hombre 	<u>Grupo B2</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/suficiente animales 	<u>Grupo C</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/limitada animales 	<u>Grupo D</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/inadecuada animales 	<u>Grupo E</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de carcinogenicidad sugerida en hombre y animales Ausencia de carcinogenicidad sugerida en animales
MAK	<u>Grupo A1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre 	<u>Grupo A2</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente animales 		<u>Grupo B</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Existen datos de algunos estudios que necesitan urgentemente mayor investigación 		
EU	<u>Categoría 1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre 	<u>Categoría 2</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente animales Limitada animales/datos de apoyo 		<u>Categoría 3a</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada animales/datos de apoyo/ se ha investigado suficiente y no es probable que con más experimentos se pueda obtener la información necesaria para clasificarlas en otra categoría o no clasificarlas 	<u>Categoría 3b</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada animales/datos de apoyo / no se ha investigado suficiente y se requieren más experimentos para clasificarlas en otra categoría o no clasificarlas (Clasificación Provisional)	<u>No clasificadas</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada animales/ mecanismo no relevante para el hombre de la Peña y Barrueco (2001)

Criterios UE versus SGA - Clasificación de sustancias peligrosas

11. Carcinogenicidad

UE	Cat.1 T R45 y R49	Cat. 2 T R45 y R49	Cat.3 Xn R40
Criterios	Datos de estudios epidemiológicos en humanos que apoyan una relación causal.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Datos positivos en dos especies animales. 2. Datos positivos en una especie animal, junto con pruebas complementarias (datos de genotoxicidad, estudios metabólicos o bioquímicos, inducción de tumores benignos, relación estructural con otras sustancias carcinogénicas conocidas). 3. Datos de estudios epidemiológicos que sugieran una relación. 	Datos positivos, procedentes de ensayos con animales, que son insuficientes para incluir la sustancia en la categoría 2.
	La R49 se aplica a las sustancias que pueden causar cáncer por inhalación		
SGA	Categoría 1A	Categoría 1B	Categoría 2
Criterios	Datos de estudios epidemiológicos en humanos que apoyan una relación causal.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Datos, procedentes de estudios con animales, suficientemente convincentes. 2. La existencia de datos limitados, para el hombre y los animales, podría justificar la clasificación de una sustancia en esta categoría. 	Sólo existen datos limitados, o para el hombre o para los animales.

(Barrueco, 2007)

CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS EFECTOS ESPECÍFICOS SOBRE LA SALUD

CATEGORÍA DE PELIGRO	FRASES R ASOCIADAS	INDICACIÓN DE PELIGRO	SÍMBOLO	DEFINICIÓN GENERAL
Carcinógeno				
Categorías 1 y 2	R45, R49	Tóxico		Carcinógenos: las sustancias y preparados que por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden producir cáncer o aumentar su frecuencia.
Categoría 3	R40	Nocivo		
Mutágeno				
Categorías 1 y 2	R46	Tóxico		Mutágenos: las sustancias y preparados que por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden producir defectos genéticos hereditarios o aumentar su frecuencia.
Categoría 3	R68	Nocivo		
Tóxico para la reproducción				
Categorías 1 y 2	R60, R61	Tóxico		Tóxicos para la reproducción: las sustancias y preparados que por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden producir efectos nocivos no hereditarios en la descendencia, o aumentar la frecuencia de éstos, o afectar de forma negativa a la función o a la capacidad reproductora masculina o femenina.
Categoría 3	R62, R63	Nocivo		

CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS EFECTOS SOBRE EL MEDIO AMBIENTE

Peligroso para el medio ambiente	Medio ambiente acuático: R50, R50/53, R51/53 R52, R52/53, R53	Peligroso para el medio ambiente		Peligrosos para el medio ambiente: las sustancias y preparados que, en caso de contacto con el medio ambiente, constituirían o podrían constituir un peligro inmediato o futuro para uno o más componentes del medio ambiente.
	Medio ambiente no acuático: R54, R55, R56, R57, R58 Capa de ozono: R59			

Sistema global armonizado para la clasificación de los productos químicos que pueden causar cáncer

CATEGORÍA 1: Carcinógenos o supuestos carcinógenos para el hombre

La inclusión de una sustancia en la categoría 1 se basa en la existencia de datos epidemiológicos humanos y de estudios en animales. La categoría 1 se divide en las dos subcategorías siguientes:

Categoría 1A. Sustancias de las que se sabe que son cancerígenas para el hombre, en base a la existencia de datos en humanos.

Categoría 1B. Sustancias de las que se supone que son carcinógenas para el hombre, en base a la existencia de datos en estudios con animales.

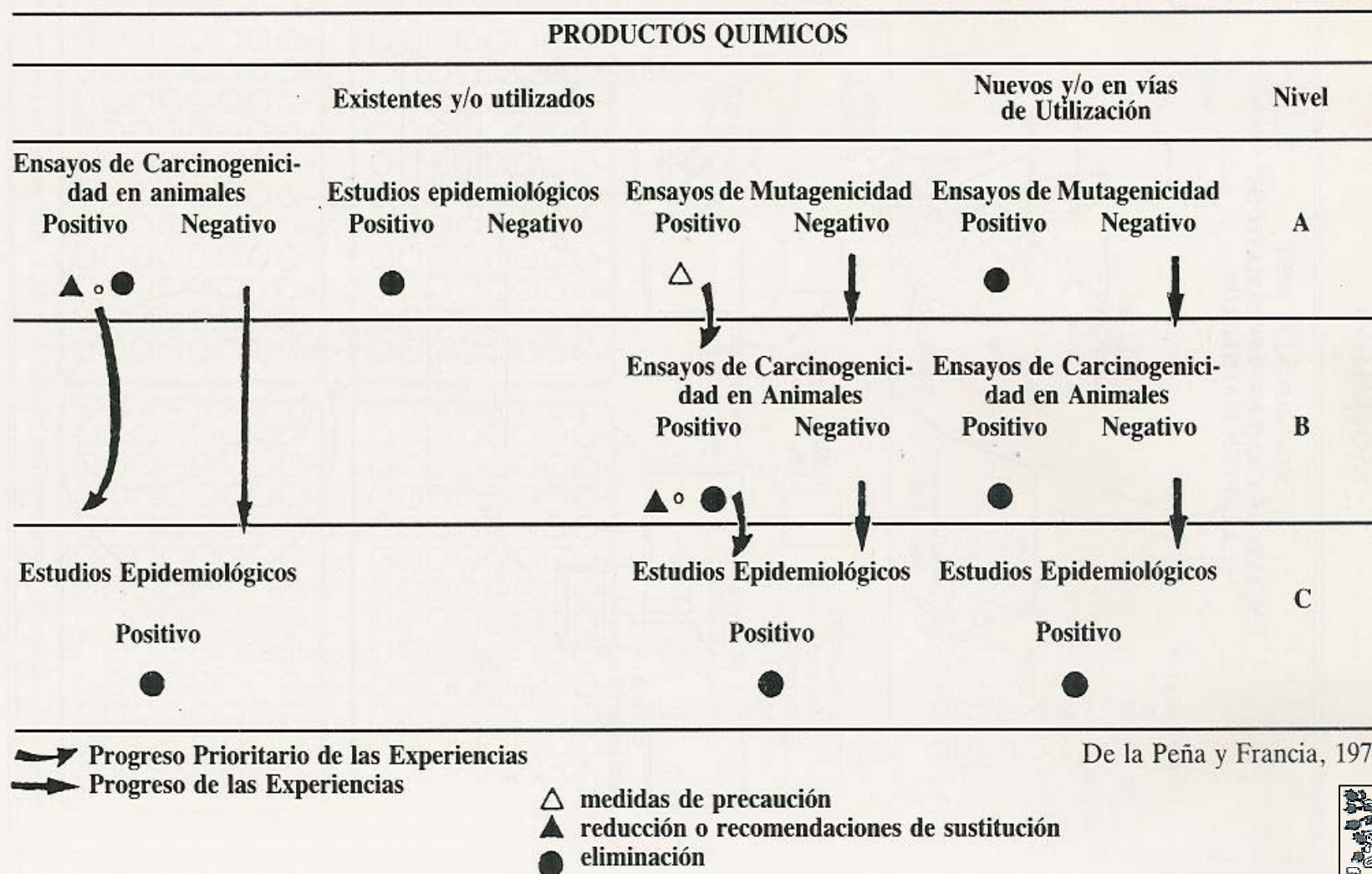
La clasificación puede basarse en datos procedentes de estudios en humanos, que permiten establecer una relación causal entre la exposición a una sustancia y la aparición de un cáncer (carcinógenos para el hombre). Alternativamente, la clasificación puede basarse en datos procedentes de estudios en animales, suficientemente convincentes como para considerar que la sustancia es carcinógena para los animales (supuestamente carcinógenos para el hombre). Además, los científicos podrán decidir, caso por caso, si está justificada la clasificación de una sustancia como supuestamente carcinógena para el hombre, en base a la existencia de datos limitados para el hombre y los animales.

CATEGORÍA 2: Sustancias sospechosas de ser carcinógenas para el hombre

La inclusión de una sustancia en la Categoría 2 se basa en los datos procedentes de estudios en humanos y animales, que no son considerados suficientemente convincentes como para clasificar la sustancia en la Categoría 1

(http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev00/Spanish/GHS-Part3-Spanish.pdf)


FIGURA 6. MEDIDAS A CONSIDERAR DE ACUERDO CON LAS EVIDENCIAS DEL RIESGO CARCINOGENICO DE LOS PRODUCTOS QUIMICOS PARA EL HOMBRE

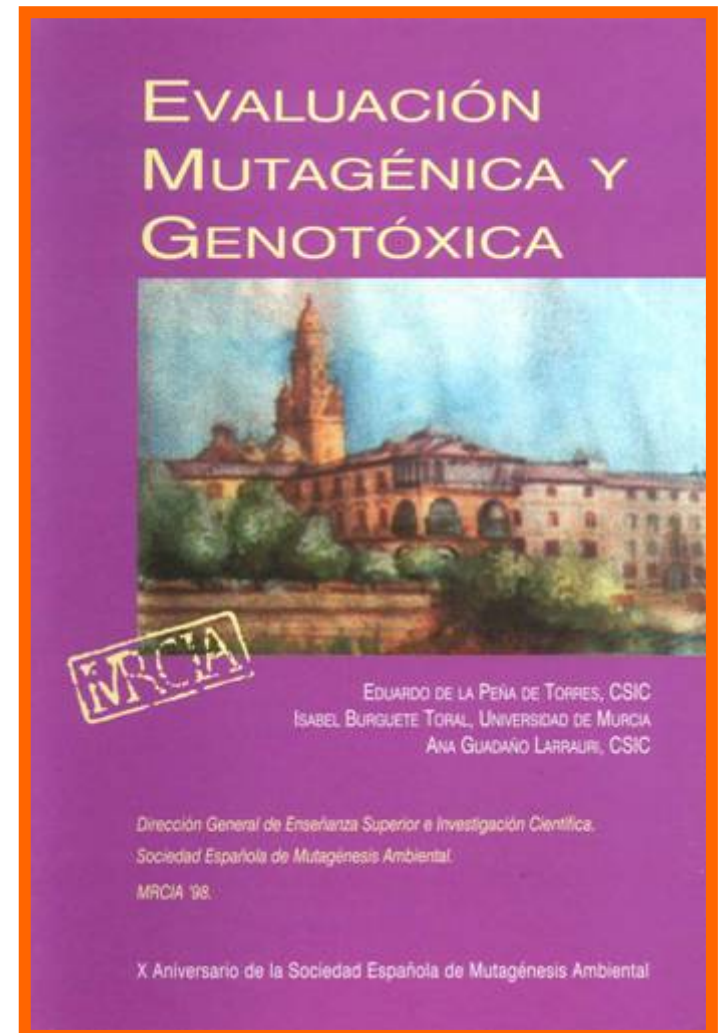
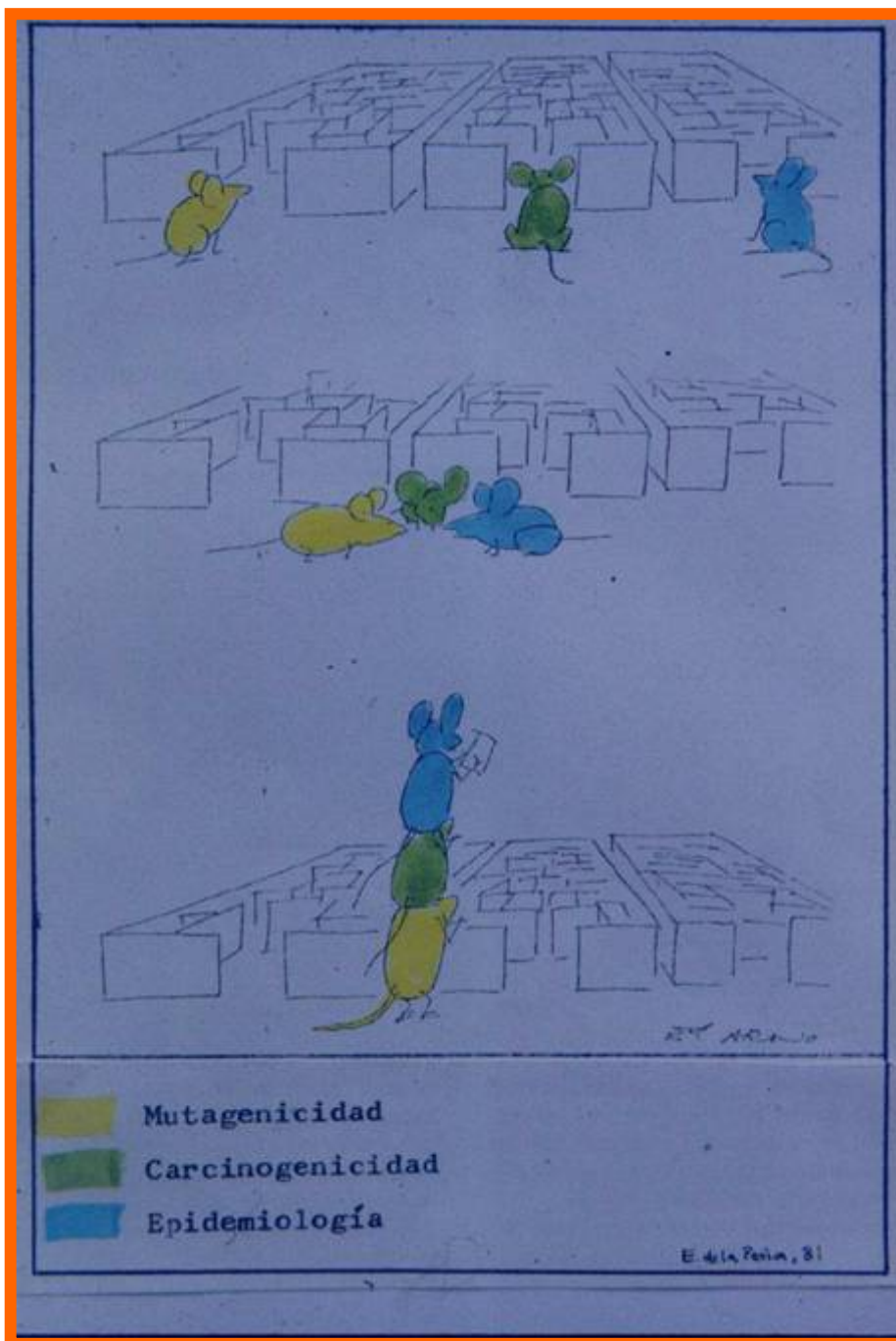


De la Peña y Francia, 1978



Tabla 4: Clasificación de las sustancias, respecto a su carcinogenicidad en el hombre, según diferentes instituciones.

	Carcinógenas	Probables Carcinógenas		Posibles Carcinógenas	No clasificadas	Probables no carcinógenas
IARC	<u>Grupo 1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre Limitada hombre/suficiente animales/mecanismo relevante para el hombre 	<u>Grupo 2A</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada hombre/suficiente animales Inadecuada hombre/suficiente animales/ mecanismo relevante para el hombre Limitada hombre 		<u>Grupo 2B</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada hombre/limitada animales Inadecuada hombre/suficiente animales Inadecuada hombre/limitada animales/datos de apoyo 	<u>Grupo 3</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/inadecuada animales Inadecuada hombre/limitada animales Inadecuada hombre/suficiente animales/ mecanismo no relevante para el hombre 	<u>Grupo 4</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de carcinogenicidad sugerida en hombre y animales Inadecuada hombre/ausencia de carcinogenicidad sugerida en animales/datos de apoyo
ACGIH	<u>Grupo A1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre 	<u>Grupo A2</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada hombre/suficiente animales 		<u>Grupo A3</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de carcinogenicidad sugerida en hombre/suficiente animales 	<u>Grupo A4</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/inadecuada animales 	<u>Grupo A5</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de carcinogenicidad sugerida en hombre
EPA	<u>Grupo A</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre 	<u>Grupo B1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada hombre 	<u>Grupo B2</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/suficiente animales 	<u>Grupo C</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/limitada animales 	<u>Grupo D</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada hombre/inadecuada animales 	<u>Grupo E</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de carcinogenicidad sugerida en hombre y animales Ausencia de carcinogenicidad sugerida en animales
MAK	<u>Grupo A1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre 	<u>Grupo A2</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente animales 		<u>Grupo B</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Existen datos de algunos estudios que necesitan urgentemente mayor investigación 		
EU	<u>Categoría 1</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente hombre 	<u>Categoría 2</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Suficiente animales Limitada animales/datos de apoyo 		<u>Categoría 3a</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada animales/datos de apoyo/ se ha investigado suficiente y no es probable que con más experimentos se pueda obtener la información necesaria para clasificarlas en otra categoría o no clasificarlas 	<u>Categoría 3b</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Inadecuada animales/datos de apoyo / no se ha investigado suficiente y se requieren más experimentos para clasificarlas en otra categoría o no clasificarlas (Clasificación Provisional)	<u>No clasificadas</u> Evidencia: <ul style="list-style-type: none"> Limitada animales/ mecanismo no relevante para el hombre  de la Peña y Barrueco (2001)



Preparándose para REACH desde el 1 de junio de 2007. CEMACAM. Torre Guil. Murcia 10-12 dic. 2007

Grupo de Mutagenesis Ambiental
Centro de Ciencias Medioambientales
Consejo Superior de Investigaciones Científicas



Evaluación genotóxica de productos químicos naturales y sintéticos, mediante ensayos de corta duración utilizando sistemas bacterianos (*Salmonella typhimurium*) y/o cultivos *in vitro* e *in vivo* de células de mamífero (linfocitos, CHO).

Ensayos *in vitro* e *in vivo* integrados en el desarrollo y validación de métodos complementarios alternativos a la experimentación animal.

Da. Antonia Martínez López

Ms. Óscar Herrero Felipe

Lda Araceli Pillco Tito

C/ Serrano 115 dpdo 28006 Madrid

Fax: 91-5640800 / Tlno. 91-7452500 ext. 219

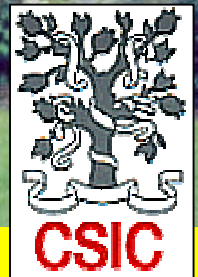
epena@ccma.csic.es

Dr. Eduardo de la Peña de Torres





**Como citaba Lehninger
en el Prefacio de su
Bioquímica**



***Para ser Feliz en el trabajo,
hay que ser capaz de realizarlo, percibir la sensación de éxito
al llevarlo a cabo y no trabajar en demasía***



www.sanidadambiental.com



www.aetox.com



www.remane.net



www.us.es/sema



www.farmatoxi.rediris.es/

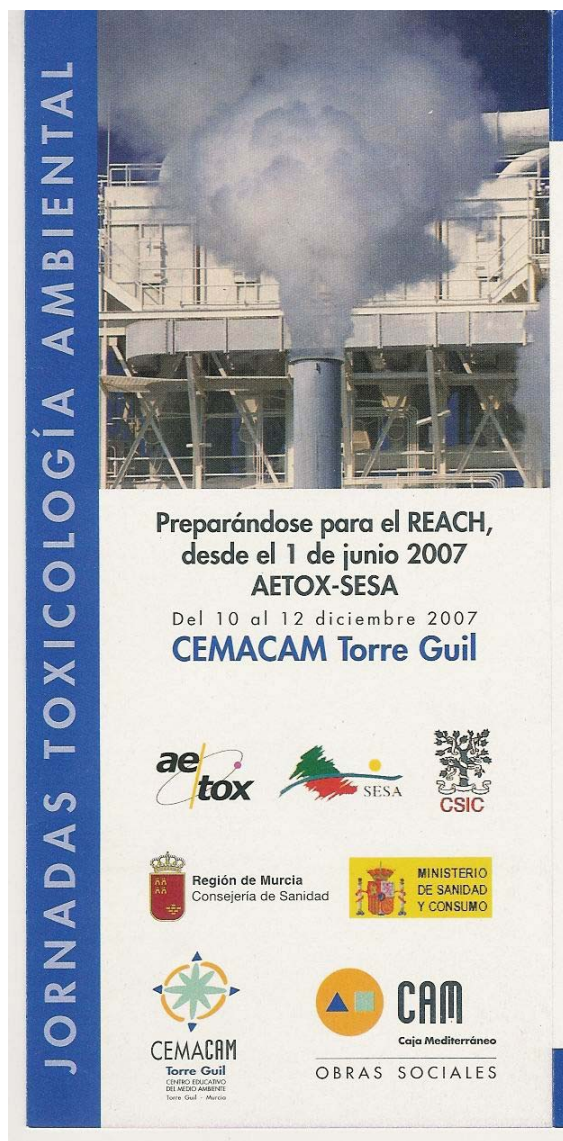


www.cetox.org

Dr. Eduardo de la Peña de Torres

epena@ccma.csic.es

Preparándose para REACH desde el 1 de junio de 2007. CEMACAM. Torre Guil. Murcia 10-12 dic. 2007



Valoración de la Toxicidad para la Reproducción

Nicolás Olea Serrano

CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Hospital Clínico. Universidad de Granada

VALORACION DE LA TOXICIDAD PARA LA REPRODUCCION

Nicolas Olea

Hospital Clinico. Universidad de Granada

CIBERESP

Granada



Preparándose para el REACH,
desde el 1 de junio 2007
AETOX-SESA

Del 10 al 12 diciembre 2007
CEMACAM Torre Guil



Región de Murcia
Consejería de Sanidad



CEMACAM
Torre Guil
CENTRO EDUCATIVO
DEL MEDIO AMBIENTE
Torre Guil y Murcia



CAM
Caja Mediterráneo
OBRAS SOCIALES

Contenido

- Introducción: REACH
- Toxicidad para la reproducción
- Disrupción endocrina (EDCs)
- Particularidades de EDCs
- Tests para disrupción endocrina
- Conclusión

La UE pone en marcha el sistema REACH.....

- Sistema único integrado de registro
- Evaluación y autorización de sustancias y preparados químicos
- Obliga a fabricantes e importadores a evaluar y gestionar los riesgos derivados de la utilización
- La carga de la prueba recae en la industria



El principio de precaución

Cuando una actividad se plantea como una amenaza para la salud humana o el medio ambiente, deben tomarse medidas precautorias, a pesar de que algunas relaciones de causa y efecto no se hayan establecido de manera científica en su totalidad

Wingspread Conference, WI, 1998

El principio de precaución

Adoptar acciones preventivas ante la incertidumbre

Es el proponente de una actividad, y no el público, el que debe asumir la prueba de la carga

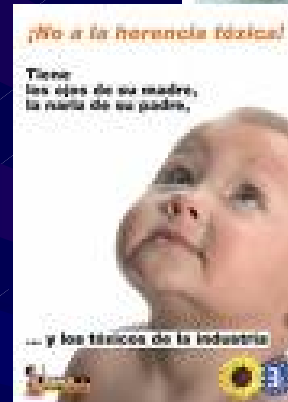
El proceso de aplicación del principio de precaución debería ser abierto, informativo y democrático

Debe considerar el análisis de un gran rango de alternativas, incluyendo la no actuación

La UE pone en marcha el sistema REACH.....

-Todas las sustancias fabricadas, importadas, comercializadas o utilizadas como tales o en forma de preparados

-Excluye:
Sustancias radiactivas
Supervisión aduanera
Sus. intermedias no aisladas
Transporte
Residuos
Medicamentos
Productos alimentarios
Piensos



La UE pone en marcha el sistema REACH.....

> 1 Tm/año

-Registro obligatorio

-1/06/2008 – 1/06/2012

-Exenciones

Polímeros

Normativa propia

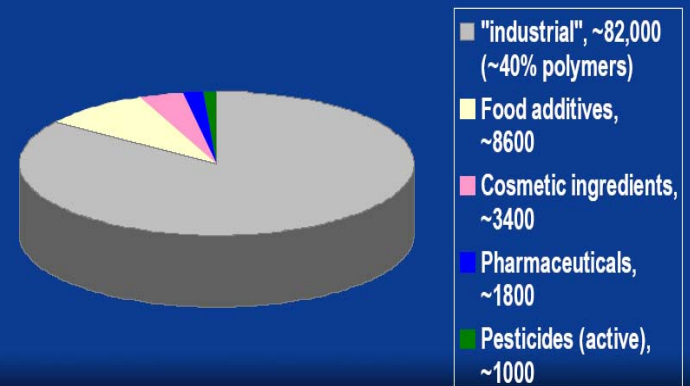
Riesgo mínimo

Naturales

Investigación y desarrollo



Number of Chemicals in Commerce - USA



Anexo VI: Guia para cumplir con los requerimientos de los Anexos VII-XI

Anexo VII to X:

La información requerida es dependiente de las toneladas (numero de sustancias):

≥ 1 Tm/año:	Anexo VII	in vitro (20,000)
≥ 10 Tm/año:	Anexo VIII	basal (5,000)
≥ 100 Tm/año:	Anexo IX	tests adicionales (2500)
≥ 1000 Tm/año:	Anexo X	tests adicionales (2700)

Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción y la disrupción endocrina

■ Reproducción y desarrollo comprende una sucesión de procesos fisiológicos encadenados:

- producción de gametos
- fertilización
- implantación
- organogénesis
- desarrollo fetal
- desarrollo postnatal
- maduración sexual

Repetto G et al. Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción y la disrupción endocrina. GTMA,

Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción

■ La Toxicología de la reproducción incluye

Fertilidad de los padres

- líbido
- comportamiento sexual
- espermatogénesis
- ovogénesis
- actividad hormonal
- fertilización
- implantación y desarrollo del huevo fecundado

Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción

■ La Toxicología de la reproducción incluye

Desarrollo de la descendencia:

- embriogénesis
- desarrollo fetal, peso corporal, retraso en el crecimiento
- lesiones en órganos
- muerte, aborto
- defectos estructurales, funcionales peri-postnatales
- trastornos de la lactancia
- problemas de desarrollo físico o mental

Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción

- Tipos de estudios
 - Estudios multigeneracionales
 - Estudios de desarrollo embrión-feto (teratogenia)



Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción

■ Estudios multigeneracionales

- Administración del compuesto químico a la generación parental antes de la fecundación y a las subsecuentes generaciones (F1, F2, etc..)
- Estimación del NOAEL
- Uso extendido de la rata
- Variaciones en seguimiento: F3 vs 2^a camada de F1

Para evaluar un nivel aceptable de una determinada sustancia se recurre a los datos experimentales con animales o (de preferencia) con humanos (estudios epidemiológicos)

- Nivel sin efecto adverso observable (NOAEL)
- Nivel de mínimo efecto adverso observado (LOAEL)

Se deriva un límite de exposición a un valor de exposición inferior, a fin de compensar la incertidumbre en los datos.

Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción

- Evaluación de los efectos sobre la reproducción en mamíferos. Protocolos OCDE:
 - TG 421 Método de cribado de toxicidad sobre la reproducción y desarrollo (1995)
 - TG 422 Estudio combinado: toxicidad por dosis repetida y cribado de toxicidad sobre la reproducción y desarrollo (1996)
 - TG 415/B34 Estudio de reproducción en una generación (1983)



Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test

8. The test substance is administered in graduated doses to several groups of males and females. Males should be dosed for a minimum of four weeks and up to and including the day before scheduled kill (this includes a minimum of two weeks prior to mating, during the mating period and, approximately, two weeks post-mating). In view of the limited pre-mating dosing period in males, fertility may not be a particularly sensitive indicator of testicular toxicity. Therefore, a detailed histological examination of the testes is essential. The combination of a pre-mating dosing period of two weeks and subsequent mating/fertility observations with an overall dosing period of at least four weeks, followed by detailed histopathology of the male gonads, is considered sufficient to enable detection of the majority of effects on male fertility and spermatogenesis.



TG 422

Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test

11. The test substance is administered in graduated doses to several groups of males and females. Males should be dosed for a minimum of four weeks, up to and including the day before scheduled kill (this includes a minimum of two weeks prior to mating, during the mating period and, approximately, two weeks post mating). In view of the limited pre-mating dosing period in males, fertility may not be a particularly sensitive indicator of testicular toxicity. Therefore, a detailed histological examination of the testes is essential. The combination of a pre-mating dosing period of two weeks and subsequent mating/fertility observations with an overall dosing period of at least four weeks, followed by detailed histopathology of the male gonads, is considered sufficient to enable detection of the majority of effects on male fertility and spermatogenesis.



TG 415

"One-Generation Reproduction Toxicity Study"

The test substance is administered in graduated doses to several groups of males and females. Males should be dosed during growth and for at least one complete spermatogenic cycle (approximately 56 days in the mouse and 70 days in the rat) in order to elicit any adverse effects on spermeogenesis by the test substance.

Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción

- Evaluación de los efectos sobre la reproducción en mamíferos. Protocolos OCDE:
 - TG 416/B35 Estudio de reproducción en dos generaciones (2001)
 - TG 425: Neurotoxicidad sobre el desarrollo (1999)

Evaluación de la toxicidad sobre la reproducción

- Evaluación de toxicidad sobre el desarrollo (OECD)
 - TG 414/B31 Estudio de desarrollo prenatal (2001)
- Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (ECVAM, 2001)
 - Ensayo in vitro con células precursoras embrionarias EST
 - Cultivo de embrión completo de rata (WEC)
 - Ensayo de cultivo de células disociadas de encéfalo de embrión de rata en micromasas



TG 414

Prenatal Developmental Toxicity Study

5. Normally, the test substance is administered to pregnant animals at least from implantation to one day prior to the day of scheduled kill, which should be as close as possible to the normal day of delivery without risking loss of data resulting from early delivery. The guideline is not intended to examine solely the period of organogenesis, (e.g. days 5-15 in the rodent, and days 6-18 in the rabbit) but also effects from preimplantation, when appropriate, through the entire period of gestation to the day before caesarean section. Shortly before caesarean section, the females are killed, the uterine contents are examined, and the foetuses are evaluated for soft tissue and skeletal changes.

