

Esta publicación recoge las opiniones de sus autores y no representa necesariamente el criterio ni la política del Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud ni del Programa de Salud Ambiental de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.

La presente publicación se pudo llevar a cabo gracias a la contribución de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos de América, en especial al apoyo del Environmental Criteria and Assessment Office, según contrato No CR812894-01-0



REGISTRO FEDERAL

Miércoles 24 de septiembre de 1986

Parte III

Guías para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

Federal Register
Wednesday, September 24, 1986
Part III
Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment

UNITED STATES
ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
(FRL-2983-9)

Revisión técnica a cargo de:
Dr. Germán Corey
Consultor en Epidemiología del
Centro Panamericano de Ecología
Humana y Salud. OPS/OMS.

PROLOGO

El Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO) en su tarea de difundir información sobre evaluación de riesgos por la exposición a sustancias químicas, decidió traducir la presente obra la cual constituye el punto de vista de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de América publicado en su Registro Federal.

Los conceptos relacionados con la evaluación de riesgos se encuentran en plena boga, sin embargo, se debe considerar la falta de un consenso a nivel mundial sobre todos sus elementos conceptuales y que existe aún un amplio margen de discusión incluyendo lo referente a la homogeneización de criterios y nomenclaturas. Por lo tanto, el hecho de difundir los trabajos de la EPA tiene como propósito el permitir a los lectores de habla hispana el poder familiarizarse con los puntos de vista de dicha agencia, sin que ello signifique que los conceptos en ellos vertidos sean equivalentes con los manejados en la Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud.

Agradecemos el apoyo de la EPA al permitirnos traducir y divulgar el presente documento con las salvedades arriba señaladas.

Dr. Jacobo Finkelman
Director ECO

RESUMEN: La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos publica el día de hoy cinco Guías para evaluar los riesgos de contaminantes ambientales para la salud. Estas son:

Guías para Evaluar Riesgos Carcinogénicos
Guías para el Cálculo de Exposiciones
Guías para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad
Guías para Evaluar Tóxicos Sospechosos de Afectar
la Salud y el Desarrollo
Guías para Evaluar los Riesgos para la Salud
por Mezclas Químicas

Este informe contiene las Guías para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad; las otras guías aparecen en otras páginas del Federal Register del día de hoy.

Las Guías para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad (de aquí en adelante "Guías") tienen la intención de orientar a la Agencia en el análisis de los datos de mutagenicidad de acuerdo con las políticas y procedimientos establecidos en los estatutos administrados por la EPA. Estas Guías fueron desarrolladas como parte de un programa interinstitucional de desarrollo de guías, bajo los auspicios de la Oficina de Salud y Evaluación Ambiental (OSEA), de la Oficina de Investigación y Desarrollo de la Agencia. Reflejan la consideración por parte de la Agencia de los comentarios públicos y del Consejo de Asesoría Científica (CAC) hechos a las Guías Propuestas para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad publicadas el 23 de noviembre de 1984 (49 FR 46314).

Esta publicación completa la primera etapa de desarrollo de guías sobre evaluación de riesgos. Estas Guías serán revisadas y se desarrollarán otras nuevas, según sea apropiado.

VIGENCIA: Las Guías estarán en vigencia a partir del 24 de septiembre de 1986.

General

Las Guías publicadas el día de hoy son el producto de dos años de esfuerzo global en la Agencia, lo cual ha incluido la participación de numerosos miembros de la gran comunidad científica. Establecen principios y procedimientos para orientar a los científicos de la EPA en las evaluaciones de riesgos que ésta haga, y para informar al público y a los encargados de tomar las decisiones de la Agencia acerca de tales procesos. En particular, las Guías enfatizan que las evaluaciones de riesgos se lleven a cabo de acuerdo a un criterio individual, tomando en total consideración toda la información científica relevante. Este enfoque individual significa que los científicos de la Agencia deben revisar la información sobre cada agente en particular y utilizar la interpretación más científicamente apropiada al evaluar el riesgo. Las Guías también enfatizan la necesidad de que esta información se presente completamente en los documentos de evaluación de riesgo que haga la Agencia. Que sus científicos identifiquen los aspectos sólidos y débiles de cada evaluación, a través de la descripción de incertidumbres, suposiciones y limitaciones, además de aplicar la base científica y el razonamiento para cada evaluación.

