



CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Farmacia

Del veneno al nanotóxico *¿Dosis sola facit venenum?*

Carmen González Martín

Profesora Titular de Toxicología

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre 2017



CEU | Ediciones

Del veneno al nanotóxico *¿Dosis sola facit venenum?*

Carmen González Martín
Profesora Titular de Toxicología
Festividad de la Inmaculada Concepción
Diciembre de 2017

Facultad de Farmacia
Universidad CEU San Pablo

Del veneno al nanotóxico *¿dosis sola facit venenum?*

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2017, Carmen González Martín
© 2017, Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU *Ediciones*
Julián Romea 18, 28003 Madrid
Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30
Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es
www.ceuediciones.es

Maquetación: Luzmar Estrada Seidel (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-33332-2017

*Magnifico y Excelentísimo Señor Rector,
Excelentísimas e Ilustrísimas Personalidades Académicas,
Queridos compañeros, alumnos, familiares y amigos,*

Cuando nuestra Decana me encargó que preparara una conferencia para el día de nuestra Patrona, y sin querer pareceros pedante, me sentí muy orgullosa. Cuando además al comunicarle el título de mi charla, me dijo que le gustaba mucho, me sentí confiada de contaros este paseo por la historia de los venenos y los tóxicos de la que parece nos vamos librando a pesar de que van cambiando cada día de disfraz, se hacen pasar por hormonas o se vuelven diminutos.

1. La Toxicología

Desde el punto de vista etimológico, el término “tóxico” deriva de la palabra griega *toxikon* que significa flecha envenenada (referido a las toxinas aplicadas en su punta). Así lo utiliza Homero en La Iliada y en la Odisea. *Toxikon*, junto a *logos* (conocimiento) conforman la raíz de la palabra “Toxicología”, que viene por tanto a significar “ciencia de los venenos”.

Durante mucho tiempo veneno y tóxico fueron sinónimos y no se diferenciaron hasta el siglo XIX cuando la Toxicología paso a definirse como “la ciencia que se

ocupa del estudio de las sustancias tóxicas”, siendo sólo “veneno” aquella sustancia que se utiliza con la intención de matar.

Hoy en día, la Toxicología se define como la 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 su grado de toxicidad. Por tóxico se entendería toda sustancia química que, incorporada al organismo vivo a una determinada concentración, produce en virtud de su estructura química y a través de mecanismos fisicoquímicos y bioquímicos, alteraciones de la fisicoquímica celular, transitorias o permanentes, siempre incompatibles con la salud y en algunos casos con la vida. Las sustancias tóxicas producidas por seres vivos se denominan toxinas, mientras que las sustancias exógenas al organismo que pueden producir cambios beneficiosos o perjudiciales se denominan xenobióticos.



A) Punta de flecha con toxinas, B) Frasco con veneno, C) Actual pictograma de toxicidad.

1.1. La Época Antigua

En cuanto el hombre aprendió a caracterizar la toxicidad natural de las plantas y animales de su entorno, descubrió la utilidad que estos venenos podían tener para su vida cotidiana. Gracias a los estudios arqueológicos (cueva Sibudu, en Sudáfrica) sabemos que las puntas de flecha con restos de veneno aparecen ya en el Paleolítico inferior, hace unos 64.000 años. Probablemente los primeros tóxicos utilizados fueron de origen vegetal, si bien también se utilizaron venenos de serpiente y de araña negra.

La caza con arco persiste actualmente en algunas comunidades indígenas. Por ejemplo, los bosquimanos aplican a sus flechas un paralizante de acción lenta para cazar grandes presas que extraen de escarabajos del género *Diamphidia*, exprimiendo para ello las larvas directamente sobre las puntas de las flechas. Se sabe también que los pueblos del Amazonas impregnaban puntas de flechas y dardos con curare para emponzoñar a sus presas y así inmovilizarlas. En 1510, Juan De la Cosa, geógrafo de

Colón, murió a causa de un dardo cuya punta estaba untada con este producto, que le fue disparado con una cerbatana. El curare es una sustancia pastosa de color pardo resultado de cocinar tallos y raíces de diversas especies del género *Strychnos*. El efecto se produce por la acción del alcaloide d-tubocurarina que bloquea el impulso nervioso a nivel de la placa motora, paralizando así toda la musculatura estriada incluida la respiratoria y causando la muerte por asfixia. Tuvo uso farmacológico como relajante muscular en anestesia, aunque fue desplazada por otros compuestos con un perfil de acción más específico y seguro.

La mitología china atribuye la identificación de cientos de plantas medicinales y venenosas a Shen Nung, emperador de la dinastía Yan que vivió entre los siglos 25 y 35 antes de Cristo. También el descubrimiento del té como antídoto contra el envenenamiento de unas setenta especies distintas de plantas. Sin embargo, el primer testimonio escrito que tenemos de la utilización de sustancias tóxicas proviene del antiguo Egipto, y está recogido en el llamado papiro de Ebers. Datado en el año 1500 a.C., este papiro fue descubierto en 1862 por Edwin Smith en Luxor, y posteriormente comprado y traducido por el egiptólogo alemán Georg Ebers, a quien debe su nombre. En él se pone de manifiesto cómo los egipcios disponían de un conocimiento extenso de los venenos y de las propiedades curativas de los productos naturales, y se citan como productos nocivos la cicuta, el acónito, el opio y minerales como el cobre, el plomo y el antimonio. Desde el principio de los tiempos se han utilizado los venenos como arma de poder: “Al llegar el carcelero con la copa de cicuta, Sócrates le preguntó: «Amigo, tú que tienes experiencia de estas cosas, ¿me dirás lo que debo hacer?». A lo que el hombre contestó: «No tienes que hacer más que pasearte, mover las piernas, entonces te tiendes en la cama y el veneno producirá su efecto». Así diciendo, entregó la copa a Sócrates”. Era el año 399 a.C. y Sócrates había ingerido el “veneno de estado”, la cicuta (*Conium maculatum*) cuyo principio activo, laconiina (alcaloide derivado de la piperidina) tiene efectos neurotóxicos. Parece ser que la plácida muerte descrita en los Diálogos de Platón no encaja bien con los síntomas descritos por los toxicólogos para el envenenamiento por cicuta: intenso dolor de cabeza, vértigos, náuseas y diarrea, fuerte dolor abdominal y violentos episodios de vómitos y convulsiones previos a la muerte tienen lugar. Así que seguramente la cicuta servida a Sócrates debía de venir acompañada de otros componentes, tales como narcóticos (posiblemente opio) e incluso una considerable cantidad de vino.

Dos mil cuatrocientos dieciséis años después de la ejecución de Sócrates la pena de muerte sigue vigente en 58 países. Se utiliza un “veneno de estado” pero lo llamamos “inyección letal”, la vía de administración es intravenosa en lugar de oral con el fin de

acortar la agonía del condenado y las sustancias empleadas suelen ser tres: tiopental, un barbitúrico de acción ultrarrápida con efectos sedantes que haría las funciones del opio añadido a la copa de cicuta; pancuronio, que paraliza los músculos excepto el corazón (el principio activo es similar al del famoso curare), y cloruro potásico, compuesto que produce una parada cardíaca. Las sustancias se inyectan una detrás de otra, para evitar que reaccionen entre sí. La muerte se produce en unos siete minutos y se confirma mediante electrocardiograma.

Ya en Grecia se tuvo en cuenta el riesgo tóxico de trabajar en algunos oficios y así el padre de la Medicina, Hipócrates (460-370 a. C.), escribió un tratado sobre las enfermedades de los mineros a quienes recomendaba tomar baños higiénicos para evitar la saturación de plomo y mercurio. Indicó además que los determinantes de las enfermedades se relacionaban con el ambiente social, familiar y laboral, y en su tratado *Corpus hippocraticum* (aires, aguas y lugares) estableció una metodología para visitar los centros de trabajo e identificar las causas de las enfermedades, siendo así un pionero de la Medicina Ocupacional. También el filósofo y naturalista griego Aristóteles (384-322 a. C.) intervino en la salud ocupacional de su época estudiando ciertas deformaciones físicas y planteando la necesidad de su prevención. Investigó además las enfermedades producidas por intoxicaciones con plomo, al igual que lo haría posteriormente Dioscórides en el siglo I, quien afirmó que “el plomo hace que se pierda la cabeza”.

Hoy en día sabemos que el plomo es un metal pesado neurotóxico que puede provocar desmielinización y neuropatía periférica, y que la ingestión o inhalación de altas dosis puede ocasionar encefalopatía aguda, ataxia, somnolencia e irritabilidad. El síndrome que genera se denomina saturnismo y al parecer lo padecieron Goya, Beethoven y Van Gogh.

En esta época antigua se hizo famoso Mitrídates (136-63 a. C.), rey de Ponto (moderna Turquía), quien por miedo a ser capturado y envenenado por el enemigo, tomaba cada día dosis mínimas de los tóxicos conocidos de la época (36 ingredientes) desarrollando una gran tolerancia a todos ellos. Se cuenta que cuando los romanos le capturaron no consiguió suicidarse con el veneno que escondía, ni tampoco con el que le ofrecieron tomar, por lo que hubo que recurrir a la espada para terminar con su vida. Había descubierto el *Antidotum Mithridaticum*, antídoto o mezcla protectora compuesta con muchos ingredientes. La fórmula fue “mejorada” posteriormente por varios médicos romanos: Andrómaco de Creta, médico de Nerón, añadiría vino y miel, mientras que Galeno (siglo III d. C.) incluía opio al preparar las dosis diarias para los tres emperadores a los que sirvió (Lucio Vero, Marco Aurelio y Cómodo), siempre temerosos de ser

envenenados. A resultas de esta ingesta diaria, uno de ellos, Marco Aurelio, terminó haciéndose adicto al opio.

Actualmente la lista de antídotos disponibles es interminable. Básicamente actúan por tres tipos de mecanismos: destrucción o transformación química del tóxico; bloqueo del tóxico, impidiendo su paso a la sangre o su acción sobre los receptores, y transformación del tóxico en un producto con menor actividad.

Volviendo al antiguo Egipto se dice que la reina Cleopatra (69-30 a. C.), cautiva en su palacio de Alejandría, decidió suicidarse para escapar de la deshonra que suponía desfilar encadenada en el triunfo de Cesar Augusto, primer emperador de los romanos. En una época en que se experimentaban los venenos con prisioneros y mendigos, Cleopatra sabía del efecto del beleño, la estricnina y la picadura de la cobra egipcia o áspid (*Naja haje*), y seleccionó esta última para su propia muerte al suponer que causaba el efecto más rápido y menos doloroso. El veneno del áspid contiene proteínas activas sobre la coagulación sanguínea, la presión arterial y la transmisión del impulso nervioso y muscular.

