



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA (U·V) 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**

REGISTRO; EVALUACIÓN, AUTORIZACIÓN Y RESTRICCIÓN DE LAS SUSTANCIAS Y DE LOS PREPARADOS QUÍMICOS. REACH

Introducción a la Toxicología de los Productos Químicos

Curso de verano de la
UNIVERSIDAD DE ALCALA



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

La Toxicología ha sido recientemente definida por la Sociedad de Toxicología como “el estudio de los efectos adversos de los agentes químicos, físicos y biológicos sobre los seres vivos y los ecosistemas, incluyendo la prevención y mejora de estos efectos”.

*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 permitan poner de manifiesto los efectos.

CONCEPTOS TOXICOLÓGICOS

TÓXICO

“Cualquier agente 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”

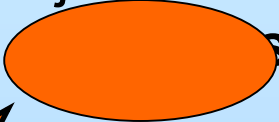

CONCEPTOS TOXICOLÓGICOS

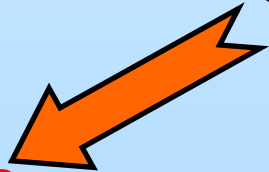
SEGURIDAD

“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.

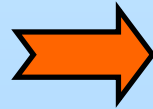
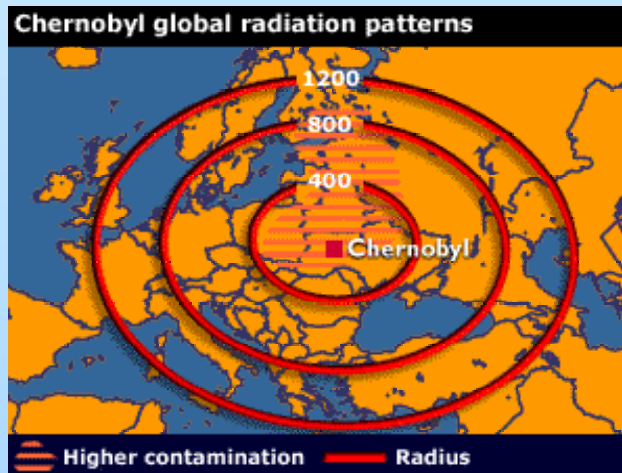
La Toxicidad como capacidad de producir un efecto tóxico, riesgo para humanos y/o animales y seguridad bajo las condiciones de uso de las sustancias dependen de factores  s y  s.

- 
- 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, biotransformación 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 la 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 Reguladora

Toxicología Experimental

Toxicología clínica

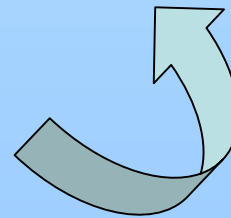
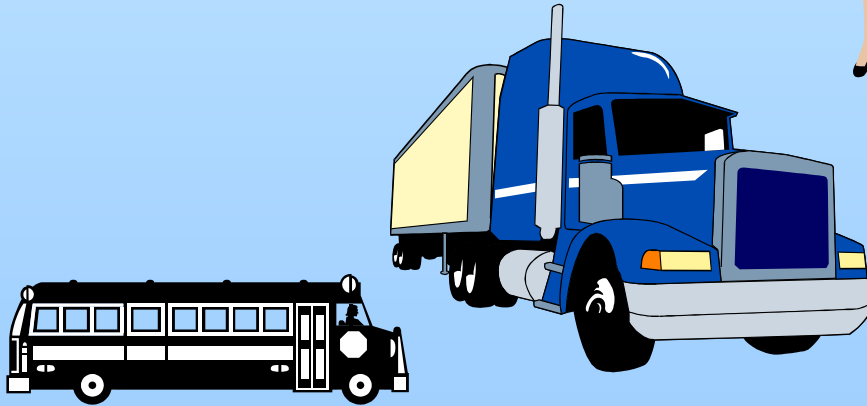
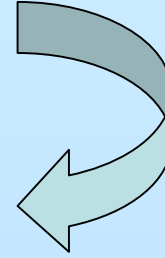
Toxicología Alimentaria

Ecotoxicología

Toxicología Ambiental

Intoxicaciones

Ambientales



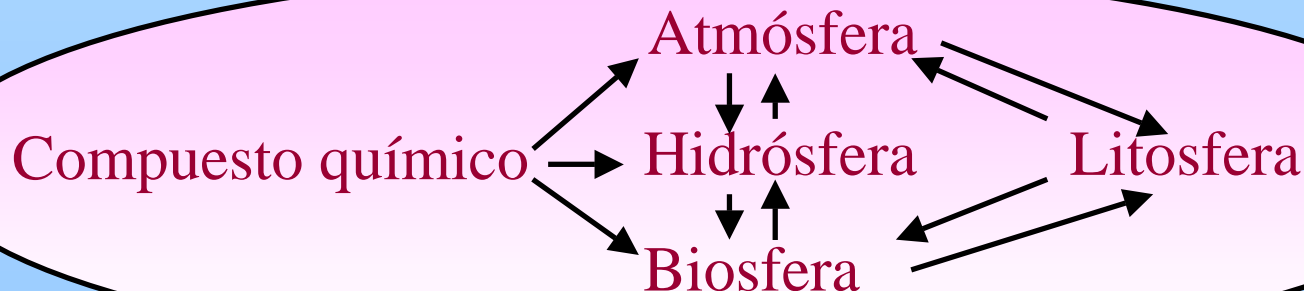
Entrada de contaminantes en el ecosistema

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

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

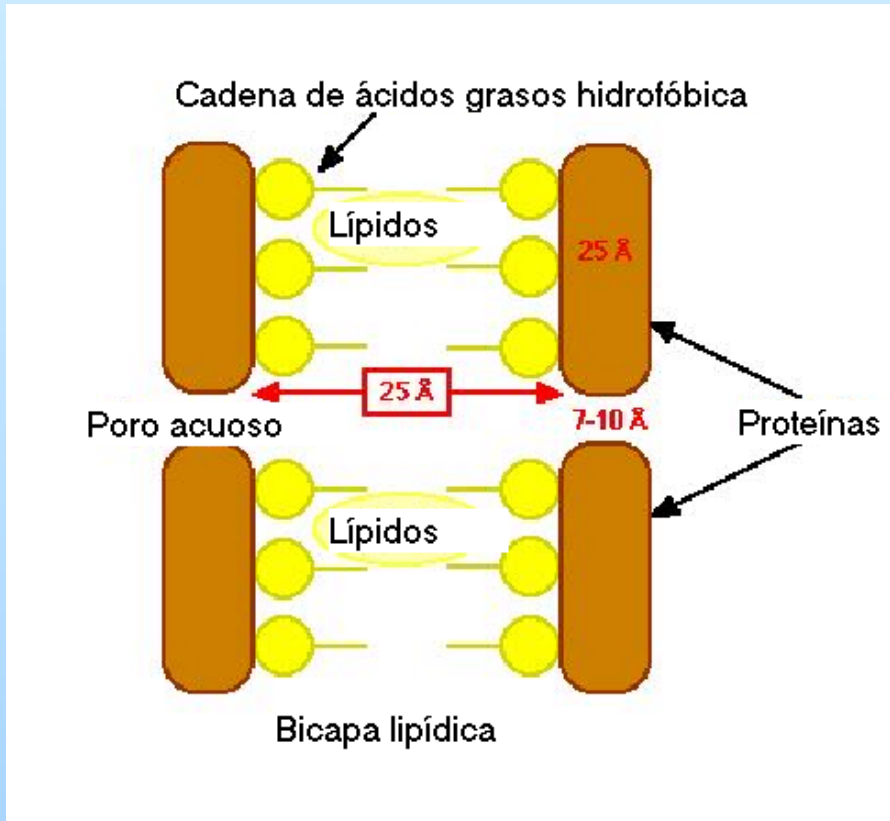
TRÁNSITO DE UN XENOBIÓTICO POR EL ORGANISMO