- *TG 421 Método de cribado de toxicidad sobre la reproducción y desarrollo*

Rata. Sacrificio de las crías a los 4 días

- *TG 422 Estudio combinado: toxicidad por dosis repetida y cribado de toxicidad sobre la reproducción y desarrollo*

Rata. Incluye niveles hormonales, cuerpo lúteo

- *TG 415/B34 Estudio de reproducción en una generación*

Rata o ratón. Desarrollo físico y conductual, memoria y aprendizaje

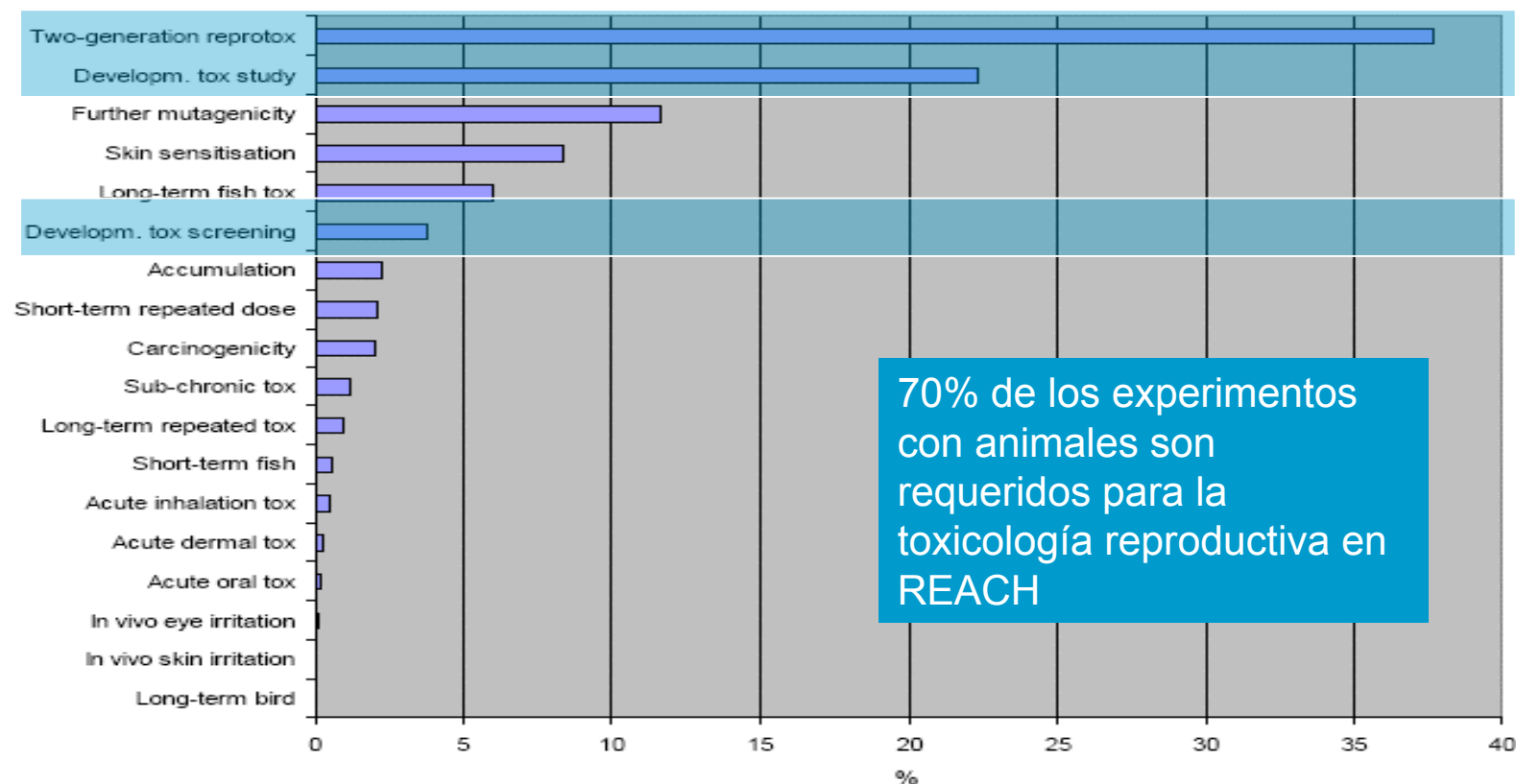
- *TG 416/B35 Estudio de reproducción en dos generaciones*

Rata o Ratón. Estudio profundo de crecimiento, desarrollo y función sexual en F1 y monitorización en F2. Tratamiento de machos durante un ciclo espermático completo y la hembra durante varios ciclos estrogénicos

- *TG 426 Neurotoxicidad sobre el desarrollo*

Tratamiento durante lactancia y gestación. Anomalías neurológicas o del comportamiento

Test animal need for different endpoints (% of total test animals needed)



Editorial

**Reproductive Toxicity Testing under the REACH System —
Time for a Paradigm Shift**

Disruptor endocrino (EDC)

Sustancia química exógena que tiene efectos adversos para la salud de un organismo intacto o su descendencia, como consecuencia de cambios en la función endocrina

Weybridge, 1996

Is endocrine disruption within REACH?

As scientists invited to meet under the auspices of Finnish EU Presidency we call for an effective regulatory framework for endocrine disruptors under REACH.

We express specific concern at the phrasing of the proposed regulation with respect to endocrine disruptors.

We believe it would be prudent to reduce exposures to certain substances with endocrine disrupting properties, in order to protect future generations.

Given endocrine disrupting substances can act in an additive manner, precautionary action needs to be taken, even though, in isolation, such a substance may be judged unlikely to cause serious effects at current exposure levels.

Therefore, we consider that where scientific evidence shows a substance to have endocrine disrupting properties, there should not be a need to show that serious effects are probable, before this substance is subject to the REACH authorisation procedure.

*We therefore strongly recommend the following alteration to the Council text for **Article 56(f)**.*

“Substances – such as those having endocrine disrupting properties, ...for which there is scientific evidence of probable serious effects to human health or the environment which give which are identified, taking into account scientific evidence, as giving rise to an equivalent level of concern to those of the other substances listed... and which are identified on a case by case basis...”

In addition, we believe that where there are suitable safer alternatives to chemicals with endocrine disrupting properties then substitution should be a requirement.

Particularidades de la disrupción endocrina

- El momento de la exposición es crítico para el efecto, con una especial situación en la exposición precoz debido a la permanencia del efecto

0013-7227/06/\$15.00/0
Printed in U.S.A.

Endocrinology 147(6) (Supplement):S1-S3
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/en.2005-1367

Endocrine Disruption for Endocrinologists (and Others)

Andrea C. Gore, Jerrold J. Heindel, and R. Thomas Zoeller

Particularidades de la disrupción endocrina

- Los EDC actúan a dosis relevantes desde el punto de vista ambiental, muestran curvas dosis-respuesta complejas e implican mecanismos celulares que ocurren a través de muy distintas vías de señalización

0013-7227/06/\$15.00/0
Printed in U.S.A.

Endocrinology 147(6) (Supplement):S1-S3
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/en.2005-1367

Endocrine Disruption for Endocrinologists (and Others)

Andrea C. Gore, Jerrold J. Heindel, and R. Thomas Zoeller



"Low-dose effects"

Biological changes that occur at environmentally relevant exposure levels or at doses that are lower than those typically used in EPA's standard toxicity testing paradigm.

National Toxicology Program's Report *of the*



Organized by the
National Institute of Environmental Health Sciences, NIH
National Toxicology Program



Sponsored by the
U.S. Environmental Protection Agency
and the

National Institute of Environmental Health Sciences, NIH
National Toxicology Program

Combining Xenoestrogens at Levels below Individual No-Observed-Effect Concentrations Dramatically Enhances Steroid Hormone Action

Nissanka Rajapakse, Elisabete Silva, and Andreas Kortenkamp

Centre for Toxicology, School of Pharmacy, London, United Kingdom

The low potency of many man-made estrogenic chemicals, so-called xenoestrogens, has been used to suggest that risks arising from exposure to individual chemicals are negligible. Another argument used to dismiss concerns of health effects is that endogenous steroidal estrogens are too potent for xenoestrogens to contribute significantly to estrogenic effects. Using a yeast reporter gene assay with the human estrogen receptor α , we tested these ideas experimentally by assessing the ability of a combination of 11 xenoestrogens to affect the actions of 17β -estradiol. Significantly, each xenoestrogen was present at a level well below its no-observed-effect concentration (NOEC). To derive accurate descriptions of low effects, we recorded concentration–response relationships for each xenoestrogen and for 17β -estradiol. We used these data to predict entire concentration–response curves of mixtures of xenoestrogens with 17β -estradiol, assuming additive combination effects. Over a large range of concentrations, the experimentally observed responses decisively confirmed the model predictions. The combined additive effect of the 11 xenoestrogens led to a dramatic enhancement of the hormone's action, even when each single agent was present below its NOEC. Our results show that not even sub-NOEC levels of xenoestrogens can be considered to be without effect on potent steroidal estrogens when they act in concert with a large number of similarly acting chemicals. It remains to be seen to what degree these effects can be neutralized by environmental chemicals with antiestrogenic activity. Nevertheless, potential human and wildlife responses induced by additive combination effects of xenoestrogens deserve serious consideration. **Key words:** 17β -estradiol, additivity, mixture effects, xenoestrogens, yeast estrogen screen (YES). *Environ Health Perspect* 110:917–921 (2002). [Online 12 August 2002] <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2002/110p917-921rajapakse/abstract.html>

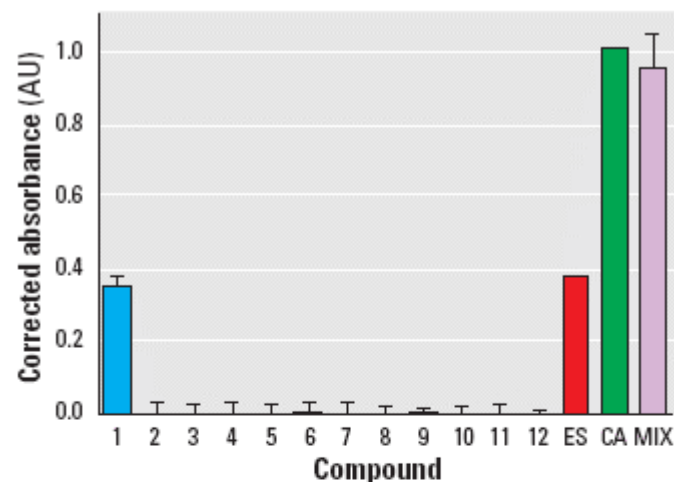


Figure 4. The effects produced by each mixture component at the concentrations present in 5 μ M of the 1:50,000 mixture. Also shown are the predicted mixture effects calculated by using ES and CA and the observed mixture effect (MIX). Test agents (individual concentration): 1) 17β -estradiol (100 μ M); 2) 2',3',4',5'-tetrachlorobiphenyl-4-ol (1.9 nM); 3) 2',5'-dichlorobiphenyl-4-ol (4.6 nM); 4) 4'-chlorobiphenyl-4-ol (26.9 nM); 5) genistein (37.1 nM); 6) 2,4-dihydroxybenzophenone (71.9 nM); 7) benzyl-4-hydroxyparabene (71.9 nM); 8) 2,3,4,5-tetrachlorobiphenyl (79.5 nM); 9) bisphenol A (276.4 nM); 10) resorcinol monobenzoate (974.7 nM); 11) 2,3,4-trichlorobiphenyl (795.9 nM); 12) phenyl salicylate (2.68 μ M). Error bars indicate the upper 95% confidence limit of responses. In view of the good agreement between CA prediction and experimental observation (MIX) the combined effect of all agents may be called (concentration) additive.

Particularidades de la disrupción endocrina

- Los efectos de los EDCs no solo se ven sobre los individuos expuestos si no que pueden ser transmitidos a las generaciones a través de la línea germinal mediante modificaciones epigenéticas

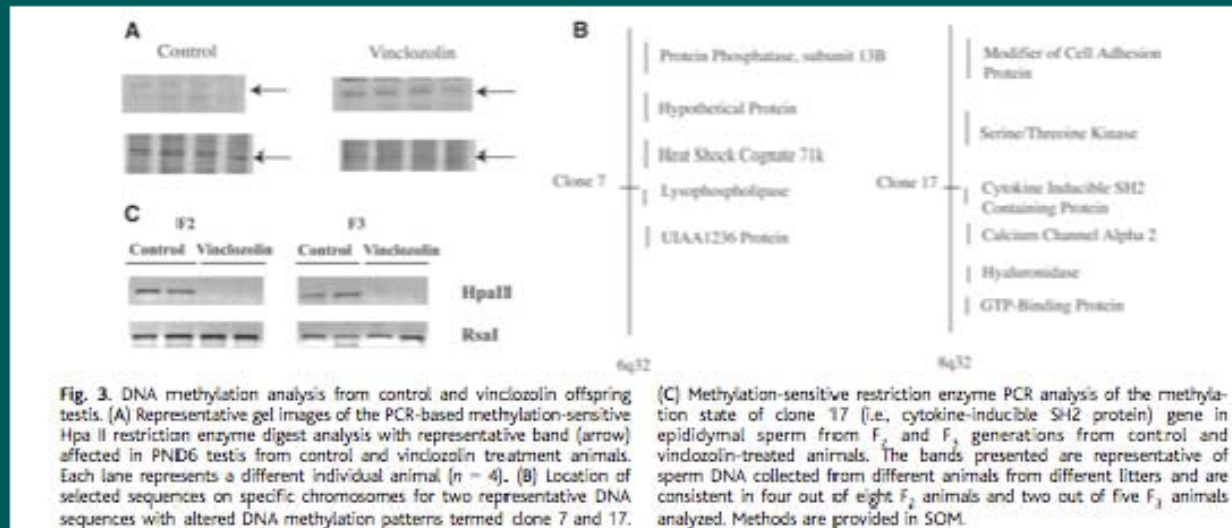
0013-7227/06/\$15.00/0
Printed in U.S.A.

Endocrinology 147(6) (Supplement):S1-S3
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/en.2005-1367

Endocrine Disruption for Endocrinologists (and Others)

Andrea C. Gore, Jerrold J. Heindel, and R. Thomas Zoeller

Altered Gene Expression and DNA Methylation Persists through Four Generations following Prenatal Exposure to EDC



Taken from
Anway et al,
Science
308:1466,
2005.

- Male rats treated prenatally with the endocrine disrupters, methoxychlor or vinclozolin are subfertile
- This fertility defect is transmitted through the male germ line for at least four generations
- DNA methylation changes apparently are associated with the defect

A second impediment to scientific testing and regulation under EDSP involves the inappropriate application of classic toxicology to EDCs in the regulatory arena. At least three assumptions of classic toxicology fail when applied to endocrine disruption.¹⁰ Monotonic dose–response means that greater exposure to a chemical leads to a greater health effect. Uniformity of effect means that a chemical cannot have opposite effects. And the threshold effect means that no appreciable health effect occurs at lower level exposure.

Policy Sciences (2004) 37: 277–303
DOI: 10.1007/s11077-005-1764-0

© Springer 2005

Tunnel vision: The regulation of endocrine disruptors

JASON M. VOGEL

*Environmental Studies Program, University of Colorado, UCB 397, Boulder, CO 80309, U.S.A.,
E-mail: vogelman157@yahoo.com*

Disruptor endocrino (EDC)

Pesticidas organoclorados

PCBs

Alquilfenoles

Bisfenoles

Tributilestaño

Ftalatos

Parbenes

Benzofenonas y canfenos

Bifenilos Bromados

Agricultura, residuo alimentos

Industria, transformadores

Detergentes industriales

Policarbonato, resinas epoxi

Antialgas, molusquicida

Plásticos, conservantes

Perfumería

Filtros UV

Retardadores del fuego

Table 3
Residues of organochlorine pesticides in serum samples ($N = 220$)

	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	Median (ng/mL)	Maximum (ng/mL)	Frequency (%)
Endosulfan I	2.10	2.81	1.47	19.39	80.40
Endosulfan II	1.31	0.88	1.00	6.85	34.40
Endosulfan-diol	15.39	14.87	9.56	76.86	92.00
Endosulfan-sulfate	2.17	5.92	0.50	53.32	45.10
Total endosulfans	25.76	21.79	18.66	145.55	100.00
<i>o,p'</i> -DDT	0.71	0.70	0.50	6.26	19.2
<i>p,p'</i> -DDT	3.64	4.91	1.85	40.96	57.6
<i>o,p'</i> -DDD	3.24	4.14	2.06	36.58	65.60
<i>p,p'</i> -DDE	5.18	4.07	4.15	25.88	96.00
Σ DDTs	12.77	8.55	10.77	52.34	99.10

p,p'-DDT/*p,p'*-DDE ratio = 0.7.

Table 4
Residues of organochlorine pesticides in serum samples ($N = 220$)

	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	Median (ng/mL)	Maximum (ng/mL)	Frequency (%)
Aldrin	3.75	4.32	2.62	33.76	79.0
Endrin	5.04	9.23	1.50	64.04	60.7
Dieldrin	1.85	2.74	0.50	29.42	40.7
Lindane	1.84	2.27	1.19	17.72	64.70
Methoxychlor	2.84	5.09	1.47	53.80	60.70
Hexachlorobenzene	3.88	4.50	2.31	30.29	79.9

**Environmental
Research**

ELSEVIER

Environmental Research ■ (■■■■) ■■■–■■■

www.elsevier.com/locate/envres

Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain

Javier Carreño^a, Ana Rivas^a, Alicia Granada^a, Maria Jose Lopez-Espinosa^b,
Miguel Mariscal^a, Nicolas Olea^b, Fatima Olea-Serrano^{a,*}

^aDepartment of Nutrition and Food Science, School of Pharmacy, University of Granada, Spain

^bLaboratory of Medical Investigations, Hospital Clínico, University of Granada, Spain

Received 16 January 2006; received in revised form 14 June 2006; accepted 20 June 2006

Table 2
Residues of DDTs in placenta extracts

Pesticide	Mean ^a	±SD	Median ^a	Maximum ^a	Frequency (%)
<i>p,p'</i> -DDT	1.02	1.47	0.50	8.66	59.00
<i>o,p'</i> DDT	0.60	0.78	0.50	3.55	58.94
<i>p,p'</i> -DDE	2.37	2.80	1.78	28.29	96.03
<i>o,p'</i> -DDD	1.42	2.47	0.50	19.01	56.70
ΣDDTs	5.23	5.28	3.69	31.50	99.33

^a ng/g of placenta.

Table 3
Residues of endosulphan in placenta extracts

Pesticide	Mean ^a	±SD	Median ^a	Maximum ^a	Frequency (%)
E-I	0.67	1.37	0.28	11.16	58.95
E-II	0.40	1.30	—	12.90	24.50
E-ether	0.12	0.19	0.10	1.39	52.32
E-diol	5.11	5.23	4.46	26.23	76.86
E-lactone	0.81	2.43	—	27.31	43.30
E-sulphate	0.68	1.44	—	8.29	47.70
ΣEndosulphans	8.79	8.42	7.06	49.78	98.30

E = endosulphan; — = <LOD.

^a ng/g of placenta.

Table 4
Residues of aldrin, endrin and dieldrin in placenta extracts

Pesticide	Mean ^a	±SD	Median ^a	Maximum ^a	Frequency (%)
Aldrin	0.24	0.60	—	4.79	26.49
Endrin	0.70	1.32	—	8.83	33.11
Dieldrin	0.25	0.59	—	3.68	22.51

— = <LOD.

^a ng/g of placenta.



Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

Placenta xx (2006) 1–8

PLACENTA

Organochlorine Pesticides in Placentas from Southern Spain and Some Related Factors[☆]

M.-J. Lopez-Espinosa^a, A. Granada^a, J. Carreno^a,
M. Salvatierra^b, F. Olea-Serrano^c, N. Olea^{a,*}

^a Laboratory of Medical Investigations, San Cecilio University Hospital of Granada, 18071-Granada, Spain

^b Department of Pediatrics, San Cecilio University Hospital of Granada, 18071-Granada, Spain

^c Department of Food Sciences and Nutrition, University of Granada, 18071-Granada, Spain

Accepted 27 September 2006

Bifenilos policlorados

2,3,4 PCB

2,3,4,5 PCB

2,2',4,5 PCB

2,2',3,3',6,6' PCB

Arocloro

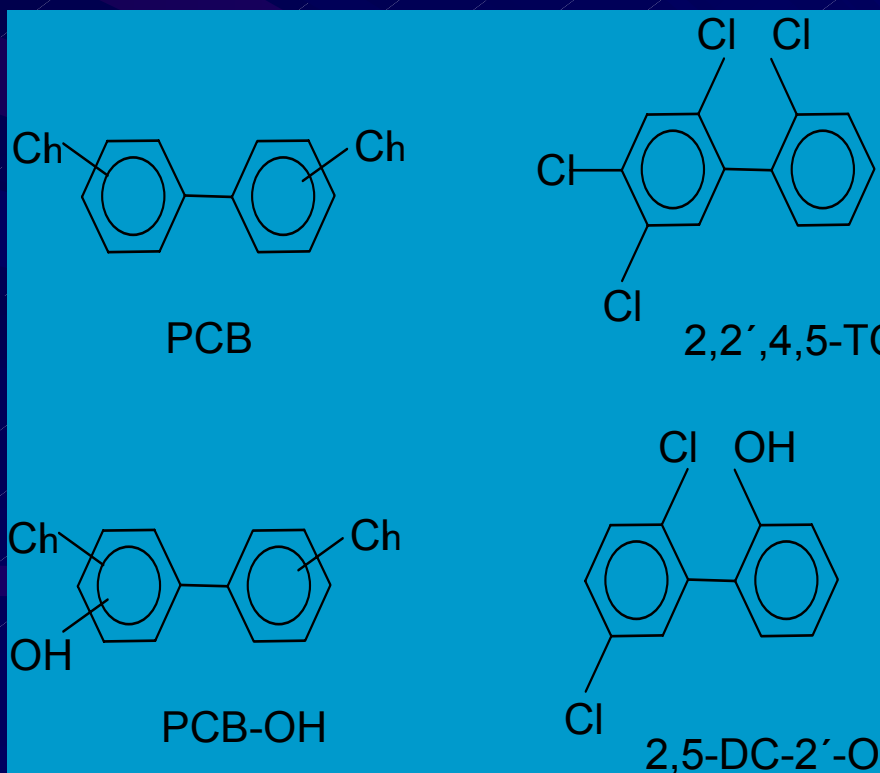
Productos industriales

Aceites de refrigeración

Pesticidas Arocloro

Contaminantes

orgánicos persistentes.



Bifenilos policlorados (PCBs)

Plan Nacional de Eliminación PCBs
25.000.000.000 Pts. BOE Marzo/01

250.000 Tm censadas
Transformadores urbanos
(2.400 kg, 700 kg aceites
refrigerantes: Piralenos)

Eliminación de piralenos
Generación de Dioxinas
Exportación de residuos

Contaminantes
orgánicos persistentes.



Por cuanto el día 23 de mayo de 2001, el Plenipotenciario de España, nombrado en buena y debida forma al efecto, firmó en Estocolmo el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, hecho en Estocolmo el 22 de mayo de 2001,

Vistos y examinados el Preámbulo, los treinta Artículos y los seis Anexos del Convenio,

Concedida por las Cortes Generales la Autorización prevista en el artículo 94.1 de la Constitución,

Vengo en aprobar y ratificar cuanto en el mismo se dispone, como en virtud de el presente lo apruebo y ratifico, prometiendo cumplirlo, observarlo y hacer que se cumpla y observe puntualmente en todas sus partes, a cuyo fin, para su mayor validación y firmeza, Mando expedir este Instrumento de Ratificación firmado por Mí, debidamente sellado y refrendado por el infrascrito Ministro de Asuntos Exteriores y de Cooperación, con la siguiente

Declaración:

Toda Enmienda a los Anexos A, B o C sólo entrará en vigor en España una vez que se haya depositado su Instrumento de Ratificación, Aceptación, Aprobación o Adhesión con respecto a dicha Enmienda.

Dado en Madrid, a 18 de mayo de 2004.

- Juan Carlos R. -

El Ministro de Asuntos Exteriores y de Cooperación,
Miguel Ángel Moratinos Cuyaubé.

Artículo 1. Objetivo.

Teniendo presente **el criterio de precaución**

.....consagrado en el principio 15 de la Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo,

.....el objetivo del presente Convenio es proteger la salud humana y el medio ambiente

frente a los **contaminantes orgánicos persistentes**.

Tabla periodica de los elementos químicos

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba		Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra																
		La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
		Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	

Table 2

Concentrations (ng/g lipid) of PBB congeners in southeastern Spanish adipose tissue samples

	PBB-52	PBB-56	PBB-80	PBB-101	PBB-103	PBB-153	PBB-154	PBB-155	Σ PBB
1	0.005	–	0.004	0.007	0.001	0.188	0.019	0.017	0.241
2	0.004	–	0.006	0.007		0.502	0.052	0.038	0.608
3	0.003	–	0.002	0.007	0.002	0.297	0.026	0.021	0.358
4	0.004	–	0.007	0.009	0.002	0.342	0.053	0.038	0.453
5	0.007	–	0.007	0.014	0.002	0.234	0.045	0.043	0.352
6	0.002	–	0.003	0.005	0.001	0.202	0.021	0.019	0.253
7	0.003	–	0.002	0.004	0.001	0.240	0.018	0.015	0.283
8	0.005	–	0.005	0.010	0.002	0.320	0.039	0.032	0.413
9	0.005	–	0.004	0.009	0.002	0.247	0.038	0.034	0.339
10	0.005	0.002	–	–	–	0.332	0.037	0.054	0.429
11	0.007	–	0.004	0.009	0.002	0.172	0.030	0.030	0.253
12	–	–	0.003	0.004	–	0.189	0.017	0.018	0.230
13	0.008	–	0.005	0.012	0.002	0.287	0.039	0.030	0.382
14	0.001	–	0.001	0.002	–	0.192	0.016	0.015	0.227
15	0.003	–	0.002	0.002	–	0.192	0.019	0.016	0.233
16	0.003	–	0.008	0.007	–	0.727	0.071	0.049	0.866
17	–	–	–	0.004	–	0.239	0.020	0.016	0.278
18	–	–	0.001	0.005	–	0.093	0.013	0.012	0.124
19	0.029	–	0.004	0.013	0.002	0.303	0.040	0.030	0.422
20	–	–	0.007	0.004	–	0.365	0.032	0.020	0.428
Mean	0.006	0.002	0.004	0.002	0.002	0.283	0.032	0.027	0.358
SD	0.006	0.002	0.002	0.004	0.001	0.137	0.015	0.013	0.162
Median	0.004	0.002	0.004	0.007	0.002	0.244	0.031	0.025	0.345
%	80	5	90	95	55	100	100	100	100

– Below the limit of quantitation.

^a ng/g of lipid.

ELSEVIER

Chemosphere xxx (2006) xxx–xxx

www.elsevier.com/locate/chemosphere

PBDEs and PBBs in the adipose tissue of women from Spain

M.F. Fernandez ^a, P. Araque ^a, H. Kiviranta ^b, J.M. Molina-Molina ^a,
P. Rantakokko ^b, O. Laine ^b, T. Vartiainen ^{b,c}, N. Olea ^{a,*}

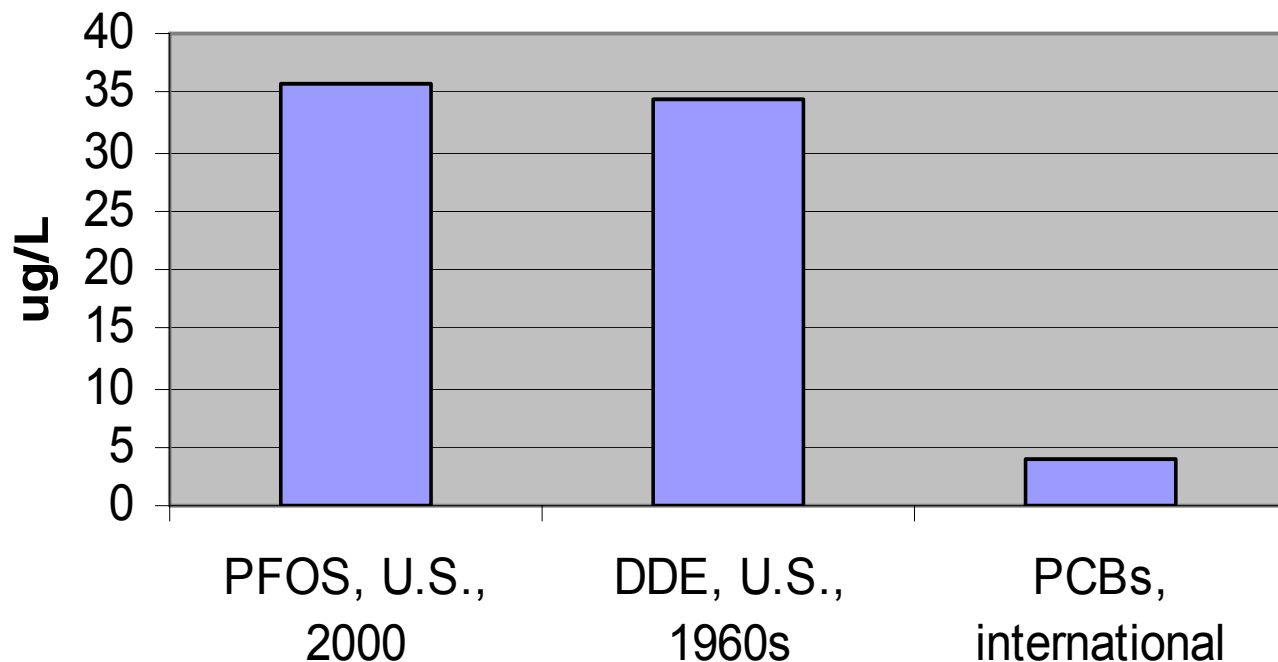
^a Laboratory of Medical Investigations, Clínico University Hospital, University of Granada, 18071 Granada, Spain

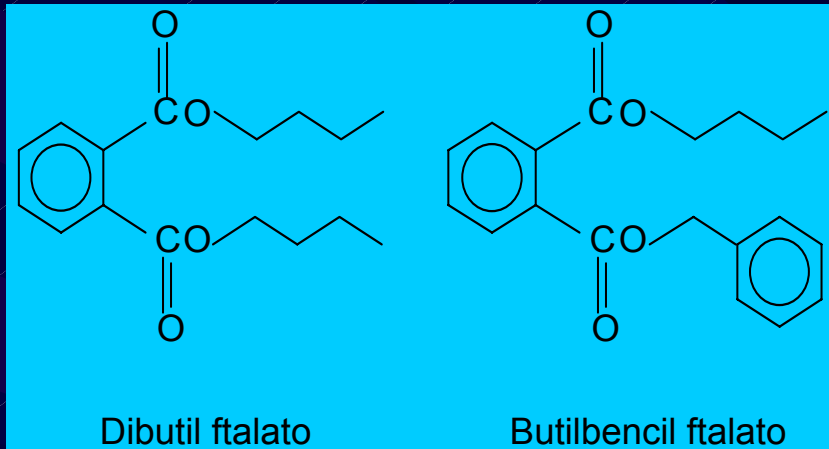
^b Department of Environmental Health, National Public Health Institute, P.O. Box 95, FI-70701 Kuopio, Finland

^c Department of Environmental Sciences, University of Kuopio, P.O. Box 1627, FI-70211 Kuopio, Finland

Exposición a alquilos perfluorados (PFOS) EEUU

Niveles en suero de COPs EE.UU./Internacional





Ftalatos

Butilbencilftalato (BBP)
Dibutilftalato (DBP)
Dietilhexilftalto (DEHP)

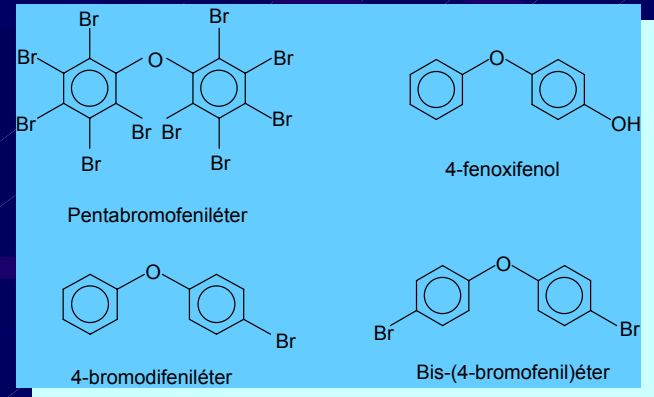
Plastificantes desde 1930
Tintas para plástico
Tratamiento de suelos
Antioxidantes alimentación (Lácteos)
Envases alimentarios
Tetinas y mordedores infantiles

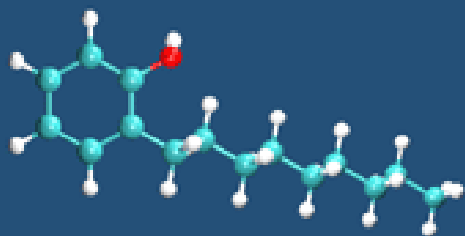


Bifenilos y bisfenoles bromados

Esteres de bifenilos polibromados (EPBB)
Bisfenol mono, di, tri and tetra bromado (BPAB)

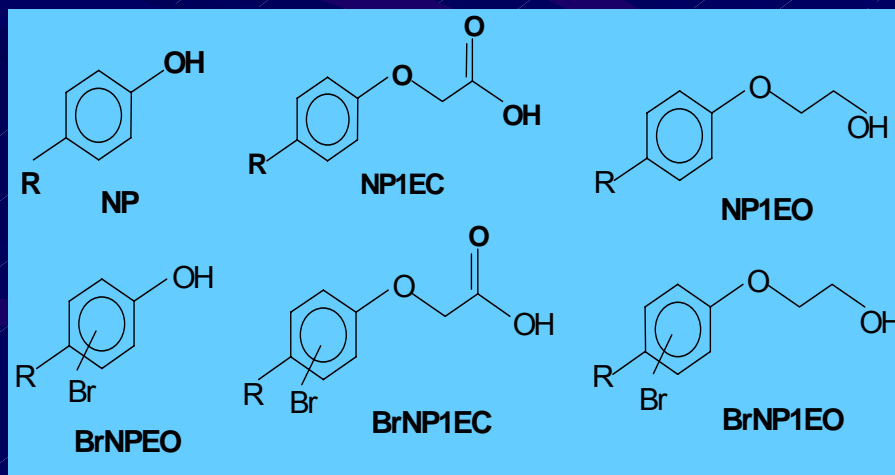
Retardadores de la llama
Aditivos en fibras y textil
Aditivos en electrónica





Alquilfenoles

Nonil y octilfenol
Alquilfenol etoxilatos:
Mono, di, tri... etoxilados



Efectos hormonales de los disruptores endocrinos (Estudios poblacionales y experimentales en animales)

Disfunción tiroidea

Retraso en el crecimiento

Disminución de la fertilidad

Pérdida eficacia apareamiento

Anomalías en el comportamiento

Alteraciones metabólicas

Desmasculinización

Feminización

Aumento incidencia de ciertos tipos de tumores

DESARROLLO DEL PROYECTO

Tarea 1: Priorización de contaminantes, biomarcadores, y bioensayos a realizar. **Definición de estrategias de muestreo**



Carpas -*Cyprinus carpio*- y
barbos -*Barbus haasi*-



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Toxicology and Applied Pharmacology 196 (2004) 247–257

Toxicology
and Applied
Pharmacology

www.elsevier.com/locate/ytaap

First evidence of endocrine disruption in feral carp from the Ebro River

Ramón Lavado, Rémi Thibaut, Demetrio Raldúa, Rebeca Martín, and Cinta Porte*

Environmental Chemistry Department, IQAB-CSIC, 08034 Barcelona, Spain

Received 15 July 2003; accepted 22 December 2003

significantly inhibit (20%) both activities at relatively low doses. Overall, this work provides the first evidence of the existence of significant alterations of the endocrine system of carps from the medium-low course of the Ebro River and demonstrates the ability of several chemicals to modulate the inactivation of endogenous steroids.