Según Joyce Tyldesley, egiptóloga del Museo de Manchester, el veneno del áspid no resulta tan eficaz a corto plazo y si Cleopatra hubiera muerto por mordedura de esta serpiente habría sufrido una muerte dolorosa y lenta a lo largo de unos tres días. Es por ello poco probable que utilizara una cobra viva y tal vez usó el veneno ya extraído de las serpientes combinado con una mezcla de opio y cicuta para amortiguar el dolor. Sin embargo, según el testimonio de Olympos, su médico, el áspid mordió a la reina en las venas de los brazos e intentaron usar antídotos sin ningún resultado. Este efecto neurotóxico es reversible hoy en día gracias a la aplicación del antídoto apropiado, el antisuero SAIMR polivalente. Se piensa que es un áspid la serpiente que aparece enroscada en la copa de Higía, emblema de la farmacia profesional desde 1796; simbolizaría el poder del veneno, que bien puede matar o bien curar.

Para los romanos la diosa del amor era Venus, por lo que el término *venenum* definía originalmente a un “filtro de amor”, poción mágica para hacerse amar o para despertar en uno mismo o en los demás los deseos sexuales. El conocimiento que tuvieron los romanos de las sustancias venenosas y sus efectos no eran muy precisos, debido a la influencia de la magia y superstición en el empleo de estas pócimas. Las fuentes más fiables de información sobre los tóxicos eran *De Historia Plantarum* de Teofrasto, discípulo de Aristóteles, quien describió las plantas de su tiempo señalando las venenosas, y *De Materia Medica*, escrita por Dioscórides acerca de las sustancias tóxicas y sus antídotos. Esta última fue básica para la farmacopea moderna y sería utilizada hasta 1600 d. C. En todas estas obras se repiten varias plantas –cicuta, opio, mandrágora, beleño, acónito– y aparecen otras comunes para los romanos: el eléboro (blanco y negro),

el cólchico y el tejo, que contenía alcaloides como la taxina y el taxol y que los romanos utilizaban para impregnar sus flechas. También aparece el estramonio (*Datura stramonium*) de la familia de las solanáceas, cuyo consumo causa alucinaciones y excitación sexual. Esta última planta contiene alcaloides tropánicos como la atropina, la hiosciamina y la escopolamina que en pequeñas cantidades son tóxicos y estupefacientes causando un síndrome atropínico, y a dosis más altas pueden provocar toxicidad grave e incluso la muerte.

Actualmente el estramonio sigue causando intoxicaciones mortales. Así, en 2014 el estramonio provocó la muerte de dos jóvenes de 18 años en Getafe, y el municipio retiró 300 plantas de *Datura stramonium* para evitar su consumo.

Al igual que los griegos, los romanos también hicieron de los venenos un uso político y esto fue una constante a lo largo de la dinastía Julia-Claudia: Livia envenenó a Augusto, Nerón envenenó a su madre (Agripina la Menor), quien a su vez había asesinado al emperador Claudio para conseguir el imperio para su hijo. Se utilizaba sobre todo trióxido de arsénico (As_2O_3) llamado por ello “polvo de sucesión”. La corte solía tener envenenadores oficiales entre los que destacó Locusta, esclava romana oriunda de las Galias a las órdenes de Agripina y Nerón, quien poseía un gran conocimiento sobre hierbas y pócimas. Al morir Nerón, Locusta fue condenada a la pena capital como responsable de unas cuatrocientas muertes (hoy llamaríamos *serial killer* a alguien como ella).

En los banquetes romanos la figura del probador o *praegustator* fue muy necesaria y llegaron a ser tan numerosos que formaron un *collegium* con un procurador. Los cocineros también eran lógicamente muy valorados, casi tanto como hoy en día. Augusto falleció tras comer los higos de su higuera favorita, que habían sido envenenados con arsénico por Livia, mientras que según algunos autores esta misma sustancia podría haber sido añadida también a las setas que sirvió Locusta a Claudio en su día fatídico.

Realmente en vez de darle amanitas cesáreas le suministraron amanitas faloides, por lo que no hubiera hecho ninguna falta añadir arsénico. Las principales toxinas de estas setas son ciclopéptidos denominados amatoxinas y falotoxinas, siendo la alfa amanitina la más tóxica de ellas. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ARN polimerasa II, generando interrupción de la síntesis proteica y muerte celular, en particular necrosis hepática. Cada gramo de hongo seco contiene aproximadamente 1,5 a 2,5 mg. de toxina y la ingestión de 20 gramos de un ejemplar es potencialmente mortal. Los primeros síntomas no aparecen hasta pasadas 6 o incluso 12 horas, de ahí la duda de la utilidad del *praegustator*. Actualmente se producen intoxicaciones por setas todos los años, sobre todo por la ingestión accidental de especies tóxicas. Según el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCF), perteneciente

al Ministerio de Justicia, en los últimos 6 años se han producido 356 intoxicaciones por setas en España. Se registraron 12 fallecimientos y se llevaron a cabo 9 trasplantes de hígado debido a la gravedad de la intoxicación.



Locusta (69 d.C.), envenenadora oficial de la corte romana

Se abusó tanto de los venenos que Lucio Cornelio Silla tuvo que dictar en 82 a. C. la *Lex Cornelia de Sicariis et veneficis*, ley contra envenenamiento de las personas, incluyendo los prisioneros. Esta ley prohibía comprar, vender o poseer venenos (cicuta, acónito, oruga procesionaria, mandrágora) y preveía castigar a los culpables de acuerdo con la clase social a la que pertenecían. Claramente faltaba mucho tiempo para la aparición de una verdadera toxicología legal y por otro lado, se consideraba muy apropiado el uso de sustancias venenosas, opio en particular, para terminar con la vida miserable de los ancianos enfermos (también faltaba mucho para que se exigiera el consentimiento informado de los pacientes). En Roma se llegó a refinamientos insospechados a la hora de administrar el tóxico y en las excavaciones de Pompeya se han encontrado sortijas con cavidades para contener el veneno y punzones disimulados para su inoculación.

La inoculación es un sistema que no ha dejado de utilizarse. El 7 de septiembre de 1978 Georgi Markov estaba esperando un autobús en el puente de Waterloo, en el centro de Londres, cuando de pronto sintió un pinchazo: un hombre con un paraguas le había pinchado en una pierna. Cuatro días después murió. El patólogo tomó una muestra de tejido del muslo y extrajo una pequeña bola metálica en cuyo interior había ricino. Georgi Markov fue envenenado por orden del gobierno comunista de Bulgaria, de donde había desertado algunos años antes.

En otro orden de cosas, el médico romano Aulo Cornelio Celso (25 a. C.-50 d. C.) escribió una de las mejores recopilaciones del conocimiento de los médicos alejandrinos en la que se recogían temas relacionados con la dieta, los fármacos y la

cirugía. Esta enciclopedia, de la que sólo se conserva *De Medicina*, fue venerada hasta el Renacimiento y fue la primera obra médica antigua que se imprimió (concretamente en Venecia en 1478). Celso promovió la higiene y recomendó el lavado de heridas con un antiséptico como el vinagre, así como la preparación y administración de opioides para cirugía. Más tarde en la época del emperador Marco Aurelio habría que destacar al médico griego de la corte Galeno de Pérgamo (130-200 d. C.), quien realizó vivisecciones de muchos animales con el fin de estudiar la función de los riñones y de la médula espinal.

La utilización de animales de experimentación ha sido básica para el conocimiento de la acción en el organismo de tóxicos y fármacos y es tema de continuo debate ético y científico, especialmente hoy en día como veremos más adelante.

1.2. La Edad Media

A la caída del Imperio Romano (siglo V) comienza la Edad Media, de escasa preocupación por actividades intelectuales, pero que, como reacción, daría paso al Renacimiento. En este período destaca el saber recogido por los árabes y sus aportaciones a la Química y a la Medicina.

Aunque hubo algunas invenciones precedentes notables (como el “baño María”, atribuido a la alquimista “María la judía” que vivió en Alejandría en el siglo III) fueron los árabes los que desarrollaron la Alquimia e inventaron tres operaciones químicas básicas: la destilación, la sublimación y la cristalización. Para ellos los venenos no eran unos desconocidos, y así el más importante médico árabe, Avicena (980-1037), describe las drogas y sus prescripciones en el libro V de su “Canon de Medicina”. También Maimónides (1135-1204) redacta consejos para evitar las intoxicaciones y para prescribir antídotos en su libro “Los venenos y sus antídotos”.

En esta época también fue frecuente el empleo de tóxicos con fines criminales o recreativos. Se piensa que el acto de brindar se originó por miedo a que las copas estuvieran envenenadas: los comensales, como símbolo de confianza, las chocaban fuertemente de forma que el líquido pasara de unas a otras. De este modo quedaba claro que no había habido ningún tipo de envenenamiento, pues todos bebían lo mismo.

Por otra parte, ya en la Edad Media se utilizaron armas que hoy denominaríamos “armas químicas”. Un ejemplo es el fuego griego, arma basada en una sustancia incendiaria de gran uso en las primeras cruzadas (siglo XIII) que fue utilizada contra Constantinopla por Suleiman. Se sabe que la mezcla, que era líquida,

incluía nafta –una fracción del petróleo también conocida como bencina–, azufre y probablemente amoníaco. Sería el precursor del actual Napalm.

El Protocolo de Ginebra de 1925 prohibió el empleo de armas químicas tras la amplia utilización que hubo de las mismas durante Primera Guerra Mundial. Sin embargo, en la Segunda Guerra Mundial y otras guerras posteriores se continuarían usando agentes incendiarios como el napalm, habitualmente empleado en las guerras de Corea y Vietnam.

En la Edad Media hubo intoxicaciones masivas como las debidas al consumo de trigo y centeno contaminado por el hongo del cornezuelo (*Claviceps purpurea*). En tan sólo un año (994) la epidemia de ergotismo producida por este consumo causó la muerte de más de 40 000 personas en la región francesa de Aquitania.

Una de las sustancias producidas por el hongo es la ergotamina, de la cual deriva el ácido lisérgico (precursor del potente alucinógeno conocido como LSD). Los efectos del envenenamiento pueden traducirse en alucinaciones, convulsiones y una marcada vasoconstricción arterial que puede conducir a la necrosis de los tejidos y la aparición de gangrena en las extremidades. Las intoxicaciones por micotoxinas han continuado a lo largo de la historia y son de gran preocupación las debidas a las aflatoxinas producidas por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, ya que se relacionan con un elevado riesgo de cáncer de hígado.

Fue también en la Edad Media cuando San Alberto Magno (1195-1280) aisló el arsénico. Teólogo y hombre de Ciencia, San Alberto nos legaría la idea de que la Religión y la Ciencia son compatibles.