Finalmente, estas Guías han sido formuladas en parte para cubrir las carencias en la metodología y en los datos sobre evaluación de riesgos. Al identificar estas carencias y la importancia que la información faltante tenga para el proceso de evaluación de riesgos, la EPA desea fomentar la investigación y el análisis que conduzcan a nuevos métodos y datos para dicha evaluación.

Guías para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad

El trabajo en las Guías para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad comenzó en enero de 1984. Los borradores fueron hechos por grupos de trabajo compuestos por científicos expertos de toda la Agencia. Los borradores fueron revisados minuciosamente por científicos expertos en el campo de la toxicología genética de universidades, por grupos ambientales, industriales, laborales y por otras agencias gubernamentales. Fueron posteriormente sometidos a comentarios públicos en el Federal Register (49 FR 46314). El 9 de noviembre de 1984, el Administrador instruyó que las oficinas de la Agencia utilizaran las directrices propuestas para efectuar evaluaciones de riesgos hasta que estuvieran disponibles las guías finales.

Después de la clausura del periodo de comentarios públicos, el

personal de la Agencia preparó resúmenes de tales comentarios, análisis de los principales temas presentados por los participantes y respuestas preliminares a dichos comentarios. Estos análisis fueron presentados el 4 de marzo y el 22 y 23 de abril de 1985 a los grupos de revisión del CAC, y luego al Comité Ejecutivo de éste, los días 25 y 26 de abril de 1985. Las reuniones del CAC fueron anunciadas en el Federal Register el 12 de febrero de 1985 (50 FR 5811) y el 4 de abril de 1985 (50 FR 13420 y 13421).

En una carta enviada al Administrador el 19 de junio de 1985, el Comité Ejecutivo estuvo en general de acuerdo con las cinco guías, pero recomendó ciertas revisiones y pidió que estas versiones fueran sometidas al presidente del grupo de revisión del CAC correspondiente, para su examen y acuerdo por parte del Comité Ejecutivo. Según lo descrito en las respuestas a los comentarios (ver Parte B: Respuesta a los Comentarios del Público y del Consejo de Asesoría Científica), el documento de cada guía fue revisado, donde lo ameritaba, consistentemente con las recomendaciones del CAC, y los borradores revisados fueron sometidos a los presidentes de los grupos. Se llegó a un acuerdo sobre los borradores revisados de las Guías para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad según consta en una carta fechada el 24 de septiembre de 1985. Las copias de las cartas relacionadas se encuentran disponibles en la Unidad de Referencia e Información Pública, Biblioteca de la Sede de la EPA, según se indica más adelante en este informe.

A continuación de este preámbulo se encuentran dos partes: la Parte A contiene las Guías y la Parte B, la Respuesta a los Comentarios del Público y del Consejo de Asesoría Científica (un resumen de los principales comentarios públicos, los comentarios del CAC y las respuestas de la Agencia a éstos).

La Agencia continúa estudiando los temas sobre evaluaciones de riesgos surgidos en estas Guías, las cuales se revisarán de acuerdo con las nuevas informaciones y según se considere apropiado.

Las referencias, los documentos de apoyo y los comentarios recibidos sobre las directrices propuestas, así como las copias de las Guías finales, se encuentran disponibles para su inspección y copiado en la Unidad de Referencia e Información Pública (202-382-5926), Biblioteca de la Sede de la EPA, 401 M Street, SW, Washington DC, entre las 8:00 a.m. y las 4:30 p.m.

Certifico que estas Guías no son reglamentos superiores según lo definido por la Orden Ejecutiva 12291, ya que se trata de declaraciones sobre políticas no obligatorias, que no tienen efecto

directo en la legislación general de la comunidad. Por lo tanto, no tendrán efecto en los costos o los precios ni otros efectos adversos significativos en la economía. Estas Guías fueron revisadas por la Oficina de Administración y Presupuesto bajo la Orden Ejecutiva 12291.

Fechado el 22 de agosto de 1986.

Lee M. Thomas
Administrador.