The use of *Nucella lapillus* (L.) transplanted in cages to monitor tributyltin (TBT) pollution

M. Quintela*, R. Barreiro, J.M. Ruiz

Departamento BA, BV e Ecoloxía, Universidade da Coruña, Campus da Zapateira s/n, E-15071 A Coruña, Spain

Accepted 10 December 1999

Abstract

Specimens of the gastropod *Nucella lapillus* were transplanted from their natural habitat to sites affected by tributyltin (TBT) pollution to diverse degrees; individuals were held in cages that also included mussel *Mytilus*. Subsamples were taken from the cages and the natural site at different time intervals (1, 2 and 5 months) to monitor growth, imposex (a set of sexual anomalies caused by TBT) and butyltin concentrations accumulated in tissues. Individuals in cages experienced negligible mortality and considerable growth. In addition, while the Penis Size Index (RPSI, an index of imposex) remained consistent in the natural site through the experiment, it increased markedly at the implant sites; the same applies to the butyltin residues. These results are discussed to conclude that cage transplanting of *N. lapillus* is a suitable technique that can quickly (i.e. 1 month) detect differences in the level of TBT contamination among sites; however, extrapolation of experimental results to the field seems to require a longer exposure time (at least 5 months). Finally, the use of such an approach is deemed to interpret the relationship between *N. lapillus* population dynamics and TBT pollution. © 2000 Elsevier B.V. All rights reserved.

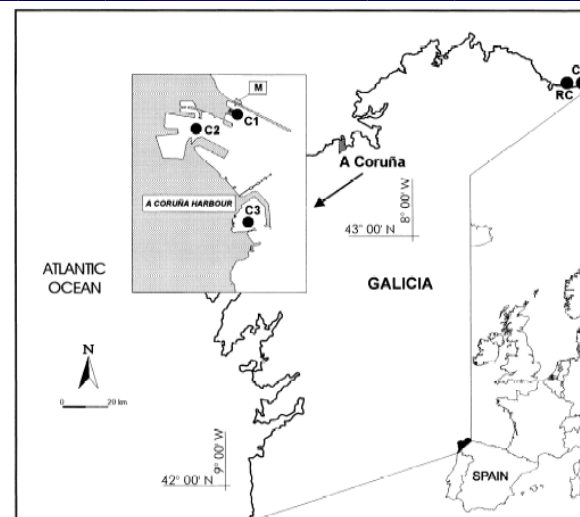


Fig. 1. Transplants of *Nucella lapillus*. Location of source (RC) and cage implant sites (CC and C1–C3). See text for further details.

Increasing imposex in populations of *Bolinus brandaris* (Gastropoda: Muricidae) in the north-western Mediterranean

M. Ramón^{a,c,*}, M.J. Amor^{b,c}

^aInstitut de Ciències del Mar (CSIC). Passeig Marítim de la Barceloneta, 37-49, 08003 Barcelona, Spain

^bDepartament de Biologia Cel·lular Animal i Vegetal. Facultat de Biologia. Diagonal 645.

08028 Barcelona, Spain

^cCentre de Referència de Recerca i Desenvolupament en Aquicultura, Generalitat de Catalunya, Spain

Received 15 November 2000; received in revised form 29 January 2001; accepted 26 February 2001

Abstract

The muricid gastropod *Bolinus brandaris* exhibited imposex, a phenomenon linked to the use of organotin biocides. Several stages of imposex development (1–5) could be distinguished and were documented with SEM-photographs for the first time in this species. Additional alterations of the genital tract in females (blocked vulva preventing copulation and deposition of egg capsules) and males (excrecences on the penis and vas deferens) were shown. Imposex intensity on the Catalan coast was very high. The frequency of imposex off Barcelona and Vilanova i la Geltrú was 100%, with all females showing stage 4. Imposex frequency off Sant Carles de la Ràpita was 99.7% and the VDS index scored 3.9. Despite regulations of TBT-containing antifouling paints in Spain since 1990, the present study revealed that frequency and intensity of imposex have increased on the Catalan coast, at least since 1997. However, at present, imposex does not apparently affect the population dynamics of *B. brandaris* in the studied area, since no serious consequences on female reproduction (only one case of female sterilization) were detected. Gonadal activity and oogenesis were not suppressed or supplanted by spermatogenesis. Sex ratios were not male-biased. Possible sources of organotin biocides are examined. © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: Imposex; TBT; *Bolinus brandaris*; Indicator species; Mediterranean

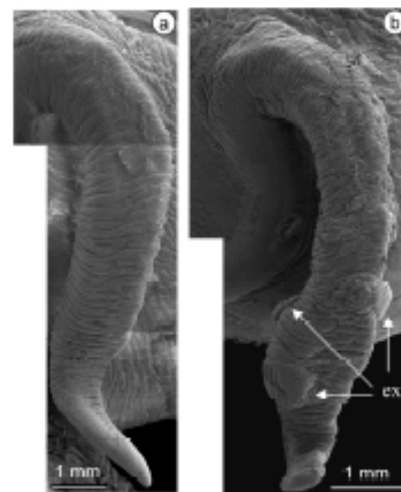


Fig. 3. SEM photographs of a *Bolinus brandaris* male. (a) normal penis; (b) penis with excrecences and a rounded end. ex: excrecences.



Fig. 1. Map of the western Mediterranean showing the sampling locations.



Available online at www.sciencedirect.com



Marine Environmental Research 58 (2004) 833–837

www.elsevier.com/locate/marenvrev

MARINE
ENVIRONMENTAL
RESEARCH

Toxicokinetics of heavy metals from a mining spill using *Carcinus maenas*

M.L. Martín-Díaz ^{a,*}, S. Bamber ^b, C. Casado-Martínez ^a,
D. Sales ^c, T.A. DelValls ^a

^a Departamento de Química Física, Facultad de CC. del Mar y Ambientales,
Campus Río San Pedro s/n, 11510 Puerto Real, Cádiz, Spain

^b University of Plymouth, Drake Circus, Plymouth, Devon PL4 8AA, UK

^c Dpto. Ingeniería Química, Tecnología de los alimentos y Tecnología del Medio Ambiente,
Facultad de CC. del Mar y Ambientales, Campus Río San Pedro s/n, 11510 Puerto Real, Spain

Abstract

The knowledge of the reproduction and growth parameters related to the shore crab *Carcinus maenas* promotes the use of this crab as a bioindicator of endocrine disruption in crustaceans. In addition, the use of ELISA, sensitive to the shore crab vitellogenin, allowed the determination of the extent of disruption of the reproductive system and its likely impact on reproductive output. Intermittent exposure of crabs to water with concentrations of Cd: 3 µg l⁻¹, Cu: 15 µg l⁻¹ and Zn: 15 µg l⁻¹ in an estuary after the Aznalcollar mining spill, during 30 days, and analyzed through ELISA. Vitellogenin concentration along the time was followed. The results showed a good correlation among experimental and theoretical values. The results resulted in an increase in vitellogenin concentration. © 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Heavy metals; Biomarker; Kinetic model; *Carcinus maenas*



Available online at www.sciencedirect.com



Developmental Biology 268 (2004) 39–52

DEVELOPMENTAL
BIOLOGY

www.elsevier.com/locate/ydbio

Testis-like development of gonads in female moles. New insights on mammalian gonad organogenesis

Francisco J. Barrionuevo, Federico Zurita, Miguel Burgos, and Rafael Jiménez*

Departamento de Genética e Instituto de Biotecnología, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada, Spain

Table 1
Concentrations in mg l^{-1} of different EDCs analysed by LC-MS

Sites	River	OP	NP	BPA	NPEO1	NPEO2	DEP	DEHP	DBP	HOBT
<i>Surface water samples</i>										
1	Llobregat	<0.09	0.22	0.09	<0.22	<0.06	1.45	<0.20	0.6	<0.02
2	Llobregat	<0.09	<0.15	0.09	<0.22	0.61	1.5	<0.20	0.34	<0.02
3	Cardener	<0.09	0.39	<0.09	3.22	2.53	6.85	<0.20	0.3	<0.02
4	Llobregat	<0.09	0.26	<0.09	1.19	1.2	0.54	<0.20	0.47	<0.02
5a	Llobregat	0.09	0.5	0.27	<0.22	0.39	1.26	0.82	1	<0.02
5b	Llobregat	<0.09	0.45	<0.09	<0.22	<0.06	2.05	3.09	1.3	<0.02
6	Ancia	<0.09	1.23	<0.09	<0.22	<0.06	0.85	0.65	<0.19	<0.02
7	Ancia	<0.09	0.53	0.12	<0.22	1.27	0.58	0.45	<0.19	<0.02
8	Llobregat	0.26	2.57	0.11	3.54	1.17	0.46	0.31	<0.19	<0.02
9	Riera de Rubí	21.9	37.3	0.85	6.87	3.17	0.4	0.77	<0.19	<0.02
10	Llobregat	2.57	13.9	2.97	<0.22	<0.06	0.22	<0.20	<0.19	<0.02
<i>SPT samples^a SPT</i>										
STP A Inf	Manresa	0.17	17.1	0.94	19.3	5.56	1.62	3.17	0.07	<0.02
STP A Eff	Manresa	<0.09	2.99	0.34	9.53	8.97	0.93	1.34	<0.19	<0.02
STP B Inf	Terrasa	0.08	29.8	<0.09	<0.22	<0.06	12.97			
STP B Eff	Terrasa	<0.09	0.8	<0.09	10.6	9.69	10.21			
STP C Inf	Igualada	0.24	44.8	6.98	2.37	5.61	3.19			
STP C Eff	Igualada	<0.09	1.24	<0.09	<0.22	<0.06	2.25			
STP D Inf	Martorell	0.18	11.9	<0.09	3.8	0.82	1.06			
STP D Eff	Martorell	0.09	0.89	<0.09	<0.22	3.87	0.56			
LOD (mg l^{-1})		0.09	0.15	0.09	0.22	0.06	0.2			
Estrogenicity (E2 equivalency) ^b		2.13×10^{-4}	5.05×10^{-4}	2.43×10^{-5}	1.34×10^{-5}	hdl	5.75×10^{-6}			

^a Inf: Influent waters; Eff: effluents.

^b From Céspedes et al. (2004). hdl: Below detection levels.

Distribution of endocrine disruptors in the Llobregat River basin (Catalonia, NE Spain)

Raquel Céspedes^a, Sílvia Lacorte^a, Demetrio Raldúa^c, Antonio Ginebreda^b,
Damià Barceló^a, Benjamin Piña^{c,*}

^a Department of Environmental Chemistry, IQAIB-CSIC, Jordi Girona 18-26, 08034 Barcelona, Catalonia, Spain

^b Catalan Water Agency (Agència Catalana de l'Aigua), Provença 204, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain

^c Department of Molecular Biology, IBMB-CSIC, Jordi Girona 18-26, 08034 Barcelona, Catalonia, Spain

Received 23 August 2004; received in revised form 23 February 2005; accepted 23 March 2005

Available online 12 May 2005

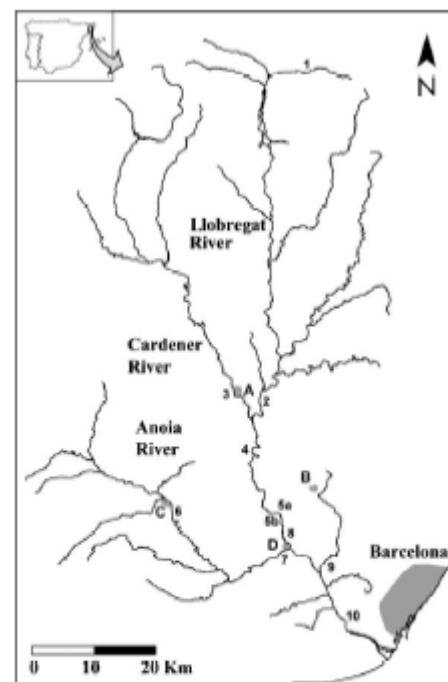


Fig. 1. Map of sampling sites in the Llobregat basin. Numbers 1 to 10 indicate sampling points for river water, letters A to D correspond to STP locations. Grey areas indicate approximate locations of cities near these STPs: A—Manresa; B—Terrasa; C—Igualada; D—Martorell. The position of the city of Barcelona is given to facilitate localization of the area in the map.

Plasma vitellogenin levels and gonadal morphology of wild carp (*Cyprinus carpio* L.) in a receiving rivers downstream of Sewage Treatment Plants

Matilde Carballo^{a,*}, Sonia Aguayo^b, Ana de la Torre^a, M. Jesús Muñoz^a

^aAnimal Health Research Center, CISA-INIA, Valdeolmos, 28130 Madrid, Spain

^bDpto. Animal Health, Veterinary Faculty, UCM, Madrid, Spain

Received 19 August 2003; received in revised form 9 January 2004; accepted 20 August 2004

Abstract

A field study was carried out in order to assess, in a wild cyprinid fish, the biological effects related to the exposure to estrogenic compounds. The gonadosomic index (GSI), plasma vitellogenin (VTG) level and histological observations of gonads were performed to evaluate the reproductive health in common carp (*Cyprinus carpio*) from three rivers receiving sewage treatment plant (STP) effluents (Guadarrama, Henares and Jarama rivers, Spain) and from a reference site (Lozoya river). No significant differences in male GSI between sites were described. Only in the 18% of fish from Guadarrama river were elevated plasma VTG levels detected. The presence of oocytes in the testis was not found in any of males examined. The results suggest that estrogenic compounds by STPs effluents are not enough capable to adversely affect the gonadal function. Additional studies will be required to assess the risk of estrogenic compounds on fish from

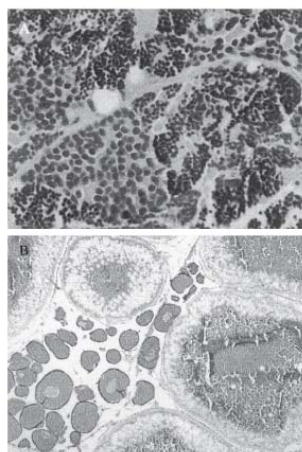


Fig. 4. Histological sections (thickness, 4 µm) of the gonads of carp (*C. carpio*) from Guadarrama river, stained with hematoxylin and eosin. (A) Testis in active spermatogenesis stage (Magnification $\times 50$). (B) Ovary with vitellogenic and previtellogenic oocytes ($\times 20$).

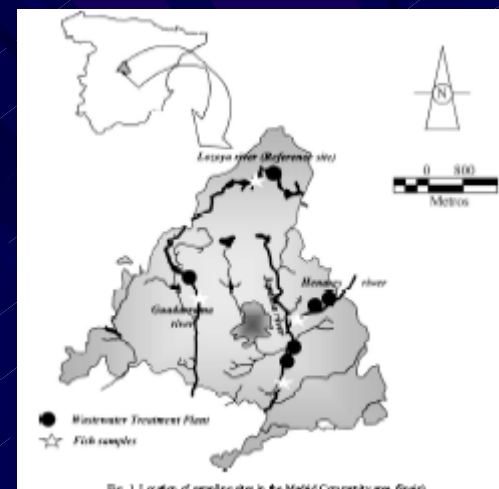


Fig. 3. Location of sampling sites in the Madrid Community area (Spain).

Table 1

Main characteristics of sewage treatment plants (STPs) that discharged in the studied rivers, dilution factor (DF) and estrogenic chemicals (E2, estradiol; EE2, 17 β -ethynylestradiol; BPA, Bisphenol A; OP, Octylphenol) in STP effluents (ng/l) from Aguayo et al. (2004)

Discharged river	STP	DF	IEC	Origin of wastewater	Estrogenic compound (ng/l)			
					E2	EE2	BPA	OP
Guadarrama	Chaparral	5	60,000	Domestic	nd	Nd	900	5760
	Alcala W	21	150,000	Domestic/industrial	nd	80	2330	3150
Henares	Alcala E	9.2	190,000	Domestic/industrial	nd	240	2690	2720
	Velilla	244	123,000	Domestic/industrial	nd	Nd	1200	4430
Jarama	Poveda	130	100,000	Domestic/industrial	640	Nd	5650	10,480

IEC: Inhabitants equivalent capacity.

Task Force on Endocrine Disruptor Testing and Assessment (EDTA)

Tasks:

- Enhancements and modifications of existing Test Guidelines;
- Development of new Test Guidelines;
- Management of validation work, as appropriate;
- Development of harmonised strategy for the screening and testing of endocrine disruptors;
- Sharing testing and assessments

ENV/JM(2001)20/REV1
Unclassified

Unclassified

ENV/JM(2001)20/REV1

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

29-Oct-2001

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

Cancels & replaces the same document of 29 October 2001

INITIATIVES TO SHARE THE BURDEN OF THE TESTING AND ASSESSMENT OF ENDOCRINE
DISRUPTING CHEMICALS

Sharing the Burden of Testing and Assessment

, beginning at 9h30 on

- Grouping of chemicals;
- Tools for Screening and Testing;
- Co-ordination of Testing;
- Sharing Test Results;
- Sharing Hazard/Risk Assessment Reports.

, the USA and the EC on
recommendations for a practical

The OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors as agreed by the EDTA6 (2002)

Level 1 Sorting & prioritization based upon existing information	<ul style="list-style-type: none">- physical & chemical properties, e.g., MW, reactivity, volatility, biodegradability,-human & environmental exposure, e.g., production volume, release, use patterns- hazard, e.g., available toxicological data	
Level 2 <i>In vitro</i> assays providing mechanistic data	<ul style="list-style-type: none">- ER, AR, TR receptor binding affinity- Transcriptional activation- Aromatase and steroidogenesis <i>in vitro</i> assays- Aryl hydrocarbon receptor recognition/binding- QSARs	<ul style="list-style-type: none">- High Through Put Prescreens (HTPS)-Thyroid function- Fish hepatocyte VTG assay- Others (as appropriate)
Level 3 <i>In vivo</i> assays providing data about single endocrine mechanisms and effects	<ul style="list-style-type: none">- Uterotrophic assay (estrogenic related)- Hershberger assay (androgenic related)- Non -receptor mediated hormone function- Others (e.g. thyroid)	<ul style="list-style-type: none">- Fish VTG (vitellogenin) assay (estrogenic related)
Level 4 <i>In vivo</i> assays providing data about multiple endocrine mechanisms and effects	<ul style="list-style-type: none">- enhanced OECD 407 (endpoints based on endocrine mechanisms)- male and female pubertal assays- adult intact male assay	<ul style="list-style-type: none">- Fish gonadal histopathology assay- Frog metamorphosis assay
Level 5 <i>In vivo</i> assays providing adverse effects data from endocrine & other mechanisms	<ul style="list-style-type: none">- 1-generation assay (TG415 enhanced)¹- 2-generation assay (TG416 enhanced)¹- reproductive screening test (TG421 enhanced)¹- combined 28 day/reproduction screening test (TG 422 enhanced)¹	<ul style="list-style-type: none">- Partial and full life cycle assays in fish, birds, amphibians & invertebrates (developmental and reproduction)

Evaluación de la toxicidad sobre la disrupción endocrina

- Evaluación de la disrupción endocrina (OECD)
 - Ensayo uterotrófico para estrógenos.
 - Ensayo de Hershberger para detección de andrógenos y anti-andrógenos
 - TG 407 ampliado
 - TG 416 ampliado
 - Otros

■ TG 407 ampliado

Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents

PRINCIPLE OF THE TEST

6. The test substance is orally administered daily in graduated doses to several groups of experimental animals, one dose level per group for a period of 28 days. During the period of administration the animals are observed closely, each day for signs of toxicity. Animals which die or are killed during the test are necropsied and at the conclusion of the test surviving animals are killed and necropsied.



TG 416 ampliado

Two-Generation Reproduction Toxicity Study

3. The test substance is administered in graduated doses to several groups of males and females. Males of the P generation should be dosed during growth and for at least one complete spermatogenic cycle (approximately 56 days in the mouse and 70 days in the rat) in order to elicit any adverse effects on spermatogenesis. Effects on sperm are determined by a number of sperm parameters (e.g., sperm morphology and motility) and in tissue preparation and detailed histopathology. If data on spermatogenesis are available from a previous repeated dose study of sufficient duration, e.g. a 90 day study, males of the P generation need not be included in the evaluation. It is recommended, however, that samples or digital recordings of sperm of the P generation are saved, to enable later evaluation. Females of the P generation should be dosed during growth and for several complete oestrus cycles in order to detect any adverse effects on oestrus cycle normality by the test substance. The test substance is administered to parental (P) animals during their mating, during the resulting pregnancies, and through the weaning of their F1 offspring. At weaning the administration of the substance is continued to F1 offspring during their growth into adulthood, mating and production of an F2 generation, until the F2 generation is weaned.

Evaluación de la toxicidad sobre la disrupción endocrina

- Evaluación de la disrupción endocrina in vitro (OECD)
 - Modelos predictivos estructura-actividad QSAR
 - Competencia por los receptores hormonales
 - Expresión génica y proliferación celular
 - Esteroidogénesis en células de Leydig
 - Inhibición de aromatasa

Evaluación de la toxicidad sobre la disrupción endocrina

- Evaluación de la disrupción endocrina (OECD) en No mamíferos
 - Metamorfosis en anfibios
 - Vitelogenina en peces
 - Histología gonadal en peces
 - Multigeneracional en peces, aves e invertebrados

Ejemplo: Evaluación de la “cartagenona (murciol)”

Cartagenona: Información existente

Estrogénica sobre el utero de rata: 1/100.000 (E_2/C)

Estrogénica in vitro líneas celulares: 1/10.000 (E_2/C)

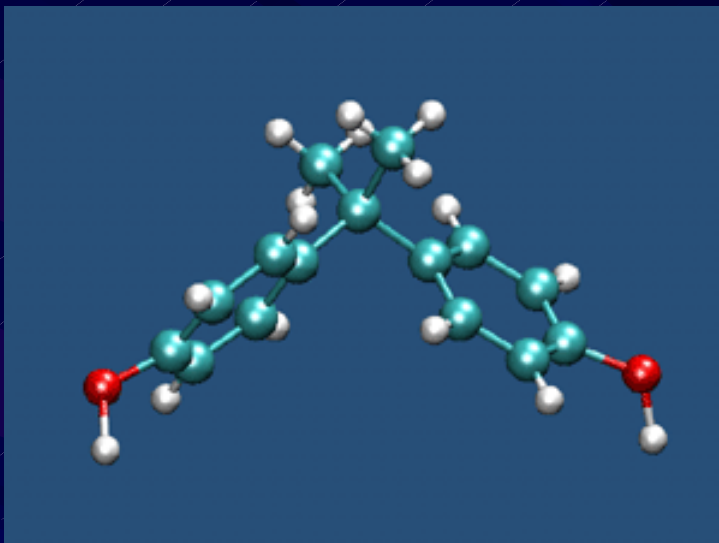
Estrogénica en desarrollo mamario, espermatogénesis, histología uterina, células β -pancreáticas: 1/10(E_2/C)

Biodisponibilidad-Unión a proteínas transportadoras: 0.01/1

Efecto combinado y sumatorio con: hormonas naturales (E_2) y otros EDC

Uso universal: 700,000 Tm/año en EU

Base de polímeros



Bisfenoles

Bisfenol-A (700.000 Tm/año)

Bisfenol-F, Bisfenol A-F, Bisfenol-S, Bisfenol-C

BADGE, Bis-GMA, etc..

Resinas epoxi

Policarbonato

Aditivo en resinas acrílicas y vinílicas

Aditivo en caucho sintético

Tintas, tonners

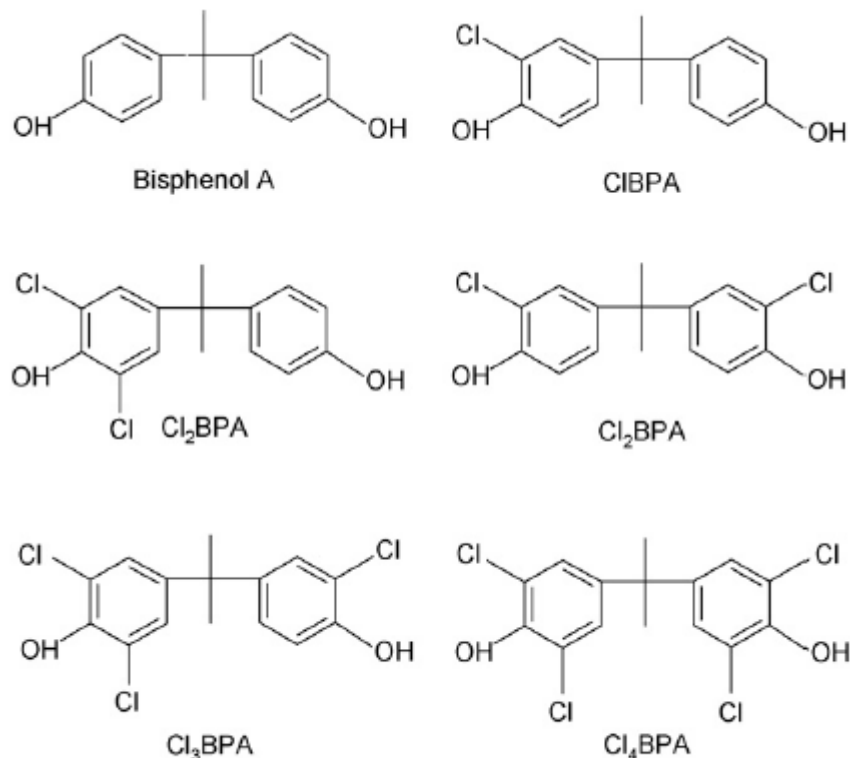


Fig. 1. Structural formula of bisphenol-A and chlorinated derivatives.

www.sciencedirect.com

ScienceDirect

xxx (2007) xxx–xxx

Reproductive
Toxicology

www.elsevier.com/locate/reprotox

Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women

M.F. Fernandez^{a,*}, J.P. Arrebola^a, J. Taoufik^b, A. Navalón^b,
O. Ballesteros^b, R. Pulgar^a, J.L. Vilchez^b, N. Olea^a

^a *Laboratory of Medical Investigations, San Cecilio University Hospital,
University of Granada, 18071 Granada, Spain*

^b *Research Group of Analytical Chemistry and Life Sciences, Department of Analytical Chemistry,
University of Granada, 18071 Granada, Spain*

Oestrogenicity of paper and cardboard extracts used as food containers

M.-J. LOPEZ-ESPINOSA¹, A. GRANADA¹, P. ARAQUE¹, J.-M. MOLINA-MOLINA¹,
M.-C. PUERTOLLANO¹, A. RIVAS², M. FERNÁNDEZ¹, I. CERRILLO¹,
M.-F. OLEA-SERRANO², C. LÓPEZ³ & N. OLEA¹

¹Laboratory of Medical Investigations, San Cecilio University Hospital, University of Granada, E-18071 Granada, Spain, ²Department of Nutrition and Food Sciences and ³Department of Physical Chemistry, University of Granada, E-18071 Granada, Spain

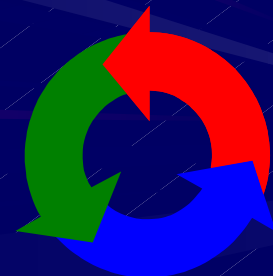
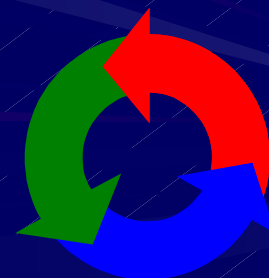


Table I. Estimated values of oestrogenicity (pM oestradiol equivalents Eeq g⁻¹ of cardboard or paper) and the frequency of positive samples in the E-Screen assay of paper and cardboard extracts.

	Total samples (<i>n</i> = 40)	Cardboard (<i>n</i> = 32)	Paper (<i>n</i> = 8)
Arithmetic mean	60.52	64.24	45.61
Geometric mean	11.97	13.33	7.78
Median	18.69	21.51	16.80
Standard deviation	12.55	13.02	12.09
Range	0.01–355.50	0.01–355.50	0.08–280.90
Frequency (%)	90.00	90.63	87.50

Table II. Levels and frequency of BPA, DBP and DEHP (ng g⁻¹ of cardboard or paper) in samples.