Hoy en día el arsénico se utiliza en innumerables aplicaciones industriales para el procesamiento del vidrio, pigmentos, textiles, papel o adhesivos metálicos. También en la fabricación de plaguicidas o aditivos para piensos. Actualmente la contaminación de las aguas subterráneas por arsénico sigue siendo causa de importantes intoxicaciones. Sus efectos agudos incluyen vómitos, dolor abdominal y diarrea; seguidamente aparece un entumecimiento u hormigueo en las manos y los pies, calambres musculares y, en casos extremos, la muerte. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) ha clasificado el arsénico y los compuestos de arsénico como cancerígenos para los seres humanos.

1.3. El Renacimiento y el Barroco

El Renacimiento fue la época en la que Miguel Ángel esculpió la talla de la Piedad, Nicolás Copérnico lanzó su Teoría Heliocéntrica, Cristóbal Colón descubrió América, Guttembreg inventó la prensa de imprenta y en la que apareció la figura de Leonardo da Vinci, arquitecto, inventor, ingeniero, anatomista, fisiólogo, y

pintor. En esta increíble época vivió también Phillippus Aureolus (1493-1541), quien tomó primero el seudónimo de Theophrastus Bombastus y más tarde el nombre Paracelsus (superior a Celso). Médico y alquimista, estudió en la universidad de Viena y se hizo enseguida famoso por haber quemado públicamente las obras del famoso médico romano Galeno cuestionando la teoría de los cuatro humores de Hipócrates. Sus investigaciones sobre sustancias tóxicas aportaron nuevos puntos de vista a la Medicina y condujeron a la famosa aseveración *sola facit venenum* (sólo la dosis hace el veneno)". Este principio, aceptado aún en parte en el ámbito toxicológico, relacionaba por primera vez la actividad de un producto con la dosis. Se anticipó así Paracelso en señalar la posibilidad de que ciertos venenos podrían actuar como medicamentos si eran administrados a las dosis adecuadas. Consideró esencial la experimentación animal para obtener datos sobre la respuesta frente a los productos químicos.

Relacionar la actividad de un producto con la dosis permitió a Paracelso introducir el mercurio como fármaco para el tratamiento de la sífilis, práctica que sobreviviría 300 años. Muchos médicos empleaban mercurio para preparar los ungüentos que curaban las enfermedades de la piel. A falta de otros antisépticos o antibióticos, los "mercuriales" así como los "arsenicales" resultaban eficaces para curar enfermedades como la tiña, producidas por parásitos que anidaban bajo la piel. El mercurio eliminaba el *Treponema pallidum* causante de la sífilis, pero las dosis prescritas para ello eran altísimas y los pacientes sufrían perturbaciones mentales, úlceras bucales e intensos dolores de estómago, y terminaban por perder el pelo y los dientes. Pero si hubo un alquimista usuario asiduo del mercurio este fue Isaac Newton (1642-1726); por el análisis del pelo encontrado en uno de sus diarios, se piensa que podía haber padecido hidrargirismo, intoxicación crónica por mercurio.



Paracelso (1493-1541), fue el primero en relacionar la actividad de una sustancia con su dosis:
"sola dosis facit venenum"

El envenenamiento a causa de mercurio puede ser debido al mercurio elemental, así como al combinado con sustancias orgánicas (mercurio orgánico) o al que forma parte de sales inorgánicas (mercurio inorgánico). En cuanto al mercurio elemental, su uso ha ido limitando progresivamente: los termómetros de mercurio se prohibieron en 2009, mientras que el uso de amalgamas de mercurio como relleno de los empastes dentales se ha mantenido hasta principios del siglo XXI, cuando se han podido obtener nuevos materiales con prestaciones similares. El mercurio inorgánico sería sustituido en el tratamiento de la sífilis por la arsfenamina (salvarsán), fármaco desarrollado por Ehrlich en 1909 que representó un tratamiento realmente eficaz para la enfermedad. El mecanismo de acción del mercurio se basa en que es un elemento tiolprivo que altera la actividad mitocondrial. Adicionalmente, el mercurio se une a la metalotioneina y a sus receptores en diversos órganos, especialmente riñón e hígado, causando así toxicidad. La llamada “locura de los sombrereros” en el siglo XIX se debió a que los fabricantes padecían hidrargirismo por inhalación de vapores con el mercurio utilizado para procesar el fieltro. En cuanto al mercurio orgánico, el acetato de fenilmercurio y el nitrato de fenilmercurio utilizados por sus propiedades antimoho se retiraron en 1990 debido a los casos de toxicidad. El metilmercurio es la principal fuente de mercurio orgánico que va ascendiendo en la cadena alimentaria a través de su bioacumulación en el medio ambiente. Atraviesa la barrera hematoencefálica provocando neurotoxicidad.

Entre los siglos XV y XVII el uso del veneno llegaría a su máximo nivel en Italia, donde se utilizaba principalmente con fines políticos. Comenzó a hacerse necesario el establecimiento de una regulación médico-legal, ya que en esta época las pruebas para descubrir los envenenamientos se basaban en la observación de coloraciones extrañas en los cadáveres que a veces se confundían con enfermedades infecciosas. En el siglo XV, destacó en el uso de los venenos la familia Borgia. Utilizaba sobre todo la *Acquetta di Perugia* o “Cantarella” que incluía arsénico mezclado con vísceras de cerdo. Se decía: “una persona muere y entonces alguien se acuerda que hace un mes o un año bebió un vaso de vino de Chipre en casa de un Borgia”. Es lógico que surgiera la figura del “catavenenos”, pues en la corte nadie se fiaba de nadie. Se dice que Lucrecia Borgia llevaba siempre un anillo con un cubículo especialmente diseñado por su orfebre para albergar una generosa porción del veneno, y que César Borgia con su lema “o César o nada” no dudó en usar todos los medios a su alcance incluido el veneno; bajo sus órdenes, el Consejo de los Diez de Venecia tenía una escala o baremo de precios para el envenenamiento de la gente: el valor dependía del rango de las víctimas y de la dificultad de aproximación al sujeto. En las actas de sus reuniones se reflejaban las deliberaciones y las remuneraciones correspondientes a la eliminación de ciertas personas. El éxito de la operación se indicaba al margen del archivo correspondiente con la palabra *factum*.

Actualmente el Centro Octubre de Cultura Contemporánea (Valencia) está desarrollando un ambicioso proyecto para analizar y tratar de limpiar la imagen de esta familia, utilizando para ello los archivos del Instituto Internacional de Estudios Borgianos. Veremos si lo consigue.

Al igual que en la antigua Roma, hubo por la época que nos ocupa envenenadoras famosas como Giulia Toffana y su hija Girolama Spera, ejecutadas en Sicilia en 1659. El “Agua de Toffana” que utilizaban era un líquido transparente e insípido que se distribuía como cosmético en frasquitos con una efigie de san Nicolás de Bari, y posiblemente entre sus ingredientes estuviera el plomo, el arsénico, el antimonio y la belladona. Estas mujeres aconsejaban: “*onde le sfortunate mogli si liberassero della tirannia degli insoffribili mariti, senza inimicizia fra le famiglie, senza macchia della reputazione per mezzo di una morte desiderabile...*” En esa época se formó la organización secreta “de Spera” que ayudó a las mujeres a envenenar a sus maridos ricos para heredar. Se dice que murieron unos 600 hombres sólo en Roma entre 1633 y 1651. La administración de la droga era fácil y prometía discreción: sólo debían dejarse caer unas gotas sobre el guiso del día, o en un vaso de bebida; los síntomas que aparecían eran semejantes a los de algunas enfermedades que ocasionaban la muerte del marido ya en el hospital, sin que se sospechara de la esposa.

De forma semejante a lo que había ocurrido en la Italia de los Borgias, en la Francia del siglo XVII a la corte de Luis XIV, el Rey Sol, se le llegó a llamar “La corte de los venenos”. En ella fueron también muy valorados los “catavanenos”. En este caso fue Catherine Monvoisin (llamada *La Voisin*) la cabecilla de un círculo de envenenadores a los que se les responsabilizó de la muerte de algunos miembros de la nobleza francesa. Incluso el rey recibió una carta envenenada. El veneno utilizado era el “Azúcar de Saturno” compuesto por acetato de plomo. Fue tal la escala de envenenamientos que en 1679, Luis XIV ordenó la creación de la *Chambre Ardente*, un tribunal especial. Más de trescientas personas fueron detenidas y 36 de ellas condenadas a muerte, entre ellas Madame de Montespan, la amante del rey.

William Shakespeare, escritor inglés entre el Renacimiento y el Barroco, mencionó los venenos en muchas de sus obras. Recorriéndolas podemos acercarnos a través de sus citas a las pócimas y los antídotos que se usaban en la época. “Tus medicinas son rápidas... así con un beso muero” (Romeo y Julieta). “Durmiendo en el jardín... se acercó sigiloso con un frasco de esencia ponzoñosa y vertió en los portales de mi oído el tósigo ulcerante...” (Hamlet) Es interesante hacer mención que esta modalidad de envenenamiento utilizando la vía ótica como vía de ingreso al organismo. Si pensamos en algún escritor contemporáneo especializado en venenos es probable que nos venga

a la cabeza el nombre de Agatha Christie. Cuarenta y una de sus novelas policíacas contienen venenos. Buena parte de sus conocimientos sobre la estricnina, el arsénico, el fósforo o el talio se debían al tiempo que estuvo en un dispensario, como enfermera voluntaria durante la Primera Guerra Mundial. Narra con tanta precisión cómo conseguirlos, la dificultad de su detección, el efecto de las sobredosis o la eficacia de los antidotos que parece ser que en los años 70, durante un caso de envenenamientos en serie en el Reino Unido (el caso de Graham Young, “el envenenador de la taza de té”), los patólogos consultaron una de sus novelas.