MECANISMOS DE ABSORCIÓN

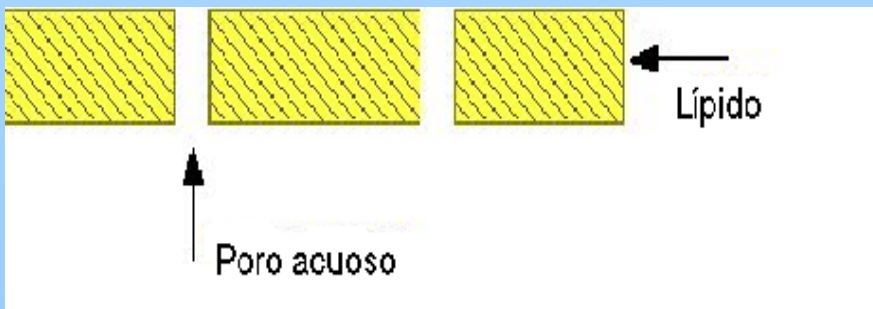
PROCESO	MECANISMO	PRESION	GRADIENTE DE CONCENTRAC. DEPENDIENTE	CONDICIONES
Difusión pasiva	Dilución	No	Si	Liposolubilidad, Tamaño, Coeficiente reparto lípidos/agua, Temperatura
Filtración	Paso por poros	Si	Si	Sustancia < poro
Transporte facilitado	Transportador	No	Si	No requiere energía
Transporte activo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

TRANSPORTE PASIVO



CARACTERÍSTICAS:

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

Liposolubles

Polares

Hidrosolubles

Acumulación en grasas

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

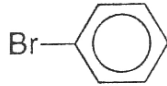
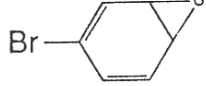
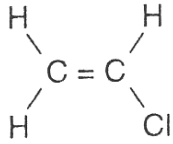
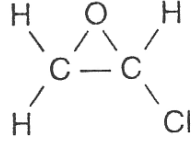
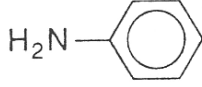
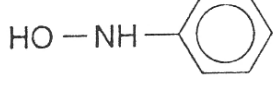
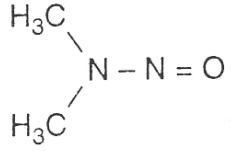
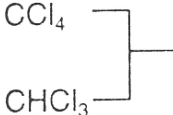
- Oxidación,

- Reducción,

- Hidrólisis

- Hidratación

Formación de intermediarios reactivos mediante la oxidación de función mixta

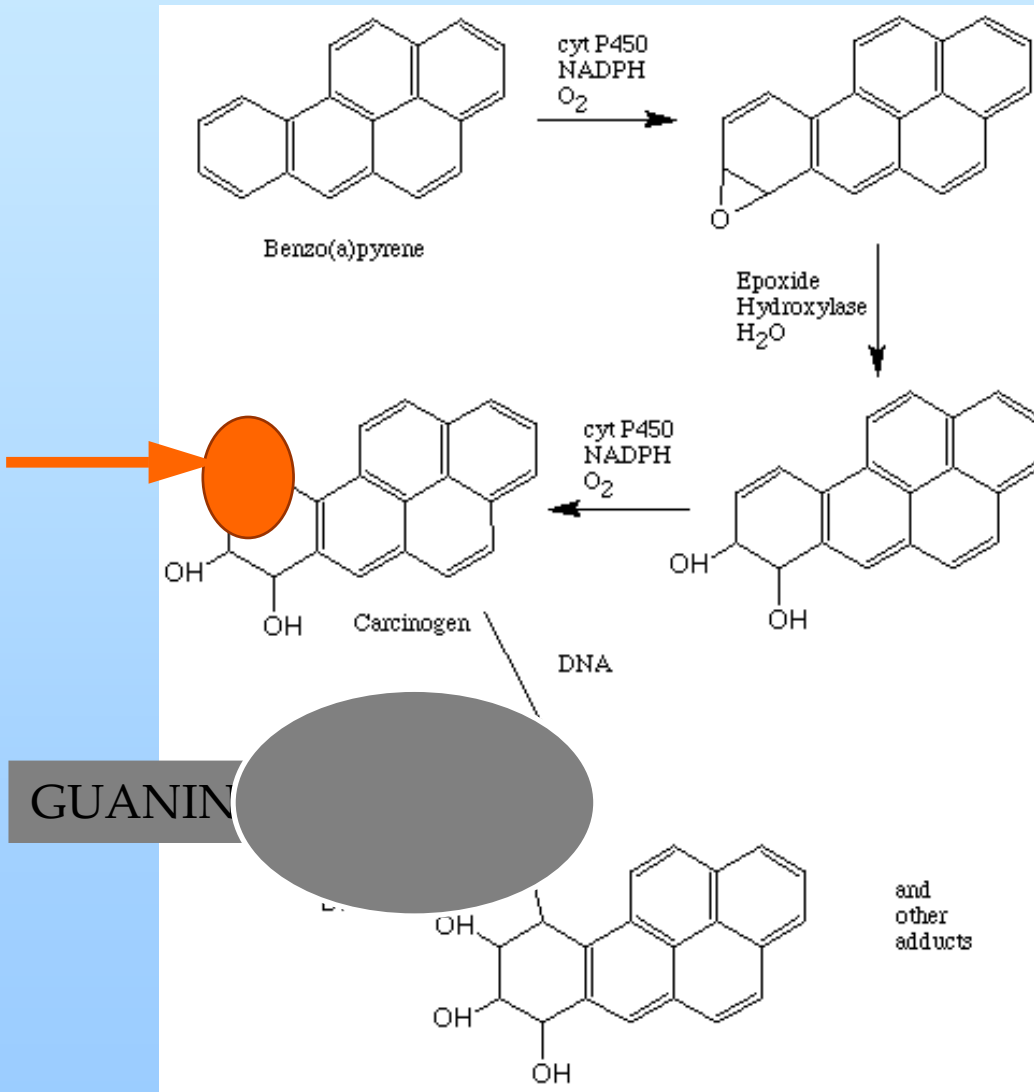
Compuesto	Fórmula	RI propuesto	
Bromobenceno			Necrosis pulmonar
Cloruro de vinilo			Cáncer de pulmón
Anilina			Metahemoglobineamia
Dimetilnitrosamina		H_3C^+	Carcinogénesis
Tetracloruro de carbono Cloroformo		$\cdot\text{CCl}_3$	Necrosis pulmonar Necrosis renal