Residues	Total samples (<i>n</i> = 40)	Cardboard (<i>n</i> = 32)	Paper (<i>n</i> = 8)
<i>BPA</i>			
Arithmetic mean	97.34	115.32	25.43
Geometric mean	2.38	2.74	1.35
Median	0.52	0.52	0.49
Standard deviation	16.33	17.68	12.72
Range	0.05–1817.00	0.05–1817.00	0.08–188.00
Frequency (%)	45.00	46.88	37.50
<i>DBP</i>			
Arithmetic mean	713.17	706.32	740.49
Geometric mean	37.39	20.97	377.63
Median	121.84	75.62	548.55
Standard deviation	35.61	41.65	3.95
Range	0.10–10774.00	0.10–10774.00	29.10–3049.00
Frequency (%)	67.50	59.38	100
<i>DEHP</i>			
Arithmetic mean	3901.56	706.32	740.49
Geometric mean	341.74	302.11	559.54
Median	893.48	814.44	2751.84
Standard deviation	23.27	22.53	31.36
Range	0.52–61013.00	0.52–61013.00	1.53–10198.00
Frequency (%)	77.50	78.13	75.00



Ejemplo: Evaluación de la “cartagenona”

Cartagenona: Decisión

Estrogénica sobre el utero de rata:1938. **No validado OCDE**

Estrogénica in vitro líneas celulares: **Demasiado básico**

Estrogénica en desarrollo: **No es un end-point de obligado cumplimiento**

Biodisponibilidad-Unión a proteínas transportadoras: **Y que?**

Efecto combinado y sumatorio con hormonas naturales y otros

EDC: **Aquí no se consideran mezclas**

Uso universal 700,000 Tm/año en EU: **Riesgo laboral**

Base de polímeros: **No sometidos a REACH**



European Food Safety Authority

National Toxicology Program
U.S. Department of Health and Human Services

Parma, 29 January 2007

PRESS RELEASE

EFSA re-evaluates safety of bisphenol A and sets Tolerable Daily Intake

CERHP



NTP

Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction

Reproductive Toxicology
24(2): 2007, in press

Chapel Hill Bisphenol A Expert Panel Consensus Statement: Integration of Mechanisms, Effects in Animals and Potential to Impact Human Health at Current Levels of Exposure

EUROPEAN COMMISSION



JOINT
RESEARCH
CENTRE

Institute for Health and Consumer Protection
European Chemicals Bureau
I-21020 Ispra (VA) Italy

**4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL
(BISPHENOL-A)**

son T. Akingbemi², Scott M. Belcher³, Linda S. Birnbaum⁴, D. Andrew
ncesca Farabollini⁷, Louis J. Guillette⁸, Russ Hauser⁹, Jerrold J.
patricia A. Hunt¹², Taisen Iguchi¹³, Susan Jobling¹⁴, Jun Kanno¹⁵, Ruth A.
Hans Laufer¹⁸, Gerald A. LeBlanc¹⁹, Michele Marcus²⁰, John A.
Myers²², Angel Nadal²³, Retha R. Newbold²⁴, Nicolas Olea²⁵, Gail S.
²⁷, Beverly S. Rubin²⁸, Carlos Sonnenschein²⁹, Ana M. Soto³⁰, Chris E.
bergh³², Laura N. Vandenberg³³, Debby R. Walser-Kuntz³⁴, Cheryl S.
s³⁶, Yelena Wetherill³⁷ and R. Thomas Zoeller³⁸

Conclusión

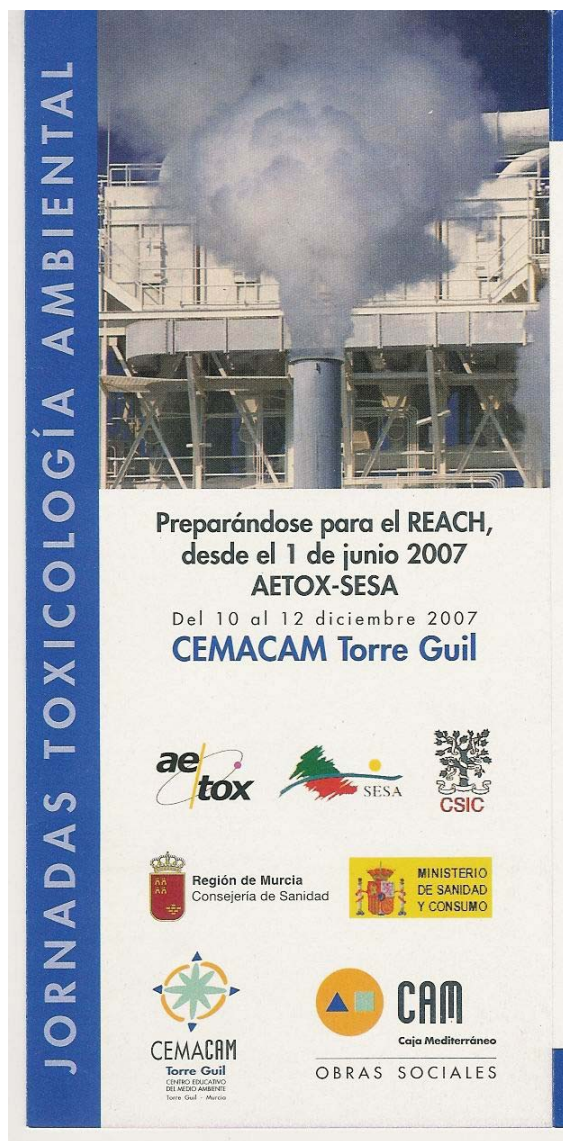
- Si bien importante, REACH es claramente insuficiente
- No considera el efecto combinado y la exposición en el mundo real es múltiple (Dña. Cristina Narbona)
- Los estudios epidemiológicos deberían ser obligatorios incluyendo la vigilancia de la exposición en humanos (Biomonitoring)
- El principio de precaución debería iluminar el proceso

GRACIAS POR SU ATENCION



Hospital Clínico-UGR-Spain
University of London-UK A. Kortenkamp
Tufts University-USA C. Sonnenschein
Rijshospitalet Copenhagen-DK N. Skakkebaek
Karolinska Institut-SE JA Guftarsson





Búsqueda de Datos

Guillermo Repetto Kuhn

Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses

Coordinador de BUSCATOX (Sevilla)

BÚSQUEDA DE DATOS TOXICOLÓGICOS EN CD-ROM Y EN BASES DE DATOS ON-LINE EN INTERNET. IMPLICACIONES EN EL REACH

Guillermo Repetto, Ana del Peso

Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Sevilla.
guillermo@grepetto.com

Los profesionales de las áreas sanitarias y medioambientales precisan tomar frecuentemente decisiones sobre evaluación de riesgos químicos. Para ello necesitan disponer de acceso a bases de datos toxicológicas y ser capaces de manejar eficientemente las herramientas que ponen a su alcance estos recursos para localizar la información suficiente y relevante que les permita gestionar adecuadamente los posibles riesgos. El reciente cambio legislativo con la implantación del sistema REACH exige el mejor aprovechamiento posible de los escasos datos disponibles de los compuestos.

En las búsquedas **en Internet**, atendiendo a la amplitud del campo de búsqueda, se utilizan tres tipos de buscadores:

1. Los portales o **buscadores generales** (Google, Altavista, Yahoo, Excite, etc.) pueden ser útiles para encontrar documentos sobre diversos compuestos, pero no garantizan el éxito de la búsqueda ni la objetividad de la información.
2. Los **buscadores para compuestos químicos**, particularmente ChemFinder o ChemIDplus, resultan de enorme interés ya que ofrecen un listado de bases de datos en las que puede encontrarse información concreta sobre el producto. TOXNET (Toxicology data network) es un conjunto de excelentes bases de datos gestionado por la Biblioteca Nacional de Medicina norteamericana que se está convirtiendo en el más completo accesible gratuitamente vía web.
3. Una opción más refinada consiste en realizar una búsqueda dirigida en **buscadores especializados** enfocados al tipo de información precisada. Para ello es imprescindible disponer de un listado actualizado de las mejores bases de datos disponibles en cada momento.

BUSCA-TOX.com Encuentra información Toxicológica y ambiental

[Http://Busca-Tox.com](http://Busca-Tox.com)
¡Sigue este módulo, y si ya lo dominas, usa el buscador!

Presentación del Libro Toxicología Alimentaria
Ribepeix, un programa que calcula el riesgo tóxico por pescado

La Búsqueda de Información Toxicológica: Módulo Práctico de Aprendizaje con el buscador - Busca-tox.com V 7.2

- 1.- Objetivos
- 2.- Disponibilidad de la Información Toxicológica
- 3.- ¿Dónde está la información toxicológica?
- 4.- ¿Cómo se localiza la información toxicológica?
- 5.- Módulo práctico de aprendizaje
- 6.- Guía rápida

*: Con información en español. 2001-2007

Recomienda la página

39.000 Visitas último año

PUBLICACIONES

TOXLINE	Agrícola
Gateway Entrez	Medline 2* 3
Google Acadm	Scirus WoK
WoK	Glosario
RevistaTox	

ENSEÑANZA TOX

SEGURIDAD Q/OCUP

TOXICOL - Foro de Toxicología

Página inicio
Guía rápida
Usuarios
Enseñanza
Revistas Tox
Noticias
Alternativas
AgendaTox

Visitor locations
ClustrMaps - Click to see

<http://busca-tox.com>



EXISTENCIA Y DISPONIBILIDAD DE LA INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

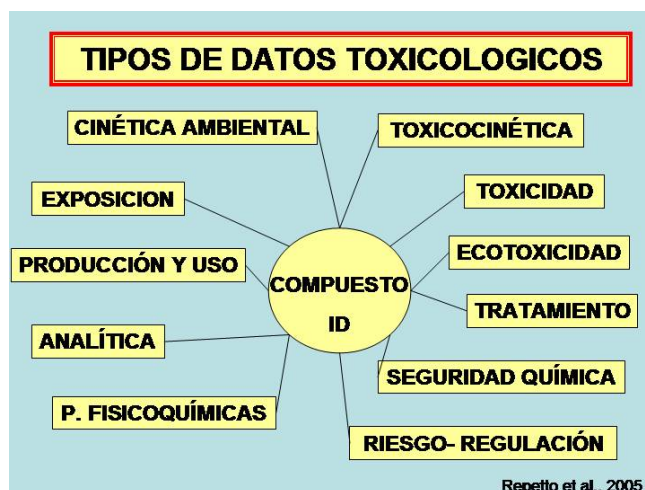
La situación de falta de datos sobre los compuestos químicos a los que estamos expuestos a diario es realmente preocupante. Por ello, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (**OCDE**) inició en 1990 un programa para evaluar los Compuestos de alta producción o HPV, producidos en más de 1000 Tm / año / en al menos 1 país miembro de la OCDE (unos 4000). Realmente no se trata de obtener una información completa para la evaluación del riesgo, sino sólo de la información básica (Screening Information Data Sets (SIDS)) necesaria para poder priorizar acciones. El ritmo de evaluación ha sido tan lento, que se ha llegado a un nuevo acuerdo 1999-2004 para evaluar 1000 compuestos (OCDE, EU, CEFIC, ICCA).

En **Norteamérica** en 1998 se llegó a la conclusión de que *“No existe información públicamente disponible de los efectos básicos sobre la salud de la mayoría de los compuestos industriales, es decir, existe una ignorancia tóxica ”* (EDF 1997). De hecho, el 93% de los HPV carece de datos SIDS disponibles públicamente; y el 43% no tiene SIDS (EPA 1998). Por ello se puso en marcha el programa HPV Challenge (1998). Se trata de un acuerdo entre la Administración US, Environmental Protection Agency, Chemical Manufacturers Association, Environment Defense Fund y otras entidades. El objetivo consiste en ensayar 2.800 compuestos HPV en el periodo 1998 - 2004. Los costes son sufragados por la industria y ascienden a 500-700 millones US\$, con el consumo previsto de más de 750.000 animales.

Por lo tanto, la situación es preocupante puesto que se conoce muy poco de los efectos adversos de los compuestos. Se han descrito más de 12 millones de sustancias. Sin embargo, la mayoría de ellas no se comercializan, por lo que es muy poco probable que entren en contacto con el ser humano y el medio ambiente, y suponiendo por ello poco riesgo.

Aunque puede argumentarse que los compuestos que llevan muchos años utilizándose no debieran ser especialmente perniciosos puesto que “parecen no haber causado daños importantes”, desde el punto de vista toxicológico y de salud ambiental preocupa una exposición a peligros que no han sido cuantificados.

En comparación con USA y Japón, la **Unión Europea** es la mayor productora de compuestos químicos en el mundo. Más de 100.000 compuestos químicos están comercializados actualmente, y una media de 2.000 nuevos se introducen cada año en el mercado, incluyendo compuestos industriales, plaguicidas, aditivos alimentarios, compuestos farmacéuticos, detergentes y cosméticos. Además hemos de tener en cuenta su liberación al medio ambiente como desechos o subproductos. Ello motiva una gran preocupación acerca de los efectos que esos compuestos puedan provocar en los humanos y el medio ambiente.



En la Unión Europea los compuestos industriales se clasifican en existentes y nuevos. Los productos químicos **existentes** son aquellos comercializados en la Comunidad antes de 1981. En el **Inventario Europeo de Sustancias Existentes (EINECS)** realizado en 1981 figuran 100.106 sustancias. De ellas,

- más de 2500 son producidas en gran cantidad, es decir, más de 1000 Tm / año, lo que representa el 90% de los productos químicos comercializados (HPV- High Production Volume)
- de 75.000 no hay información o hay pocos datos
- de 25.000 hay datos limitados
- existen unas 120 que se consideran sustancias prioritarias para investigar

Los productos químicos **nuevos** se evalúan antes de su comercialización en el mercado comunitario, siendo incluidos en la **Lista Europea de Nuevas Sustancias Químicas (ELINCS)**, que no incluye plaguicidas, materiales radioactivos, residuos, y sustancias empleadas en investigación científica. Desde 1981 se han presentado una 4000 notificaciones correspondientes a 2000 nuevas sustancias, lo que equivale a unas 400 por año.

Las sustancias existentes se incluyen en **IUCLID: Base de Datos Uniforme Internacional de Información Química**, que es utilizada por la Comisión para almacenar y difundir la información recabada con arreglo al Reglamento (CEE) nº 793/93, y que también ha sido adoptada por la OCDE.

ACCESO A LA INFORMACIÓN

Antes de 1990 el acceso a la información toxicológica estaba muy limitado, quedando ésta concentrada en algunas bases de datos privadas u oficiales o comerciales, o directamente en revistas y directorios de resúmenes de publicaciones. A partir de entonces gran parte de la información pasa a ser compartida. Comienza la disponibilidad a través de Internet en diversas bases de datos de gran interés, ya que sus propietarios permiten su difusión.

A partir del año 2000 se empieza a generalizar el acceso a textos completos, incluyendo los artículos de revistas, habiendo surgido en la actualidad el debate

acerca de la necesidad de la libre disposición de los mismos.



SELECCIÓN DE LAS BASES DE DATOS

Los datos fundamentales utilizados en toxicología incluyen la identificación de la sustancia, sus propiedades fisicoquímicas, producción y localización de los fabricantes, procedimientos analíticos, medidas de seguridad ocupacionales y de manipulación y transporte, emergencia, tratamiento de intoxicaciones, cinética y exposición ambiental, biorremediación, toxicidad y cinética en diferentes organismos, e información de normas reguladoras.

Esta información se encuentra en una gran cantidad de bases disponibles, por lo que los criterios más útiles para seleccionarlás debieran basarse en la relevancia de la información que contengan; la fidelidad de los mismos a los documentos originales; la objetividad en el tratamiento de los datos, separando la información de cualquier tipo de anuncios, y si es posible, citando la fuente original; la mayor cobertura posible; y la actualización periódica.

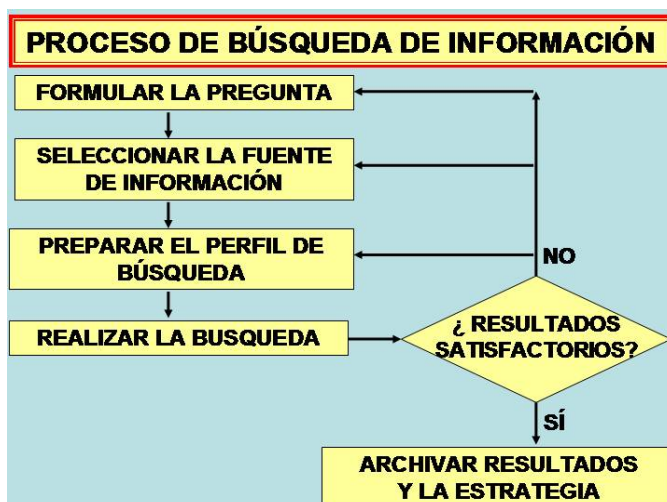
No pueden proporcionarse reglas generales para la selección de las bases de datos, ya que aunque disponemos algunas bases de datos muy completas, siempre suele existir alguna base de datos más específica que profundice más sobre el aspecto concreto que nos interese. Por ello, en principio es conveniente buscar la información en varias bases de datos, comenzando por una general, como la de HSDB, y después en algunas de la temática concreta que nos interese. Sin embargo, cada caso particular requiere una estrategia diferente.

Las bases de datos pueden ser de acceso gratuito, de acceso libre tras registro, o de pago. Según el formato pueden encontrarse en cd-rom para acceso desde sistemas convencionales o en agendas electrónicas (PDA, Notebook) o en Internet. En este caso, la propiedad del sistema debiera quedar clara, así como la autoría de los documentos. El respaldo de instituciones de prestigio supone un valor añadido de gran interés.

Existen muy diversas bases de datos **comerciales** de gran calidad, a las que puede accederse bien en formato cd-Rom, para PDA o en línea. La siguiente tabla no comprende una información exhaustiva, sino ejemplos de algunas de las más útiles. Además, algunas de ellas son conjuntos de bases de datos, lo que permite que puedan adquirirse solamente las que se consideren más apropiadas para el trabajo

que se realice.

Las bases de datos en **Internet** presentan una serie de ventajas que incluyen el acceso desde cualquier lugar, la inmediatez de la respuesta, la disponibilidad de la última versión de la información, fácilmente actualizada, y la gran variedad y amplitud de contenidos de la misma. Entre los principales inconvenientes figura que las direcciones de acceso son muy cambiantes, lo que obliga a comprobar continuamente su funcionamiento. La operatividad de los servidores y las limitaciones de las conexiones restringen actualmente el acceso a algunas direcciones, particularmente a determinadas horas del día. De igual modo, algunos navegadores resultan incompatibles para determinadas direcciones. El idioma puede suponer una limitación más, ya que la mayor parte de las bases de datos están en inglés.



En las búsquedas **en Internet**, atendiendo a la amplitud del campo de búsqueda, se utilizan buscadores generales, buscadores para compuestos químicos y buscadores especializados.

Los portales o **buscadores generales** (Google, Altavista, Yahoo, Excite, etc.) pueden ser útiles para encontrar documentos sobre diversos compuestos. Aunque no garantizan el éxito de la búsqueda ni la objetividad de la información, en ocasiones resultan interesantes por su capacidad de localizar documentos y páginas por gran parte de la red, aunque no revisan bases de datos específicas.



Los **buscadores para compuestos químicos**, particularmente ChemFinder o ChemIDplus, resultan de enorme interés ya que ofrecen un listado de bases de datos en las que puede encontrarse información concreta sobre el producto. ChemIDplus facilita la identificación inequívoca de 350.000 sustancias, incluyendo las estructuras de más de 56.000. TOXNET (Toxicology data network) es un conjunto de excelentes bases de datos gestionado por la Biblioteca Nacional de Medicina norteamericana que se está convirtiendo en el más completo accesible gratuitamente vía web.

Una opción más refinada consiste en realizar una búsqueda dirigida en **buscadores especializados** enfocados al tipo de información precisada. Para ello es imprescindible disponer de un listado actualizado de las mejores bases de datos disponibles en cada momento.

Otra opción es acceder a ellas a través de BUSCATOX, para el que se ha realizado una selección de unas 60 direcciones de gran interés, escogidas de entre los más de 400 enlaces actuales con información toxicológica de calidad. BUSCATOX está disponible en la página del Área de Toxicología de la Universidad de Sevilla (<http://busca-tox.com/>)

En la tabla se incluye una selección de bases de datos agrupadas según diversas áreas. Como ejemplo de algunas de ellas, es conveniente citar al Sistema de Información Europeo sobre Sustancias Químicas (**ESIS**) que incluye bases de datos como EINECS, ELINCS y un extracto de IUCLID. Para aspectos medioambientales es muy útil **N-Class**.

Selección de bases de datos toxicológicas comerciales. *Versión gratuita en línea

Base de datos individuales	Descripción	URL
IUCLID*	Base de Datos Uniforme Internacional de Información Química	http://ecb.jrc.it/iuclid/ Extracto en http://ecb.jrc.it/esis/
EXTOXNET*	Plaguicidas	http://ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/ghindex.html
HSDB*	Hazardous Subst Data Bank >4700	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB
TOMES Plus		http://www.micromedex.com
CESARS	Chemical Evaluation Search and Retrieval System	http://www.ccohs.ca/products/databases/cesars.html
DOSE		http://www.rsc.org/is/database/doseintroduction.cfm
IPCS-INCHEM*	International Programme on Chemical Safety	http://www.inchem.org/
RTECS	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances >150000	http://www.nisc.com.mx/productos/qrtc.html
CCRIS	Chemical Carcinogenesis Research Information System	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CCRIS
OHMTADS	Oil and Hazardous Materials >1400	http://www.nisc.com/cis/details/ohm-tads.htm
Cheminfo		http://www.ccohs.ca/products/databases/cheminfo.html
Poisindex		http://www.micromedex.com
Conjuntos de bases de datos		
CYS	Chemical Information System > 36 bases de datos	http://www.nisc.com/cis
Micromedex	Poisindex, Tomes, etc	http://www.micromedex.com
CHEM-BANK	RTECS, HSDB, TSCA, etc	http://www.croner.co.uk/cgi-bin/croner/jsp/Mr_offer.do?contentId=1056&channelId=-48363

La Biblioteca Nacional de Medicina Norteamericana con **TOXNET** dispone de un conglomerado con varias de las mejores bases de datos toxicológicas, entre las que cabe destacar la base de datos de Sustancias Peligrosas **HSDB**. Esta es la base de datos sobre compuestos químicos más potente disponible en forma gratuita, y supera en capacidad a muchas comerciales. Para su empleo se recomienda utilizar lo más posible el índice de las subpáginas.

En casos de emergencia química es muy útil la versión en español de la base de datos **ERG 2000**, disponible no sólo en línea, sino también en versión descargable.

Si nos concretamos a las **Fichas de Seguridad Química**, es bastante interesante la colección en español del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, que también recoge muy diversa información, como los valores límites ambientales (VLA) y biológicos (VLB). A través de la página MSDS se accede a otras muchas bases de datos tanto abiertas como restringidas, que se diferencian sobre todo en el número de compuestos incluidos. Así, por ejemplo, MSDS Online dispone de 1200000 fichas, MSDS Solutions 1000000, Seton Compliance Resource Center 350000, MSDSs.com 300000, etc.



¿CÓMO SE LOCALIZA LA INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA EN UNA BASE DE DATOS?

Las bases de datos emplean diferentes criterios para la clasificación y búsqueda de la información, lo que obliga al usuario a adaptarse y a recordar las peculiaridades de cada una de ellas si desea obtener con rapidez resultados útiles.

Una vez instalada la base de datos se accede al programa de búsquedas. En el caso de las bases de datos en Internet se abre el navegador, y en la ventana de selección se teclea exactamente la dirección completa de la página de acceso a cada base de datos, que se identifica con las siglas "http".

**Selección de bases de datos toxicológicas accesibles libremente en Internet
(todas ellas incluidas en Buscatox <http://busca-tox.com>)**

Emergencias químicas	Erg Canutec	http://www.tc.gc.ca/canutec/erggmu/indicematerial.aspx
Información de un compuesto	H S D B (la mejor) >4700	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB
	INCHEM	http://www.inchem.org/search2.html
	INSHT	http://www.mtas.es/insht/principal/busquedas.htm
	BVSA	http://www.cepis.ops-oms.org/bvsacep/e/servi.html
	Toxicologia.net	http://wzar.unizar.es/stc/toxicologianet/index.htm
	NTP	http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm
	NIOSH	http://www.cdc.gov/niosh/srh-nio1.html
Clasificación compuesto por	UE Toxicidad: E S I S (EINECS, IUCLID, ELINCS...)	http://ecb.jrc.it/esis/
	Ecotoxicidad: N-Class	http://www.kemi.se/nclass/SpecificSubstance.asp
	Carcinogenicidad: IARC	http://www.iarc.fr/
Seguridad química y limitaciones en el trabajo	INSHT: Fichas Seguridad Química, VLA, VLB	http://www.mtas.es/insht/principal/busquedas.htm
	MSDS (bases de FDS)	http://www.ilpi.com/msds/index.html
	Haz-Map	http://hazmap.nlm.nih.gov/
Compuestos según su uso	Productos del hogar	http://hpd.nlm.nih.gov/
	Plaguicidas (Exttoxnet)	http://ace.orst.edu/info/exttoxnet/pips/ghindex.html
	Contaminantes ambientales	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TRI
Concentraciones en fluidos biológicos	Tabla CFB	http://www.us.es/toxicologia/13conc/infota.htm
Tratamiento de intoxicados	Protocolos del Hospital Clínic de Barcelona	http://wzar.unizar.es/stc/actividades/protocolos.html
	INTOX	http://www.intox.org/pagesource/treatment/spanish/guides_list_espanol.htm
Información original (bibliografía)	TOXLINE	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE
	NLM-GATEWAY	http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd
Conjunto de bases de datos	TOXNET	http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html
	ChemIDplus	http://chem2.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp
	eChemPortal	http://webnet3.oecd.org/echportal/
	ChemFinder	http://chemfinder.cambridgesoft.com/
	BUSCATOX	http://busca-tox.com

Cuando se abre la página, se escriben en la ventana de búsqueda los términos que mejor definan el objetivo de la misma. No es posible dar recomendaciones generales, ya que cada base de datos es diferente de las demás. En algunas bases de datos la

Jornadas "Preparándose para el REACH, desde el 1 de Junio 2007"

búsqueda se realiza a través de menús, pulsando sucesivamente en las letras y términos, generalmente subrayados y en azul, que enlazan sus contenidos.

La eficiencia en localizar información exclusiva del compuesto solicitado es muy variada dependiendo de la base de datos. Por ejemplo, es del 63% para ChemFinder y del 73% para ChemIDplus. Este aspecto es fundamental ya que muchas publicaciones citan los compuestos estudiados con nomenclaturas antiguas. Es muy conveniente seguir las recomendaciones de la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) o mejor aún, emplear el número clave exclusivo asignado por el Chemical Abstracts Service (CAS) para más de 25 millones de sustancias. Otras entidades también emplean sus propias claves, como RTECS, EINECS, EEC, etc.

En primer lugar es preciso definir claramente cuál es la información que se desea encontrar. Es recomendable preparar previamente una lista con los **descriptores**, sinónimos o frases que mejor definan el objetivo, usando el idioma de la base de datos. Los términos suelen combinarse entre sí para reducir el número de respuestas, empleando cuando sean necesario comandos de inclusión de ambos (y/and/+), inclusión de alguno (o/or/,) o exclusión (no/not/-).

Para no perder información, se recomienda utilizar términos en singular, o mejor aún, usar sólo la parte básica de la palabra, truncamiento que en algunos archivos será preciso señalar con símbolos como "*" ó "?". Por ejemplo, si el término empleado es "toxi*", la búsqueda identificará todas las variantes, como toxinas, tóxico, toxicidad, etc.

La elección de los términos adecuados requiere práctica, por lo que es muy útil comenzar con palabras clave de alguna publicación de tema semejante al objetivo. Las diferentes estrategias de ir añadiendo o reduciendo términos persiguen obtener un número adecuado, es decir, suficiente pero no demasiado alto que permita manejar las respuestas.

Algunas direcciones interesantes que ofrecen información sobre el REACH

Navigator, ECHA http://reach.jrc.it/navigator_es.htm
REACH, EUROPA, European Commission, Environment, Chemicals http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm
REACH & GHS, European Commission, Enterprise and Industry, Industry Sectors http://ec.europa.eu/enterprise/reach/index_en.htm
Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) http://echa.europa.eu/home_es.html
Plataforma Tecnológica Española de Química Sostenible http://www.pte-quimicasostenible.org/
Portal Salud-UE http://ec.europa.eu/health-eu/index_es.htm
Salud Medioambiental, Portal Salud-UE http://ec.europa.eu/health-eu/my_environment/environmental_health/index_es.htm
Riesgos químicos, Portal Salud-UE http://ec.europa.eu/health-eu/my_environment/chemical_risks/index_es.htm

Para poder practicar y aprender o mejorar en la eficiencia de la búsqueda de información es necesario un entrenamiento periódico para estar al día de las nuevas estructuras y funciones de búsqueda de las bases de datos.

Se recomienda realizar el curso práctico de autoaprendizaje de Buscatox disponible en la página <http://busca-tox.com> y practicar periódicamente con distintas bases de datos. Esta es la única manera de estar preparados y ser capaces de encontrar eficientemente información útil para tomar decisiones trascendentes y generalmente urgentes, como se nos demanda en la práctica profesional.

Bibliografía

1. Arufe MI (2001) Programas informáticos de libre distribución en Internet: aplicaciones educativas en toxicología. Rev Toxicol 18: 5-7
2. Brinkhuis RP (2001) Toxicology information from US government agencies. Toxicology 157: 25-49
3. Guerbet M, Guyodo G (2002) Comparison of 35 electronic databases for environmental risk assessment. Environ Toxicol 17: 7-13
4. Repetto G, Cameán AM, Castaño A, Jos A, González Muñoz MJ, Moreno IM, del Peso A, Pichardo S, Repetto M, Repetto MR, Ríos JC, Zurita J. Búsqueda e Interpretación de la Información Toxicológica. Módulo 21. En: "Ampliación de Toxicología de Postgrado". M. Repetto, ed. Area de Toxicología. Universidad de Sevilla. CD-ROM. Sevilla, 2005.
5. Repetto G, Moreno I, del Peso A, Repetto M, Cameán AM (2001) La búsqueda de información toxicológica: módulo práctico de aprendizaje. Revista de Toxicología 18:92-98
6. South JC (2001) Online resources for news about toxicology and other environmental topics. Toxicology 157: 153-164
7. Wexler P, Hakkinen PJ, Kennedy GL, Stoss FW (2000) Information Resources in Toxicology. 3ª Ed. Academic Press, San Diego. pp. 921.
8. Wexler P (2001) TOXNET: An evolving web resource for toxicology and environmental health information. Toxicology 157: 3-10
9. Wright LL (2001) Searching fee and non-fee toxicology information resources: an overview of selected databases. Toxicology 157: 89-110

Módulo de búsqueda de información toxicológica. <http://busca-tox.com>

1.- Lo básico: las Hojas de seguridad química

En las hojas de seguridad química (MSDS) se encuentra la información básica sobre las sustancias en forma algo más ampliada de la que aparece en las etiquetas de los productos. Se sugiere acceder a las Fichas Internacionales de Seguridad Química en "Ficha Seg. Q".

1.1.- En una industria se va a utilizar una serie de compuestos, y es necesario conocer previamente las recomendaciones para su transporte y uso. ¿Cuáles son las medidas de seguridad adecuadas para el almacenamiento del plaguicida paration?

Para el tratamiento y preparación del informe se precisan los siguientes datos: N° CAS, N° RTECS, N° CE.

¿cuál es la clasificación y etiquetado en Europa?;

1.2.- ¿Cuál es el coeficiente de reparto octanol/agua de la hidroquinona?

1.3.- ¿Cuáles son los efectos de la exposición prolongada al herbicida aminotriazol o amitrol?

2.- Emergencias químicas

En los casos de emergencia química es necesario disponer rápidamente de información sobre las características físico-químicas y de toxicidad. Algunas bases de datos, han elaborado fichas que facilitan la respuesta. Usar "Emergencias- ERG", cuidando de acentuar las palabras adecuadamente.

2.1.- Se ha producido un accidente de un camión que transporta acetileno. Las autoridades nos consultan sobre cuáles serían las medidas a adoptar

2.2.- ¿Cuál sería el área a aislar ante un escape de amoníaco que se ha incendiado?

2.3.- ¿Qué puede ocurrir con los contenedores de amoníaco al calentarlos?

2.4.- En una intoxicación por flúor, ¿convendría aplicar respiración artificial?

3.- Interpretación de las concentraciones de tóxicos en fluidos biológicos

Uno de los aspectos más complejos en toxicología lo constituye la interpretación de los valores analíticos de compuestos en muestras de intoxicados. Se recomienda emplear la Tabla de Valores de Referencia en Fluidos Biológicos (Repetto y Repetto) pulsando en PDF.