1.4. La época de la Ilustración

En el siglo XVIII y hasta que fueron sustituidos por sulfamidas y antibióticos, los arsenicales ocupaban el primer puesto de la terapéutica antiinfecciosa. El médico y farmacéutico Tomás Fowler 1786 fabricó el “agua insípida” o “solución de Fowler” que contenía arsenito potásico para el tratamiento del paludismo, así como para enfermedades de la piel. Aunque se advertía que “había que tomarlo con precaución porque en alta cantidad podía ser este licor un veneno violento”, se popularizó como tónico en Inglaterra y se usó hasta 1936. Se dice que “La solución de Fowler” fue utilizada por Charles Darwin. Y siguiendo con los “tónicos”, en esta época ya se conocía “el hada verde” o absenta, elixir creado y vendido por Henry Pernod en 1797 que fue utilizado entre otros por Vincent Van Gogh y sería prohibido en 1915. En su famoso cuadro “los bebedores de absenta”, Degas muestra la embriaguez y adormecimiento que producía la bebida. La absenta suele contener ajeno, hinojo y anís, entre otros componentes; de todos ellos, la principal responsable de las alucinaciones y convulsiones que puede producir la absenta es la tuyaona del ajeno, un inhibidor de la neurotransmisión mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

En 1760, en Devonshire (Inglaterra) se relacionó el material con que estaban construidas las prensa de sidra con el envenenamiento que venía afectando desde hacía mucho tiempo al pueblo (el llamado “cólico de Devonshire”). El malestar se había atribuido previamente a las manzanas o a la acidez de la bebida hasta que el Dr. George Baker consiguió demostrar la relación directa con las prensas cambiando el material que se había estado usando durante siglos, y que contenía plomo. Es en esta época cuando nace la preocupación por la seguridad industrial y las leyes de accidentes de trabajo. El italiano Bernardo Ramazzini estudió las enfermedades profesionales y se dedicó a promocionar las medidas de protección necesarias: en 1700 escribió el primer libro importante sobre enfermedades profesionales e higiene industrial por lo que se le considera el padre de la **Toxicología Laboral**. Por su parte, Percivall Pott (1775), describió el papel

del hollín en el desarrollo de cáncer de escroto en los limpiadores de chimeneas contribuyendo al desarrollo de la **Epidemiología**. Fue el primero en proporcionar evidencias sobre la carcinogenicidad de los hidrocarburos policíclicos, lo cual sigue siendo un problema de actualidad. La Revolución Industrial haría que adquiriera un mayor protagonismo esta nueva rama de la Toxicología.

1.5. El siglo XIX: La etapa moderna

En el siglo XIX, fue tal la frecuencia de envenenamientos en Francia e Inglaterra, que las autoridades comenzaron a designar peritos médicos y químicos. El veneno más utilizado era el llamado arsénico blanco (de nuevo, As_2O_3) ya que al ser barato se podía conseguir fácilmente, tenía una apariencia semejante al azúcar o la harina y era bastante insípido por lo que se podía mezclar con la comida. Los principales síntomas del envenenamiento por arsénico (dolor abdominal, vómitos, diarrea y trastornos orgánicos) se confundían con los de muchas enfermedades de la época como la disentería y el cólera inglés, y normalmente se tardaba en avisar al médico. En los inicios de la Edad Moderna los envenenamientos eran descubiertos generalmente por rumores, pruebas circunstanciales y confesiones en los juicios. Los médicos testificaban basándose en la apariencia externa de los cuerpos y aunque las autopsias eran poco comunes, ocasionalmente se abrían los cuerpos en busca de rastros de veneno. La prueba química del envenenamiento era aún prácticamente inexistente.

A Mateo José Buenaventura Orfila (1787-1853), nacido en la isla de Menorca, se le considera **el padre de la moderna Toxicología** y muchos de sus conceptos referentes al tratamiento de los envenenamientos por productos químicos siguen siendo válidos en la actualidad. Estudió Química y Matemáticas y en 1806 se fue a París donde estudió Medicina y permaneció el resto de su vida. Allí se dedicó a la investigación toxicológica y en 1819 obtuvo la cátedra de Medicina Legal de la Facultad de Medicina. Su interés se centró en los efectos nocivos de las sustancias químicas y en la correspondiente terapéutica e introdujo la metodología cuantitativa experimentando con animales y descubriendo en qué tejidos se acumulaban las sustancias químicas mediante necropsias. Escribió el *Traité des Poisons*, primer libro dedicado enteramente al estudio de los efectos nocivos de las sustancias químicas donde también criticaba y demostraba la ineficacia de muchos de los antidotos recomendados entonces en terapéutica. Fue criticado y fuertemente ridiculizado por ello. Se le considera el creador de la **Toxicología Forense**, al señalar la gran utilidad del análisis químico para probar que una determinada sintomatología estaba relacionada con la presencia de una sustancia

en el organismo. Estudio además el almacenamiento y la eliminación de los tóxicos. Su fama se vio aumentada por la resolución del Caso de Lafarge (1836), donde utilizó el método de James Marsh con el que se podía demostrar la presencia de arsénico en las autopsias; en el juicio, Orfila demostró que Madame Lafarge había envenenado a su marido y dejó una gran cantidad de documentos con información sobre la admisibilidad de nuevas técnicas periciales.



Mateo José Buenaventura Orfila (1787-1853), pionero de la toxicología forense, se le considera el padre de la toxicología moderna

En el peritaje toxicológico fueron fundamentales las técnicas de experimentación fisiológica utilizadas en los estudios de Claude Bernard, quien publicó diversos trabajos sobre la actividad tóxica del curare en el organismo humano, así como estudios sobre el mecanismo de la intoxicación por monóxido de carbono y el efecto del opio, la estricnina y los anestésicos. El uso de animales en sus estudios experimentales resultó fundamental para el avance de la investigación toxicobiológica, si bien el elevado número que utilizó sería posteriormente muy criticado.

Antes del siglo XIX ya se habían publicado muchas descripciones sobre las acciones de los venenos y sus antídotos, pero muy poca de esta información se basaba en estudios científicos. En este siglo se inició la verdadera **Toxicología Analítica** y algunos descubrimientos marcarían un hito en los cimientos de esta ciencia. El Conde de Bocarné, quien envenenó a su cuñado usando nicotina, fue procesado por ello en 1850. Se designó como perito a un químico alemán, Stas, que desarrolló un método para la extracción, separación e identificación de este alcaloide que fue posteriormente modificado por Otto dando lugar a la conocida técnica de Stas-Otto. Fresenius y Von Babo propusieron en 1840 una sistemática para la detección de diferentes venenos inorgánicos, una vez destruida la materia orgánica. Selmi y Gautier demostraron la 1870 la formación de ptomaínas durante la putrefacción, un tipo de compuestos orgánicos nitrogenados que en algunos casos son tóxicos. En 1863, Tardieu y Roussin extrajeron la digitalina,

que sospechaban estaba en las vísceras de un cadáver intoxicado, y confirmaron su presencia suministrando el extracto a un grupo de animales que exhibió los efectos del alcaloide.

La primera vez que se conoció que las sustancias químicas podían transformarse *in vivo* en otras moléculas fue en 1842, cuando Keller demostró que el ácido benzoico que se ingería se eliminaba del organismo transformado en ácido hipúrico. En 1867 sucede el primer hallazgo de un proceso de desintoxicación natural al ser descubierto cómo el benceno, administrado en dosis no mortales, se excretaba convertido en fenol. Habían comenzado los estudios sobre la **biotransformación** de los tóxicos y junto a los estudios previos de Orfila se puede decir que se avanzaba en el conocimiento de la **Toxicocinética**. Otro hallazgo importante en esta dirección se produjo a final de siglo, cuando Hans Horst Meyer observó un aumento en la toxicidad de los alcoholes al aumentar su coeficiente de partición aceite/agua ($\log P$), lo que resulta un caso típico de relación entre propiedades fisicoquímicas y actividad biológica. Se comenzaba así a comprender como las propiedades fisicoquímicas influían en la toxicidad de las sustancias.

Se produjeron también en esta época varios descubrimientos importantes en el campo de las drogas de abuso. El alemán Friedrich Serturmer aisló en 1805 el primer alcaloide del opio; lo probó primero en gatos, pero después él y tres amigos se auto-administraron 100 mg del alcaloide y experimentaron durante días los síntomas de intoxicación del opio. Serturmer dio al alcaloide el nombre de morfina por Morfeo, el dios griego del sueño. Más tarde se descubrió que la morfina era aún más adictiva que el opio. Aunque a lo largo de la historia siempre se habían utilizado drogas en rituales y otro tipo de aplicaciones, el siglo XIX fue un siglo de especial afición por sus efectos recreativos. Así se popularizó el consumo de opio entre algunos escritores románticos de la época, de lo que deja testimonio el libro de Thomas de Quincey "Confesiones de un Opiómano" (1845). En 1855, Friedrich Gaedcke aisló la cocaína de las hojas de *Erythroxylum coca*; el alcaloide fue inicialmente usado como anestésico y pronto derivado a un uso recreativo ilegal. En EE. UU. se regularía la producción, importación y distribución de cocaína y opiáceos mediante la ley Harrison de 1915. En esta época se asumió también la tarea de clasificar las drogas según sus efectos psicológicos: estimulantes, eufóricos, tranquilizantes, y alucinógenos, según Louis Lewin (1854-1929). La Toxicología de las Drogas de Abuso fue así configurándose como una rama importante de la Toxicología Forense. El siglo XIX es también un siglo de descubrimientos de sustancias con actividad terapéutica como el ácido acetilsalicílico, primer fármaco del grupo de antiinflamatorios no esteroideos

sintetizado por Felix Hoffmann en 1897. Fue también en estos años cuando Paul Ehrlich (1854-1915) inaugura la era de la Quimioterapia. Sin embargo, la revolución del medicamento se producirá realmente en el siglo XX y continúa en la actualidad, estando siempre la Toxicología Clínica al servicio de las intoxicaciones asociadas a su uso.

Con todo ello, el tóxico que durante siglos fue conocido de un modo empírico, comienza a ser detectado y cuantificado; de este modo, se van asentando los conocimientos adquiridos en el ámbito de la Toxicología, que si hasta este momento podría ser considerada casi exclusivamente una Toxicología Forense o “Ciencia de los venenos” pasaría a considerarse “la Ciencia que se ocupa del estudio de las sustancias tóxicas”. A finales del siglo XIX se puede decir que se hace ya imprescindible la interpretación y conocimiento de los mecanismos responsables del fenómeno tóxico, pudiéndose contar para ello con el apoyo de los nuevos conocimientos aportados por los avances de otras ciencias experimentales. La Toxicología Analítica y Forense había empezado su andadura y en 1887 comenzaron a funcionar los Laboratorios de Medicina Legal de Madrid, Barcelona y Sevilla.

También hacia finales del siglo XIX se produce en muchos países desarrollados **La Revolución industrial**, una gran expansión de la industria química, que dura llega hasta nuestros días con un ritmo cada vez más acelerado. En consecuencia, aparece una grave amenaza para la salud de la población por el riesgo tóxico potencial que comporta el empleo generalizado de multitud de sustancias químicas a todos los niveles: industrial, agrícola, doméstico, etc., que en contacto con el organismo humano pueden resultar tóxicos a largo plazo. Con ello, los estudios toxicológicos toman nuevos rumbos y se amplían en gran medida los objetivos de esta Ciencia.