RI: reactivo intermediario

Hidrocarburo aromático policíclico

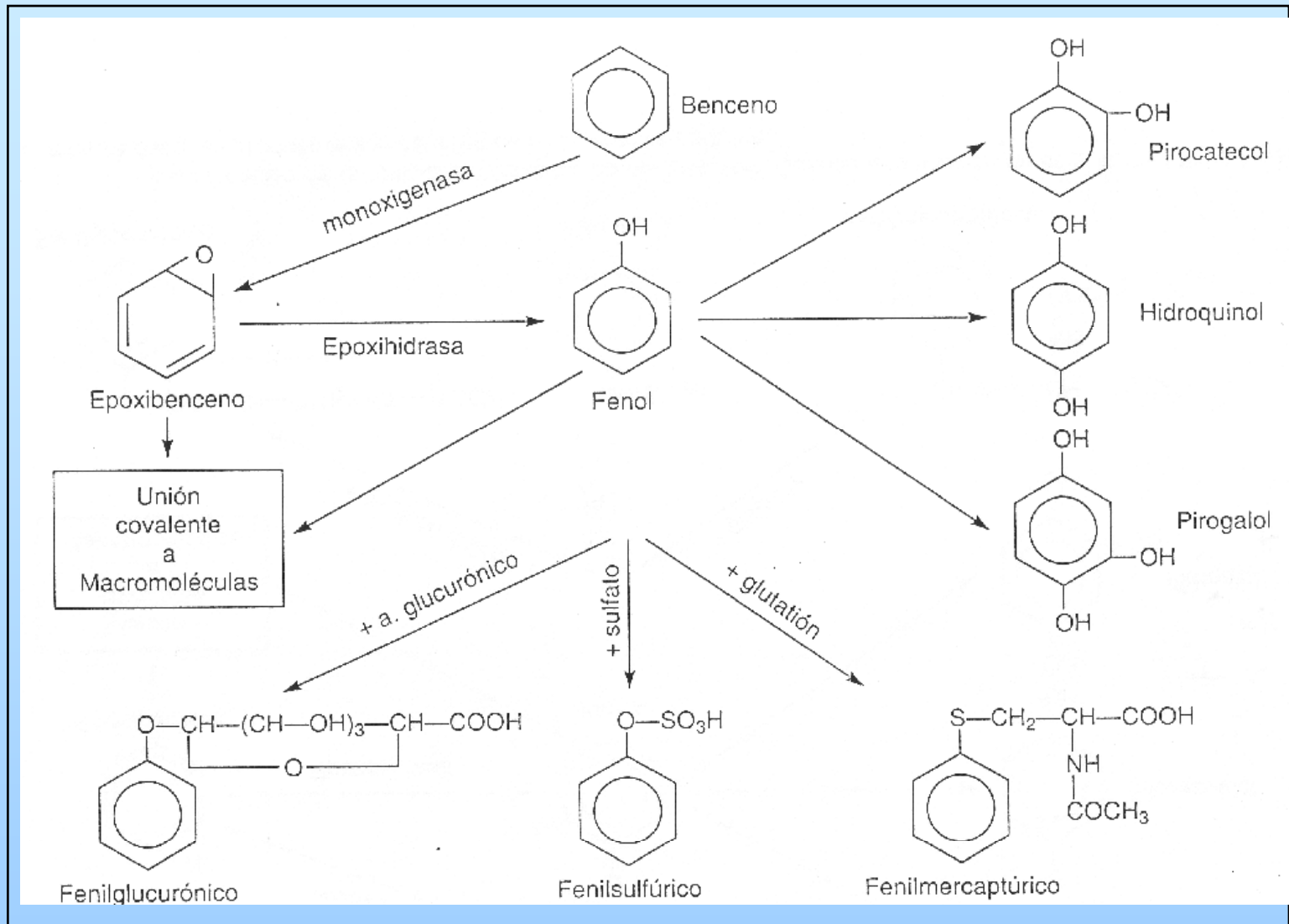
BENZO [a] PIRENO

Activación
cit P450:
grupos epoxi

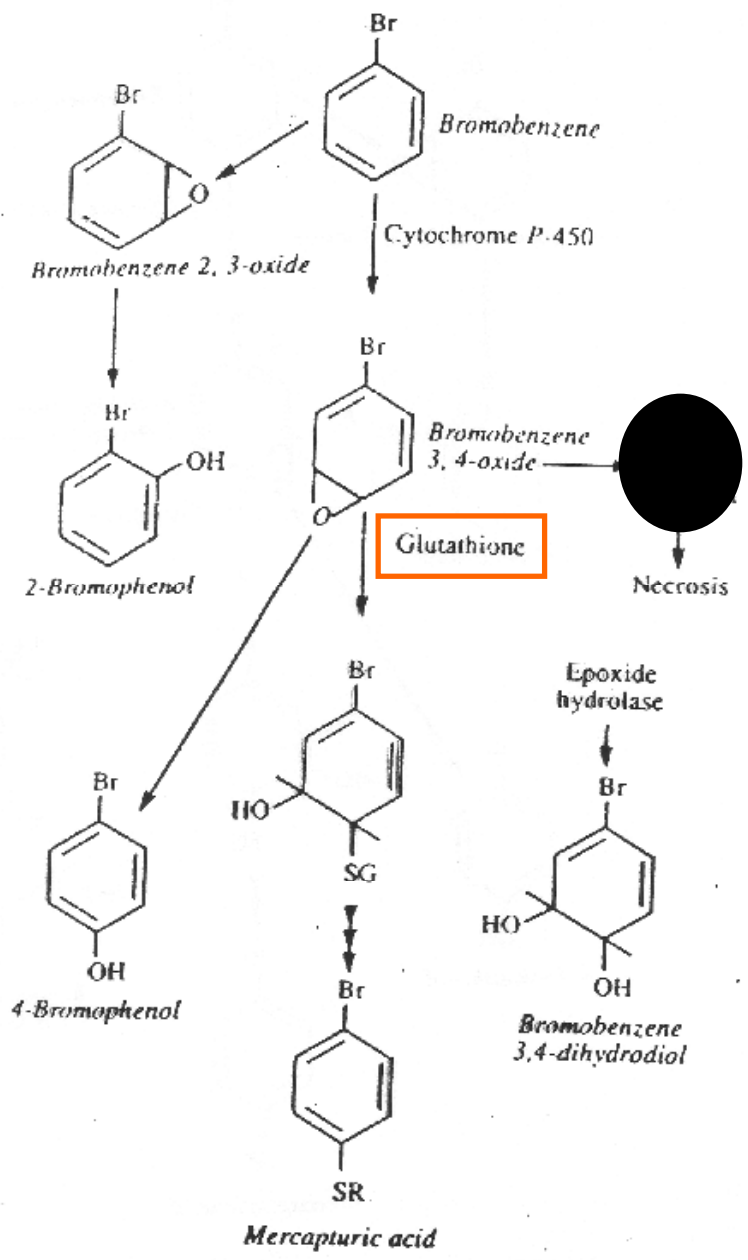


REACCIONES DE FASE II

- 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*

CONTAMINANTES

DESTINO Y ACUMULACIÓN EN EL MEDIO AMBIENTE

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)