PARA MAYOR INFORMACION, PONERSE EN CONTACTO CON:

Dr. Lawrence R. Valcovic, Grupo de Evaluación de Efectos Reproductivos, Oficina de Salud y Evaluación Ambiental (RD-689), Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 401 M Street, SW, Washington, DC 20460, 202-382-7303.

INFORMACION SUPLEMENTARIA: en 1983, la Academia Nacional de Ciencias (ANC) publicó su libro intitulado "Risk Assesment in the Federal Government: Managing the Process" (Evaluación de Riesgo en el Gobierno Federal: Manejo del Proceso).

En ese libro, la Academia recomendaba que las entidades legislativas federales establecieran "guías deductivas" para asegurar la consistencia y la calidad técnica en las evaluaciones de riesgos y para asegurar que el proceso de evaluación del riesgo se mantenga como una tarea científica separada del manejo de riesgos. Un grupo de trabajo dentro de la EPA aceptó la recomendación y solicitó que los científicos de la Agencia comenzaran a desarrollar tales guías.

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| Parte A: Guías para Evaluar Riesgos de Mutagenicidad | 1 |
| I. Introducción | 1 |
| A. Conceptos Relativos al Riesgo Mutagénico Heredable | 4 |
| B. Sistemas de Prueba | 6 |
| II. Evaluación Cualitativa (Identificación del Peligro) | 9 |
| A. Actividad Mutagénica | 10 |
| B. Interacciones Químicas en las Gónadas de los Mamíferos | 10 |
| C. Determinación del Peso de la Evidencia | 11 |
| III. Evaluación Cuantitativa | 13 |
| A. Respuesta a la Dosis | 13 |
| B. Evaluación de la Exposición | 15 |
| C. Caracterización del Riesgo | 15 |
| IV. Referencias | 17 |
| Parte B: Respuesta a los Comentarios del Público y del Consejo de Asesoría Científica. | 21 |

PARTE A: GUIAS PARA EVALUAR RIESGOS DE MUTAGENICIDAD

I. Introducción

Esta sección describe los procedimientos que seguirá la Agencia de Protección Ambiental de los E.U.A. para evaluar el riesgo genético potencial asociado con la exposición humana a sustancias. El propósito central de la evaluación del riesgo para la salud es el de juzgar el peso de la evidencia de que un agente sea un mutágeno humano potencial capaz de inducir cambios genéticos transmitidos, y si así fuera, juzgar qué tan grande pueda ser el impacto de este agente en la salud pública. La toma de decisiones reglamentarias incluye dos componentes: evaluación del riesgo y manejo del riesgo. La evaluación del riesgo calcula las consecuencias de la exposición a sustancias tóxicas potencialmente adversas para la salud; el manejo del riesgo combina la evaluación del riesgo con las leyes que permiten una acción reglamentaria, junto con consideraciones socioeconómicas, técnicas y políticas, entre otras, para llegar a la decisión de ejercer el control y de qué manera, ante futuras exposiciones a las sustancias. Estas Guías no abordan el aspecto de manejo del riesgo.

La evaluación del riesgo incluye los siguientes componentes: identificación del peligro, evaluación de dosis-respuesta, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo (1). La identificación del peligro corresponde a la evaluación cualitativa del riesgo, que tiene que ver con la toxicidad inherente de una sustancia; la evaluación cualitativa de la mutagenicidad responde a la pregunta de qué tan probable es que un agente sea un mutágeno humano. Los tres componentes restantes representan la evaluación cuantitativa del riesgo, la cual proporciona un cálculo numérico de las consecuencias en la salud pública por exposición a un agente. La evaluación cuantitativa del riesgo mutagénico aborda la cuestión de cuánto daño mutacional puede producirse por la exposición a un agente dado en situaciones muy particulares de exposición.

En la evaluación de dosis-respuesta se define la relación entre la dosis de una sustancia y la probabilidad de inducir un efecto adverso. Generalmente implica una extrapolación de altas dosis administradas a animales de experimentación o de las observadas en algunos estudios epidemiológicos a niveles de baja exposición previstos en el contacto humano con la sustancia en el ambiente.