1.6. El siglo XX: La sociedad del riesgo. La seguridad

El siglo XX podría dividirse entre la primera y segunda mitad, porque realmente hay que esperar al final de la Segunda Guerra Mundial para que surja, a nivel de naciones, una verdadera preocupación científica por los peligros tóxicos procedentes de las armas químicas y la industria química en general, por la contaminación (en especial el uso de plaguicidas) y por la necesidad de un mayor control regulatorio en cuanto a la seguridad de los fármacos.

Fue a principio del siglo, en 1906, cuando Upton Sinclair, publicó *The Jungle*, obra en la que criticaba las malas condiciones sanitarias de la carne que embalaba la industria americana. Su trabajo terminó conduciendo a la Ley de Inspección de

la Carne. Otra famosa ley, la “Ley Seca” (1919-1933), originó graves peligros para la salud de la población ya que dio lugar al consumo de alcohol de contrabando. Los contrabandistas a menudo usaban sustancias químicas tóxicas y alcohol industrial para elaborar las bebidas ilegales, lo que producía ceguera y lesiones cerebrales en los consumidores.

En España el llamado “Caso del Metílico” (1963) fue una intoxicación alimentaria por consumo de bebidas elaboradas a partir de alcohol metílico, con el resultado de 51 fallecidos y 9 personas ciegas por desmielinización del nervio óptico.

En cuanto al uso de drogas, la multinacional Bayer vendía para aliviar la tos el “Jarabe Bayer de Heroína”, aunque tuvo que suspender su venta en el año 1913, tras demostrarse que la heroína era altamente adictiva. Fue un siglo de promulgación de leyes en EE.UU. que controlaban el uso de estupefacientes; a la Ley Harrison ya mencionada se sumaría más tarde la “Ley de Regulación de la Marihuana” (1937) que prohibía el uso no médico de *Cannabis sativa*.

La farmacología de los compuestos cannabinoides se desarrollaría fundamentalmente a finales de siglo, cuando se descubrió la existencia de un sistema cannabinoide endógeno. Actualmente existen en el arsenal terapéutico de diversos países medicamentos cannábicos que se preparan a partir de la propia planta o mediante síntesis orgánica.

El siglo XX fue también un siglo de descubrimiento de nuevas drogas de abuso. Albert Hoffman (1943) describió los efectos alucinógenos del LSD en su su propia persona.

En la década de los 60, con la expansión de la cultura hippie y los movimientos anti-guerra de Vietnam, las drogas se popularizaron entre la juventud. Se consumieron de forma inconsciente y muchas de ellas, como la heroína, causarían estragos en la población (así ocurrió en los años 70 en la población joven española). No sería hasta finales del siglo XX cuando se desvelaría y se asumiría la verdadera cara oculta de las drogas, y ya en el siglo XXI se llega incluso a prohibir el uso de tabaco en lugares públicos por el efecto cancerígeno que produce el humo en los fumadores pasivos. La concienciación por el efecto de los tóxicos en la salud, en nuestra sociedad, claramente avanza con pasos de gigante.

Si algo caracteriza tristemente a la primera mitad del siglo XX son las dos grandes guerras. En la Primera Guerra Mundial, “la guerra química” (1914-1918), se utilizaron agentes como el Cloro, el Fosgeno y el Gas Mostaza. Los terribles estragos causados en la población hicieron que el protocolo de Ginebra (1925) prohibiera el empleo de **Armas Químicas y Biológicas**. Por otra parte, es en esta época cuando el alemán Gerhard Schrader (1903-1990) “intentando desarrollar

nuevos insecticidas” descubrió los agentes nerviosos tóxicos Sarín, Tabún, Somán, y Ciclosarin. Estos gases sumamente tóxicos serían después utilizados por los nazis durante la Segunda Guerra Mundial.

Conocido como “el padre de los agentes nerviosos” el gas Sarín es un potente inhibidor de la enzima colinesterasa que se ha seguido utilizando hasta nuestros días. El 20 de marzo de 1995, miembros del grupo terrorista Aum Shinrikyo liberaron gas Sarín en la red de trenes subterráneos de Tokio, exponiendo a cerca de cinco mil personas. La última utilización conocida del gas Sarín contra la población fue en el ataque que mató a más de 90 personas en Siria en abril de 2017.

En este siglo hubo importantes **intoxicaciones alimentarias** como la “Parálisis de Ginger Jake” (1929) por ingestión de una bebida alcohólica que contenía triortocresilfosfato (TOCP), un bloqueante neuromuscular. Veinte mil estadounidenses desarrollaron neuropatía periférica. La toxicidad que producen los insecticidas organofosforados, que presentan un mecanismo de acción semejante (por ejemplo el paration), causó una disminución en su uso y estimuló la búsqueda de sustancias alternativas. En 1947 la epidemia “Itai-itai” por cadmio procedente de extracciones mineras que contaminó arrozales y aguas en Japón se caracterizaba por la aparición de dolores muy intensos osteomusculares, fracturas óseas y deformidades esqueléticas.

Un caso que se dio a conocer como la “Enfermedad de Minamata” ocurrió debido al consumo de pescado contaminado por los habitantes de esa pequeña isla japonesa. En 1950 una planta de la empresa americana Chisso realizó un gran vertido de mercurio inorgánico en su bahía que se transformó en mercurio orgánico por acción del plancton y los peces. El metilmercurio así formado provocó en la población expuesta neuropatía periférica y, al ser capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, también ceguera y en ocasiones la muerte.

El actual conocimiento de la posible acumulación de este metal en determinados pescados como pez espada, tiburón, atún rojo y lucio ha hecho que la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) haya emitido unas recomendaciones de consumo a determinadas poblaciones de riesgo (embarazadas y niños). En la cuenca fluvial del Amazonas, donde el mercurio es utilizado como amalgamante por los buscadores de oro, se han producido otros episodios similares al descrito debidos al consumo de pescado contaminado (por ejemplo en 2014).

Además de este tipo de intoxicaciones accidentales también hubo intoxicaciones voluntarias notables, y en muchas ocasiones fue el cianuro la sustancia elegida por ser uno de los tóxicos más peligrosos. El mecanismo de acción de esta sustancia conlleva su unión a la citocromo-c oxidasa, lo que impide la participación de esta proteína en la cadena respiratoria. A pesar de esta peligrosidad,

el príncipe Yusupov intentó envenenar con cianuro a Rasputín sin conseguirlo, lo que hizo que este último fuera finalmente asesinado con un arma de fuego en 1916. Durante el régimen Nazi (1933-1945) el ácido cianhídrico (Zyclon B, que desprendía cianuro de hidrógeno gaseoso en contacto con la humedad) fue el veneno elegido para preparar el exterminio de la población, ya que 1 tonelada del producto tenía el potencial tóxico suficiente como para dar muerte a 250.000 personas. El cianuro fue también elegido para suicidarse por algunos personajes relevantes del propio régimen Nazi como Eva Braun, Göring o Himmler. Fue terrible que Goebbels y su mujer utilizaran este método para matar a sus seis hijos. Por otra parte en 1954, en la severa Inglaterra, fue el veneno que había en la manzana que ingirió Alan Turing (precursor de la informática moderna) dos años después del juicio al que había sido sometido por su homosexualidad, lo que le causó la muerte.

En 2009 el Reino Unido se disculpó por su comportamiento con Alan Turing. Más cerca de nuestros días, en 1998, Ramón San Pedro, tetrapléjico y defensor del “derecho a una muerte digna”, murió por envenenamiento de cianuro potásico. La grabación de su muerte muestra el dolor y el sufrimiento que produce este tipo de envenenamiento.

El envenenamiento siguió siendo uno de los métodos para acabar con la vida de personas con fines políticos en el siglo XX. Este fue el caso de Georgi Markov, envenenado con ricino en 1978 como ya se ha comentado anteriormente.

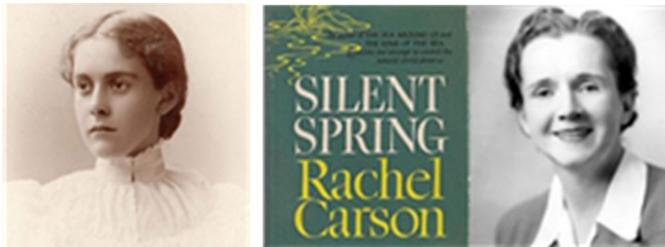
A lo largo del siglo XXI también ha habido casos destacados de este tipo de envenenamientos. Alexander Litvinenko, antiguo teniente coronel del Servicio Federal de Seguridad de Rusia, fue envenenado al tomar un té con polonio radiactivo en 2006. Víktor Andríyovich Yúshenko sufrió un intento de asesinato a finales de 2004 durante su campaña electoral en Ucrania al ingerir TCDD, dioxina muy tóxica, disuelta en una sopa muy grasa. Sufrió desfiguración de su rostro (cloroacné), pero se recuperó. Recientemente, en febrero de 2017, el hermano del dictador norcoreano Kim Jong-Un fue asesinado con un gas nervioso tóxico (VX) en el aeropuerto de Malasia.

El siglo XX fue también una época de importantes descubrimientos. En 1903, el matrimonio Curie recibió el premio Nobel de Física por sus investigaciones sobre la radiación. El problema fue que algunos consideraron al Radio como un “sanalotodo” con resultados terribles: se llegó incluso a vender un líquido que contenía sales radiactivas (*Radiithor*) como cura “inofensiva” para más de 160 enfermedades. No fue hasta 1920 cuando se empezaron a advertir los efectos tóxicos de la radiactividad. Los beneficios y la toxicidad de los distintos tipos de radiación y radiactividad se siguen estudiando en la actualidad.

A nivel laboral ocurrieron incidentes como el de Virginia Hawk’s Nest en el que cientos de trabajadores negros murieron por silicosis entre los años 1927

y 1935 como consecuencia de haber trabajado en un túnel para un proyecto hidroeléctrico de *Union Carbide*. Casos de este tipo hicieron que Alice Hamilton (1869-1970), pionera de la **Medicina del Trabajo** y primer miembro femenino de la Facultad de Medicina de Harvard, investigara en el campo de las sustancias industriales tóxicas e intentara conseguir ambientes de trabajo más seguros impulsando la **Toxicología e Higiene Industrial**.

Por otra parte el siglo XX marca el despegue de la utilización de pesticidas debido al comienzo de una agricultura a gran escala, con grandes extensiones de monocultivos y explosiones de plagas hasta ahora desconocidas. Esto ocasionó la necesidad de fabricar nuevos insecticidas e hizo que el suizo Paul Hermann Müller (Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1948) desarrollara un organoclorado altamente efectivo, el DDT. Este producto sería finalmente prohibido en 1972 por ser un contaminante orgánico persistente (COP) gracias a la bióloga marina Rachel Carson, pionera de la **Toxicología Ambiental**, quien estudió el efecto de este y otros pesticidas en animales. Carson publicó en 1963 “la Primavera Silenciosa”, donde por primera vez se avisó del efecto de los **perturbadores endocrinos**.