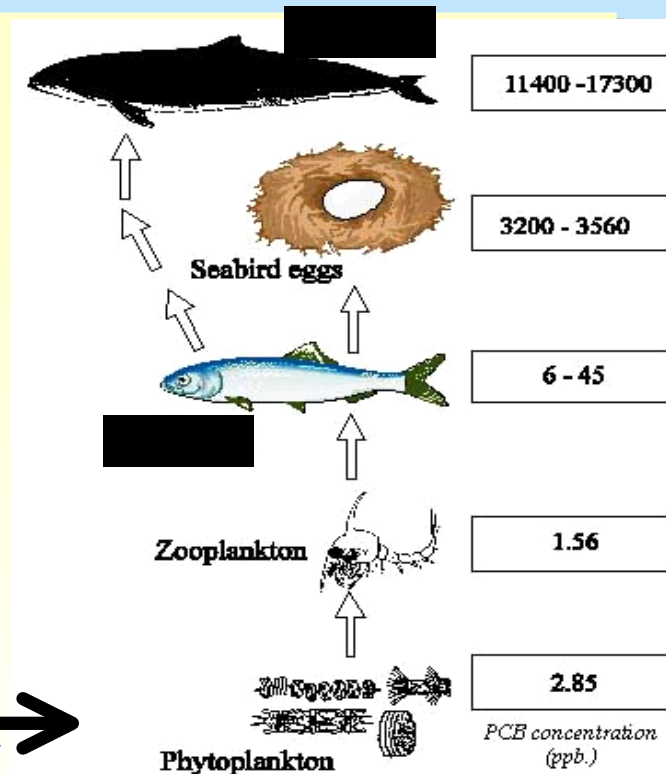
CONTAMINANTE

DESTINO Y ACUMULACIÓN EN EL MEDIO AMBIENTE

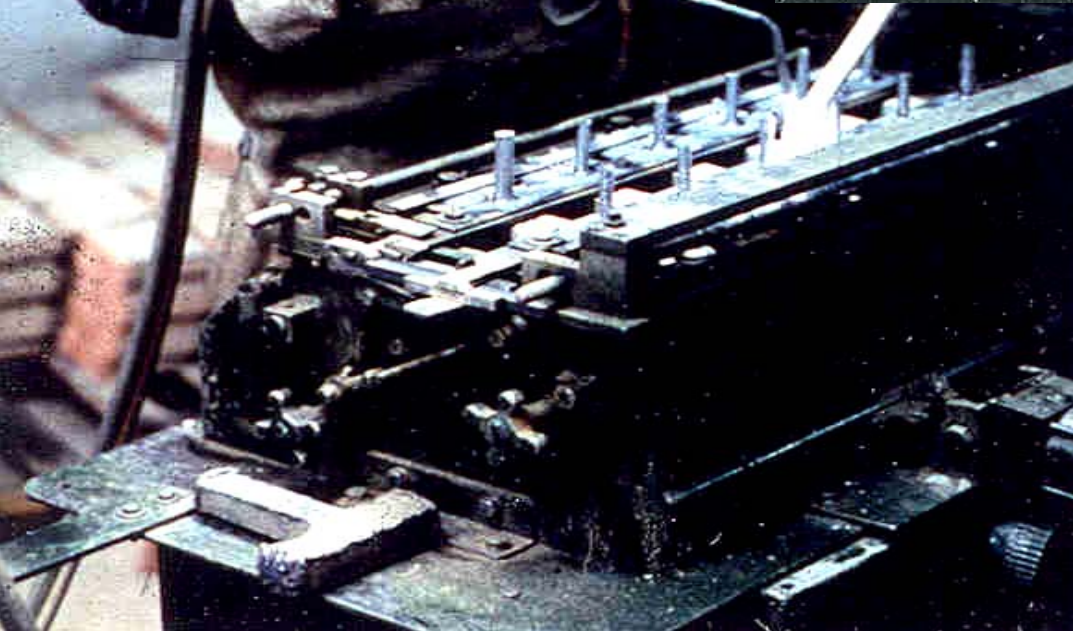
Incorporación a la cadenas tróficas

***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]



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.

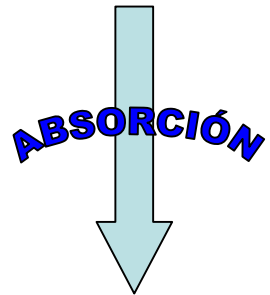
Fenómenos de interacción entre tóxicos

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.

VIGILANCIA DEL AMBIENTE

Sustancias en el ambiente



VIGILANCIA BIOLÓGICA (dosis interna)

