

Toxicología

Tema 1. Principios generales e Historia del desarrollo de la Toxicología

Bruzos Cidón, Cristina
Marichalar Mendiá, Xabier
Departamento de Enfermería I
Facultad de Medicina y
Enfermería



Tema 1. Principios generales e Historia del desarrollo de la Toxicología



Índice

- Historia.
- Definiciones.
- Áreas de especialización.
- Enfoques de la toxicología.
- Inferencia causal y criterios para establecer la causalidad.
- Desarrollo de la toxicología.
- Principio de precaución. Reglamento REACH.

Lectura recomendada.

- ✓ REPETTO Manuel y REPETTO Guillermo. Desarrollo y evolución histórica de la toxicología. *Toxicología Fundamental*. 4ª ed. Madrid : Díaz de Santos, D.L. 2009



Historia



La toxicología tiene un inicio ancestral, y se va desarrollando durante los años gracias a estudios observacionales y experimentales y la combinación de los mismos.

- **En la antigüedad (Egipto, Grecia y Roma clásica) se describen:**
 - **Papiro de Ebers.** Colección de textos médicos con la descripción de los venenos conocidos de la época (1500 ac).
 - **Dioscórides.** Primer intento de clasificación de los venenos.
 - **Sócrates.** Ejecutado en Atenas con el veneno oficial: extracto de cicuta.
 - **Lex Cornelia.** Primera ley contra el uso de venenos (82 ac).
- **En la Edad Media y el Renacimiento**
 - **Maimonides e hipócrates.** La leche y la mantequilla retrasan la absorción intestinal de los venenos (biodisponibilidad).
 - **Giulia toffana/ Los Borgia (Lucrecia)/ Catherine de Medici**



Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541)

- Médico y alquimista suizo más conocido por el nombre de Paracelsus (“igual o mejor que Celsus, un médico romano del siglo I A.C.”)
- **“Dosis sola facit venenum”**. Todas las sustancias son venenos; no hay ninguna que no sea un veneno, es la selección correcta de la dosis lo que diferencia un veneno de un remedio.

Principios de la farmacología y la toxicología

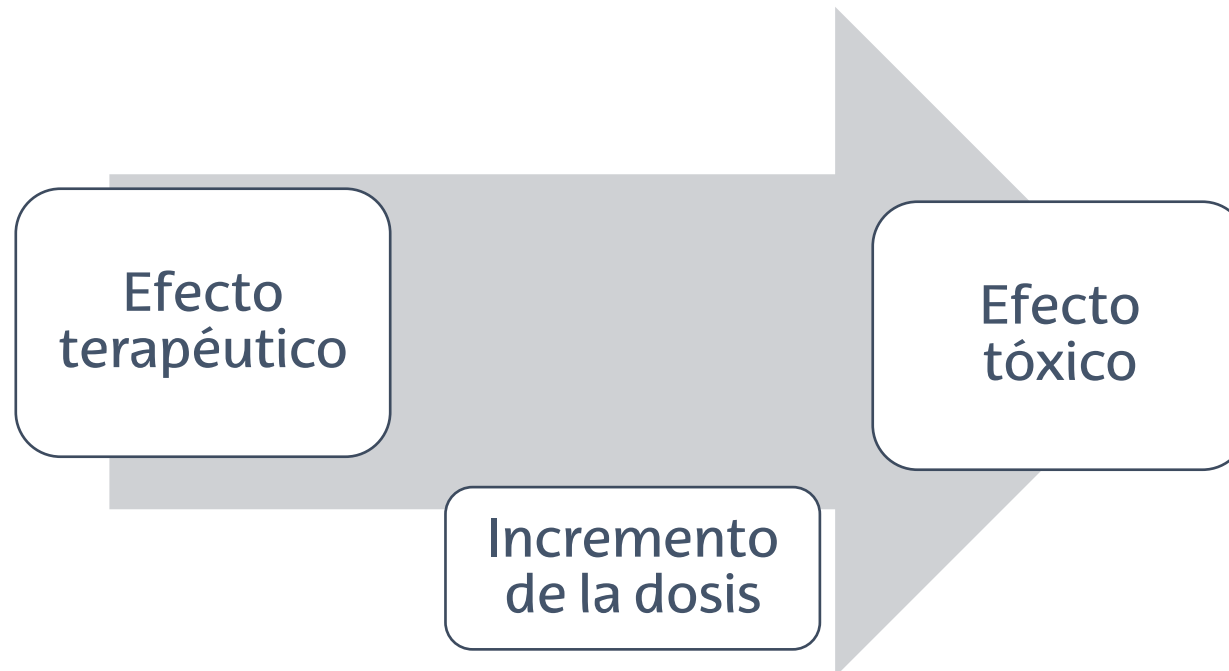
- La experimentación es esencial para la **evaluación** de las respuestas a las sustancias químicas.
- Deben distinguirse las acciones/propiedades **terapéuticas y tóxicas** de las sustancias químicas que surgen como resultado de interacciones específicas (“concepto de órgano diana”)
- Estas propiedades sólo son distinguibles por la **dosis**