Izda: Alice Hamilton (1869-1970) pionera de la toxicología laboral.

Dcha: Rachel Carson (1907-1964), en su libro “la primavera silenciosa” (1962), advertía de los efectos perjudiciales de los pesticidas en el medio ambiente

En cuanto al uso de herbicidas, en 1946 se comercializó el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), primer herbicida selectivo que más tarde se relacionó con casos de linfoma no Hodgkin. Más tarde se comercializó el Paraquat, de amplio espectro, prohibido en 2007 en toda la Unión Europea porque su inhalación podía causar daño pulmonar.

Actualmente está en el punto de mira el glifosato, principio activo del herbicida *Roundup* de Monsanto. la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró en 2015 “un probable carcinógeno para los seres humanos” y el producto pasó a integrarse en el grupo 2A de la clasificación de la Agencia Internacional para la Investigación del

Cáncer (IARC), en donde se recogen los productos con “alta probabilidad cancerígena”. Sin embargo, en marzo de 2017 la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) optó por mantener al glifosato en la clasificación de no cancerígeno, tras un estudio exhaustivo. La Comunidad de Madrid vetó su uso en las carreteras en 2016.

Hay que mencionar también algunos acontecimientos importantes que se produjeron en el ámbito regulador durante la primera mitad del siglo XX. En 1930 se creó en EE.UU. la *Food and Drug Administration* (FDA) para regular el contenido y la seguridad de los fármacos y de los alimentos. En 1946, Arnold Lehman junto a otros científicos recopiló en los *Procedures for the Appraisal of the Toxicity of Chemicals in Foods* aquellos procedimientos que estaban disponibles para la valoración de la toxicidad de sustancias químicas en productos de alimentación. En España, en esta misma época, se revitaliza en la **Toxicología Clínica** con la aparición de los llamados **Centros Antitóxicos**, encargados de proporcionar una adecuada información toxicológica acerca de las intoxicaciones agudas y sus tratamientos; en 1935 se unificarían los tres laboratorios nacionales que venían operando en este ámbito (Sevilla, Barcelona y Madrid) formando así el **Instituto Nacional de Toxicología**.

En la segunda mitad del siglo XX, el progreso industrial, la concentración masiva de habitantes en grandes núcleos de población, la imposibilidad de alcanzar por medios naturales una dilución de contaminantes, etc., provocaron un deterioro paulatino del medio vital y de la salud humana, por lo que se darían grandes catástrofes ambientales e intoxicadas masivas, con un trágico impacto en la salud humana. En Bangladés hubo una catástrofe por contaminación de agua potable con arsénico en 1970; En Irak (1971), por consumo de pan contaminado con un fungicida de mercurio; en Sveso, Italia (1976) por la liberación accidental de dioxinas en una planta química; en Bhopal, India (1984) por una fuga de 42 toneladas de isocianato de metilo en una fábrica de pesticidas. Mención aparte merece el accidente nuclear más grave de la Historia que ocurrió en Chernóbil en 1986, el único que ha alcanzado la categoría de nivel 7 en la Escala Internacional de Accidentes Nucleares. En España, el Síndrome Tóxico originado por el consumo en 1981 de aceite de colza contaminado con anilina desnaturalizada aún afecta a unas 20.000 personas. La “parálisis del calzado” fue un brote de polineuritis tóxica por inhalación de disolventes orgánicos (n-hexano usado como cola) que se produjo una empresa de calzado de Villena.

El hexano produce entrecruzamiento de los neurofilamentos en la porción distal de los nervios periféricos. En 2011 se denunció su uso como limpiador de carcasas de teléfonos móviles en empresas ubicadas en China.

En 1992 se descubre una enfermedad laboral, el “Síndrome Ardystil”, que es una gravísima afección pulmonar (neuropatía intersticial difusa) debida a la inhalación de productos químicos al pulverizar pinturas sobre telas con pistolas neumáticas.

Un problema no resuelto y que comenzó en el siglo XX es el de los “edificios enfermos”, recubiertos con amianto o asbesto. Estos recubrimientos liberan microfibrillas que pueden ser inhaladas llegando a la región alveolar, lo que se ha demostrado que está relacionado con cáncer de pulmón y mesotelioma maligno.

Tras la caída de las torres gemelas (2001) entre las toneladas de escombros había casi 1000 toneladas de amianto. Debido a la inhalación del polvo se vieron afectados los policías y bomberos de Nueva York que participaron en las tareas de rescate.



Frances Kathleen Oldham Kelsey, farmacóloga y supervisora de la FDA, evitó en 1960 la comercialización de la Talidomida en EE. UU.

A mediados del siglo XX se produce un cambio en la vida de las ciudades, aparecen los supermercados y otra forma de transportar la comida y la bebida. Emergen los plásticos que son resinas sintéticas, y en 1983 se introduce el envase Tetra Brik. Aunque ya en 1996 se dieron las primeras alertas sobre el posible riesgo para la salud de los plásticos al entrar en contacto con los alimentos o bebidas, ha habido que esperar al siglo XXI para concienciarse sobre este problema.

La revolución del medicamento pertenece indudablemente al siglo XX, en el que se produce un fuerte desarrollo de muchos grupos farmacológicos como los antiinfecciosos, los psicofármacos, las vitaminas, las hormonas, los agonistas y antagonistas del sistema neurovegetativo, los bloqueadores e inductores enzimáticos, los antimitóticos, los antiinflamatorios... En este escenario se produjo el caso de la talidomida a finales de los años 50, lo que modificaría profundamente la regulación de la comercialización de los medicamentos. Este fármaco fue desarrollado por Grunenthal y prescrito como antiemético a mujeres

embarazadas, dando lugar a graves malformaciones fetales. A partir de ese momento se tuvo en cuenta la estereoisomería de las moléculas y la posibilidad de que los fármacos y otras sustancias pudieran atravesar la placenta y alterar el desarrollo embrionario, lo que cambió radicalmente la percepción y el uso de los medicamentos durante el embarazo: una sustancia segura para adultos podía no serlo en mujeres embarazadas. Se produjo así una revolución en la investigación preclínica de los medicamentos que supuso la inclusión de nuevas pruebas de teratogenia, obligó a que se establecieran y respetaran las buenas prácticas de laboratorio (GLP) y endureció las normativas sobre comercialización de fármacos. En Estados Unidos el fármaco NO llegó a comercializarse gracias a la farmacóloga de la FDA Frances Oldham Kelsey, quien se negó a aprobar el medicamento porque faltaban pruebas de seguridad. Como reconocimiento recibió de manos de John F. Kennedy el *President's Award for Distinguished Federal Civilian Service*, el más alto reconocimiento civil que se podía otorgar.

A mediados de siglo continuaron los grandes descubrimientos y así en 1953 Watson, Crick y Franklin revolucionaron la Ciencia descubriendo la doble hélice del ADN. Fue el comienzo del futuro para muchas disciplinas, entre ellas la Toxicología: sirva el ejemplo de las aplicaciones del análisis de ADN en el esclarecimiento de casos de Toxicología Forense mediante la “**huella genética**”. En los años 60, Palade, Porter y Sjöstrand desarrollan métodos de fijación y seccionamiento de las estructuras intracelulares para microscopía electrónica; aunque ya se había propuesto la existencia de una barrera hematoencefálica que explicase las restricciones del paso de los tóxicos al Sistema Nervioso Central, el microscopio electrónico de barrido permitió confirmar este concepto. En 1973 Kerr, Wyllie y Curie descubren la apoptosis como un mecanismo de muerte celular programada pero que puede ser desencadenada, también, por mínimas dosis de xenobióticos; a diferencia de la necrosis, había posibilidad de controlarla. En 1970, se presenta el Test de Ames para evaluar el potencial mutagénico de los compuestos químicos que actualmente se sigue utilizando. Y muchísimos más descubrimientos, en especial los referentes a la bioquímica y biología molecular, permitieron a los toxicólogos esclarecer los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los tóxicos; ejemplos paradigmáticos en este sentido son la introducción del análisis del cabello en la Toxicología Forense o el descubrimiento en 1958 del papel que juega el citocromo P450 en el metabolismo de los tóxicos.

La **Toxicogenética** despegó en 1960 con la demostración de que dos alelos codominantes del gen de la N-acetil transferasa estaban involucrados en la existencia de individuos acetiladores rápidos y acetiladores lentos frente a aminos

aromáticas utilizadas para uso industrial (como la bencidina) o medicamentos (como la isoniacida). En los años 70 se demuestra la existencia de distintos polimorfismos genéticos del sistema oxidativo microsómico. La Toxicogenética se configura así con el objetivo de investigar la variabilidad genética de enzimas metabolizadoras, receptores o moléculas transportadoras de xenobióticos, para detectar, valorar, explicar y predecir diferencias interindividuales en la respuesta a los mismos. La producción de animales modificados genéticamente como los transgénicos y los *knockout* (1987) también fueron fundamentales para comprender esta variabilidad genética. Surgieron distintas “ómicas”: los genes y sus patrones de expresión son objeto de la Genómica, mientras que la Proteómica estudia perfiles proteicos específicos y la Metabolómica perfiles metabólicos de moléculas endógenas y exógenas. En este contexto, la **Toxicogenómica** estudia la relación entre la estructura y la actividad del genoma y los efectos biológicos adversos producidos por xenobióticos. Con ayuda de la Bioinformática, esta nueva disciplina puede proporcionar una nueva oportunidad para mejorar los métodos de evaluación y control de los agentes potencialmente tóxicos para el hombre y para el medio ambiente, proporcionando así criterios genéticos a la Toxicología preventiva y reguladora.

El desarrollo de la Toxicología Mecanicista puso un énfasis especial en el estudio de los mecanismos de la intoxicación y de la metabolización de los tóxicos. Se incrementó así el conocimiento de los parámetros que influyen en la toxicidad relativos a la interacción toxico-receptor. La toxicidad de una sustancia química pasaba a ser una propiedad relativa, cuya magnitud podría estar modulada por diferentes factores: el medio ambiente y el tiempo de exposición, las características del individuo, la vía de administración, la estructura química y la dosis. En esta época se clasifican los tóxicos y las intoxicaciones según la magnitud de los efectos (intoxicaciones reversibles versus irreversibles, intoxicación local versus sistémica), el tiempo de aparición de los síntomas (agudas, subagudas, crónicas), o la etiología (intoxicaciones accidentales: ambientales, profesionales, medicamentosas, alimentarias, domésticas; voluntarias: suicidio, drogodependencia, dopaje, homicidio, delitos contra la salud pública, armas químicas...). No se puede ya hablar de toxicidad en general: la determinación del riesgo es fundamental; es decir, la identificación y cuantificación del riesgo resultante de la exposición a un agente peligroso debe tener en cuenta los posibles daños sobre los individuos o la sociedad derivados del tipo concreto de exposición: sus formas, cantidades y rutas. Se llega así a la ecuación fundamental **RIESGO = f (EXPOSICION, PELIGRO)**.