Sustancias en el organismo



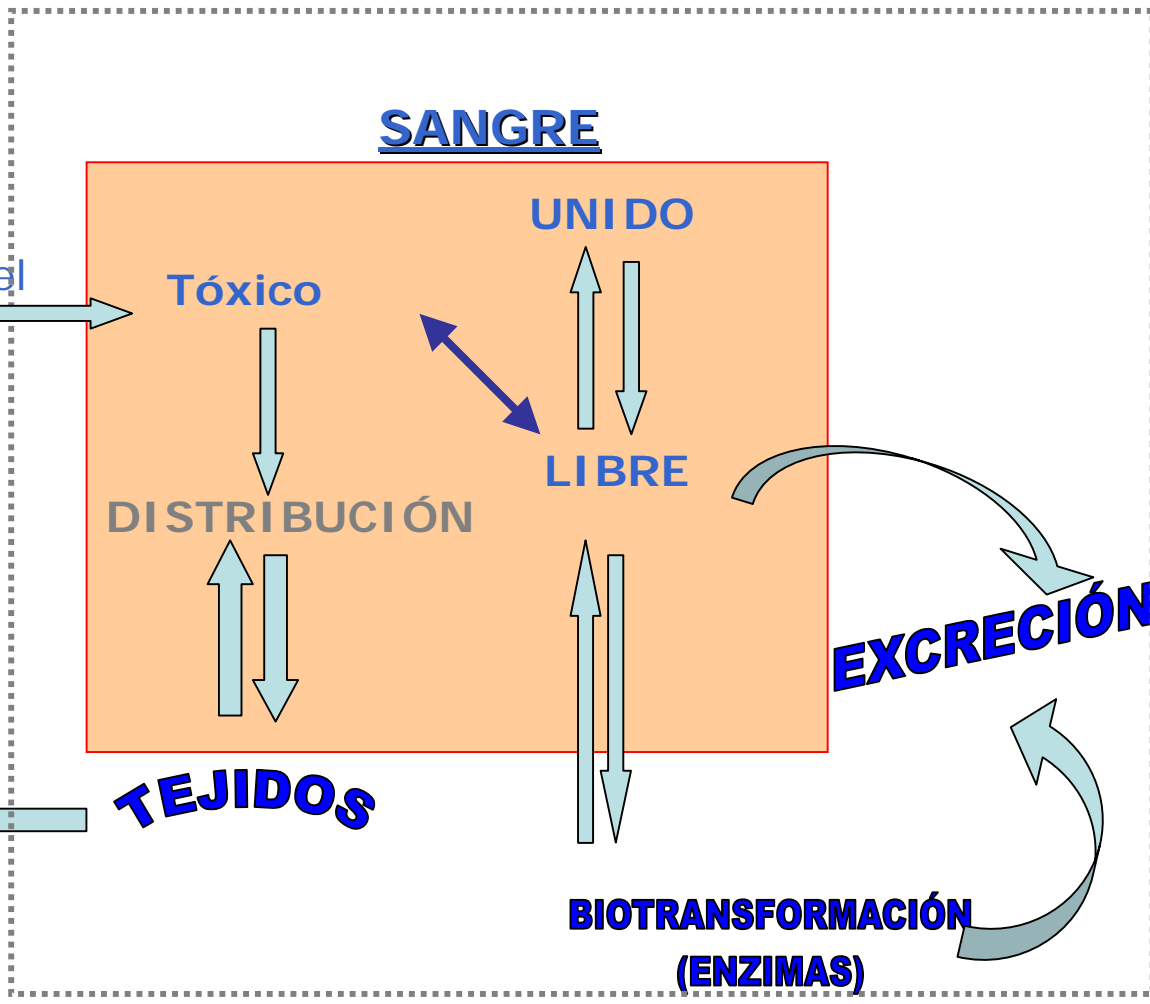
EFFECTOS TÓXICOS

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 diagnóstico 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 toxicológica

Evaluación toxicológica:

Estudios de relación estructura-actividad previos

PM, estructura, solubilidad, estabilidad, pH, sensibilidad, electrofilia, volatilidad y reactividad química, etc.

Los métodos más efectivos son modelos moleculares tridimensionales (3D) y el establecimiento de las relaciones cuantitativas y tridimensionales entre estructura y actividad (3D-QSAR).

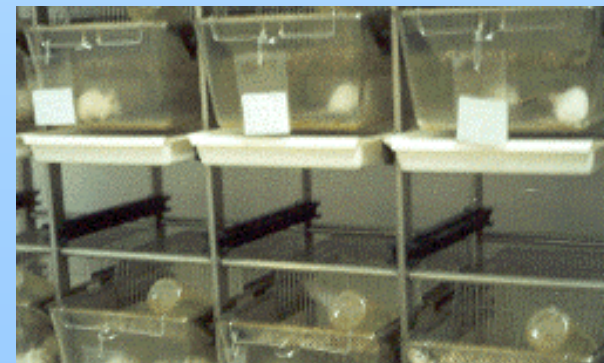
Métodos *in vitro*

Estudios epidemiológicos

Estudios clínicos controlados

Estudios experimentales con animales

Estudios ecotoxicológicos



ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

VENTAJAS

Exposición real
Interacción entre diversos agentes
Efectos en humanos
Diversos grupos de población

DESVENTAJAS

Coste y tiempo consumido
Conocimiento *a posteriori*
Dificultad para valorar
incremento del riesgo
Efectos medidos ordinarios

ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS

VENTAJAS

Condiciones controladas de exposición
Respuesta en humanos
Estudio de grupos especiales
Apreciar efectos subletales

DESVENTAJAS

Coste
Estudios a bajas concentraciones
Grupos pequeños
Estudios a corto plazo de efectos
menores y reversibles
Usualmente no se estudian los grupos más
susceptibles

ESTUDIOS CON ANIMALES

VENTAJAS

Condiciones de exposición manipuladas
Se estudian muchos tipos de efectos
Posibilidad de evaluar factores diversos
Posibilidad de evaluar mecanismos

DESVENTAJAS

Incertidumbre en la extrapolación
Control de parámetros excesivo
Concentraciones de exposición y tiempos
especiales

Los ensayos de toxicidad en animales se apoyan en dos principios fundamentales:

1º) Los efectos que el tóxico produce en animales de experimentación son extrapolables a humanos.

2º) La exposición de animales de experimentación a dosis altas de agentes tóxicos es un método válido para descubrir posibles riesgos en humanos.

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

- 
- **Toxicidad aguda:** 1 única dosis
 - **Toxicidad a medio plazo:** dosis durante 90 días
 - **Toxicidad a largo plazo:** 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

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

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}

$DL_{50} < 25$ mg/kg



Sustancia muy tóxica

$DL_{50} > 5000$ 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

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 por vía oral

Administración por sonda intragástrica en una sola toma.

El animal estará en ayunas de 12 horas.