3.1.- Se ha encontrado a un hombre de unos 25 años y 75 Kg de peso en la calle con un cuadro compatible con una intoxicación. La analítica sanguínea ofrece los siguientes resultados: 1 mg/L de acebutolol en suero; 40 mg/L de acetazolamida en sangre; y 30 mg/L de acetona en orina. ¿Cómo se interpretan estos datos?

4.- Niveles ocupacionales

Utilizar las bases de datos ocupacionales correspondientes.

4.1.- ¿Cuales son los Valores de Exposición Diaria (VLA-ED) y los de Exposición de Corta duración (VLA-EC) para Acetato de isoamilo según la legislación laboral española?

En una empresa que produce pinturas se detecta una concentración en el aire de 400 mg/m³ de Acetato de isoamilo ¿Cumple esta empresa los valores límites de exposición ambiental laboral al Acetato de isoamilo ?

4.2.- En una empresa que produce plaguicidas se detecta una concentración en el aire de 5 mg/m³ de arsénico. Sabiendo que es un cancerígeno, ¿cumple esta empresa los valores límite de exposición ambiental laboral de arsénico ? ¿Cuál es el valor límite ambiental ?

4.3.- Para el control de fumigadores de plaguicidas Organofosforados se les determina como biomarcador la colinesterasa eritrocitaria. ¿Cuál es el Valor Límite Biológico (VLB) y qué significa?

4.4.- Los trabajadores de un horno presentan expuestos a Monóxido de carbono presentan un 6% de Carboxihemoglobina en sangre. ¿Se supera el VLB? ¿Qué haremos?

5.- Búsqueda de Información toxicológica general

Como se ha indicado previamente, para la localización de datos generales o de toxicidad en animales y humanos podrían utilizarse buscadores generales, buscadores para compuestos químicos (ChemFinder o ChemIDplus) y buscadores especializados. Se sugiere iniciar la búsqueda con la base más potente actualmente que es la norteamericana HSDB (Hazardous Substances Data Bank) que revisa más de 4500 compuestos.

5.1.- Se ha producido una autointoxicación humana por el herbicida paraquat. ¿cuál es la dosis más baja que ha producido la muerte en el hombre (DLL0)?;

¿es conveniente el tratamiento con oxigenoterapia?;

¿cuál es la especie animal (no acuática) más sensible?

5.2.- ¿Qué tipo de factores determinan la velocidad de acetilación de Dapsone? Se sugiere utilizar la base de datos HSDB.

5.3.- ¿Qué compuesto de los generados es responsable de la metahemoglobinemia y hemólisis por dapsona?

5.4.- ¿Cuánto tiempo separa la aparición de los picos de cocaína en plasma y la máxima euforia?

5.5.- En una buena base de datos no encontramos información sobre el compuesto toxifosfato de paracelso ¿Qué significa esto?

5.6.- Al analizar agua potable se detecta una concentración de arsénico de 30 microg/L.

¿Respetar este alimento la concentración máxima permitida de arsénico en agua en la Unión Europea? ¿Cuál es el límite? (Se sugiere usar en Legislación Legal File, arsenic, EEC, water).

6.- Tratamiento de las intoxicaciones

El tratamiento específico para cada sustancia puede encontrarse en bases de datos generales como HSDB, o en el caso de síndromes puede ser útil "INTOX".

6.1.- ¿Cuál sería el tratamiento indicado en una rabdomiolisis inducida por amatoxinas?

6.2.- ¿Qué tratamiento estaría indicado en un síndrome serotoninérgico por cocaína?

7.- Cáncer / Reproducción

Los datos que no figuren en bases de datos generales pueden obtenerse en las específicas para estos tipos de efectos (IARC/OMS).

7.1.- ¿Cómo está clasificado el arsénico por el IARC en relación con la carcinogenicidad?

7.2.- ¿Cuál es la clasificación actual de la sacarina en relación a su capacidad carcinogénica? (saccharin)

7.3.- ¿Cómo se clasifica el formaldehído desde 2004?

8.- Evaluación del riesgo

Los valores empleados en la evaluación del riesgo tóxico se pueden buscar en International Toxicity Estimates for Risk (ITER) Database.

8.1.- ¿Cuáles son los valores de referencia en toxicidad oral (no cáncer) para el fungicida pentaclorofenol? (pentachlorophenol)

8.2.- ¿Cuál es la dosis de referencia (no cáncer) para Tetraetil plomo? (tetraethyl lead)

9.- Evaluación toxicidad: Protocolos OCDE, EPA

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, la Agencia de Protección Medioambiental, etc establecen protocolos estandarizados que son exigidos por las diversas regulaciones para evaluar la toxicidad y caracterizar compuestos y muestras.

9.1.- ¿Cuáles son los números clave de los protocolos oficiales actualmente vigentes de la OCDE para la determinación de la dosis letal media por vía oral?

9.2.- ¿Cuál es la clave del procedimiento para evaluar la sensibilización dérmica en la Unión Europea?

9.3.- ¿Dónde pueden encontrarse modelos alternativos al uso de animales?

10.- Toxicología Ambiental

La búsqueda de datos de toxicidad sobre el medio ambiente de compuestos químicos puede realizarse en la base de datos "Ecotox". Su sistema de búsqueda sencilla (quick search) es muy útil. Las denominaciones de los organismos de ensayo pueden introducirse en inglés o en terminología latina.

10.1.- ¿Cuál es la concentración letal media a 96 hr de exposición para el compuesto con número CAS 7718549 en el cangrejo *Orconectes limosus*?

10.2.- ¿Cuál es la concentración eficaz media (y su intervalo de confianza) para 48 hr de clordane en el cladócono *Daphnia magna*? (chlordan)

10.3.- ¿Cuál es la CL50 a los 8 días de exposición a heptaclor en perdiz japonesa? (heptachlor, *Coturnix japonica*)

10.4.- ¿Cuál es el nivel sin efecto observado a los 21 días de exposición a 2,4-dinitrofenol en *Oncorhynchus mykiss*? (dinitrophenol)

11.- Información bibliográfica toxicológica // Mecanismos

Con gran frecuencia es preciso acceder a información bibliográfica original y reciente, a resúmenes de publicaciones y artículos, es decir, a información no depurada, como la que figura en las otras bases de datos ya consideradas en este módulo. "Toxline" recoge casi 3 millones de citas bibliográficas incluyendo aspectos toxicológicos en humanos y otros organismos.

11.1.- Aunque conocemos que el mecanismo de acción de las microcistinas es por alteración de los microtúbulos, necesitamos localizar un artículo científico reciente que emplee un método colorimétrico para detectarlas. ¿Cuál es el primer autor? (microcystin, colorimetric).

11.2.- ¿En qué revista fue publicado un trabajo sobre el contenido de cobalto, manganeso, y alcohol en cervezas de Andalucía? (cobalt, manganese, ethanol, beer).

11.3.- En el año 2000 se publicó un artículo sobre dioxinas en la revista Archives of Environmental Contamination Toxicology; ¿Quién fue el primer autor del trabajo? Se recomienda introducir el título abreviado de las revistas, en vez del nombre completo (dioxin).

12.- Legislación EU, US

Una gran diferencia de la toxicología, y particularmente de su rama reguladora, con respecto a otras disciplinas se deriva de la obligación del cumplimiento de normativas de muy diverso ámbito, con frecuencia muy cambiantes. A través de diversas bases de datos es posible localizar al menos una parte de la misma.

12.1.- ¿Cuál es la Directiva de la Comisión de 19 de mayo de 2000 por la que se adapta por vigesimosexta vez al progreso técnico la Directiva 67/548/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas?

12.2.- En la legislación española, la ORDEN de 22 de enero de 2001, ¿qué número de modificación es del anexo II del Real Decreto 280/1994, de 18 de febrero, por el que se establece los límites máximos de residuos de plaguicidas y su control en determinados productos de origen vegetal?

13.- Farmacología

Existe un cierto paralelismo en la información sobre aspectos farmacológicos y toxicológicos. Se sugiere revisar las direcciones indicadas.

14.- Simulaciones

Se presentan algunas direcciones con simulaciones en las áreas de Farmacología y Toxicología.

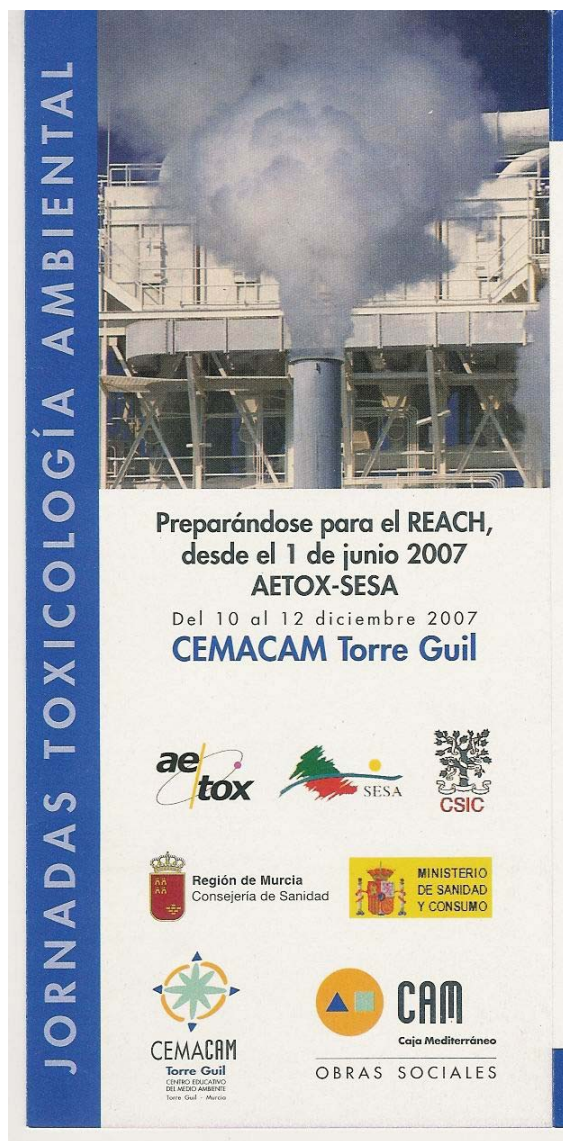
15.- Organizaciones relacionadas con la toxicología

Se propone la visita a las direcciones indicadas

16.- Foros en español

Existen foros de discusión para profesionales y estudiantes de Toxicología utilizando correo electrónico. Ello permite el intercambio de información de todo tipo, y mantenerse al día de reuniones, cursos, legislación, técnicas, etc. Dado que son abiertos y gratuitos se sugiere la visita a sus páginas de información y la inscripción.

Se recomienda realizar el curso práctico de autoaprendizaje de Buscatox disponible en la página <http://busca-tox.com> y practicar periódicamente con distintas bases de datos. Esta es la única manera de estar preparados y ser capaces de encontrar eficientemente información útil para tomar decisiones trascendentes y generalmente urgentes, como se nos demanda en la práctica profesional.



Evaluación de la Seguridad Química para la Salud Humana

Esther Martín de Dios

Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral

Ministerio de Sanidad y Consumo

Evaluación de la Seguridad Química para la Salud Humana

Esther Martín
Ministerio de Sanidad y Consumo

El REACH asigna a fabricantes e importadores la obligación de demostrar que pone en el mercado sustancias y productos que no afectan adversamente a la salud humana ni al medio ambiente. Para demostrarlo tienen que presentar como parte del registro un Informe de Seguridad Química en el que se informe de los resultados de la Evaluación de la Seguridad Química para las sustancias que fabriquen o importen en cantidades superiores a 10 ton/año.

El objetivo de la evaluación de la seguridad química es determinar:

- . si los riesgos están controlados y si no es así,
- . que medidas de control de riesgo son necesarias para la protección de la salud humana o del medio ambiente.

La Evaluación de la seguridad química (ESQ) para la salud humana consiste en evaluar los efectos adversos que una sustancia es capaz de provocar en el ser humano. Si como resultado de la evaluación de los peligros la sustancia reúne los requisitos para ser clasificada como peligrosa, se deberá realizar la evaluación de la exposición.

El elemento central de la evaluación de la exposición, es la elaboración de los Escenarios de Exposición que contienen toda la información que indica como se usa una sustancia. A su vez, permiten estimar la exposición del ser humano en cualquier uso de dicha sustancia, a lo largo de su ciclo de vida. La información mencionada debe reflejar las condiciones bajo las cuales los riesgos están adecuadamente controlados.

Por último se realiza la caracterización del riesgo, para cada escenario de exposición posible y para todas las poblaciones que pudieran estar expuestas: trabajadores, consumidores y personas expuestas indirectamente a través del medio ambiente. En este paso final se determina si el riesgo resultante de la fabricación, importación o uso de la sustancia está adecuadamente controlado. Si no es así, es posible que tengan que hacerse reiteraciones del proceso, hasta conseguir un control adecuado del riesgo. Por ello, la ESQ debe verse como un proceso flexible.

La información obtenida en todo este proceso es de gran valor también para el usuario pues establece las condiciones para un uso seguro de una sustancia y se transfiere a través de la Ficha de Datos de Seguridad.

REACH

Evaluación de Seguridad Química: Salud Humana

Esther Martín de Dios.
Ministerio de Sanidad y Consumo

Evaluación de Seguridad Química

- Introducción.
- El Informe de Seguridad Química.
- Etapas:
 - Evaluación peligros para la salud humana:
 - Identificación del Efecto
 - Determinación del DNEL
 - Evaluación de la exposición:
 - Escenarios de Exposición
 - Caracterización del riesgo
- Evaluación de Seguridad Química del usuario.

Objetivos REACH

- Aumentar la protección de la salud humana y medio ambiente frente a químicos.
- Mejorar la competitividad de la industria.
- Promover uso de métodos alternativos.
- Asegurar la libre circulación de sustancias en la UE.

Registro

- Obligatorio para F/I de sustancias: 1 T/año
- Recopilar información
- Establecer medidas de control del riesgo
- Recomendar medidas de control del riesgo.

Solicitud de Registro

1. Expediente Técnico: > 1 T/año
2. Informe sobre la Seguridad Química:
 - Sustancia fabricada/importada > 10 T/año

Informe de Seguridad Química

- Objetivo: Herramienta para informar de resultados de la Evaluación de la Seguridad Química. Conocer y valorar la naturaleza y la extensión de los riesgos.
- Obligación: Sustancia fabricada/importada > 10 Ton/año, para todos los usos identificados.
- Contenido: Contiene los elementos e información utilizada para la ESQ (Anexo I).
- Metodología: basada en la evaluación de riesgo.

Evaluación Seguridad Química

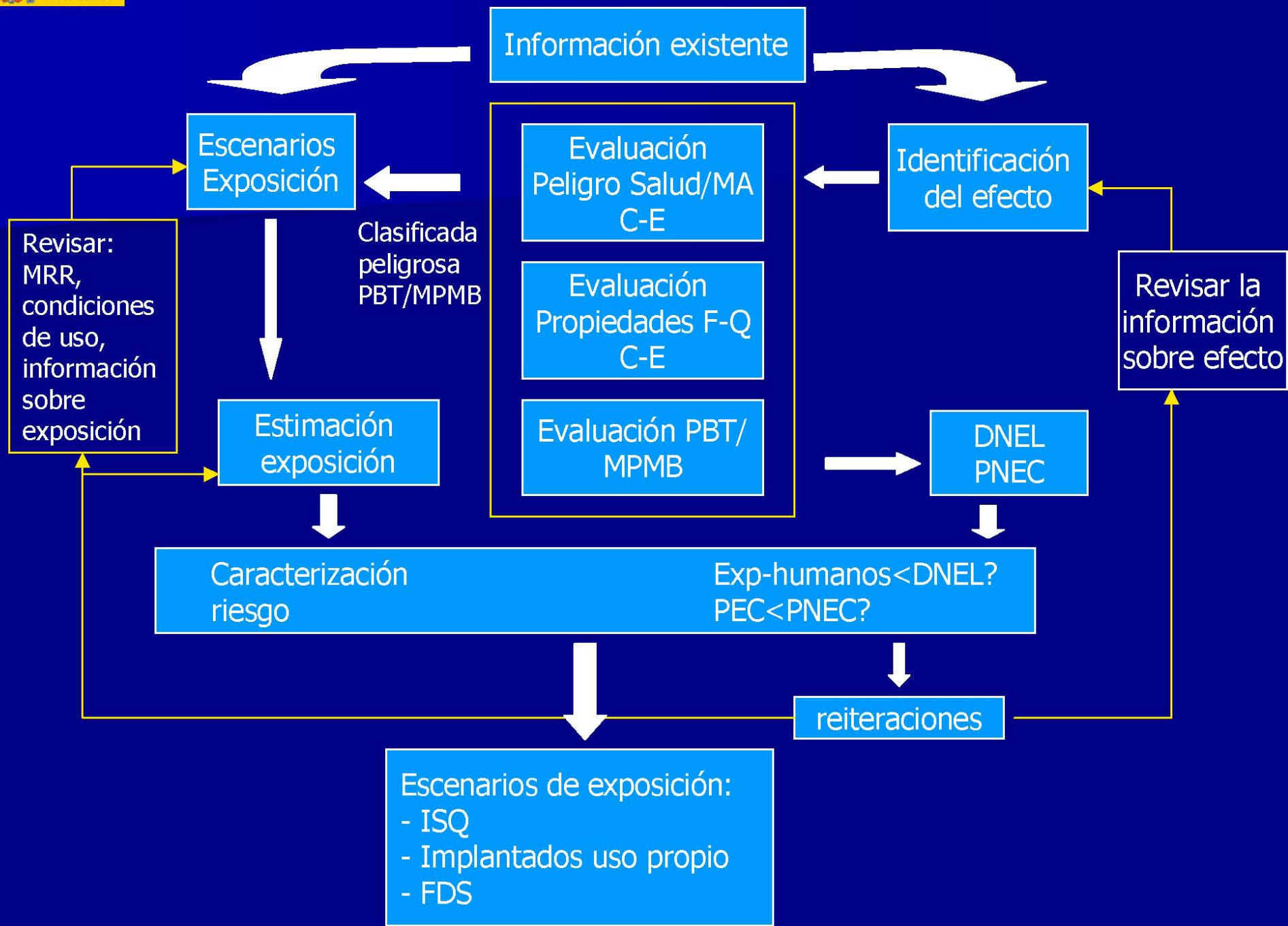
- Herramienta para determinar:
 - si los riesgos están controlados,
 - que medidas de control de riesgo son necesarias para la protección de la salud o del medio ambiente.
- La realiza:
 - el F/I para todo uso identificado.
 - el usuario, si el uso no ha sido identificado.

Etapas

1. Evaluación de los peligros para salud humana.
2. Evaluación de los peligros por las propiedades físico-químicas.
3. Evaluación de los peligros para el medio ambiente.
4. Evaluación PBT o MPMB.

Si como resultado resulta clasificada como peligrosa (Dir. 67/548/CEE o 1999/45/CE) o PBT o MPMB, entonces:

5. Evaluación de la Exposición:
 - a) Elaboración de los Escenarios de Exposición
 - b) Cálculo de la Exposición.
6. Caracterización del Riesgo



Evaluación Peligro Salud Humana

■ Objetivos:

- Determinar la clasificación y etiquetado (Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE),
- Obtener DNEL (*Derived No-Effect Level*).

■ Información disponible:

- Datos en humanos
- Ensayos en animales
- Ensayos in vitro,
- Otros: QSAR, extrapolación o agrupación de sustancias.

Efectos potenciales:

- Agudos:
 - Toxicidad aguda,
 - Irritación,
 - Corrosividad.
- Sensibilización
- Toxicidad por dosis repetida
- Efectos CMR:
 - Carcinógenos
 - Mutagénicos
 - Toxicidad para la reproducción.

Requisitos de información

+ 1 T (Anexo VII)	Fuera fase transitoria	- propiedades físico-químicas; Toxicidad aguda, sensibilización, Irritación <i>in vitro</i> , Mutagénesis <i>in vitro</i>
	Fase transitoria	- Cumple algún criterio del Anexo III: Anexo VII - Resto: propiedades físico-químicas (Anexo VII)
+10 T (Anexo VIII)	<ul style="list-style-type: none">■ Toxicidad aguda, irritación <i>in vivo</i>, toxicocinética;■ Dosis repetida, 28 Días;■ Toxicidad para la reproducción y desarrollo (screening);■ Mutagénesis: <i>in vitro</i>.	
+100 T (Anexo IX)	<ul style="list-style-type: none">■ Dosis repetida, 90 Días;■ Toxicidad para desarrollo prenatal (1 especie)/ toxicidad para el reproducción en dos generaciones (1 especie);■ Mutagénesis: <i>in vivo</i>, células somáticas.	
+ 1000 T (Anexo X)	<ul style="list-style-type: none">■ Crónico-carcinogénesis;■ Mutagénesis: <i>in vivo</i>, células germinales	

DNEL

- Nivel máximo de exposición de las personas a una sustancia: “Nivel determinado sin efecto”

- 1 sustancia: 1 DNEL, varios DNEL.
 - Poblaciones (trabajadores, consumidores)
 - Rutas
 - Duración y frecuencia de exposición
 - DNEL Largo plazo
 - DNEL Corto plazo
 - Exposición combinada
 - Efectos sistémicos y efectos locales.

Obtención del DNEL

1. Identificación del NOAEL
2. Obtención del punto de inicio adecuado
3. Aplicación del Factor de Evaluación Global
4. Selección del DNEL para la caracterización del riesgo

Factor de Evaluación		Valor preestablecido
Interespecies	- Corrección por diferencias en metabolismo por peso corporal	4 (rata)*
	- Diferencias restantes	2.5
Intraespecies	- Trabajador	5
	- Población general	10
Duración exposición	- Subagudo a subcrónico	3
	- Subcrónico a crónico	2
	- Subagudo a crónico	6
Extrapolación ruta-ruta	-diferencias entre la ruta de exposición del ensayo y la humana	1*
Dosis-respuesta	-Severidad del efecto -Punto de partida -pendiente de la curva	1**

*consideradas en paso 2

**posibles desviaciones si se trata de LOAEL

Cálculo del DNEL

El factor de evaluación global se obtiene por multiplicación de todos los factores individuales y se aplica directamente al N(L)OAEL:

$$\text{DNEL} = \frac{\text{N(L)OAEL}}{\text{FE}_1 \times \text{FE}_2 \times \dots \times \text{FE}_n} = \frac{\text{N(L)OAEL}}{\text{FE Total}}$$

Evaluación de la Exposición

- **Objetivo:**
 - estimación de la exposición para todos los usos y todas las poblaciones
- **Etapas:**
 - Elaboración de los Escenarios de Exposición
 - Cálculo de la Exposición.
- **Requisito de la ESQ, cuando:**
 - Sustancia clasificada como peligrosa (Directivas 67/548 o 1999/45) o,
 - PBT o MPMB.

Escenarios de Exposición

Artículo 3 (37) – Anexo I:

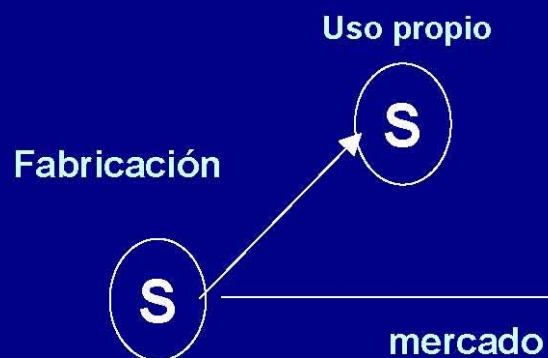
- *Un escenario de exposición es el conjunto de condiciones que describen la manera en que se fabrica o usa una sustancia durante su ciclo de vida, y el modo en que el F/I controla o recomienda a los usuarios controlar la exposición de los humanos y el m. ambiente...*
- *Pueden incluir un uso o varios (categorías de exposición)*
- *Se incluirá una descripción de:*
 - *...procesos implicados...*
 - *...medidas de gestión del riesgo aplicadas...*
 - *... medidas de gestión del riesgo recomendadas a los usuarios por el fabricante...*

Escenarios de Exposición

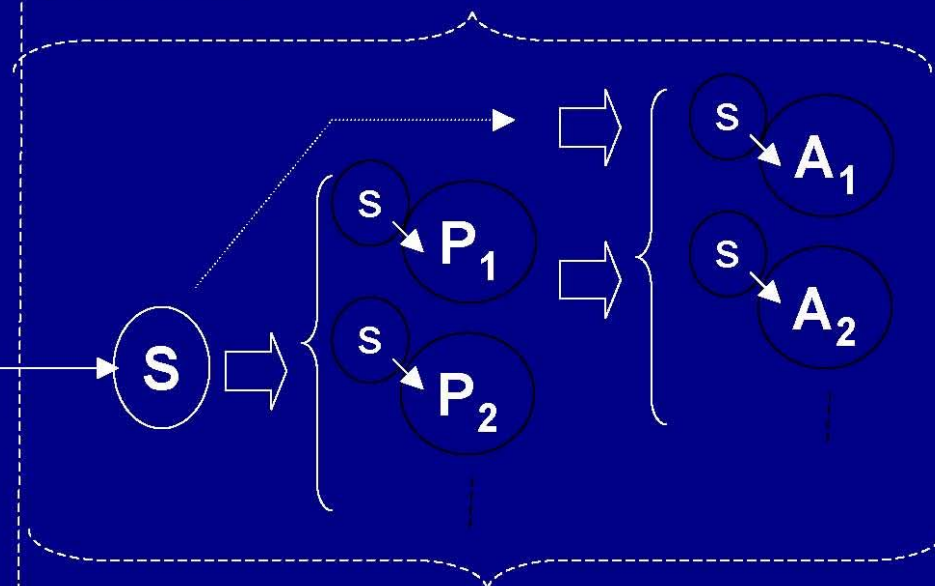
- Conjunto de condiciones/información que describen:
 - Como se fabrica o usa la sustancia.
 - Como se controla la exposición del ser humano/medio ambiente.
- Se elaboran para todos los usos de la sustancia en su ciclo de vida:
 - Fabricación.
 - Uso propio por fabricante e importador.
 - Usuarios intermedios y finales.

Ciclo de vida S. química

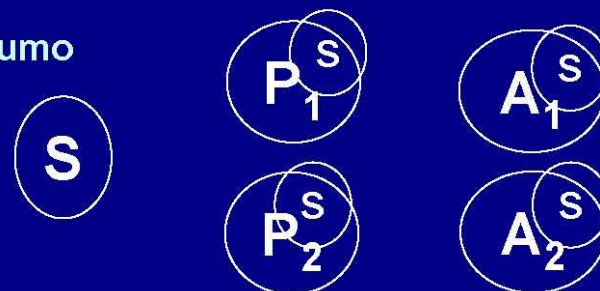
Fabricante/Importador



Uso industrial/
profesional



Consumo



Desarrollo de EE

1. Identificación de los usos.
2. Descripción del proceso de fabricación/uso.
3. Elaboración del EE inicial.
4. Valoración de la exposición y del riesgo.
5. Definición del EE final. ISQ.
6. Elaboración del Anexo a la FDS.

1. Identificación de los usos

- Información general:
 - Uso
 - Determinantes de la exposición
 - Medidas de gestión de riesgo y eficacia
- Obtención de información:
 - Información propia
 - Información publicada
 - Comunicación con los usuarios

2. Descripción del uso

- Descripción técnica de condiciones de uso:
 - Descripción del proceso de fabricación/uso.
 - Condiciones de uso, tareas, duración y frecuencia.
 - Medidas de gestión de riesgo implantadas: medidas relacionadas con la sustancia, técnicas colectivas, organizativas o protección personal.
- Cualquier información relevante:
 - estado físico, propiedades físico-químicas etc.

3. Elaboración del EE inicial.

- Todos los usos identificados.
- Usos similares agrupados en un escenario.
- Momentos más relevantes, exposiciones más altas.
- Nivel de detalle —→ Magnitud riesgo

4. Valoración de exposición y riesgo

- Estimación exposición externa. Rutas.
- Datos reales de exposición:
 - Representativos:
 - Duración, frecuencia y vías de exposición.
 - Proceso tecnológico.
 - Prácticas y hábitos de trabajo.
 - Medios de control presentes.
 - fiables:
 - Estrategia y procedimientos de muestreo.
 - Método analítico.
- Datos de modelos teóricos.

Caracterización del Riesgo

$$\text{RCR} = \frac{\text{Nivel de Exposición}}{\text{DNEL}}$$

Exposición < DNEL → riesgo controlado

Exposición > DNEL → riesgo NO controlado

Proceso reiterativo

5. Definición del EE final. ISQ.

- Escenario de Exposición Final —→ Riesgo adecuadamente controlado:
 - Condiciones operativas
 - Medidas de reducción de riesgo
- Se describe en el Informe de Seguridad Química: epígrafe 9.1

6. Anexo a la FDS

ISQ - Usuario

- Demostrar riesgos derivados del uso están controlados.
- Notificar el uso a la Agencia
- ESQ, Anexo XII :
 - Información sobre los peligros FDS (proveedor).
 - Elaborar Escenarios de Exposición para su uso y el de sus clientes.
 - Efectuar caracterización del riesgo
 - Adjuntar Escenarios de Exposición Finales en la FDS que trasladará a sus clientes.

Excepciones ISQ (Usuarios)

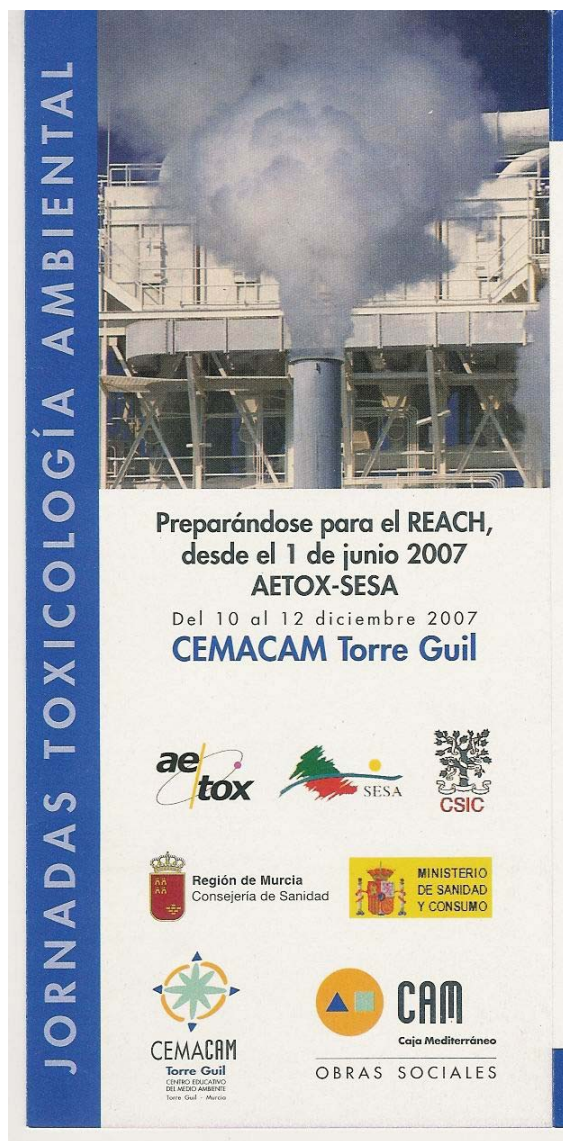
- F/I no tiene obligación de transmitir FDS.
- F/I no tiene obligación de presentar ISQ.
- Uso de una cantidad < 1 T/año.
- EE aplicados semejantes a otros descritos en FDS.
- Concentración en preparados $<$ límites.
- Uso para IDOPP.

Información:

- <http://ecb.jrc.it/reach/rip/>
- <http://echa.europa.eu/>

RIP 3.2. Guías para :

- Preparar ESQ y EE que cubran a trabajadores, consumidores y medio ambiente.
- Documentar la evaluación y los EE en el ISQ.
- Comunicar la información a través de la FDS.