Los últimos años del siglo XX conformaron por tanto una etapa moderna que enlaza con la actual. La Toxicología abundará en el conocimiento de la toxicidad de nuevos compuestos, evitando que se extienda su uso y que lleguen a ser peligrosos. La **Seguridad** a finales del siglo XX es un objetivo primordial y en Toxicología significa “ausencia de riesgo”. La Toxicología, sin abandonar aquel primer objetivo de colaborar con la Justicia formando parte de la Medicina Legal, se ocupará de los crecientes problemas relacionados con la contaminación, los residuos generados en grandes cantidades por la industria, la presencia de tóxicos en alimentos, etc. Otro de los objetivos fundamentales de la Toxicología de fin de siglo será por tanto la delimitación de la seguridad de las sustancias químicas; en el caso concreto de los fármacos se regularán los ensayos preclínicos y clínicos y se definirán una serie de parámetros específicos (Índice Terapéutico, Margen de Seguridad, NOAEL, dosis segura para cancerígenos y no cancerígenos etc.). Para otros productos se determinarán los **valores** límite que nunca deberían sobrepasarse ya que causarían daño en la población (en general, responden al dogma de “la dosis hace al veneno”): en esta categoría entrarían los Valores Umbrales Límite de exposición corta o diaria de los trabajadores a productos químicos (**VUL**); las concentraciones máximas de los aditivos; la Ingesta diaria Admitida (**IDA**); las concentraciones máximas de los contaminantes en los alimentos, agua potable y en el medio ambiente (Límite Máximo de Residuo, **LMR**) y el Margen de Seguridad de los Ingredientes Cosméticos (**MoS**).

El siglo pasado fue sin duda una época de grandes catástrofes, pero también vio la aparición de importantes agencias reguladoras encargadas de vigilar la salud de la población. Este es el caso de la anteriormente mencionada Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (**IARC**), creada en 1965 como parte de la Organización Mundial de la Salud. La Agencia de Protección del Medio Ambiente (**EPA**) fue fundada en 1970 con la responsabilidad de regular la emisión de agentes contaminantes al medio ambiente. La Unión Internacional de Toxicología (**IUTOX**) y la Sociedad Europea de Toxicología (**EUROTOX**) promueven desde los años 80 la cooperación internacional científica entre toxicólogos. En 1994 se crea el Registro Europeo de Toxicólogos. En 1996 se crea la Agencia Europea del medicamento (**EMA**) y un año más tarde la agencia española ahora llamada Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS**), encargadas ambas de funciones tan importantes como la farmacovigilancia o la cosmetovigilancia, entre otras. En 1999 se establece la Agencia Mundial Antidopaje (**WADA**), que tiene entre sus funciones la monitorización del Código Mundial Antidopaje y se ocupa de elaborar listas de sustancias prohibidas y detectar otros métodos de dopaje, entre los que se encuentra el genético.

1.7. El siglo XXI

1.7.1. La concienciación: los métodos alternativos

La idea de suprimir progresivamente el uso de animales con fines experimentales había comenzado a tomar forma a mediados del siglo XX, sobre todo a partir de las propuestas de Russell y Burch reflejadas en el libro *The Principles of Humane Experimental Technique* (1959), donde se estableció el principio de las “tres erres” (**3R: Refinamiento, Reducción y Reemplazo**). Sin embargo, la **concienciación** necesaria y la implantación práctica de este principio comenzarán a ser una realidad tangible ya en el presente siglo, cuando se pone en marcha de forma seria y generalizada la búsqueda de métodos alternativos. Las 3R conducen a la sustitución de los vertebrados por cualquier otro material biológico insensible al dolor o cuya capacidad para sentirlo esté reducida al máximo. Con este fin se creó en 1991 el Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (ECVAM) que se propone apoyar el desarrollo, la validación y la aceptación de métodos que podrían reducir, refinar o sustituir el empleo de animales de laboratorio en la Unión Europea. Estos métodos contemplan hoy desde el uso de modelos computacionales hasta ensayos *in vitro* con modelos celulares (estudios de citotoxicidad, irritación dérmica y ocular, genotoxicidad, etc.) y otros ensayos igualmente validados en microorganismos, plantas e invertebrados que se recogen en bases de datos como INVITOX. La utilización de métodos alternativos resulta esencial para la valoración de la seguridad de los productos cosméticos desde la entrada en vigor en 2013 del Reglamento CE 1223/2009, con el que se prohíbe la utilización de animales de experimentación con estos fines. Por otra parte, las relaciones **QSAR** representan modelos estadísticos predictivos que correlacionan la actividad biológica de las sustancias químicas (drogas/tóxicos/contaminantes) con descriptores representativos de su estructura molecular y/o de sus propiedades. En este contexto, el Proyecto *ACuteTox* de la Unión Europea está permitiendo el establecimiento de correlaciones *in vitro-in vivo* muy fiables.



El principio de las 3Rs: siempre que se pueda se debe *Reemplazar, Reducir y Refinar* en la investigación con animales

Los métodos alternativos, las relaciones QSAR y los modelos PK/PD se están aplicando ya extensamente en el *screening* toxicológico de fármacos durante la fase preclínica de investigación con el fin de predecir su toxicidad. Así, por ejemplo, el procedimiento clásico OECD 401 para estudiar la toxicidad aguda mediante el cálculo de la dosis letal 50 (DL_{50}) fue prohibido en 2001 y sustituido por métodos secuenciales (OECD 420, 423 y 425). Aun así, siguen utilizándose muchos animales de distintas especies durante el descubrimiento de los fármacos, lo que representa una investigación necesaria previa al uso en humanos ya que no existen hasta el momento métodos alternativos que reemplacen estudios tan importantes como son los estudios a largo plazo de toxicidad crónica, toxicocinética, carcinogénesis, toxicidad reproductiva, etc. (no olvidemos el caso de la talidomida).

1.7.2. El principio de prevención

En el momento actual se admite sin reserva que el desarrollo de la vida del ser humano y de muchas especies animales se encuentra sometido a diversos riesgos de exposición a numerosas estructuras químicas que contactan con el organismo a través de orígenes diferentes: alimentación, hogar, ambiente profesional, medio ambiente, etc. Sin dejar de mencionar los peligros que pueden provenir de accidentes ocasionales. Para que la población pueda vivir y desarrollarse en un ambiente sano, los peligros deben ser prevenidos en sus orígenes. Por esta razón en el siglo XXI la Toxicología ha multiplicado los esfuerzos y los avances en la aplicación del “principio de prevención”. En este contexto se crea en 2001 La Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) que integra y desempeña en el marco competencial de la Administración General del Estado las funciones relacionadas con la promoción y el fomento de los derechos de los consumidores y usuarios en bienes y servicios, así como la seguridad alimentaria y la nutrición saludable. Es también reseñable la redacción en 2003 del **Protocolo de Estocolmo** con el fin de eliminar y reducir la producción, el uso y el vertido de los contaminantes orgánicos persistentes (COP).

La Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) con sede en Helsinki, es actualmente responsable de llevar a cabo el proceso de registro y autorización de las nuevas sustancias y de las sustancias químicas actualmente comercializadas que concluye en el año 2018. Para ello, en junio de 2007 entró en vigor la normativa europea 1907/2006 (REACH) de Registro, Evaluación y Autorización de Sustancias y Preparados Químicos, que afecta a productores, importadores de materias primas y a todos los usuarios intermedios que

comercializan productos elaborados a partir de sustancias químicas (plásticos, vidrios, pinturas, tintes, aleaciones, pegamentos, decolorantes, etc.). El REACH obliga a una evaluación toxicológica exhaustiva de más de 30.000 sustancias químicas que en la actualidad, se producen y/o comercializan por encima de 1 Tm al año. En estos momentos, esta prioridad ocupa el lugar número uno en la lista de asuntos ambientales de la Unión Europea junto a la lucha contra el cambio climático.

El nuevo Reglamento europeo sobre etiquetado de sustancias y mezclas peligrosas, llamado **CLP** (*Classification, Labeling and Packaging*), impone un modelo uniforme de etiquetado que permite identificar claramente las sustancias y mezclas peligrosas y conocer la peligrosidad de estos productos, requisito imprescindible para evaluar sus riesgos y adoptar las medidas preventivas adecuadas.

En el campo de las drogas de abuso, el Observatorio Europeo de la Droga y las Toxicomanías (EMCDDA), con sede en Lisboa, se ocupa de detectar las tendencias que se producen en el consumo de estas sustancias. Así, en su informe de 2016 alerta del resurgimiento de la droga de diseño MDMA (3,4-metilendioxi-metanfetamina) y del importante consumo abusivo de opioides sintéticos. A estas tendencias se suma la preocupación por el consumo de bebidas alcohólicas en forma de atracón.

Dentro del mundo de los medicamentos, los marcados progresos que se están produciendo conllevan también nuevos riesgos que deben tratar de prevenirse en la medida de lo posible. De esta forma, una diferencia fundamental entre las moléculas de síntesis química y los nuevos biofármacos es el riesgo de inmunogenicidad inherente a estos últimos. Por ello, la *International Conference on Harmonisation for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* ha creado guías específicas para la evaluación preclínica de los productos farmacéuticos de origen biotecnológico.

1.7.3. Áreas y ramas de la Toxicología

Las repercusiones industriales y la trascendencia económica de la contaminación, la necesidad de fijar una política clara tanto en este campo como en el de las drogadicciones, los nuevos problemas legales y éticos y otros muchos temas que reclaman nuestra atención y son en el fondo propios de la Toxicología hacen que esta ciencia se desarrolle desde una gran diversidad de ángulos. Actualmente se puede decir que la Toxicología abarca tres áreas fundamentales en función del modo de abordar el hecho tóxico:

Toxicología descriptiva: orientada directamente al diseño de pruebas de toxicidad de los productos químicos, capaces de suministrar la información adecuada para evaluar su seguridad. Es decir, notifica acerca del riesgo al que puede estar sometido una población, o su medio ambiente, como consecuencia de una exposición a sustancias químicas específicas. De este modo, se podrán establecer los correspondientes requerimientos legales para evitar daños personales o las perturbaciones sobre el equilibrio de los ecosistemas. Para ello se puede hacer uso de animales de experimentación, o establecer procedimientos complementarios *in vitro*.