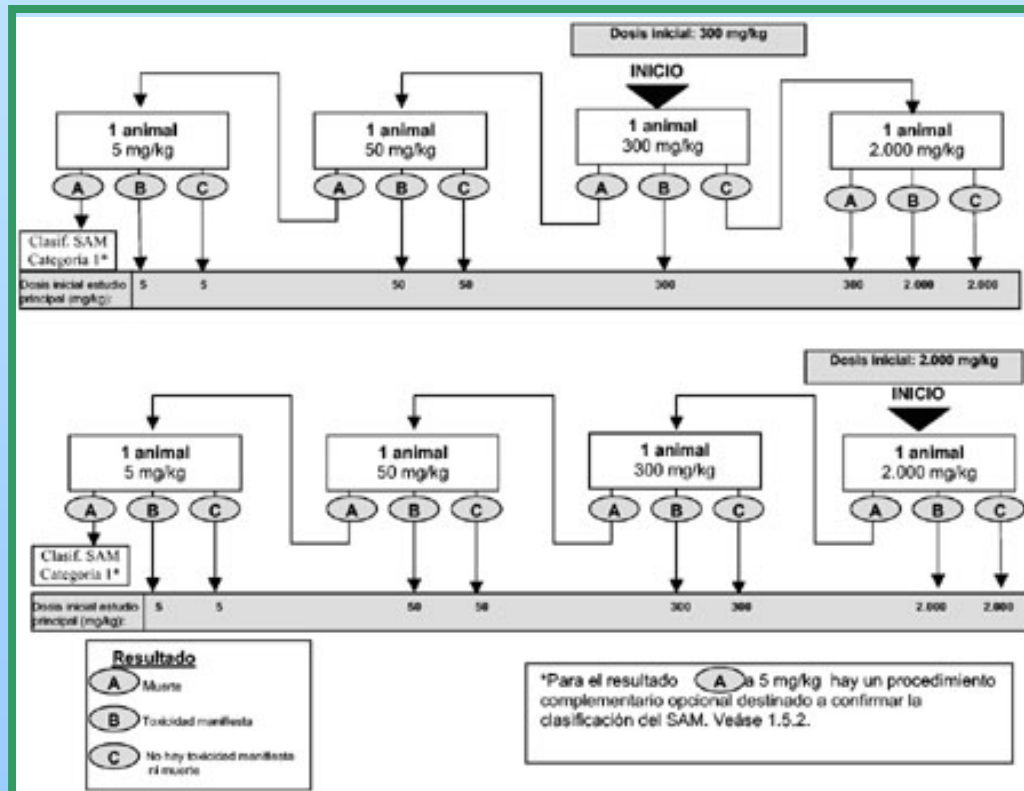
Ensayos toxicológicos. Tipos

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

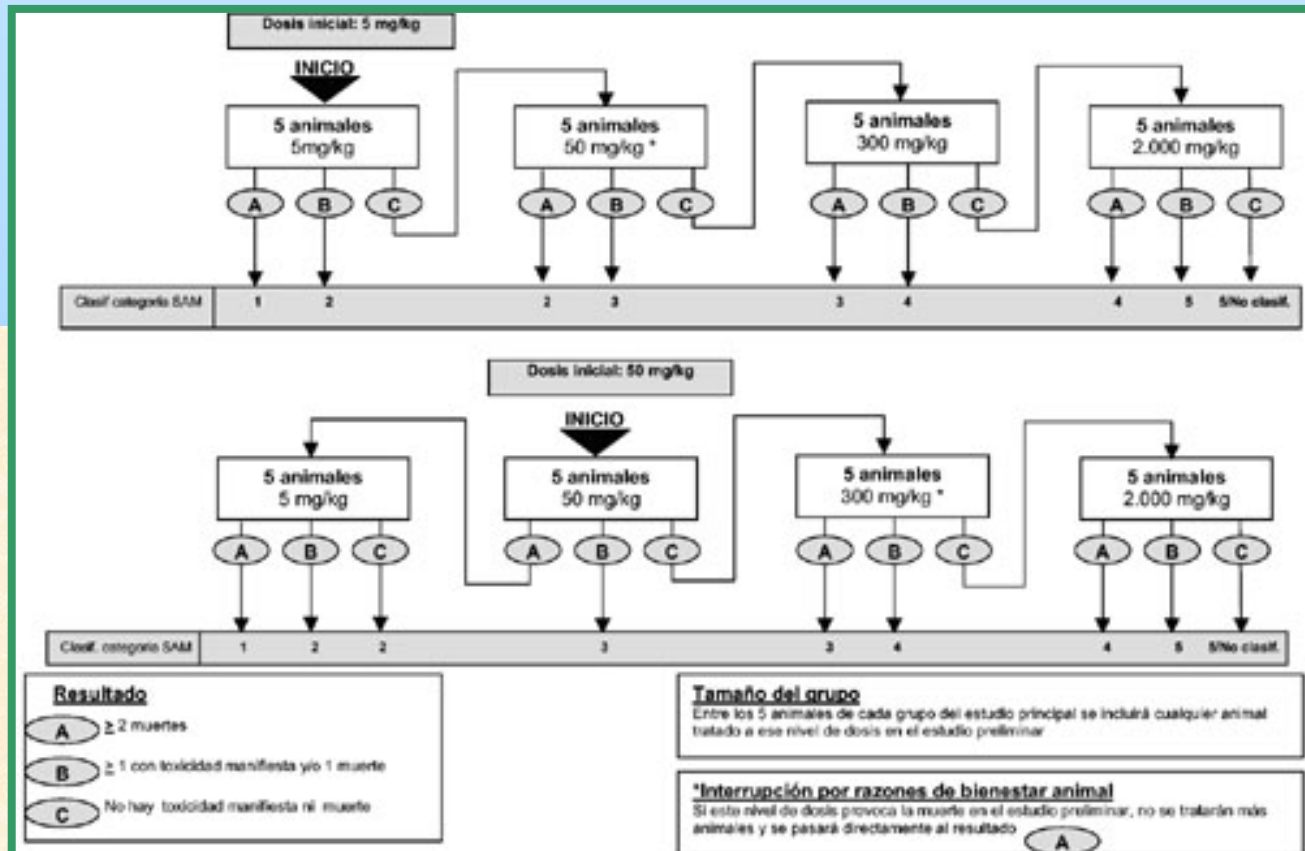
Método de dosis fijas: estudio principal

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)