Historia



**Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim
(1493-1541)**

- Introducción del concepto de **índice terapéutico**. Relación dosis-respuesta.



Historia



- **Edad Contemporánea. Siglos XX-XXI**
 - **Primera referencia de una enfermedad profesional.** Percibal Pott (1714-1788) médico inglés. Relación entre agente ambiental con la aparición de cáncer.
 - **Inicio de la Toxicología forense.** Mateo José Buenaventura Orfila Rotger (1787-1853) médico (Mahón). Aplicación de las metodologías existentes de análisis químico a muestras humanas procedentes de autopsias, utilizando sus resultados en una corte penal como prueba de envenenamiento.
 - **“Una introducción a la medicina experimental”** (Bernard). Francois Magendie (1783-1855) y Claude Bernard (1812-1878). Médicos franceses. Contribución al estudio de la absorción y distribución, y mecanismo de acción de la estricnina y el monóxido de carbono.



Historia



- **Edad Contemporánea. Siglos XX-XXI**
 - **Sulfanilamida (elaborada con dietilenglicol).** Tratamiento para la faringitis estreptocócica (1936).
 - Se crea la **Food and Drug Administration (FDA)** en 1937. Se puede acceder a la página de la FDA en el siguiente link (<http://www.fda.gov/AboutFDA>).
 - Normalización de los estudios toxicológicos preclínicos y se restringe la exposición de las embarazadas a las sustancias químicas (1956-1961. Talidomida).
 - Dietilestilbestrol (hasta 1978 en Europa). Tratamiento para evitar abortos (teratogénico).



Definiciones



- La **toxicología** es una ciencia que emerge del conocimiento observacional de los **venenos**, y su uso en la caza, la guerra y en el asesinato, y ha estado ligada al desarrollo experimental de la fisiología y la farmacología.

- Se define **veneno** como cualquier sustancia que incorporada al organismo es capaz de producir graves alteraciones orgánicas o funcionales e incluso la muerte.

- **Tóxico** procede del término griego “Toxicon” que hace referencia al extracto que se ponía en la punta de las flechas para la caza. **Agente tóxico**. “Cualquier agente capaz de producir una respuesta nociva en un sistema biológico, que lesiona gravemente una función o le produce la muerte” [Klaassen, Curtis D., John Doull, and Louis J. Casarett. Casarett and Doull’s Toxicology : *the Basic Science of Poisons* . 8th ed. New York ;: McGraw-Hill, 2008]



Definiciones



- La **toxicología** es una ciencia que estudia las sustancias químicas y los agentes físicos en cuanto son capaces de producir alteraciones patológicas a los seres vivos, a la par que estudia 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 y prevenir el riesgo que representan. [Repetto y Repetto: Toxicología Fundamental (2009)]



Definiciones



- **Intoxicación.** Proceso patológico, con signos y síntomas clínicos, causado por una sustancia de origen exógeno o endógeno (Asociación española de toxicólogos _ glosario de términos toxicológicos)

- Las sustancias que pueden producir una intoxicación, se pueden encontrar en:
 - Aire
 - Tierra
 - Agua
 - Alimentos

 - Medicamentos



Definiciones



Exposición/Etiología de las intoxicaciones

Accidental

- Ambientales
- Profesionales Medicamentosas
- Alimentarias
- Domésticas, infantiles
- Picaduras de animales

Acciones voluntarias

- Homicidio/suicidio
- Dopaje
- Aborto
- Drogadicción
- Afrodisíaco
- Ejecución/criminal