Evaluación de la Seguridad Química para el Medio Ambiente

Matilde Carballo Santaolaya

INIA. Centro de Investigación de Sanidad Animal

Preparándose para el REACH desde 1 de Junio 2007

AETOX-SESA

**EVALUACION de la SEGURIDAD QUIMICA
para el
MEDIO AMBIENTE**

Dra. Matilde Carballo

CISA-INIA

CEMACAN Torre Guil

10-12 Diciembre 2007

REGLAMENTO REACH

Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de las sustancias y preparados Químicos.

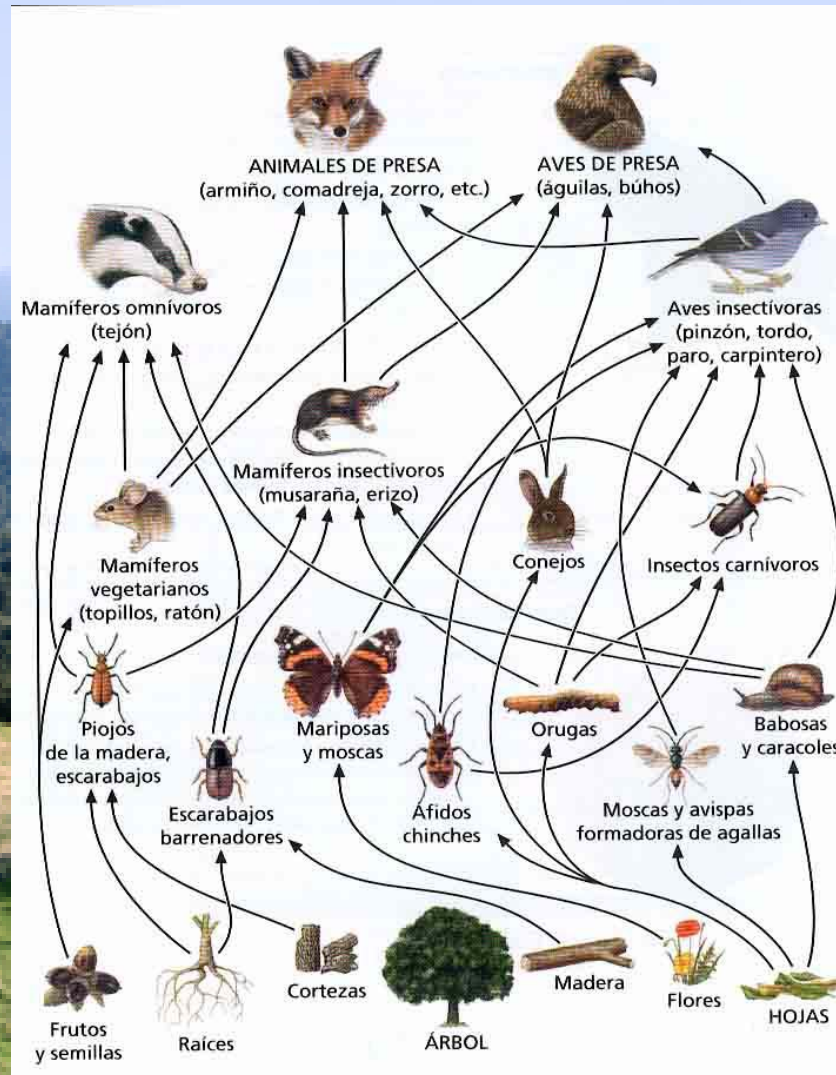
Reglamento (CE) 1907/2006. Diciembre 2006

- Lento
- Numerosos recursos
- Asignación de responsabilidades inadecuada
- Dificultad en la realización de ensayos

Agilizar proceso de evaluación de sustancias y controlar riesgos en salud humana y medioambiente



MEDIO AMBIENTE



COMPARTIMENTOS AMBIENTALES interrelacionados

SEGURIDAD QUIMICA DE UNA SUSTANCIA para MEDIO AMBIENTE

VALORACION DEL PELIGRO PARA EL MEDIO AMBIENTE

1.- CLASIFICACION

2.- IDENTIFICACION de la PNEC

3.- EVALUACION DE LA SEGURIDAD QUIMICA

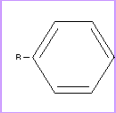
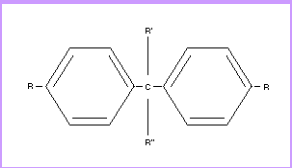
SUSTANCIAS CLASIFICADAS PELIGROSAS

SUSTANCIAS PBT y MPMB



COMPARTIMENTOS AMBIENTALES QUE CONSIDERA REACH

- **Compartimento Acuático:**
Agua dulce, estuario y marino, sedimento
- **Compartimento Terrestre**
- **Compartimento Atmosférico**
- **Acumulación en cadena alimenticia**
- **Actividad microbiana de sistemas de depuración de aguas residuales**



COMPORTAMIENTO AMBIENTAL DE LAS SUSTANCIAS

• CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Peso molecular	P _m
Presión de vapor	P _v
Solubilidad en agua	S _w
Coeficiente adsorción	K _{oc}
Coeficiente de partición octanol-agua	K _{ow}

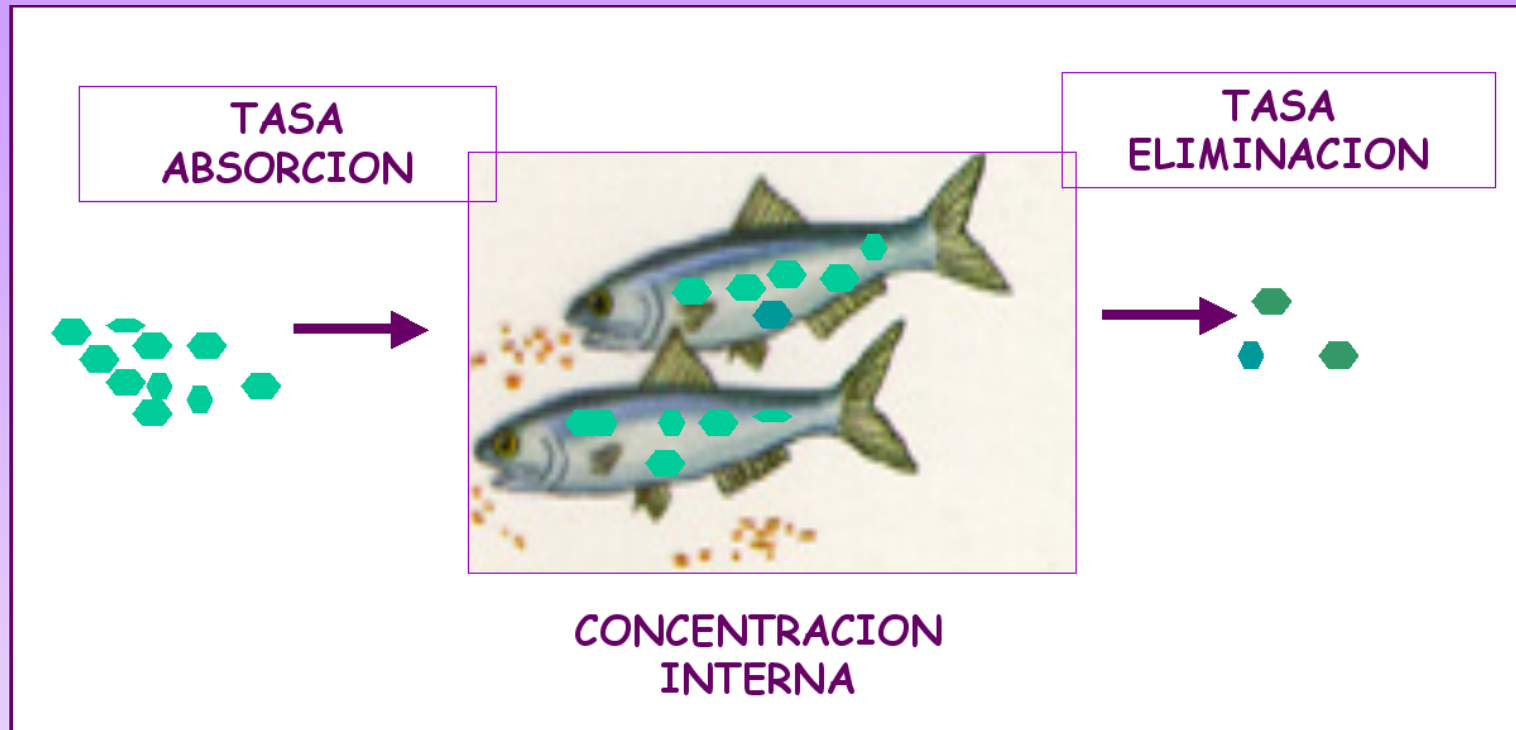


Volatilización
Movilidad
Adsorción
Lixiviación
Absorción
....

• PERSISTENCIA

Resistencia a Degradación biótica y abiótica
Vida media DT₅₀

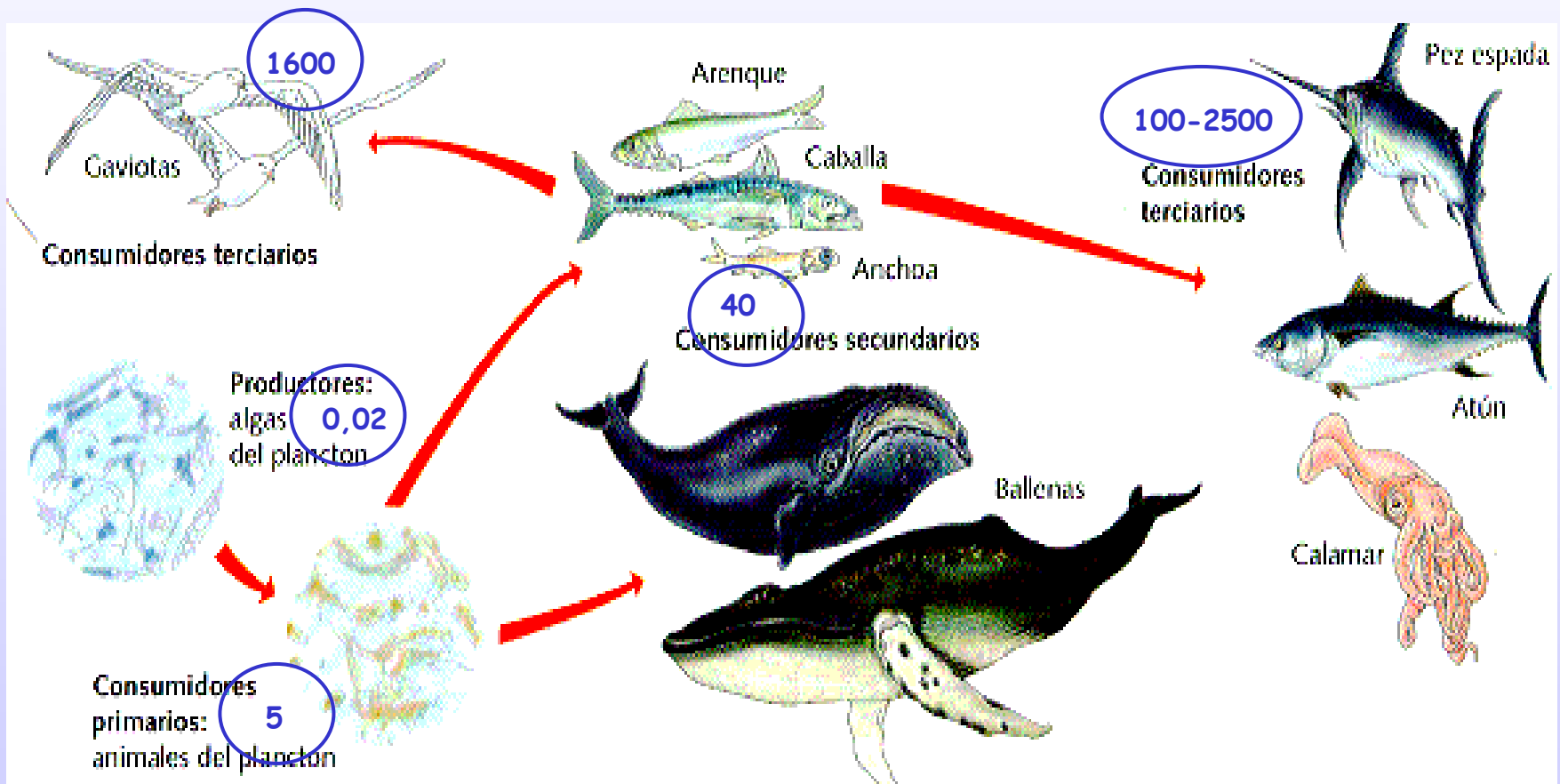
- Capacidad de BIOACUMULACION



Factor de bioacumulación (BCF)

Lipofilicidad (Log Pow)

ACUMULACION POR CADENA ALIMENTARIA (Biomagnificación)



Cadena alimentaria marina. Contaminación por DDT (mg/kg)

TOXICIDAD: efecto adverso

Corto plazo



Efecto agudo:
mortalidad, inmovilidad, etc

Medio plazo

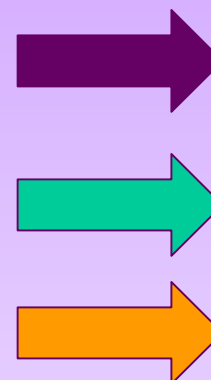
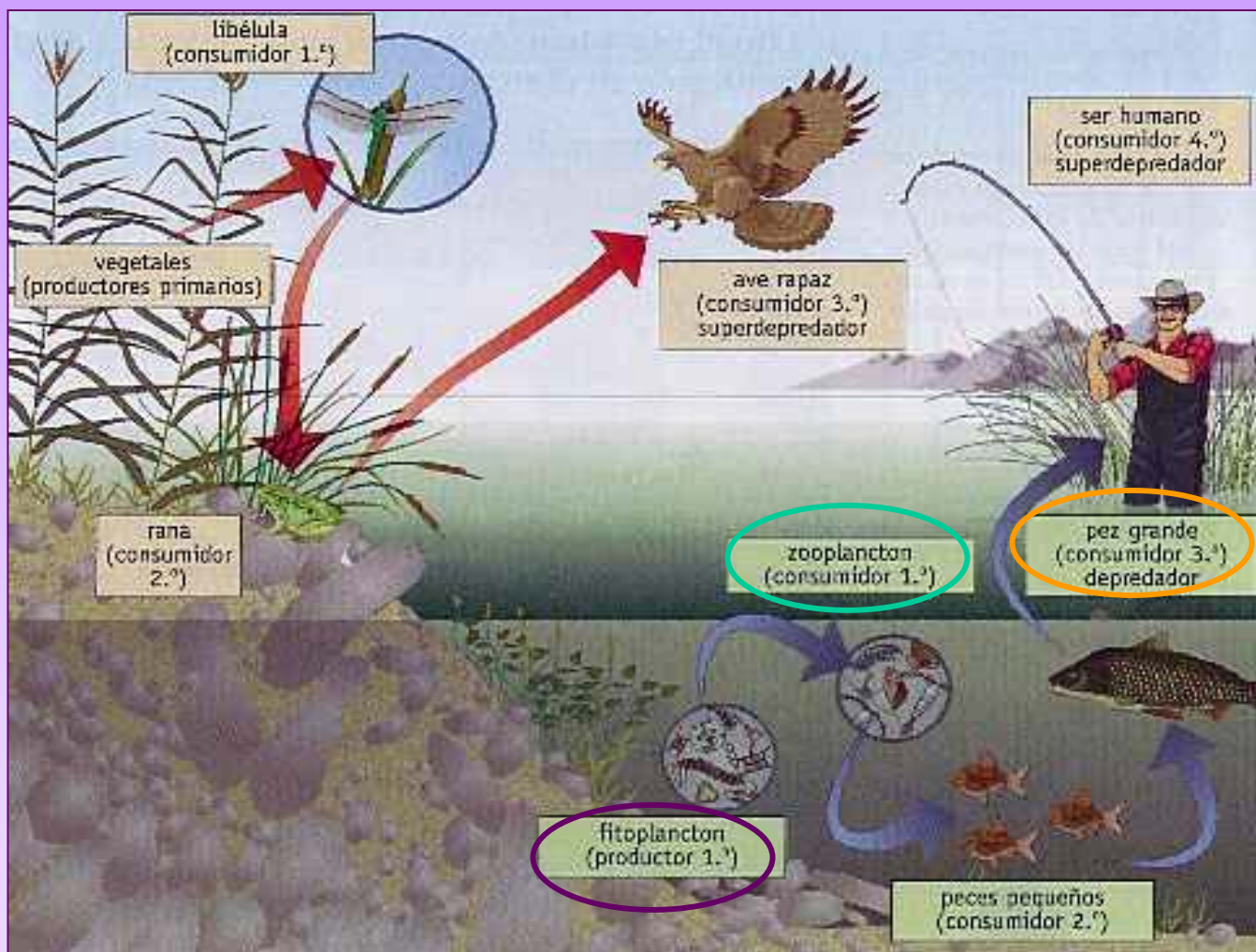


Largo plazo



Efecto crecimiento
Efecto reproducción
Efecto sist. Inmune
Efecto sist. endocrino
otros

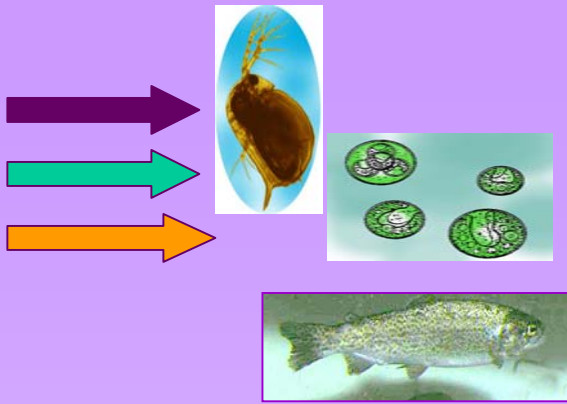
Identificación del peligro



E
n
s
a
y
o
s

d
e

e
c
o
t
o
x
i
c
i
d
a
d



ENSAYOS DE ECOTOXICIDAD

Criterios de selección de especie

- Relevancia ecológica
- Especie cosmopolita
- Alta sensibilidad
- Baja variabilidad
- Mantenimiento fácil
- Información disponible en el menor tiempo posible (ciclo vital corto)
- Parámetros de expresión fácilmente medibles

Características de ensayo

Estandarizado

Reproductible

Sencillo

Sensible

Representativo

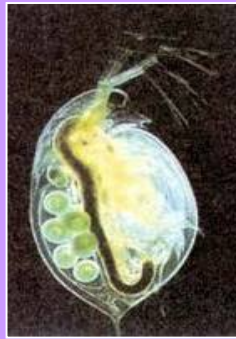
ENSAYOS de ECOTOXICIDAD en COMPARTIMENTO ACUATICO

vertebrados



Peces

invertebrados



Crustáceos

vegetales



Algas

microorganismos



Bacterias

ENSAYOS de ECOTOXICIDAD en COMPARTIMENTO TERRESTRE

vertebrados



Mamíferos y aves

invertebrados



Lombriz tierra
Eritraeus

plantas



Plantas terrestres

microorganismos



Bacterias

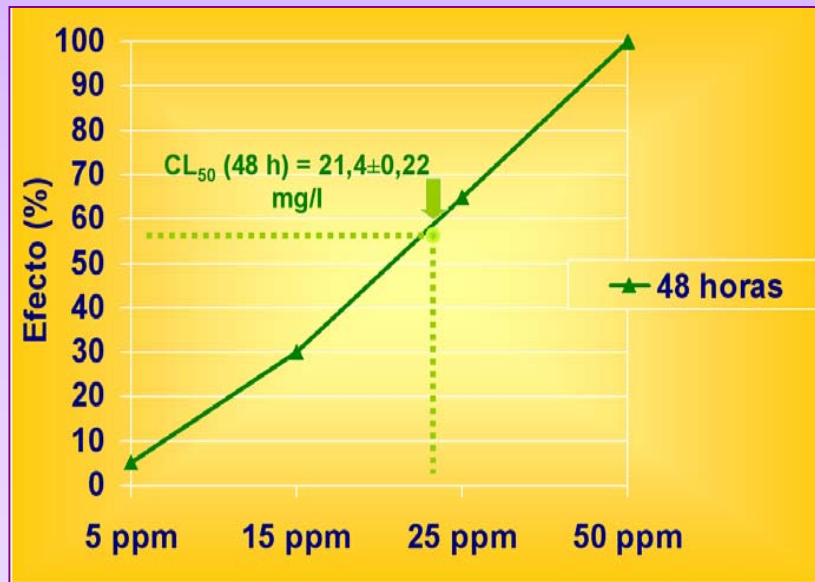


EXPRESION TOXICIDAD en ENSAYOS de ECOTOXICOLOGIA

Corto plazo

CE_{50} CL_{50}

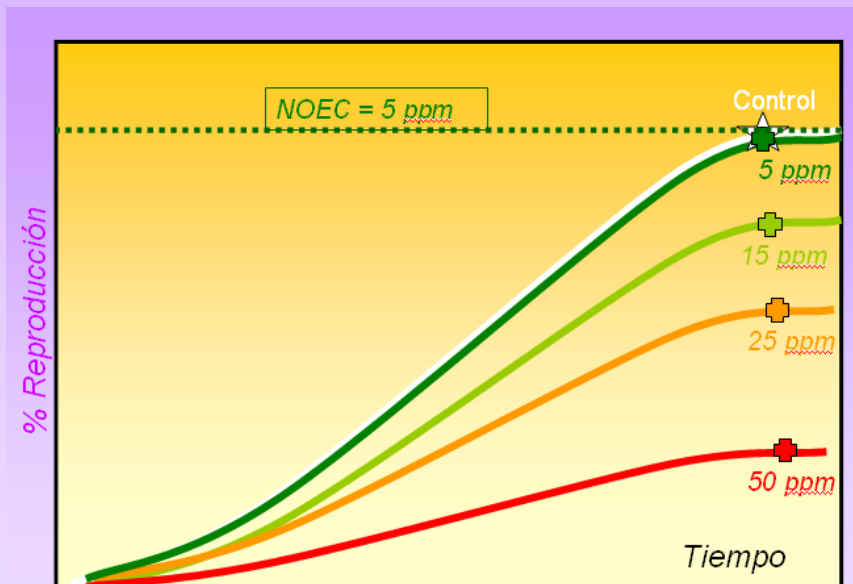
Duración: < 96h



Largo plazo

NOEC y LOEC

Duración:
días/semanas/meses



1.- CLASIFICACION DE UNA SUSTANCIA

VALORACION DEL PELIGRO PARA EL MEDIO AMBIENTE

Volumen de Producción > 1 Tn/año

Directiva 67/548/CEE: Clasificación, etiquetado y envasado de sustancias peligrosas.

Propiedades físico-químicas

Propiedades toxicológicas

Propiedades ECOTOXICOLÓGICAS

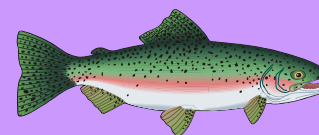
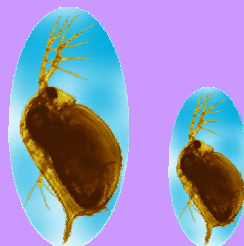
- ETIQUETADO
- FRASES R y S
- FICHA DE SEGURIDAD



FRASES R50-R59

R 50	Muy tóxico para organismos acuáticos
R 51	Tóxico para organismos acuáticos
R 52	Nocivo para organismos acuáticos
R 53	Puede causar efectos adversos a largo plazo en el medio acuático
R 54	Tóxico para la flora
R 55	Tóxico para la fauna
R 56	Tóxico para organismos del suelo
R 57	Tóxico para las abejas
R 58	Puede causar efectos adversos en el medioambiente
R 59	Peligroso para la capa de ozono

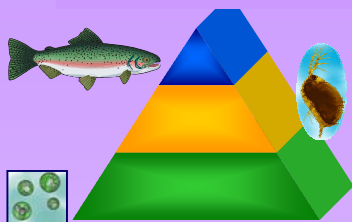
CLASIFICACIÓN PELIGRO: Compartimento Acuático



Criterio CL_{50} + sensible	Clasificación	Clasificación peligro
< 1 mg/L	Muy tóxico	Alto (R 50)
1 - 10	Tóxico	Medio (R 51)
10 - 100	Nocivo	Bajo (R 52)
> 100	No clasificado	Ninguno

R 53 Puede causar efectos adversos a largo plazo en el medio acuático

Toxicidad



Bioacumulación

$\text{Log } P_{o/w}$ ó BCF

Biodegradación



Rápidamente biodegradable < 28 días)

<i>Toxicidad aguda</i>	<i>Biodegradabilidad</i>	<i>Bioacumulación</i>	<i>Clasificación</i>
CE_{50} (mg/L)	< 28 días	$\text{Log } P_{ow} \geq 3$ ó $\text{BCF} > 100$	
≤ 1	si	no	R50
≤ 1	si	no	R50/53
	no	si	
	si	si	
1-10	si	no	R51/53
	no	si	
	si	si	
10-100	no	si/no	R52/53

EVALUACION DE EFECTOS

Ensayos exigidos dependiendo de la cantidad de
producción/importación ya que
el nivel de exposición aumenta con el volumen

>1 Tonelada → Información exigida en el Anexo VII

>10 Toneladas → Información exigida en el Anexo VIII, +

>100 Toneladas → Información exigida en el Anexo IX, ++

>1000 Toneladas → Información exigida en el Anexo X, +++

(+ Requisitos exigidos en Anexos anteriores)

EVALUACION DE EFECTOS

Información Ecotoxicológica (punto 9)

C. Acuático	>1 Tonelada <ul style="list-style-type: none">- Ensayo de toxicidad a corto plazo en invertebrados acuáticos (<i>daphnias</i>) (opcional cambiar por ensayo a largo plazo)- Estudio de inhibición del crecimiento en plantas acuáticas (algas)- Degradación biótica
Degradación	
C. Acuático	>10 Toneladas <ul style="list-style-type: none">- Ensayo de toxicidad a corto plazo en peces (opcional cambiar por ensayo a largo plazo en peces)- Ensayo de inhibición de la respiración en lodos activos- Degradación abiótica, en función del pH- Ensayo de adsorción/desorción
Degradación	

<p>Degradación</p> <p>M. terrestre</p>	<p>>1.000 Toneladas</p> <p>Ensayos adicionales de degradación biótica y abiótica en agua, suelo y sedimento</p> <p>Ensayos de toxicidad a largo plazo en invertebrados</p> <p>Ensayos de toxicidad a largo plazo en plantas.</p> <p>Ensayos de toxicidad a largo plazo en organismos del sedimento</p> <p>Ensayos toxicidad a largo plazo para la reproducción en aves</p>
--	---

EXCEPCIONES

Baja solubilidad = $S_w < 10 \mu\text{g/L}$

Baja capacidad para atravesar las membranas biológicas = $P_m > 800$ ó diámetro molecular $> 15 \text{ \AA}$

Fácilmente degradable

Poco probable que alcance el medio ambiente.

2.- IDENTIFICACION de la PNEC

(CONCENTRACIÓN SIN EFECTO PARA LOS ORGANISMOS DEL MEDIO)

Se consideran todos los estudio de efectos

Se calcula por compartimento ambiental

Selección del dato de toxicidad más sensible y división por un factor de seguridad ó evaluación que varia según el de información disponible

*RESULTADOS DE
ENSAYOS DE
ECOTOXICIDAD
CL50 , NOEC*

:

*FACTOR DE
EVALUACION*

=

PNEC



Información disponible	Factor de evaluación
3 datos (LC ₅₀) en 3 niveles tróficos diferentes	1000
.....
Datos de cronicidad en tres niveles tróficos	10

Criterios para identificar Sustancias PBT

(Anexo XIII)

Persistencia (P)	Bioacumulación (B)	Toxicidad (T)
DT ₅₀ > 60días Agua marina	BCF > 2000	NOEC < 0,01 mg/L
DT ₅₀ > 40 días agua dulce o estuario		Carcinógena 1,2 Mutágena 1,2 Tóxica para la reproducción 1,2 (CMR)
DT ₅₀ > 180 días Sedimentos marino		Toxicidad crónica (T, R48, Xn, R48 Directiva 67/548/CEE)
DT ₅₀ > 120 días sedimentos agua dulce o estuario		
DT ₅₀ > 120 días suelos		

Criterios para identificar Sustancias MPMB

(Anexo XIII)

Muy Persistente (MP)	Muy Bioacumulable (MB)
$DT_{50} > 60$ días Agua marina, dulce, estuaria	$BCF > 5000$
$DT_{50} > 180$ días sedimento a. marino, dulce, estuario	
$DT_{50} > 180$ días suelo	

3.- EVALUACION DE LA SEGURIDAD QUIMICA MEDIOAMBIENTE

Sustancias peligrosas, PBT, MPMB

3.1 EVALUACION DE LA EXPOSICION

Generación de escenarios de exposición

Cálculo de la exposición

3.2 CARACTERIZACION DEL RIESGO

3.1.- EVALUACION DE LA EXPOSICION

ELABORACION DE ESCENARIOS



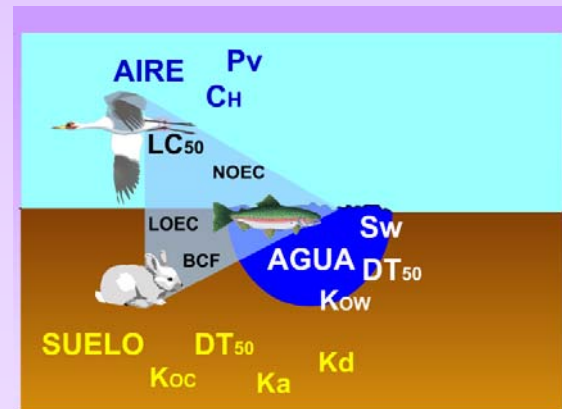
Estimación

Documentos técnicos



COMPARTIMENTO FINAL MAS PROBABLE

Modelos matemáticos de probabilidad



Calculo de la exposición:

Concentración estimada de exposición (PEC)

$$\text{PEC suelo} = \text{Muestra compuesta o} \\ (\text{P90} / \text{VM}) - (\text{VR} / \text{C})$$

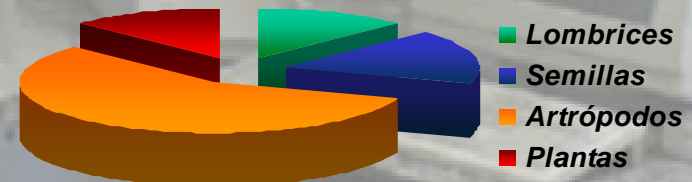
$$\text{PEC oral} = \sum \text{Tla} * [\text{plantas}] * \text{Pa} + \sum \text{Tla} * [\text{invertebrados}] * \text{Pa} \\ + \sum \text{Tls} * [\text{suelo}] * \text{Ps} + \sum \text{Tlw} * [\text{agua}] * \text{Pw}$$



TI



$$[\text{plantas}] = [\text{suelo}] * \text{BCF} * 0,12 \\ [\text{invertebrados}] = [\text{suelo}] * \text{BCF}$$



Pa

3.2.- CARACTERIZACION DEL RIESGO

ESTIMACION de EXPOSICIÓN

NIVEL DE EFECTOS

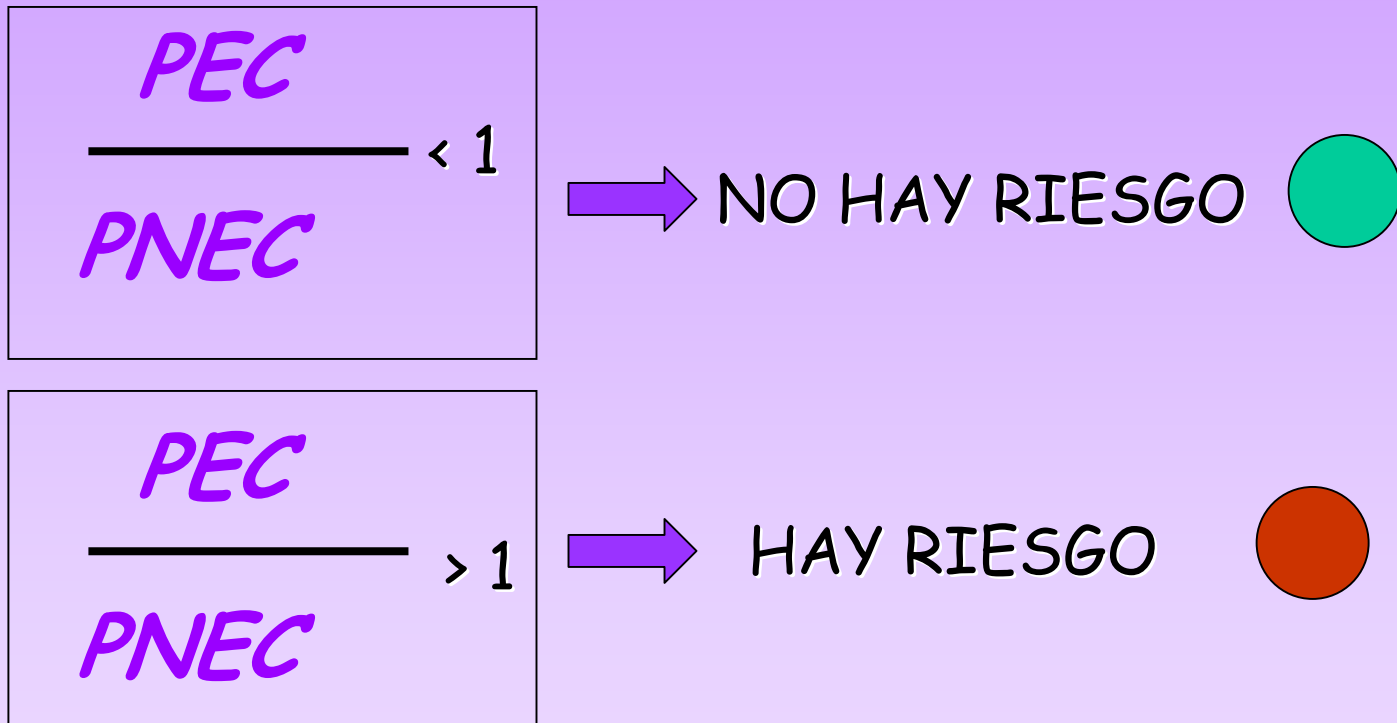
PEC

PNEC



PEC Concentración estimada de exposición en el medio receptor

PNEC Concentración estimada sin riesgo para los organismos del medio receptor



ENSAYOS DE ECOTOXICIDAD

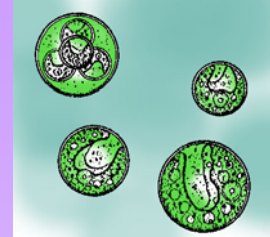
Se indican los ensayos de ecotoxicidad recogidos por la OECD
con guidelines publicadas

Se valoran efectos en organismos representativos de los
diferentes compartimentos ambientales considerados en el
REACH

Ensayos a corto y largo plazo.