Animales 5
Dosis: 5 mg/kg



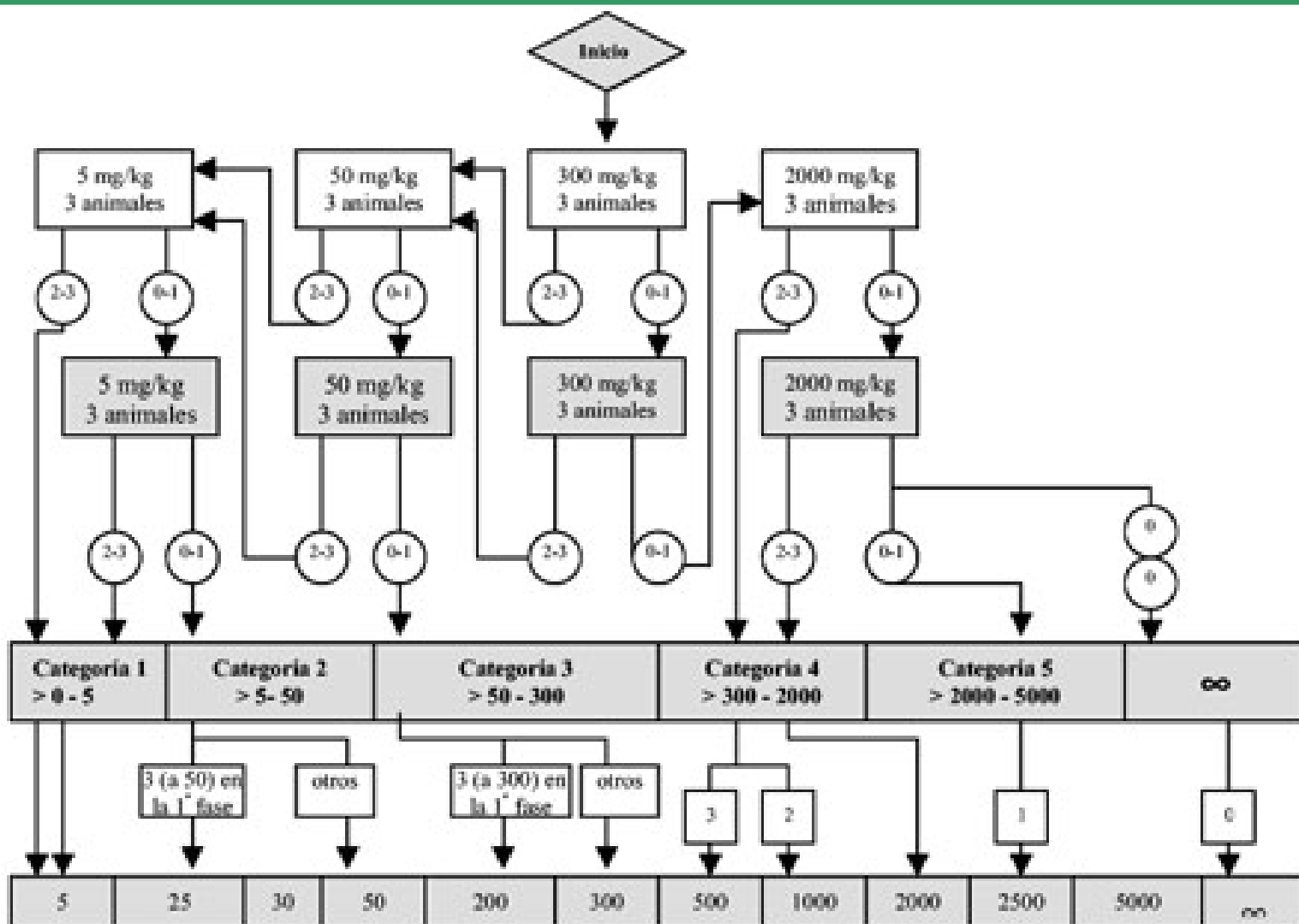
Ensayos toxicológicos. Tipos

Ensayo de toxicidad aguda

Método de las clases de toxicidad aguda por vía oral

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
- SAM: Sistema Armonizado Mundial (mg/kg p.c.)

- ∞; sin clasificación
- Ensayo a 5 000 mg/kg p.c.: véase anexo 2

Valor límite
DL₅₀
mg/kg p.c.

ENSAYOS ESPECIALES EN PIEL Y OJOS

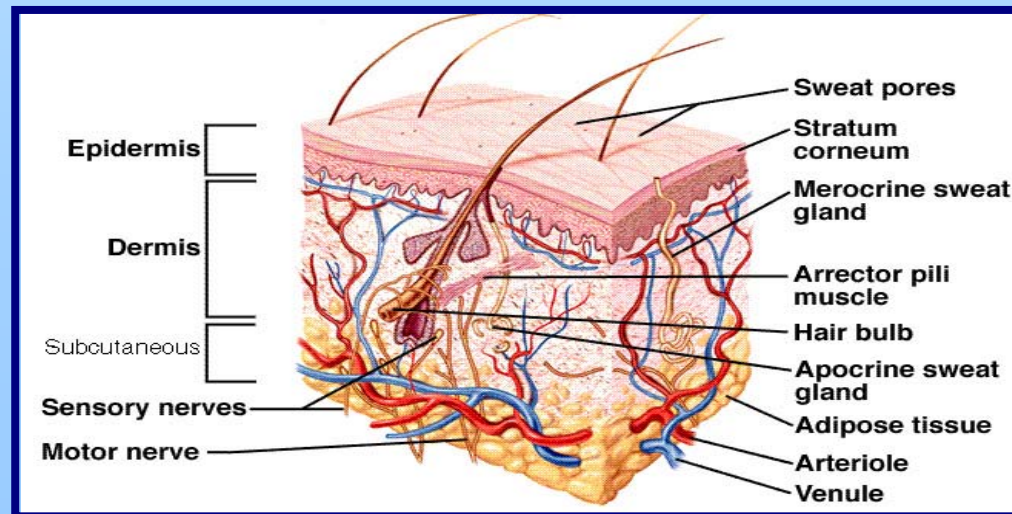
Ensayos en piel
Ensayos en ojos



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

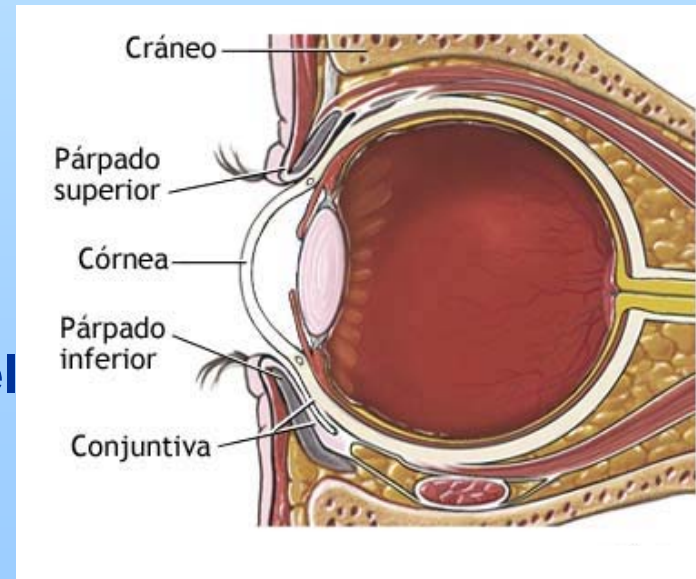
Ensayos en piel
Ensayos en ojos



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.



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

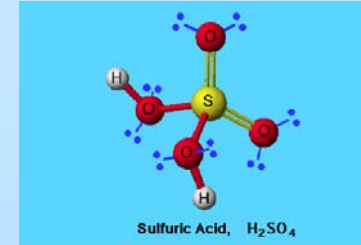
**Desarrollo de métodos alternativos a la experimentación animal
(cultivos celulares, órganos aislados, proteínas)**

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

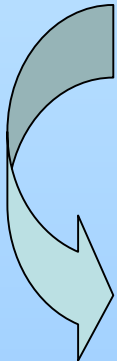
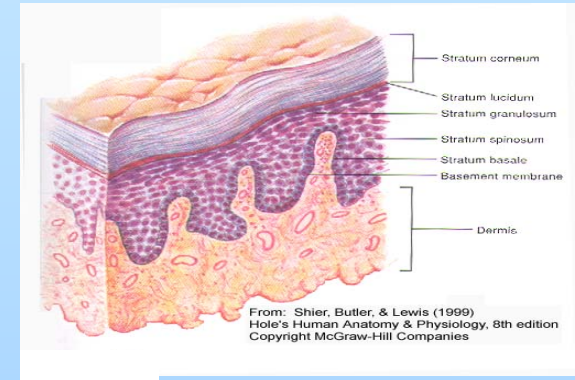
Determinación efectos tópicos y sistémicos

ENSAYOS SOBRE LA PIEL

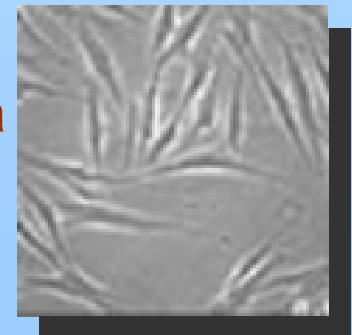
Tipos de ensayos sobre la piel

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 corneo.