Áreas de especialización



- **Toxicología Clínica.** Estudio y tratamiento de las enfermedades causadas o asociadas con los agentes tóxicos. Medicina de emergencia y del tratamiento de las intoxicaciones.
- **Toxicología Forense.** Se combina con la química analítica por su implicación en los aspectos médico-legales de los efectos nocivos de los agentes tóxicos sobre el ser humano. Causa de la muerte y en la determinación de sus circunstancias en la investigación postmortem.
- **Toxicología ocupacional.** Expansión de la industria-química (farmacéutica, agroquímica, orgánica de plásticos y resinas, alimentaria...). Derechos del trabajador contra los posibles peligros tóxicos en el seno del lugar de trabajo.
- **Toxicología Alimentaria y Farmacéutica.** Estudio toxicológico de los aditivos/conservantes de alimentos y de los medicamentos. En fase preclínica de desarrollo de fármacos / tras comercialización (Farmacovigilancia).
- **Toxicología Ambiental.** Impacto de la contaminación química del medio ambiente (aire, agua, suelo) sobre los organismos biológicos (humanos, animales terrestres y marinos, plantas).



Enfoques de la toxicología



- **Toxicología Mecanicista.** Identificación y comprensión de los **mecanismos** moleculares, bioquímicos y celulares **por los cuales una sustancia química ejerce sus efectos tóxicos** sobre un organismo vivo.

- **Relevancia:** Valoración de **riesgos**, identificación de **reacciones adversas** en animales de experimentación y aporta conocimiento sobre **fisiología y biología celular**, y también de la toxicogenómica.

- **Toxicología Descriptiva.** Evaluación de la toxicidad.

- **Relevancia:** Ensayos preclínicos, información sobre los **signos y síntomas** de la intoxicación y los órganos y tejidos lesionados en animales. También posibilita la evaluación de **riesgos** potenciales de la exposición del ser humano, e incluso los ecosistemas.



Enfoques de la toxicología



- **Toxicología reguladora.** Establece si un medicamento o sustancia química en general posee un riesgo suficientemente bajo para ser comercializado con un uso determinado.
 - **Relevancia:** Normativa legal. Autorización de fabricación y uso de sustancias. Normalización de ensayos toxicológicos.
 - **Agencias implicadas**
 - En el caso de medicamentos:
 - En Europa: EMEA
 - En España: Agencia Española del Medicamento
 - En Estados Unidos: FDA
 - En el caso de compuestos químicos en general:
 - En Europa: ECHA [Agencia Europea de Sustancias Químicas (reglamento REACH)]
 - En Estados Unidos: EPA [Environmental Protection Agency]



Inferencia Causal



Toxicología

- Dosis respuesta
- Órgano diana
- Tiempo de respuesta
- Mecanismo de acción
- Distribución
- Especificidad
- Dosis dependencia