OECD 201. Ensayo de inhibición del crecimiento en algas

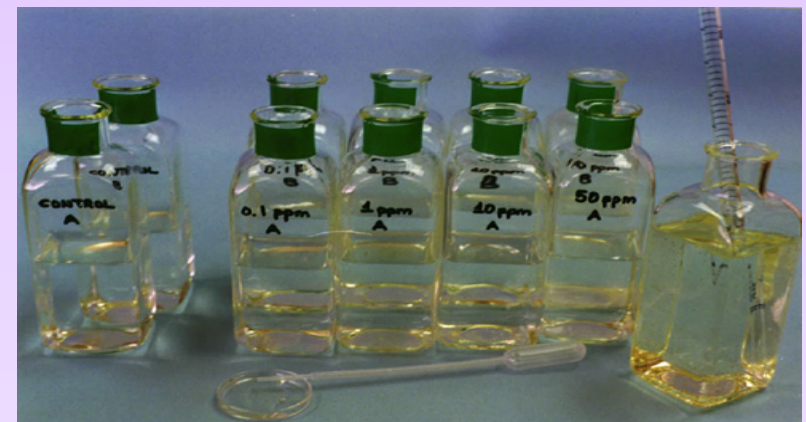
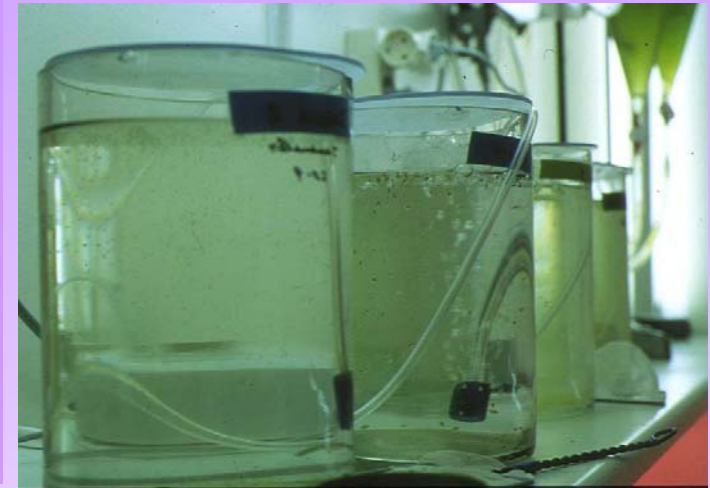
- Efecto: Inhibición del crecimiento en varias generaciones.
- Duración del ensayo: 72 horas
- Parámetro de expresión: CE50, NOEC.
- Necesidades: material, medio de ensayo, luz, Tª, agitador.
- Organismo: alga unicelular de crecimiento rápido (16 veces en 3 días en controles).
- Procedimiento: 5 concen. y control. Factor < 2,2



OCDE 202. Ensayo de toxicidad aguda en *Daphnia magna*

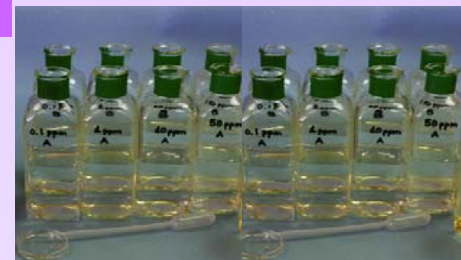


- Efecto: Inmovilidad.
- Duración del ensayo: 48 horas
- Parámetro de expresión: CE_{50} .
- Necesidades: material vidrio, agua reconstituida, Fotoperiodo, T^a .
- Organismo: clon de *Daphnia magna* o *Daphnia pulex*
- Condiciones de ensayo: estático.
- Procedimiento: 20 animales/concen.
- 5 concentraciones, Factor $> 2,2$, triplicado



OCDE 211. Ensayos de reproducción en *Daphnia magna*

- Efecto: sobre la reproducción.
- Duración del ensayo: 21 días
- Parámetro de expresión: LOEC, NOEC, ECx.
- Necesidades: material vidrio, agua reconstituida, fotoperiodo, T^a, alimento.
Organismo: clon de *Daphnia magna* *Daphnia pulex*
- Condiciones de ensayo: dinámico o semiestático.
- Procedimiento: 1 parental/envase. 10 animales / conce., 5 conect. + control.
Factor: < 3,2.



OCDE 203. Toxicidad aguda en peces



- Efecto: Letalidad.
- Duración del ensayo: 96 horas
- Parámetro de expresión: CL50, $p = 0,05$.
- Necesidades: acuarios, agua calidad, Tª, equipo medición agua, luz.
- Organismo: Especies piscícolas recomendadas
- Condiciones de ensayo: Estático, Semiestático y Dinámico.
- Procedimiento: 5 concentraciones y Control. Factor: 2,2. Duplicado.



OCDE 204. Ensayo de Toxicidad crónica en peces

NOEC

OCDE 212. Ensayo de toxicidad embriolarval en peces

- Efecto: letalidad o subletalidad en fases concretas
- Duración del ensayo: dependiendo de la especie (X= 15 días)
- Parámetro de expresión: LOEC, NOEC, CL/CLx
- Necesidades: material vidrio o acuarios, medio de ensayo o agua de calidad, Tª, equipo medición calidad de agua.
- Organismo: Especies recomendadas (C15)
- Condiciones de ensayo: Flujo continuo (dinámico) o semiestático.
- Fases: embrionaria y larva dependiente.
- Procedimiento: exposición antes de bástula, 5 concen. + control, Factor < 3.2



Orizyas latipes

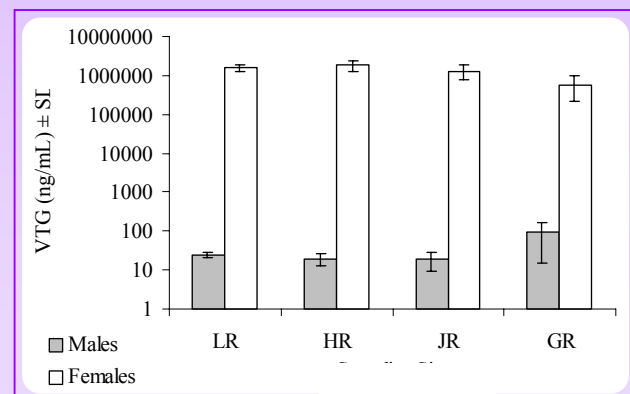
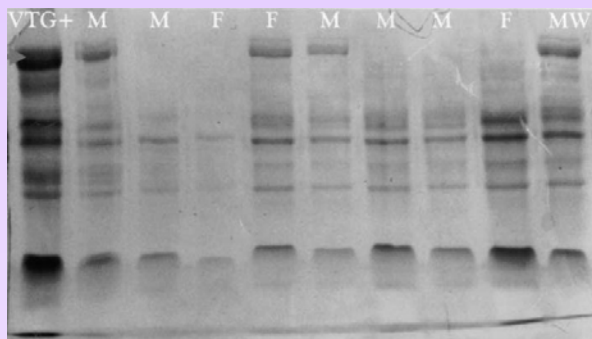
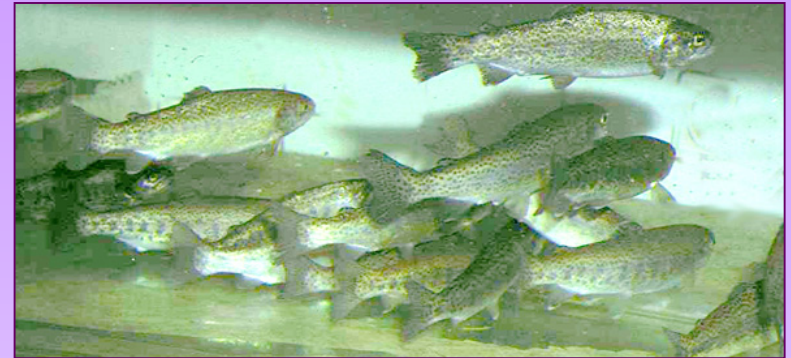


OCDE . Estudio de efectos endocrinos en peces

Nuevos efectos

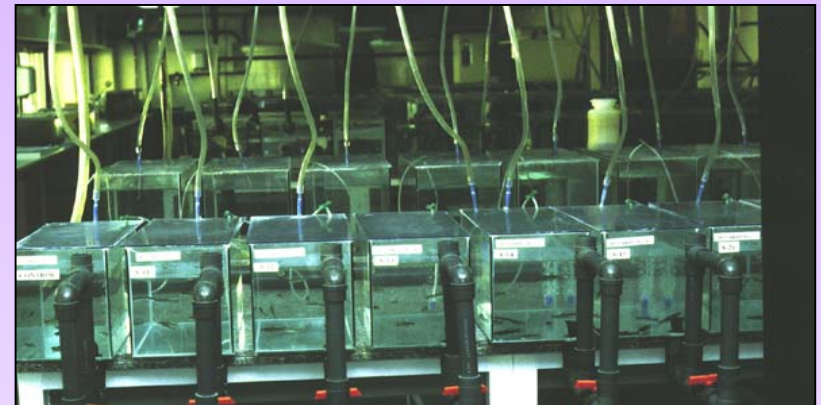
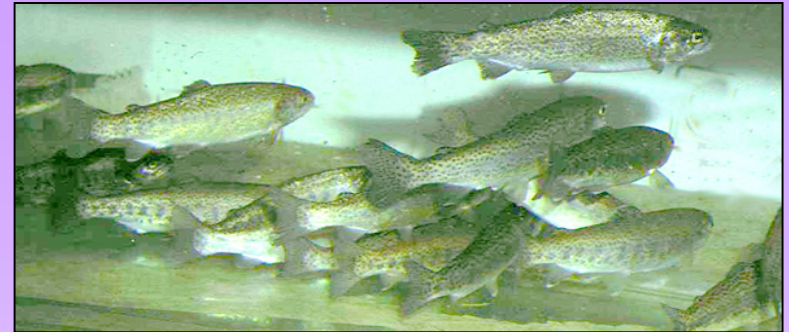
Test Primeras fases

- Efecto: Inducción de vitelogenina
- Duración del ensayo: semanas
- Parámetro de expresión: NOEC
- Necesidades: acuarios, agua calidad, Tª equipo medición agua, luz.
- Organismo:
- Condiciones de ensayo: Estático, Semiestático y Dinámico.
- Procedimiento:



OCDE 215. Ensayos de crecimiento en peces

- Efecto: sobre el crecimiento
- Duración del ensayo: 28 días
- Parámetro de expresión:
LOEC, NOEC
- Organismo: juveniles de especies recomendadas
- Condiciones de ensayo: Flujo continuo o semiestático.
- Procedimiento: 5 concentr. + control, Factor logaritmico





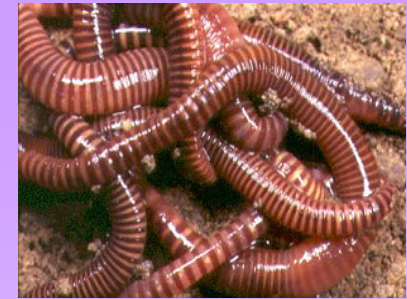
ENSAYOS CON MICROORGANISMOS DEL SUELO

OCDE 216. ENSAYO DE TRANSFORMACION DE NITROGENO

OCDE 217. ENSAYO DE TRANSFORMACION DE CARBONO

OCDE 207. ENSAYO DE TOXICIDAD AGUDO EN LOMBRIZ DE TIERRA

- Efecto: letalidad por absorción oral o cutánea.
- Duración del ensayo: 7 o 14 Días
- Parámetro de expresión: CL_{50}
- Necesidades: tierra artificial (sustrato básico), luz (400 a 800 lux)
- Organismo: *Eisenia foetida* de 2 meses de edad .
- Procedimiento: 10 lombrices /lote. 4 lotes/concen. 5 concentraciones + control. Factor < 1,8.



OCDE 222. ENSAYO DE REPRODUCCION EN LOMBRIZ DE TIERRA



- Efecto: letalidad por absorción oral o cutánea.
- Duración del ensayo:
- Parámetro de expresión: NOEC
- Necesidades: tierra artificial (sustrato básico), luz (400 a 800 lux)
- Organismo: *Eisenia foetida* de 2 meses de edad .
- Procedimiento: 10 lombrices /lote. 4 lotes/concen. 5 concentraciones + control. Factor < 1,8.



OCDE 208. ENSAYO DE CRECIMIENTO EN PLANTAS TERRESTRES



- Efecto: germinación de semillas, crecimiento del tallo, elongación de raíces, número de hojas.
- Duración del ensayo: 14 Días
- Parámetro de expresión: CL_{50}
- Necesidades: tierra artificial (sustrato básico), luz (400 a 800 lux)
- Organismo: *semillas*.
- Procedimiento: 10 semillas/lote. 5 lotes/concentración. 5 concentraciones y control. Factor $<1,8$.



Ensayos en aves



- OECD 223. Ensayo de toxicidad oral aguda en aves.

Especies recomendadas: Codornices y ánade real
Parámetro de expresión: LD50



- OECD 206. Ensayo de reproducción en aves.

Especies recomendadas: Codornices y ánade real
Parámetro de expresión: NOEC



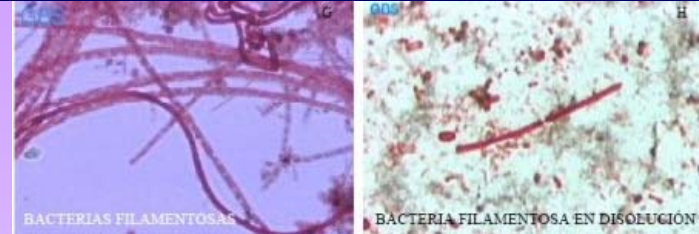
ENSAYOS EN VERTEBRADOS TERRESTRES

Información de Ensayos de toxicidad en vertebrados utilizados para determinar toxicidad humana





ENSAYOS de ACTIVIDAD de MICROORGANISMOS de LODOS DEPURADORAS



OCDE 209. ENSAYO DE INHIBICION DE LA RESPIRACION LODOS ACTIVADOS

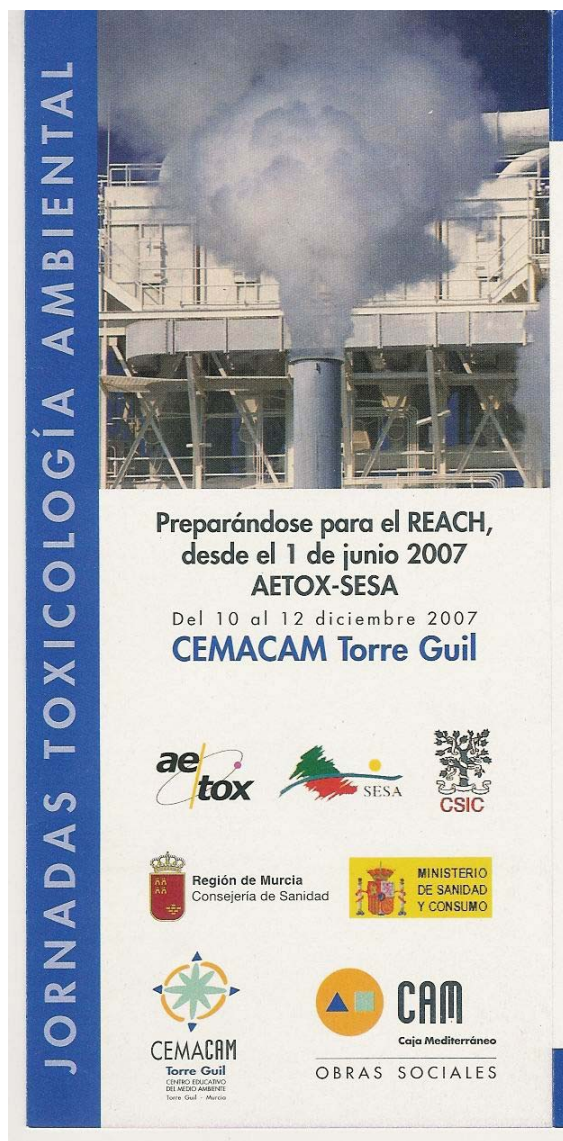
OCDE 224. ENSAYO DE REDUCCION DE PRODUCCION DE GAS EN LODOS ANAEROBIOS

OECD 213. Ensayos de ecotoxicidad aguda en abejas. Oral



- Efecto: letalidad.
- Duración del ensayo: 48 h (especial 96 h).
- Parámetro de expresión: DL_{50}
- Necesidades: material, medio de ensayo, humedad
- Organismo: *Apis mellifera*
- Condiciones de ensayo: oscuridad, 25 °C
- Procedimiento: sustancia de ensayo en solución de sacarosa. 10 abejas /jaula. 3 grupos /dosis. 5 dosis + control Factor <2,2.

OECD 214. Ensayos de ecotoxicidad aguda en abejas. Contacto



Aspectos Generales de la puesta en marcha del REACH
Elisa Gómez Campoy
Sanidad Ambiental. Consejería Sanidad. Comunidad Autónoma de Murcia



Región de Murcia
Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública
Servicio de Sanidad Ambiental

PUESTA EN MARCHA DEL REACH EN LAS COMUNIDADES AUTONOMAS

Motivaciones para el desarrollo de una nueva política en productos químicos

- •Exigencias en la protección de la salud derivadas del avance en los conocimientos científico-técnicos
- •Han surgido nuevos problemas de salud, como los relacionados con los disruptores endocrinos
- •Los actuales procedimientos en el ámbito de la UE en relación con la gestión del riesgo son lentos y tediosos e implican un gran esfuerzo

PRINCIPIOS EN LOS QUE SE BASA LA NORMATIVA

- Unificación de criterios de clasificación, envasado y etiquetado
- Protección de la salud y seguridad de la población
- Evaluación del riesgo de las sustancias y preparados en todo su ciclo de vida
- Sistema armonizado de información al ciudadano (etiquetado, fichas de seguridad)
- Limitación o prohibición de sustancias y preparados

LA NUEVA ESTRATEGIA

- •Sistema común para sustancias nuevas y existentes
- •Trasladar la responsabilidad de la evaluación de riesgo a la industria
- •Introducir un sistema de autorización a medida donde se asegure un control severo para las sustancias peligrosas
- •Incrementar la transparencia y la información.

Respuesta

- Reglamento(CE) nº 1907/2006 de 18 de diciembre, del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al Registro, la Evaluación, la Autorización y la Restricción de las sustancias y preparados químicos(REACH)

PROCESO REACH

- Es un sistema único, coherente para sustancias químicas existentes y nuevas. Comprende el siguiente proceso:
- •Registro de sustancias químicas a partir de 1 Tn/año (Pre-Registro, solo para las existentes).
- •Evaluación de algunas sustancias por los EE.MM.
- •Autorización para las sustancias especialmente preocupantes: CMRs, PBT, vPvB ((sustancias muy persistentes, acumulables, tóxicas, carcinogénicas mutagénicas tóxicas para la reproducción)
- •Restricción a nivel comunitario
- •Inventario de Clasificación y Etiquetado
- •Comunicación a la cadena de suministro
- •Cumplimiento: FORO

Ámbito de aplicación

- En principio REACH se aplica a todos los químicos: no solo a los químicos usados en procesos industriales, sino también a los usados en nuestra vida diaria, por ejemplo en productos de limpieza, pinturas y en artículos para el consumidor tales como ropas, muebles y aparatos eléctricos.
- Exenciones: sustancias radioactivas, sustancias bajo supervisión aduanera, transporte de sustancias, intermedios no aislados, residuos, sustancias utilizadas en medicamentos, aditivos alimentarios, biocidas, fitosanitarios, polímeros

Entrada en vigor y aplicación

- 1 de junio de 2007
- No obstante:
 - •Registro (Titulo II)
 - •Puesta en común de datos (Titulo III)
 - •Usuarios Intermedios (Titulo V)
 - •Evaluación (Titulo VI)
 - •Autorización (Titulo VII)
 - •Catalogo de Clasificación y Etiquetado (Titulo XI)
 - •Información (Titulo XII)
- Se aplicarán a partir de 1 de junio de 2008
- PRERREGISTRO: 1 junio 2008 al 1 diciembre 2008

TITULO XIII: AUTORIDADES COMPETENTES

Articulo nº 121: Nombramiento.
Los Estados miembros nombrarán a la autoridad o autoridades competentes responsables de desempeñar los cometidos asignados a las autoridades competentes, con arreglo a lo dispuesto en el presente reglamento.

TITULO XIII: AUTORIDADES COMPETENTES

Cumplimiento del REACH

Los Estados miembros son responsables del cumplimiento del REACH en la UE.

¿Cuáles serían en España las Autoridades competentes?

- Ministerio de Sanidad y Consumo
- Ministerio de Medio Ambiente
- Ministerio de Trabajo y AA
- Comunidades Autónomas

Salud humana.
Medio ambiente
Salud laboral
Vigilancia e inspección

OBLIGACIONES AGENCIA

- Apoyo técnico y administrativo
- Gestionar y mantener bases de datos
- Rechazar o aceptar el registro: Evaluación dossier
- Asesoramiento científico y técnico a los Estados miembros
- Gestión del proceso de Registro
- Orientación de los criterios de evaluación
- Asignación de Fecha y Numero de Registro.
- Resolución de casos de desacuerdo sobre el Estado que debe evaluar una sustancia

Agencia

- La Agencia comprobará las solicitudes de registro y evaluará las propuestas de ensayo con el fin de evitar ensayos innecesarios en animales.
- Las Autoridades Competentes, por su parte, seleccionarán sustancias preocupantes, de una lista elaborada por la Agencia, para evaluarlas con más profundidad.
- Además, el Reglamento REACH prevé un sistema de Autorización con el objetivo de que las sustancias altamente preocupantes estén adecuadamente controladas y sean sustituidas, progresivamente, por otras sustancias o tecnologías más seguras.
- Por otra parte, las Autoridades comunitarias podrán imponer restricciones a sustancias que planteen un riesgo inaceptable para la salud humana o el medio ambiente y deba afrontarse a escala comunitaria.

OBLIGACIONES ESTADOS MIEMBROS

- Apoyo a la industria a cumplir con sus obligaciones: Helpdesk
- Autorización y Restricción
- Cumplimiento REACH: FORO
- Evaluación de determinadas sustancias si sospechan que pueden suponer un riesgo para el medio ambiente o la salud humana.
- Elaboración de planes móviles sobre las sustancias a evaluar

OBLIGACIONES FABRICANTES - IMPORTADORES -USUARIOS

- DUTY OF CARE (RESPONSIBLE OF CARE) Evaluación segura de la sustancia
- Tener disponible INFORMACIÓN de la sustancia
- •Información de los riesgos CADENA DE SUMINISTRO
- •Informar de todos CAMBIOS de su status, composición, usos y cantidades de la sustancia•DUTY OF CARE (RESPONSIBLE OF CARE)
- Complimentación de la solicitud de registro
- Si no se registra la sustancia no podrá ser fabricada ni importada

Prerregistro

- Periodo: **1 junio 2008** → 1 diciembre 2008.
- • Objetivos:
- Permitir a las compañías **continuar comercializando** las sustancias susceptibles de registro mientras el plazo de registro no haya finalizado.
- • **Compartir datos** para evitar repeticiones de ensayos, especialmente en animales vertebrados y así minimizar costes a la industria
- • Si **no prerregistra** (fabricante o importador), necesitará registrarla antes de continuar fabricándola o importándola y no podrá acogerse a los plazos de registro.

Solicitud de Registro

- 1. Expediente Técnico: > 1 T/AÑO
- 2. Informe sobre la Seguridad Química:
Sustancia fabricada/importada > 10 Tm /año
Tm

Expediente Técnico

- Id F/I. Id sustancia.
- Información sobre fabricación y usos.
- Clasificación y etiquetado.
- Orientaciones para un uso seguro.
- Resúmenes de estudios por aplicación de Anexos VII —XI, en función del tonelaje.
 - – + 1 T [FT (Anexo III)]: Anexo VII. - + 100 T: Anexo IX.
 - – + 1 T Resto FT: F F-Q Anexo VII - + 1000T: Anexo IX IX-X.
 - – + 10 T: Anexo VIII.
- Propuesta de ensayo según Anexo IX - X.
- Información sobre exposición sustancias 1 Información 1-10 T.

Evaluación Seguridad Química

- Sustancia fabricada/importada > 10 Tm/año. /ISQ.
- Herramienta para determinar: si los riesgos están controlados, que medidas de control de riesgo son necesarias para la protección de la salud o del medio ambiente.
- Metodología de actuación basada en la evaluación de riesgo.

ESQ Etapas

- 1. Evaluación de los peligros para salud humana.
- 2. Evaluación de los peligros por las propiedades físico físico- químicas.
- 3. Evaluación de los peligros para el medio ambiente.
- 4. Evaluación PBT o MPMB.

Si como resultado resulta clasificada como peligrosa (D. 67/548 o 1999/45) o PBT o MPMB, entonces:

- 5. Evaluación de la Exposición:
 - a) Elaboración de los Escenarios de Exposición
 - b) Cálculo de la Exposición.
- 6. Caracterización del Riesgo

TITULO VI: EVALUACION

Articulo nº 48: Seguimiento de la evaluación de una sustancia.

Una vez que se haya llevado a cabo la evaluación de una sustancia, se considerará el modo de utilizar la información a efectos de:

- Autorización
- Preparación de una propuesta
- Armonización de clasificación y etiquetado.

Evaluación

- Objetivo:
- Comprobar si la industria cumple con sus obligaciones.
- Evitar ensayos innecesarios con animales.
- Proporciona un medio a las AC para requerir más información.
- Tipos:
 - 1. Evaluación del dossier o expediente (lo hace la Agencia).
 - 2. Evaluación de la sustancia (lo hacen los EE MM).

TITULO VII: AUTORIZACION

Articulo nº 56: Disposiciones generales.

No se comercializara ni se usara una sustancia que haya sido incluida en el anexo XIV (Lista de sustancias sujetas a autorización), a menos que haya sido:

- Autorizada
- Eximida
- Antes de la fecha de expiración.

TITULO VII: AUTORIZACION

Articulo nº 65: Obligación de los titulares de autorización.

Los titulares de una autorización, así como los usuarios intermedios, deberán incluir el número de autorización en la etiqueta antes de comercializar la sustancia o el preparado para un uso autorizado.

¿con qué ayuda contamos?

- Antes de diciembre de 2.008 debe haber disposiciones sobre infracciones y sanciones en la legislación nacional.
- Agencia: Foro para el intercambio de información relativa al cumplimiento de la normativa.
- Guías Técnicas: Comisión, industria, ONG, EM. RIP 4/1, 4/2 y 4/4. (Evaluación, un Anexo XIV)

Tareas del Foro

- Identificar estrategias de cumplimiento de normativa.
- Intercambio inspectores e inspecciones conjuntas.
- Desarrollar métodos de trabajo útiles para inspectores locales.
- Intercambio de información vía electrónica.
- Enlace con PYMES.

Documentos Guía RIPs

- **RIP1-Proceso de descripción de REACH**
- **RIP2-Desarrollo herramientas de información tecnológica: REACH-IT y IUCLID 5**
- **RIP3-Desarrollo de documentos guía para la industria. Contiene a su vez 10 sub-RIPs.**
- **RIP4-Desarrollo de documentos guía para las autoridades. Contiene a su vez 5 sub-RIPs.**
- **RIP5/6-Agencia**
- **Además, las AC tienen que establecer despachos de asistencia nacional(helpdesks) para ayudar a la industria en sus obligaciones**

Herramientas relacionadas con REACH.

- IUCLID 5.0 (Internationa Uniform Chemicals .Information Database)
- Proporciona un formato de Intercambio de información armonizado para su uso global tanto por las autoridades como por la Industria
- **-Antes:** IUCLID 4 era una Base de Datos de sustancias químicas
- **-Con REACH:** Además de almacenamiento de información es el **formato electrónico** en el que hay que enviar el expediente técnico de registro a la ECHA (Art. 111)

NAVEGADOR HERRAMIENTAS

- Aplicación informática diseñada para ayudar a la industria determinar sus obligaciones relativas al Reglamento REACH y a encontrar las guías apropiadas para cumplir con estas obligaciones.
- Ayuda a fabricantes e importadores o usuarios intermedios de sustancias químicas y a productores o importadores de artículos, mediante la respuesta a una serie concatenada de preguntas
- http://reach.jrc.it/navigator_en.htm

HELPDESKS

- Artículo 124
- *“Los Estados miembros crearán servicios nacionales de asistencia técnica a fin de proporcionar asesoramiento a los fabricantes, importadores, usuarios intermedios y otras partes interesadas sobre las responsabilidades y obligaciones respectivas que se derivan para cada uno de ellos del Reglamento REACH, en particular en relación con el registro de sustancias”*

REACH - IT

- **FABRICANTES, IMPORTADORES Y USUARIOS INTERMEDIOS**
Portal Web donde se podrá realizar el: Prerregistro; Participar en los Foros de Intercambios de Información; Envío del Expediente de Registro; Comprobar el estado de los registros enviados y de sus pagos; Notificaciones sustancias para investigación y el desarrollo orientados a productos y procesos (IDOPP), de clasificación y etiquetado o de usuarios intermedios.
- **2. AGENCIA y a las AUTORIDADES COMPETENTES DE LOS ESTADOS MIEMBROS** Para estar en comunicación entre sí, y cumplir con sus tareas en el ámbito del registro, evaluación, autorización, restricción y clasificación y etiquetado de sustancias.
- **3. PÚBLICO EN GENERAL** Todos los datos no confidenciales sobre sustancias químicas. Se podrá ver, imprimir y descargar

REACH - IT

- Herramienta informática, elaborada por la Comisión que permitirá que todos los procedimientos de REACH funcionen de forma integrada, así como el trabajo diario de la Agencia (ECHA).
- • Funcionará “on-line” y va dirigido a todas las partes afectadas por este Reglamento:
- • ECHA
- • INDUSTRIA
- • AACC DE LOS EEMM
- • COMISIÓN EUROPEA
- • ONGs
- • PÚBLICO EN GENERAL

REACH - IT

- -Se está trabajando en una aplicación que se llama:“**CSA/CSR tools**” de las siglas en inglés.
- - Herramientas para llevar a cabo la Valoración de la seguridad química - Informe sobre la seguridad química.
- - Se trata de desarrollar una herramienta informática que a partir de la información generada en el Expediente de Registro permita:
 - » Generar los Escenarios de Exposición
 - » Llevar a cabo la evaluación de la seguridad química
 - » Elaborar los informes de seguridad química.