La evaluación de la exposición identifica poblaciones expuestas a sustancias tóxicas, describe su composición y tamaño y presenta

los tipos, magnitudes, frecuencias y duración de la exposición a las sustancias. Este componente se desarrolla independientemente de otros componentes de evaluación de mutagenicidad y se aborda por separado en otras guías de la Agencia (2).

En la caracterización de riesgo se combinan los resultados de la evaluación de la exposición y los de la evaluación de dosis-respuesta para calcular cuantitativamente el riesgo de mutación, el cual se expresa ya sea como un aumento de la enfermedad genética por generación o durante la vida, o bien como el aumento fraccional de una supuesta tasa basal de mutación en humanos. En cada etapa de la evaluación, es necesario presentar los aspectos sólidos y débiles de las suposiciones más importantes, además de determinar con precisión la naturaleza y la magnitud de las incertidumbres.

Los procedimientos establecidos en estas Guías asegurarán en la Agencia la consistencia en las evaluaciones científicas de riesgo para efectos mutagénicos. La necesidad de un enfoque consistente para la evaluación del riesgo mutagénico de las sustancias, surge de la autoridad conferida a la Agencia por varios estatutos para regular los mutágenos potenciales. Según sea el caso, estas Guías se aplicarán a los estatutos administrados por la Agencia, incluyendo el Acta Federal sobre Insecticidas, Fungicidas y Raticidas; el Acta de Control de Sustancias Tóxicas; el Acta del Aire Limpio; el Acta Federal de Control de Contaminación de Aguas; el Acta del Agua Potable Segura; el Acta de Recuperación y Conservación de Recursos; y el Acta Global de Respuesta Ambiental, Compensación y Responsabilidades. Es aconsejable que haya un enfoque consistente en toda la Agencia para llevar a cabo las evaluaciones de riesgo, ya que cada uno de estos estatutos es administrado por oficinas separadas.

Las evaluaciones de riesgo de mutagenicidad preparadas conforme a estas Guías se utilizarán de acuerdo con los requisitos y las restricciones de los estatutos aplicables para llegar a decisiones reglamentarias en cuanto a mutagenicidad. Las normas de los estatutos aplicables y los reglamentos podrían obligar a consideraciones adicionales (por ejemplo los beneficios económicos y sociales asociados con el uso de una sustancia) para llegar a decisiones reglamentarias apropiadas.

La Agencia no ha intentado proporcionar en las Guías una discusión detallada de los mecanismos de mutagenicidad o de los distintos sistemas de prueba que están actualmente en uso para detectar el potencial mutagénico. La información esencial sobre mutagénesis y sistemas probatorios de mutagenicidad se encuentra en la publicación "Identificación y Cálculo del Impacto Genético

de los Mutágenos Químicos", Academia Nacional de Ciencias (ANC), Comité sobre Mutágenos Químicos Ambientales (3), así como en otras publicaciones recientes (4,5).

En la Agencia hay preocupación por el riesgo asociado tanto con las mutaciones en las células germinales como con las mutaciones en células somáticas. Las mutaciones en células germinales pueden ser heredadas por generaciones futuras y pueden contribuir a la enfermedad genética, mientras que las que ocurren en células somáticas pueden estar implicadas en la etiología de varias enfermedades, incluyendo el cáncer. Sin embargo, estas Guías sólo abordan el daño genético relacionado con mutaciones en células germinales. En las Guías para Evaluar Riesgos Carcinogénicos se describe el uso de los resultados derivados de pruebas de mutagenicidad en la evaluación del riesgo carcinogénico (6).