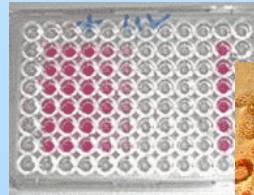


ENSAYOS ESPECIALES SOBRE LA PIEL

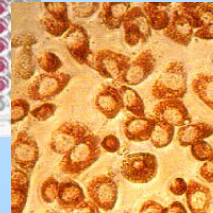
In vitro

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



Aguda: 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

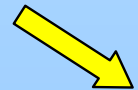
2 Placas de 96 pocillos

Incubación 1h con el tóxico
(8 concentraciones)

Balb/c 3T3

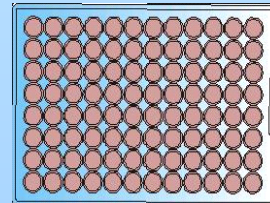


Incubación 24h



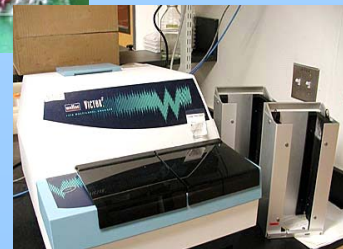
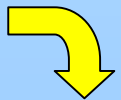
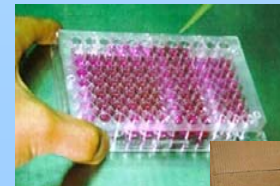
1 h

5 J/cm² UVA



oscuridad

Rojo Neutro



ENSAYOS ESPECIALES SOBRE LA PIEL

Tipos de ensayos de fotosensibilidad

In vivo:

cobayas

Dermatitis alérgica de contacto

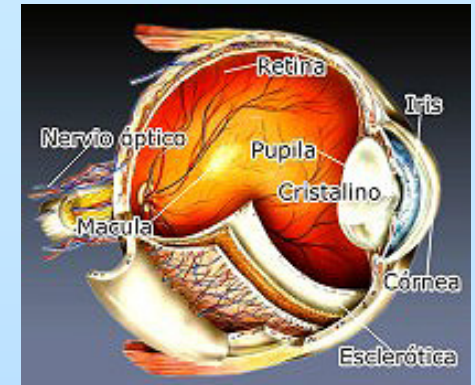


- **Exposición de inducción**
- **Periodo de inducción (10-14 días)**
- **Exposición de provocación (24 h)**

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



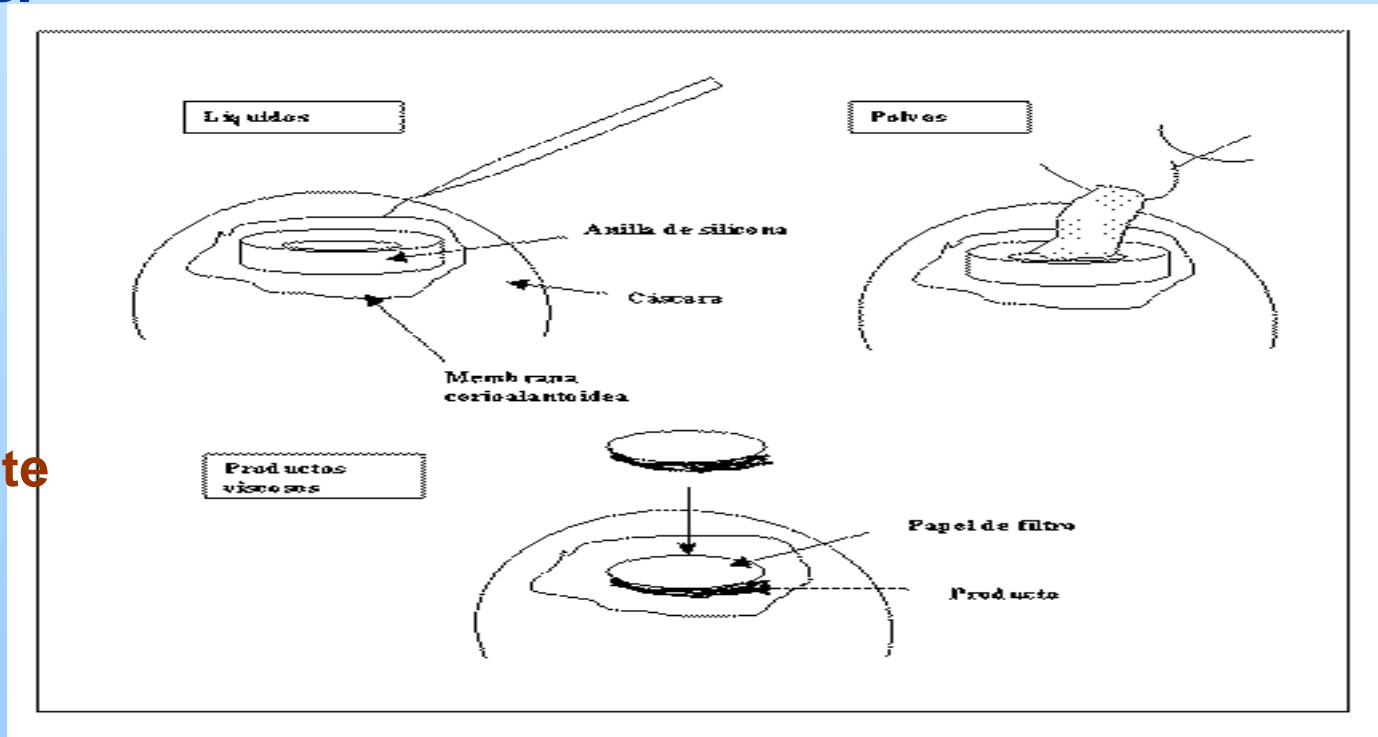
In vitro:

- 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.**

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.
- Hayes AW. (2007) Principles and Methods of Toxicology. Fifth ed. CRC Press, Andover.
- 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., London, pp. 853-917.

BIBLIOGRAFÍA

- Moreno Grau MD (2003). Toxicología ambiental. Evaluación del riesgo para la salud humana. McGraw Hill, Madrid.
 - 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 Prentice Hall,
 - Walker CH, Hopkin SP, Civil RM, Peakall DB (2001). Principles of ecotoxicology. Taylor and Francis, Londres.
- <http://aetox.es>