Guía básica para los inspectores sanitarios

- ¿Qué artículos priorizar?
- ¿qué plazos exigir?
- ¿Severidad en las sanciones?.
- Artículos de dudosa interpretación.
- En definitiva ¿por donde empezamos?

Definición y desarrollo de tareas

- Estas tareas están por definir y vamos a intentar identificarlas, teniendo en consideración la experiencia acumulada durante los años anteriores por los Servicios de Sanidad Ambiental y las nuevas estrategias que el REACH incorpora.
- Para poder identificarlas, es necesario el concurso de las Comunidades Autónomas y del propio Ministerio de Sanidad, que debe coordinarlas a través de la Ponencia de Sanidad Ambiental.

Sugerencias: líneas para que sean valoradas

- Formar a los inspectores sanitarios en la vigilancia y control de los reglamentos REACH y SGA (Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos).
- Informar y formar a las empresas que fabriquen, formulen, importen o comercialicen productos químicos, sobre las obligaciones y compromisos que se derivan de la aplicación de la nueva normativa.
- Vigilar y controlar la adecuación de la gestión de los productos químicos que se comercialicen, a la nueva normativa.

Intercambio de información

- Los inspectores necesitan acceso a los registros de información.
- Sistema electrónico conectado al REACH-IT.
- Intercambio rápido de problemas, preguntas, productos ilegales (con el país de origen).
- Intercambio de informes sobre las mejores prácticas posibles, proyectos, número de inspecciones, sanciones impuestas.

Algunas sugerencias

- Establecer y delimitar las competencias y tareas de las Comunidades Autónomas.
- Desarrollar talleres y planes de entrenamiento.
- Elaborar Guías de Inspección (métodos de verificación del cumplimiento).
- Establecer criterios para graduar la gravedad de infracciones y sanciones.
- Establecer un Plan de Garantía de Calidad en la inspección.

Más sugerencias

- Colaboración entre Consejerías de Sanidad (Servicio de Sanidad Ambiental), Consejerías de Trabajo (Instituto de Seguridad y Salud Laboral) y Consejerías de Medio Ambiente.

Aún más sugerencias

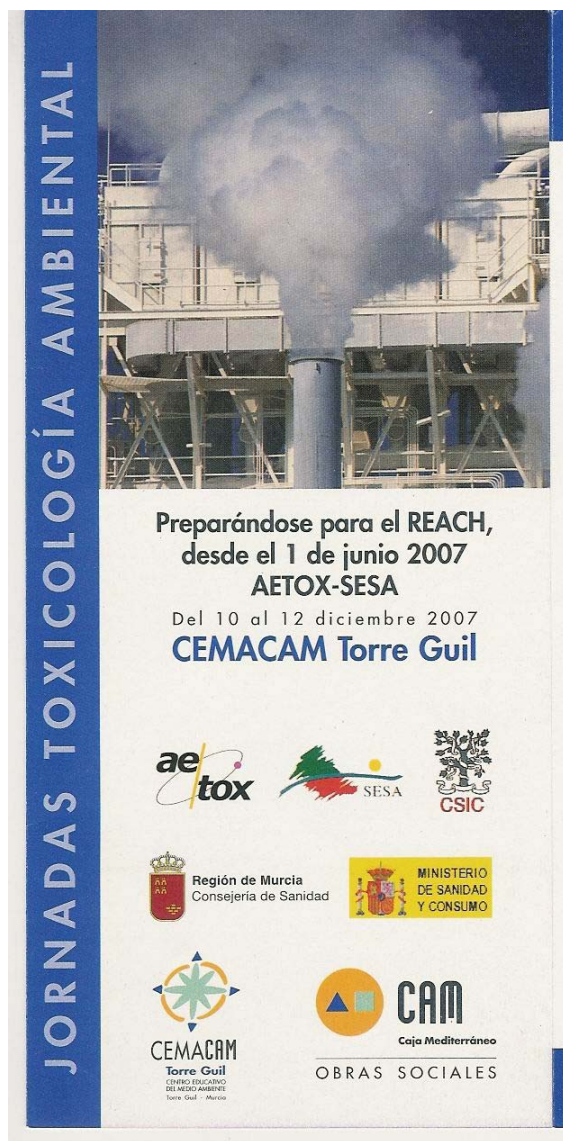
- Creación de grupo de trabajo de inspección.
- Aprovechar la experiencia sanitaria en materia de inspección de etiquetado.
- Utilizar el laboratorio de la administración Laboral (en las autonomías en las que exista) para analizar las muestras que se tomen.

Otras sugerencias

- Emplear el sistema rápido de información en productos químicos en muestras deficientes y fabricadas en otras comunidades autónomas.
- La inspección sanitaria sería responsable, en el caso de las muestras deficientes fabricadas en la Comunidad, de tramitar la sanción correspondiente, en su caso, y corregir los defectos encontrados.

Cronograma 2.008

- De enero a Mayo de 2.008: informar y formar a la industria química y a los inspectores.
- De Junio a Diciembre de 2.008 visitar a las industrias químicas para verificar preregistros y registros.



Seguimiento de la aplicación del REACH

José Vicente Martí Boscà

Presidente de SESA.



**JORNADAS DE TOXICOLOGÍA AMBIENTAL, AETOX-SESA
PREPARÁNDOSE PARA EL REACH, DESDE EL 1 DE JUNIO DE 2007**

Seguimiento de la aplicación del REACH: RETO Y OPORTUNIDAD

CEMACAM, Torre Guil, 12 de diciembre de 2007

Dr. José Vte. Martí Boscà
Presidente de la Sociedad Española de Sanidad Ambiental (SESA)

marti_josboc@gva.es

PROGRAMAS COMUNES DE SANIDAD AMBIENTAL

REAL DECRETO 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización

4. Protección y promoción de la sanidad ambiental

Programas de intervención intersectoriales orientados a disminuir o evitar los riesgos para la salud relacionados con aguas de consumo, zonas de baño, contaminación atmosférica, acústica y del suelo, residuos, productos químicos y zoonosis, incluyendo los análisis de muestras en laboratorios de salud pública.

PROGRAMAS COMUNES DE SANIDAD AMBIENTAL

- **AGUAS**
- ***SEGURIDAD QUÍMICA***
- **Mixtos: biocidas y prevención de legionelosis.**
- **Varios: acampadas, informes, ambientes interiores, zoonosis ...**

ANTECEDENTES DE LA SEGURIDAD QUÍMICA: FITOSANITARIOS Y BIOCIDAS

Desde 1983: plaguicidas fitosanitarios

- **Transferencias en salud pública a las CCAA**
- **Elevado consumo de fitosanitarios en algunas CCAA**
- **RTS de plaguicidas**

Desde 1990: plaguicidas de salud pública

- **Biocidas**

INICIO DE LA ACTUACIÓN EN SEGURIDAD QUÍMICA: LOS PROGRAMAS INTERNACIONALES (1995)

- **Situación en la UE con el mercado único.**
- **Ausencia TOTAL de control en España.**
- **Iniciativa de la SGSA (MSyC).**
- **Escasa receptividad en las CCAA.**
- **Inicio de participación española en los programas internacionales de SQ: SENSE, NONS, EUREX: gran atractivo institucional.**

LOGROS EN SEGURIDAD QUÍMICA (1997-2007)

- **Generalización de FDS**
- **Red Nacional: alertas (SIRIPQ) y control oficial**
- **Coordinación comunitaria: normativa y red CLEEN**
- **Actuaciones normalizadas en las CCAA**
- **INSPECCIÓN DE SALUD PÚBLICA EN RIESGOS SOBRE NO TRANSMISIBLES**
- ***LA SEGURIDAD QUÍMICA ES UN ACTUACIÓN NORMALIZADA EN SANIDAD AMBIENTAL***

PANORAMA DEL REACH (2007)

- **MSyC comparte responsabilidades con otras Administraciones Públicas: MMA, MTyAS, MITyC. *Ausencia de liderazgo sanitario.***
- **10.10.2007: Creación del Centro de Referencia REACH (INIA y U. Alcalá), bases para el futuro de una *Oficina Española de Sostenibilidad Química.***
- **Futura *Agencia Española de Productos Químicos*: ¿Seguridad o sostenibilidad química?.**

PONENCIA DE SANIDAD AMBIENTAL (Mérida, abril de 2007)

- Los Em son responsables del cumplimiento del REACH en la UE
- ¿Cuáles serían en España las AC/ REACH?:
 - ¿MSC (salud humana)?
 - ¿MMA (medio ambiente)?
 - ¿MTAA (salud laboral)?
 - ¿CCAA vigilancia e inspección?...Cumplimiento del REACH

ANTECEDENTES DE LA SITUACIÓN

- **TRANSFERENCIA DEL MSyC AL MMA DE LA RED DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA.**
- **IMPACTO EN LAS DGSP DE LAS CCAA.**
- **SITUACIÓN ACTUAL DE LA VIGILANCIA SANITARIA DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA EN LAS CCAA: Ø.**

ELEMENTOS DESFAVORABLES DE LA SITUACIÓN

- **LIDERAZGO DEL MMA: VOLUNTAD POLÍTICA Y RECURSOS**
- **ORIENTACIÓN AMBIENTAL DE LA PREVENCIÓN: MÁS MODERNA Y MEJOR VALORADA QUE LA SANITARIA**
- **UBICACIÓN COMUNITARIA**

ELEMENTOS FAVORABLES DE LA SITUACIÓN

- **RED DE INSPECCIÓN EN SQ: EXPERIENCIA Y RECURSOS PERIFÉRICOS DE CONTROL OFICIAL**
- **IMPORTANCIA DEL POSIBLE IMPACTO EN LA SALUD HUMANA: EL PLAN DE ACCIÓN EUROPEO DE MEDIO AMBIENTE Y SALUD (2004-2010) Y SUS ENFERMEDADES PRIORITARIAS (respiratorias, desarrollo neurológico, cáncer y alteradores endocrinos).**
- **COORDINACIÓN DE LAS DGSP: PONENCIA DE SA???**

POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN DE SANIDAD AMBIENTAL (I)

- **POTENCIAR Y ORIENTAR LAS INSPECCIONES DE SEGURIDAD QUÍMICA. SUSTANCIAS PRIORITARIAS CON INTERVENCIÓN EN ASPECTOS NO TRATADOS: DISRUPTORES ENDOCRINOS.**
- **TRABAJAR COORDINADAMENTE CON BIOMARCADORES (control biológico de exposición).**
- **IMPLICAR A TODAS LAS PARTES AFECTADAS EN LA SEGURIDAD QUÍMICA: POBLACIÓN GENERAL (EN ESPECIAL POR LA INFANCIA), MÉDICOS ASISTENCIALES, EDUCADORES, SECTORES EMPRESARIALES Y SOCIALES ...**

POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN DE SANIDAD AMBIENTAL (II)

- **IMPULSAR LAS JORNADAS AUTONÓMICAS SOBRE EL REACH.**
- **APORTAR FORMACIÓN EN SEGURIDAD QUÍMICA A LOS DIFERENTES ÁMBITOS IMPLICADOS.**
- **LIDERAR LOS PLANES AUTONÓMICOS DE SALUD Y MEDIO AMBIENTE (ver. gr.: ANDALUCÍA).**
- **COORDINACIÓN CON EL MMA.**
- **.../...**

POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN DE SANIDAD AMBIENTAL (III)

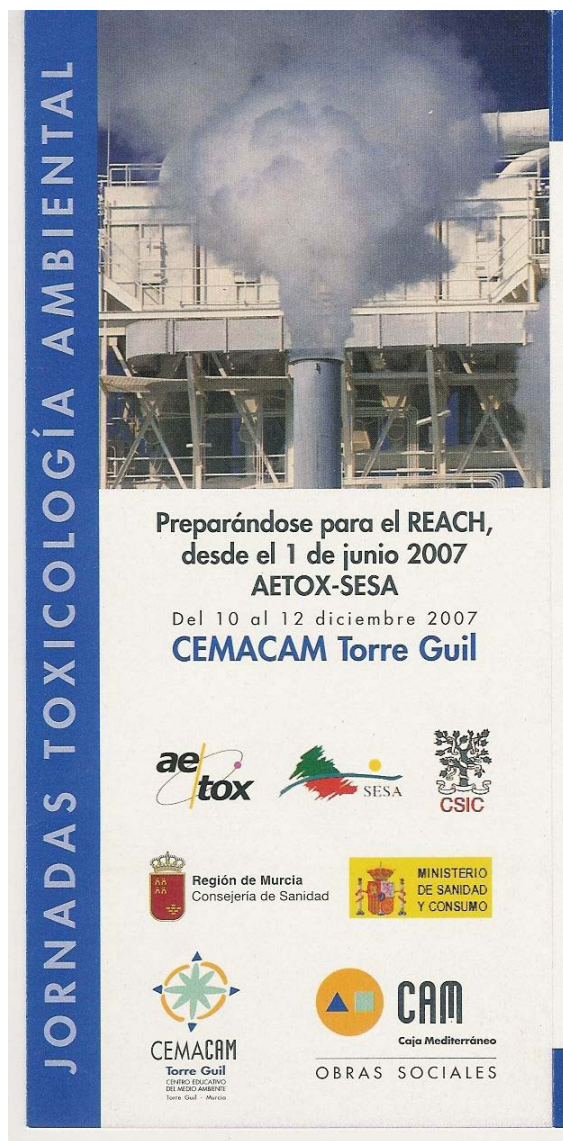
- **BÁSICO: LA COORDINACIÓN DE LOS
SERVICIOS DE SANIDAD AMBIENTAL Y
LAS DGSP.**

PROGRAMAS COMUNES DE SANIDAD AMBIENTAL: ESCENARIO A

- **AGUAS**
- **Mixtos: biocidas y prevención de legionelosis.**
- **Varios: acampadas, informes, ambientes interiores, zoonosis ...**

PROGRAMAS COMUNES DE SANIDAD AMBIENTAL: ESCENARIO B

- **AGUAS**
- **SEGURIDAD QUÍMICA**
- **SEGURIDAD FÍSICA**
- **SEGURIDAD BIOLÓGICA**
- **VIGILANCIA DE TODOS LOS RIESGOS
AMBIENTALES PARA LA SALUD
HUMANA**



Conclusiones

Eduardo de la Peña de Torres. CSIC. AETOX-SESA

Elisa Gómez Campoy. CARM. SESA

CONCLUSIONES

Asistentes y ponentes remarcaron el interés que el Ministerio de Sanidad y Consumo coordine e indique el papel que las comunidades deben desempeñar en el desarrollo y ejecución del mismo.

La gran complejidad de las actuaciones que impulsa el REACH precisa de la adecuada colaboración entre la administración central y la autonómica, además de con la industria; coincidente con la Conclusiones acordadas en el IX Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, celebrado en Sevilla del 28-30 de noviembre de 2007 con respecto al REACH, del que destacamos las conclusiones de Productos Químicos:

- * El Reglamento REACH es claramente una oportunidad para reducir el número de productos químicos relacionados con enfermedades, especialmente aquellos que tienen efecto cancerígeno, mutagénico y en la reproducción.

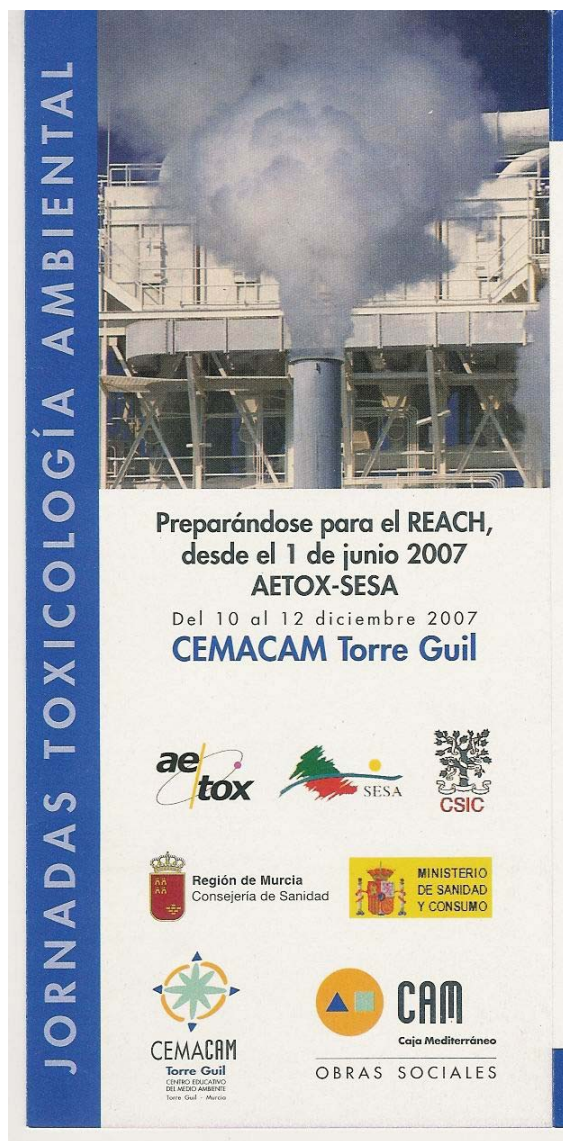
- * El REACH obligará a una relación más estrecha entre el Ministerio de Sanidad y Consumo, que actuará como coordinadora, y las diferentes CCAA que deben implantar de forma coordinada y armonizada y tal como el propio Reglamento establece. El primer informe previsto para 1 de julio de 2010, será enviado a la Agencia Europea de Productos Químicos.

- * Tras un arduo trabajo realizado por un comité de expertos se aprobó el 2 de febrero de 2007, el plan nacional para el cumplimiento del Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes, con el objetivo de eliminar, restringir o minimizar, en su caso, la presencia de los mismos.

- * Se hace necesario establecer un programa de seguimiento de contaminantes químicos en población humana. Actualmente, se ha establecido una encomienda de gestión entre el Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Medio Ambiente para dar comienzo a un programa mínimo de seguimiento en humanos de estos contaminantes, establecido por la Unión Europea. Se espera que esta iniciativa tenga un efecto dinamizador que posibilite en un futuro ampliar este seguimiento a un mayor número de contaminantes. Desemos remarcar la necesidad de una buena coordinación y cooperación entre la administración, academia (Universidad e Investigación) y la Industria, faceta que se encuentran dentro de los objetivos tanto de SESA como AETOX promotoras de las Jornadas.

Eduardo de la Peña de Torres, CSIC. AETOX-SESA

Elisa Gómez Campoy, CARM. SESA



Memoria Gráfica de las Jornadas

Eduardo de la Peña de Torres. CSIC. AETOX-SESA



**Preparándose para el REACH,
desde el 1 de junio 2007
AETOX-SESA**

Del 10 al 12 diciembre 2007

CEMACAM Torre Guil



Región de Murcia
Consejería de Sanidad



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



CAM

Caja Mediterráneo

OBRAS SOCIALES

2. **Dra. Covadonga CABALLO DIEGUEZ**
Departamento de Biocidas y Productos Químicos
Subdirección Gral. de Sanidad Ambiental y Salud Laboral.
Ministerio de Sanidad y Consumo.
3. **Dra. Matilde CARBALLO SANTAOLAYA**
INIA. Centro de Investigación de Sanidad Animal
4. **Profa. Dra. Guillermina FONT PÉREZ**
Presidenta de AETOX. Catedrática de Toxicología.
Facultad de Farmacia Universidad de Valencia
5. **Master. Óscar HERRERO FELIPE**
CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales
6. **Dra. Esther MARTÍN de DIOS**
Subdirección Gral. de Sanidad Ambiental y Salud Laboral.
Ministerio de Sanidad y Consumo
7. **Dr. José Vicente MARTÍ BOSCA**
Presidente de SESA. Unidad de Sanidad Ambiental.
Dirección General de Salud Pública
8. **Prof. Dr. Nicolás OLEA SERRANO**
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
Hospital Clínico. Universidad de Granada
9. **Dr. Guillermo REPETTO KUHN**
Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses
Coordinador de BUSCATOX (Sevilla)
10. **Prof. Dr. Eugenio VILANOVA GISBERT**
Director del Instituto de Bioingeniería. Catedrático de
Toxicología. Universidad Miguel Hernández. Elche
11. **Dra. Elisa GÓMEZ CAMPOY**
Sanidad Ambiental. Consejería de Sanidad.
Comunidad Autónoma de Murcia
12. **Dr. Eduardo de la PEÑA de TORRES**
CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales

JORNADAS TOXICOLOGÍA AMBIENTAL



Preparándose para el REACH,
desde el 1 de junio 2007
AETOX-SESA
Del 10 al 12 diciembre 2007
CEMACAM Torre Guil

ae tox  

 
CEMACAM Torre Guil
OBRAS SOCIALES





Coordinadores
de las

Jornadas de Toxicología Ambiental

Preparándose para el REACH desde 1 de junio de 2007



JORNADAS TOXICOLOGÍA AMBIENTAL



Preparándose para el REACH,
desde el 1 de junio 2007
AETOX-SESA
Del 10 al 12 diciembre 2007
CEMACAM Torre Guil

 **Región de Murcia**
Consejería de Sanidad

 **MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO**

 **CEMACAM**
Torre Guil
Calle de la Torre Guil, 1
46100 Sagunto (Valencia)

 **CAM**
Caja Mediterránea
OBRAS SOCIALES

Objetivos:

Realizar una revisión mostrando atención en la demanda toxicológica que solicita el Programa de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de las Sustancias y de los Preparados Químicos. Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de diciembre de 2006

Destinatarios:

Profesionales que tanto en la administración como en la industria estén comprometidos en el Registro de Productos Químicos. Nº de Plazas limitadas: 1. Representante de cada una de las Comunidades Autónomas y 2. Asistentes libres.

Dirección:

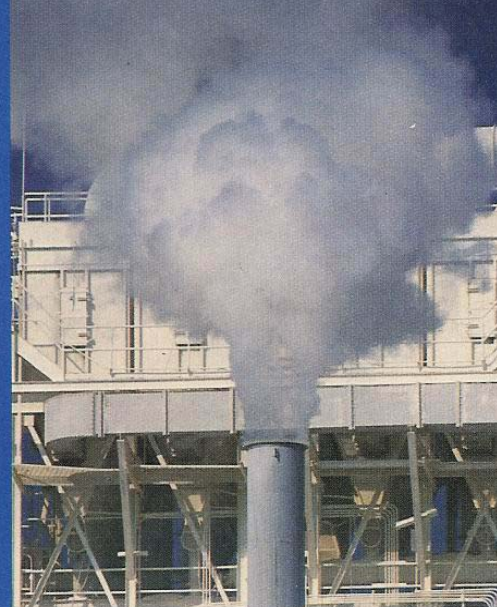
Dr. Eduardo de la Peña de Torres

CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales. Grupo de Mutagénesis Ambiental. C/ Serrano 115 dpdo. 28006 Madrid

www.aetox.es / www.cetox.org / www.sanidadambiental.com

Dra. Elisa Gómez Campoy

Servicio de Sanidad Ambiental. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad Autónoma de la Región de Murcia CARM. Ronda de Levante 11. 30071 Murcia



**Preparándose para el REACH,
desde el 1 de junio 2007
AETOX-SESA**

Del 10 al 12 diciembre 2007

CEMACAM Torre Guil



Región de Murcia
Consejería de Sanidad



CEMACAM
Torre Guil
CENTRO EDUCATIVO
DEL MEDIO AMBIENTE
Torre Guil - Murcia



CAM

Caja Mediterráneo

OBRAS SOCIALES



Jornadas de Toxicología Ambiental: Preparándose REACH desde el 1 de junio, 2007
Torre Guil, Sangonera La Verde (Murcia) 10-12 diciembre 2007



Jornadas de Toxicología Ambiental: Preparándose REACH desde el 1 de junio, 2007
Torre Guil, Sangonera La Verde (Murcia) 10-12 diciembre 2007



Dr. Fernando Carreras Vaquer. Subdirector Gral. de Sanidad Ambiental y Salud Laboral

- químicos.
- Mejorar la competitividad
 - Promover uso de métodos
 - Asegurar la libre circulación en la UE.



Profa. Dra Guillermina Font Pérez, Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia



Prof. Dr Eugenio Vilanova. Universidad Miguel Hernández. Elche



Dr. Eduardo de la Peña de Torres, CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales



Ms. Oscar Herrero Felipe. CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales



European Food Safety Authority

Parma, 29 January 2007

PRESS RELEASE

EFSA re-evaluates safety of bisphenol A and sets Tolerable Daily Intake

National Toxicology Program
U.S. Department of Health and Human Services

CERHP



NTP

Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction

Reproductive Toxicology
24(2): 2007, in press

Chapel Hill Bisphenol A Expert Panel Consensus Statement:
Integration of Mechanisms, Effects in Animals and Potential to Impact Human Health at
Current Levels of Exposure

EUROPEAN COMMISSION



JOINT
RESEARCH
CENTRE

Directorate General for Health and Consumer Protection
European Commission
2007-01-29

8,4,4'-[1,1'-bis(4-hydroxyphenyl)]propane
(BISPHENOL-A)

mon T. Akingbemi¹, Scott M. Belcher², Judith S. Blumberg³, D. Andrew
Incenza Farabolini⁴, Louis J. Guillette⁵, Ronald J. Harlow⁶, Gerald J.
Patricia A. Hunt¹¹, Taisei Iguchi¹², Susan Jobling¹³, John R. Knecht
Hans Lauter¹⁴, Gerald A. LeBlanc¹⁵, Michael L. Main¹⁶,
Myers¹⁷, Angel Nadal¹⁸, Reitha R. Newbold¹⁹, Nicolas Olea²⁰, G.
²¹, Beverly S. Rubin²², Carlos Scussenschein²³, Ana M. Soto²⁴, Chris L.
burgh²⁵, Laura N. Vandenberg²⁶, Debby R. Walser-Kuntz²⁷, Cheryl S.
is²⁸, Yelena Wetherill²⁹ and R. Thomas Zoeller³⁰



Dr. Guillermo Repetto Kuhn. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Universidad de Sevilla – BUSCATOX







Dra. Matilde Carballo Santaolalva . INIA. Centro de Sanidad Animal. Valdeolmos.





Dra. Elisa Gómez Campoy. Sección de Sanidad Ambiental.

Dirección General de Sanidad. Comunidad Autónoma de la Región de Murcia

Dr. José Vicente Martí. Presidente de la Sociedad Española de Sanidad Ambiental

LISTA DE ASISTENTES

	Nombre	Apellidos	Ciudad	mail
1	Beatriz	Albella Rodríguez	Madrid	beatriz.albella@ciemat.es
2	Mª Iciar	Alonso Urreta	Zaragoza	mialonso@aragon.es
3	Mª Aranzazu	Armentia Alvarez	Vitoria	aarmentia@ej.gv.es
4	Pilar de	Bernardo	Madrid	pilar.debernardo@salud.madrid.org
5	Rocío	Campuzano Cánovas	Murcia	rocio.campuzano@carm.es
6	Francisco J.	Caparrós Fernández	Murcia	franciscojose.caparros@amig.net
7	Matilde	Carballo Santa Olalla	Valdeolmos (Madrid)	carballo@inia.es
8	Fernando	Carreras Vaquer	Madrid	fcarreras@msc.es
9	Amalia	Castelltort Segura	Barcelona	acastelltorts@gencat.net
10	Jacinto	Cazorla Cazorla	Murcia	jacinto@sistemasambientales.es
11	Jorge	Cegarra Hernández	Murcia	ambiental@asesoriamedioambiente.es
12	Mª Teresa	Cerezo Siluente	Murcia	global@globalconsulting95.com
13	Fernando	Escorza Muñoz	Logroño	sanidad.ambiental@larioja.com
14	Jordi	Estévez Domenech	Elche (Alicante)	jorge.estevez@umh.es
15	Guillermina	Font Pérez	Valencia	guillermina.font@uv.es
16	Elisa	Gómez Campoy	Murcia	melisa.gomez@carm.es
17	Marcial	Gómez Orrios	Toledo	marcialg@jccm.es
18	Mª Luisa	González Márquez	Madrid	lgonzalezm@msc.es
19	Carmen	González Martín	Boadilla del Monte (Madrid)	gonmar.fcex@ceu.es
20	Paz	Gulias Lamas	Galicia	paz.gulias.lamas@sergas.es
21	Mercedes	Gumá Torá	Palma de Mallorca (Balears)	mguma@dgsanita.caib.es
22	Mª José	Herrera Díaz	Murcia	mariaj.herrera@carm.es
23	Óscar	Herrero Felipe	Madrid	oscar.herrero@ccma.csic.es
24	Silvia	Jerez Rodríguez	Torreguill (Murcia)	sylviajerez@hotmail.com
25	Rosa	López Casares	Murcia	rosa.lopez@carm.es
26	Jose Vicente	Martí Boscà	Valencia	marti_josboc@gva.es
27	Esther	Martín de Dios	Madrid	emartind@msc.es
28	Miguel	Motas Guzmán	Espinardo (Murcia)	motas@um.es
29	Eva Mª	Muelas Mateo	Murcia	evam.muelas@carm.es
30	Josep	Muñoz Batet	Girona	josep.muñoz@gencat.net
31	Carlos	Nicolás Nicolás	Santomera (Murcia)	calidad@citromil.net
32	Nicolás	Olea Serrano	Granada	nolea@ugr.es
33	Eduardo de la	Peña de Torres	Madrid	epena@ccma.csic.es
34	Mª Jesús	Pérez Pérez	Oviedo	mjesuspp@princast.es
35	Catalina	Pérez Sevilla	Alhama de Murcia (Murcia)	lina.perez@targetquimica.com
36	Carlos	Pérez Vega	Valladolid	pervegvca@jcy.l.es
37	Ana	Peropadre López	Cantoblanco (Madrid)	ana.peropadre@gmail.com
38	Araceli	Pillco Tito	Madrid	4795177@ccma.csic.es
39	Guillermo	Repetto Kuhn	Sevilla	repetto@us.es
40	Juan Francisco	Sánchez Pérez	Murcia	juanf.sanchez@carm.es
41	José	Sanz Navarro	Murcia	jose.sanz@carm.es
42	Mª del Carmen	Seemann Fries	Cieza (Murcia)	mcarmen.seemann@carm.es
43	Mª Luisa	Sevilla Bernabeu	Murcia	marial.sevilla@carm.es
44	Angela	Torres Gracia	Valencia	torres_angra@gva.es
45	Pedro José	Úbeda Ruiz	Murcia	pedroj.ubeda@carme.es
46	Margarita	Vázquez Cortizo	Madrid	mvazquez@msc.es
47	Eugenio	Vilanova Gisbert	Elche (Alicante)	evilanova@umh.es

Preparándose para el REACH, desde el 1 de Junio 2007

CEMACAM. Torre Guil. Sangonera la Verde (Murcia). 10-12 diciembre 2007