Como resultado del progreso en el control de las enfermedades infecciosas, del aumento en la expectativa de vida y de mejores procesos para identificar alteraciones genéticas, se ha reconocido en la población humana una cantidad considerable de enfermedades genéticas heredables. Se calcula que al menos el 10% de todas las enfermedades humanas está relacionado con anomalías genéticas específicas, tales como composición, ordenamiento o cantidades anormales de genes y cromosomas (3,7,8). Tales anomalías genéticas pueden conducir a alteraciones estructurales o funcionales de la salud. Estas condiciones pueden expresarse *in utero*; al momento del nacimiento o durante la infancia, niñez, adolescencia o vida adulta; pueden ser de naturaleza crónica o aguda. Como resultado, a menudo tienen un serio impacto en los individuos afectados y en sus familias en términos de sufrimiento físico y mental, así como pérdidas económicas y sociales en general, lo cual a su vez obliga al cuidado institucional de los individuos seriamente afectados. Algunos ejemplos de desórdenes genéticos son los síndromes de Down y de Klinefelter, la fibrosis quística, la hemofilia, la anemia de células falciformes y el enanismo acodroplástico. Otras condiciones comúnmente reconocidas de tener un probable componente genético son las de hipercolesterolemia, hipertensión, estenosis pilórica, glaucoma, alergias, varios tipos de cáncer y retardo mental. Estos desórdenes son sólo unos cuantos de los miles que están, al menos en forma parcial, genéticamente determinados (9).

Aunque es difícil el cálculo de la fracción de desórdenes genéticos humanos resultantes de nuevas mutaciones, en ciertos casos específicos existen evidencias disponibles (10). Queda claro que la mutación recurrente es importante para determinar la incidencia de

ciertos desórdenes genéticos tales como los síndromes de aberraciones cromosómicas (por ejemplo síndrome de Down) y las enfermedades muy infrecuentes por genes dominantes y por genes recesivos ligados al cromosoma X (por ejemplo acodroplasia y hemofilia A). Para otros desórdenes relacionados con un factor único (por ejemplo anemia de células falciformes) y para ciertos desórdenes multifactoriales (por ejemplo, estenosis pilórica), la contribución de mutaciones nuevas a la frecuencia de la enfermedad probablemente es pequeña. Sin embargo, se ha reconocido generalmente que las mutaciones de más reciente aparición que se expresan fenotípicamente, son de alguna manera deletéreas para el organismo que las recibe (3,7,8). Los efectos adversos pueden manifestarse en los niveles de organización bioquímica, celular o fisiológica. Aunque las mutaciones son los módulos del cambio evolutivo de las especies, se cree que los aumentos en la tasa de mutación podrían conducir a una mayor frecuencia de desórdenes genéticos expresados en la primera y subsecuentes generaciones.

La vida en nuestra sociedad tecnológica acarrea la exposición a muchas sustancias naturales y sintéticas. Algunas de éstas han mostrado tener actividad mutagénica en sistemas de prueba en mamíferos y submamíferos y, por lo tanto, pueden tener el potencial de aumentar el daño genético en la población humana. Las sustancias que muestran actividad mutagénica en varios sistemas de prueba, se han encontrado distribuidas en alimentos, tabaco, fármacos, aditivos alimentarios, cosméticos, compuestos industriales, plaguicidas y productos para el consumidor. Por ahora se desconoce el grado en que la exposición a agentes ambientales naturales y sintéticos puede haber incrementado la frecuencia de alteraciones genéticas en la población humana actual y haber contribuido a la "carga" mutacional que será transmitida a las generaciones futuras. Sin embargo, por las razones antes citadas, parece prudente limitar en humanos las exposiciones a mutágenos potenciales.

A. Conceptos relacionados con el Riesgo Mutagénico Heredable.

Estas Guías tratan sobre sustancias o mezclas de sustancias que pueden inducir alteraciones en el genoma, ya sea de células somáticas o germinales. La mutagenicidad de agentes físicos (por ejemplo la radiación) no se aborda aquí.

Entre los diversos parámetros de daño mutagénico de preocupación para la Agencia, se incluyen mutaciones puntuales

(por ejemplo cambios submicroscópicos en la secuencia de las bases del ADN) y aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas. Las aberraciones estructurales incluyen deficiencias, duplicaciones, inserciones, inversiones y translocaciones, mientras que las aberraciones numéricas son ganancias o pérdidas de cromosomas completos (por ejemplo, trisomía, monosomía) o de conjuntos de cromosomas (haploide, poliploide). Ciertos mutágenos, tales como los agentes alquilantes, pueden inducir directamente alteraciones en el ADN. Los efectos mutagénicos pueden aparecer también a través de mecanismos distintos de las alteraciones químicas del ADN. Entre éstos, se encuentra la interferencia con la síntesis normal del ADN (como la causada por algunos mutágenos metálicos), la interferencia con la reparación del ADN, la metilación anormal del ADN, los procesos de división nuclear anormales o las lesiones en lugares "blanco" que no son ADN (por ejemplo, protamina, tubulina).