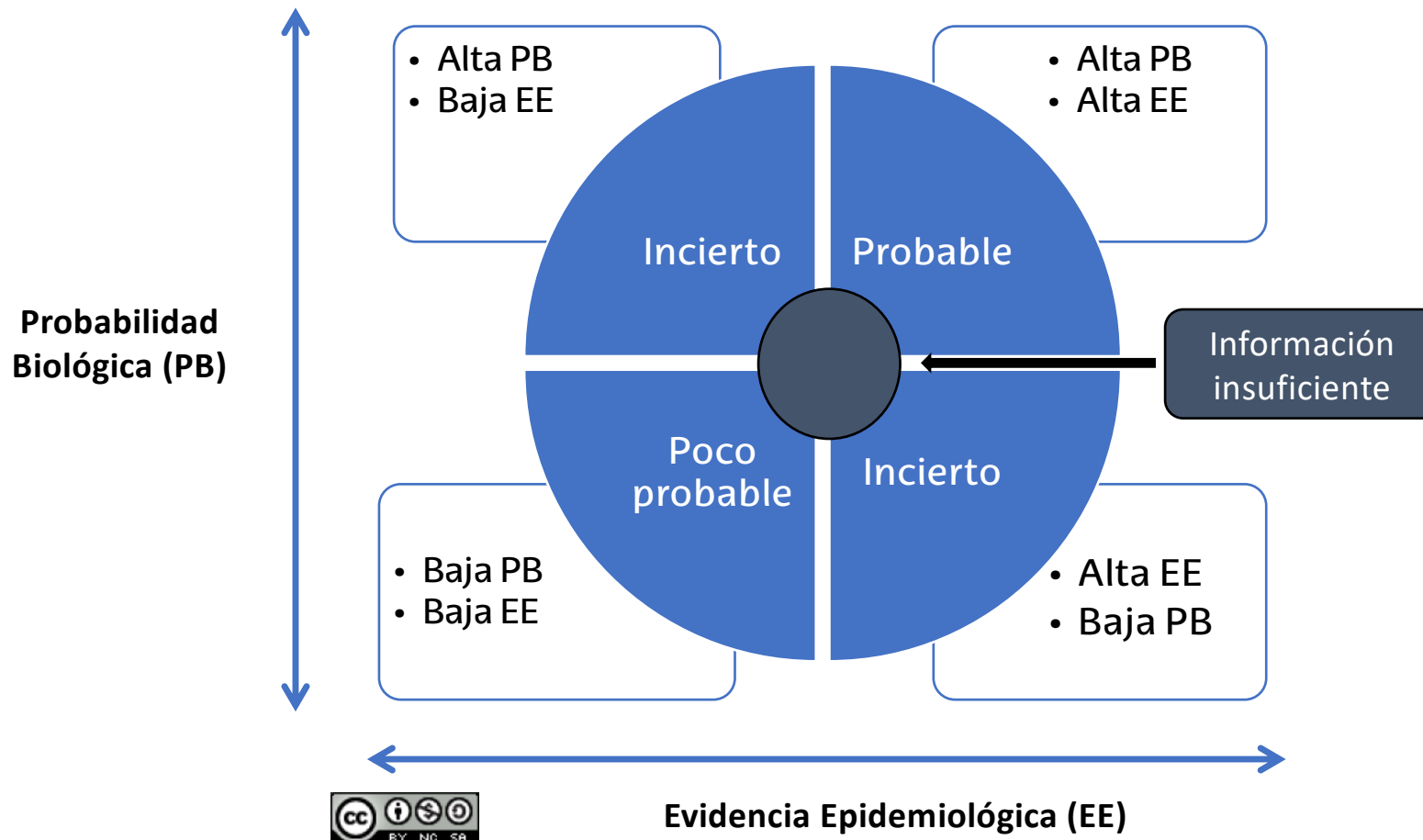
Epidemiología

- Dosis respuesta
- Tiempo de respuesta
- Fuerza de asociación
- Probabilidad biológica
- Consistencia
- Especificidad
- Coherencia

Causa



Inferencia causal



Criterios para establecer la causalidad [relación causal entre un agente y una enfermedad] (Bradford Hill, 1965)



1. Fuerza de la asociación
2. Consistencia de los datos
3. Gradiente biológico
4. Secuencia temporal
5. Plausibilidad biológica o teórica
6. Coherencia
7. Especificidad de la asociación



Desarrollo de la toxicología



Motores" principales detrás del desarrollo de la Toxicología en el siglo XX

- Producción industrial ↑
- Sensibilidad y percepción pública ↑
- Regulación ↑
- Procesos legales ↑



Principio de precaución (1998 (*Wingspread Conference*))



Modelo de prevención de la contaminación química

- Acciones preventivas
- Desplazamiento de la responsabilidad
- Rango de alternativas frente a la incorporación del nuevo agente
- Incremento de la participación pública

“BETTER SAFE THAN SORRY”

- Toda nueva tecnología química debe ser considerada dañina hasta que se demuestre lo contrario.
- Las sustancias químicas que puedan ser dañinas deben ser eliminadas.
- Reglamento REACH. Sistema integrado único de registro, evaluación y autorización de sustancias químicas. La Agencia Europea de Compuestos Químicos (ECHA, Helsinki) encargada de la aplicación de la regulación contenida en el reglamento REACH.



Importancia de la toxicología



- La toxicología es una ciencia aplicada que desarrollada a lo largo de la historia del ser humano, se ha convertido en una de las ciencias más importantes para **valorar los riesgos para la salud pública y el medio ambiente**, que pueden derivarse de la exposición a agentes físicos y químicos potencialmente tóxicos.
 - 1) Esencial para la **detección** de la aparición de **efectos adversos** a agentes tóxicos y su tratamiento.
 - 2) Fundamental para el **desarrollo de nuevos fármacos y aditivos/conservantes alimentarios**.
 - 3) Esencial para **establecer los marcos legales** que regulan la **autorización** de fabricación y **uso** de sustancias químicas en particular.
 - 4) Relevante para **evaluar la seguridad** de la industria química y su **impacto ambiental**.