La evidencia de que un agente induce mutaciones heredables en los seres humanos puede provenir de datos epidemiológicos que indican una fuerte asociación entre la exposición a sustancias y los efectos heredables. Es difícil obtener tales datos porque cualquier mutación específica es un hecho infrecuente y sólo una pequeña fracción de los miles de condiciones y genes humanos considerados son útiles actualmente como indicadores para calcular las tasas de mutación. La variabilidad genética humana, el número reducido de hijos por individuo y los tiempos prolongados entre las generaciones, complican aún más tales estudios. Además, sólo las afecciones causadas por mutaciones dominantes, algunas mutaciones recesivas ligadas al sexo y ciertas aberraciones cromosómicas, pueden ser detectadas en la primera generación después de su aparición. Las condiciones causadas por alteraciones recesivas autosómicas (las cuales parecen presentarse más frecuentemente que las alteraciones dominantes) o por rasgos poligénicos, pueden pasar desapercibidas durante muchas generaciones. Por lo tanto, en ausencia de datos epidemiológicos, es apropiado atenerse a los datos de sistemas experimentales sobre animales, siempre que estén claramente expresadas las limitaciones al uso de sistemas modelos o sustitutos.

A pesar de las diferencias de metabolismo y de reparación del ADN entre las especies, así como de otros procesos fisiológicos que afectan a la mutagénesis química, la virtual universalidad del ADN como material y código genético, proporciona una base científica para el uso de varios sistemas de prueba no humanos para predecir la mutagenicidad intrínseca de las sustancias en estudio. La observación de que las sustancias que causan efectos genéticos en una especie o en un sistema de prueba frecuentemente causan efectos

similares en otras especies o sistemas, constituye un apoyo adicional para el uso de sistemas no humanos. También existe evidencia de que las sustancias pueden inducir daño genético en células somáticas de humanos expuestos. Por ejemplo, se ha mostrado que las dosis altas de agentes quimioterápicos mutagénicos causan anomalías cromosómicas (11), intercambio de cromátidas hermanas (11), y muy probablemente, mutaciones puntuales en linfocitos humanos expuestos *in vivo* (12). Si bien estos resultados no son de células germinales, indican que *in vivo* inducir eventos mutagénicos en células humanas es posible. Además se ha observado una amplia variedad de distintos tipos de mutaciones en humanos, incluyendo aberraciones cromosómicas numéricas, translocaciones, sustituciones de pares de bases y mutaciones con desplazamiento del formato. Aunque la causa de estas mutaciones es incierta, queda claro a partir de estas observaciones que el ADN de células germinales humanas está sujeto a los mismos tipos de eventos mutacionales que se observan en otras especies y sistemas de prueba.

Ciertos sistemas de prueba ofrecen ventajas notables: costo; similitudes anatómicas, histológicas y/o metabólicas con los humanos; facilidad para el manejo de gran cantidad de organismos de prueba; una base de datos grande o una base para caracterizar los eventos genéticos.

B. Sistemas de Prueba

Actualmente se cuenta con sistemas de prueba que pueden añadir información acerca del potencial mutagénico de un compuesto en estudio con respecto a varios daños genéticos. Recientemente, estas pruebas han sido evaluadas a través de los Programas Gene-Tox de la EPA y ya se han publicado los resultados de la Fase I (5). La Oficina de Plaguicidas y Sustancias Tóxicas de la Agencia ha publicado varias directrices para pruebas sobre la detección de efectos mutagénicos (13, 14).

Los sistemas de prueba para detectar mutaciones puntuales incluyen a aquéllos en bacterias, microorganismos eucarióticos, plantas superiores, insectos, cultivos de células somáticas de mamíferos y células germinales de mamíferos completos. En lo referente a la información sobre la herencia, las pruebas en células germinales de mamíferos proporcionan la mejor evidencia experimental de que una sustancia sea un mutágeno potencial de células germinales humanas, ya que estas pruebas requieren que las mutaciones aparezcan en células germinales y que sean transmitidas a la siguiente