Toxicología mecanicista: en la que se incluye la molecular y la genética, se ocupa de los mecanismos de acción mediante los cuales las sustancias químicas ejercen sus efectos tóxicos sobre los seres vivos.

Toxicología reguladora: sobre la base de los datos obtenidos con las disciplinas anteriores, dictamina acerca del nivel de riesgo que pueda poseer el uso de un medicamento o de un aditivo alimentario y por tanto las condiciones de su comercialización sin peligro para la salud. Además, regula sobre las cantidades admisibles para la presencia de una sustancia química en el aire, las aguas o los alimentos, que se consideran inocuas para ocasionar daños de tipo crónico.

En cuanto a las ramas aplicadas de la Toxicología, podemos destacar actualmente ocho aunque se trate de una lista viva y en aumento:

Toxicología Legal o Forense: representa la rama más clásica, relacionada con los aspectos médico-legales de los efectos nocivos que las sustancias químicas pueden tener sobre los seres humanos. Su principal objetivo es detectar y valorar el tóxico en el organismo cuando se sospecha de un envenenamiento. En ella, los signos clínicos, la autopsia y el análisis químico constituyen un todo inseparable. Dentro de esta rama también se incluyen las indagaciones sobre alcoholemias, la verificación de consumo de drogas y de dopaje en el deporte, la identificación de sustancias relacionadas con el tráfico de drogas, etc.

Toxicología Clínica: Se puede definir como la rama aplicada que se orienta a contrarrestar los efectos provocados por los tóxicos sobre el ser humano mediante el diagnóstico de la intoxicación y aplicación de la terapéutica antitóxica, así como a la evaluación de los métodos para su detección. Tiene como finalidad el tratamiento de las intoxicaciones agudas o crónicas en centros especializados, a la vez que suministra información sobre posibles intoxicaciones. Se encuentra muy vinculada a la Medicina y tiene su más viva expresión en los Centros Antitóxicos.

Toxicología Industrial o Laboral: tiene como objeto de estudio las intoxicaciones profesionales en su sentido más amplio. Íntimamente relacionada con la Toxicología Legal, tiene sin embargo características específicas en lo que respecta a la etiología de las intoxicaciones de las que se ocupa, los modos de penetración de los tóxicos y los métodos de prevención a poner en práctica. Se trata de evidenciar las perturbaciones funcionales provocadas por los tóxicos que se manejan en los ambientes profesionales antes de que lleguen a ser profundas o irreversibles.

Toxicología del Medio Ambiente: estudia la toxicidad de los compuestos químicos sobre el medio físico y el biológico, esto es, todo aquello que pueda alterar el equilibrio de un ecosistema. Trata así de cuantificar los efectos indeseables de los contaminantes y estudiar su mecanismo de acción, con la finalidad de estimar los niveles tolerables para los seres vivos. La Ecotoxicología se ocupa fundamentalmente del origen, naturaleza y efectos ambientales de los contaminantes del aire, agua y suelo, mientras que la Toxicología Ambiental propiamente dicha está más enfocada al estudio de los efectos de los contaminantes ambientales sobre los seres humanos.

Toxicología Alimentaria: centra su atención en los aspectos tóxicos de los ingredientes alimentarios y de los hábitos nutricionales. En la práctica se ocupa fundamentalmente de los riesgos tóxicos vinculados a la ingesta de alimentos, bien porque contengan sustancias tóxicas de origen natural, bien porque se hayan formado este tipo de sustancias como consecuencia de los procesos tecnológicos empleados para la preparación de los alimentos o se hayan añadido intencionadamente con alguna finalidad.

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) es un comité científico internacional de expertos administrado conjuntamente por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Como consecuencia de sus trabajos, en 2008 se estableció el procedimiento de autorización común para los aditivos, las enzimas y los aromas alimentarios (Reglamento 1333/2008). El 13 de diciembre de 2014 entró en aplicación el Reglamento de la UE sobre el etiquetado y la información alimentaria facilitada al consumidor. Desde mi punto de vista, los acuerdos comerciales con otros países como el reciente UE-Canadá, conocido como CETA (octubre 2016) no deberían modificar las exigentes normas europeas en materia de seguridad alimentaria.

Toxicología Analítica: se ocupa de la extracción, aislamiento e identificación de las sustancias causantes de las intoxicaciones. Debido al considerable avance de las técnicas disponibles para estos fines, el análisis toxicológico ha pasado de ser una simple herramienta a tener la consideración de rama aplicada.

Toxicología Experimental: tiene como objeto la evaluación de la toxicidad de una determinada sustancia siguiendo unos protocolos estandarizados, generalmente con la finalidad de comprobar el cumplimiento de los requisitos legales necesarios para su registro y comercialización. Se trata de una evaluación tanto cuantitativa como cualitativa, por cuanto se persigue la caracterización del tipo de toxicidad (aguda, crónica, neurotoxicidad, acción irritante, etc.).

La Toxicología hoy en día es una ciencia multidisciplinar en todas sus ramas y tanto su estudio como sus aplicaciones prácticas requieren de la contribución de profesionales sólidamente capacitados de muy diversa procedencia académica, una exigencia que es cada vez más evidente.

2. Nanotecnología-Nanotóxicos-Nanorriesgos

La Nanotecnología (Norio Taniguchi, 1974) permitió la fabricación en 1991 de nanotubos de carbono, estructuras duras como diamantes pero flexibles como la goma, y ocasionó la aparición de una gran variedad de productos compuestos por nanopartículas (NP) de un tamaño entre 1 y 100nm con múltiples aplicaciones (electrónica, células fotovoltaicas, textil, empastes dentales, cremas solares, biosensores, filtración de aguas, dispositivos médicos, tratamientos farmacológicos, etc.). Los investigadores han explorado su aplicación en Medicina, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer (Proyecto CIBERNED NAD, 2017), en terapias antitumorales (NP de oro combinadas con el anticuerpo cetuximab, 2017), para el Nanodiagnóstico (nanosistemas de imagen y nanobiosensores) o en la Nanomedicina regenerativa. La importancia de la Nanociencia quedó evidente al otorgarse en 2016 el Premio Nobel de Química a Sauvage, Stoddart y Feringa por el diseño y la síntesis de máquinas moleculares.

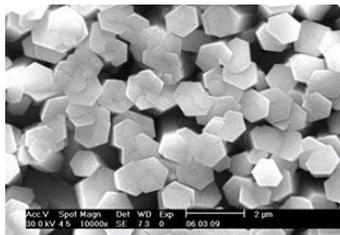
Las NP tienen propiedades fisicoquímicas distintas a las de sus homólogas en la escala macroscópica, no solo por su pequeño tamaño, sino también por su mayor relación superficie/volumen que les proporciona una mayor reactividad y un mayor potencial para alterar mecanismos celulares para los que no han sido diseñadas. Estas propiedades distintas y específicas hacen suponer que las NP no comparten el perfil toxicológico de sus homólogas en la escala macroscópica, y por tanto no se les podrían extrapolar los datos conocidos. Además, las moléculas a escala nano se comportan de forma diferente cuando están dispersas que cuando están agrupadas, rompiendo el esquema de que el parámetro fundamental en Toxicología es la dosis: en el caso de las NP también es importante el tamaño, la forma, la superficie y la pureza. Esta incertidumbre ha hecho

necesario el estudio de la posible toxicidad específica de las NP, de lo que se encarga la Nanotoxicología.

Se calcula que ya hay una multitud de productos de consumo que incluyen NP (más de 1.500 según el *Project on Emerging Nanotechnologies*) como son el material de las raquetas de tenis, la superficie de sartenes, los componentes de la ropa que consiguen que no se ensucie, la ropa impermeable y en especial los alimentos y en el mundo de la cosmética las cremas de protección solar. Estas NP que son de óxido de sílice, óxido de titanio y óxido de zinc, pueden ser absorbidas por inhalación, ingestión o por absorción dérmica y tener una distribución sistémica. Es posible que interaccionen con el ADN o influyan en el metabolismo celular produciendo reacciones indeseadas: además de genotoxicidad, se ha descrito estrés oxidativo, inmunogenicidad e inflamación asociadas a NP. Algunos nano-objetos (por ejemplo, los nanocables) muestran una elevada biopersistencia, con similar morfología y durabilidad que las fibras de amianto, por lo que es probable que persistan en los pulmones si son inhalados causando inflamación y enfermedad.

Es importante señalar que si las NP se diseñan para aplicaciones biomédicas deben satisfacer unas pruebas de seguridad exigentes (estudios preclínicos y clínicos), pero esto no es así cuando están destinadas a formar parte de bienes de consumo. Lo cierto es que la exposición ambiental a los nanomateriales es inevitable y por tanto es necesaria una evaluación crítica de sus beneficios y de sus riesgos sobre la salud y el medio ambiente.

En lo que respecta a la industria cosmética, el Reglamento Europeo de Cosméticos 1223/2009 contempla en su artículo 16 la vigilancia de los nanomateriales por parte de la Comisión Europea en una sección separada. Están incluidas las nanopartículas inorgánicas de dióxido de Titanio (TiO_2) y dióxido de Silicio (SiO_2) usados como colorantes, filtros ultravioleta (para dispersar la radiación) y conservantes. En la evaluación convencional de los ingredientes cosméticos para su comercialización, se evalúa su absorción dérmica siendo fundamental demostrar que no alcanzan la circulación sistémica.



Nanopartículas de dióxido de Titanio (TiO_2) presentes en algunas cremas de protección solar

La industria alimentaria maneja también NP: óxido de Silicio (E551) como agente anti-aglomerante, óxido de Titanio (E171) y óxido de Hierro (E172) como colorantes alimenticios frecuentemente usados para mejorar el color blanco de ciertos alimentos, productos lácteos y dulces.

El medio ambiente contiene numerosas NP de origen diverso. Se encuentran en anti-aglomerantes, en componentes de la pintura de las chapas de los coches, y sobre todo en la contaminación atmosférica, cuyas NP de carbono provenientes de la combustión de los coches y las calefacciones producen trastornos respiratorios. Por vía inhalatoria llegan hasta la zona alveolar y activan mecanismos de defensa (fagocitosis por los macrófagos alveolares), pero también podrían evitar estas defensas y acceder a la circulación sistémica de forma directa o por vía linfática, llegando así a otros órganos. Lo mismo podría ocurrir si se absorben por vía dérmica u oral. De esta forma, las NP podrían llegar a acumularse y provocar toxicidad en riñón, páncreas, bazo, hígado o corazón. Podrían incluso atravesar la barrera hematoencefalica y penetrar en el sistema nervioso central o pasar a la placenta durante el embarazo.

Debido a todo lo anterior, los valores límites ambientales (VLA) establecidos para algunos agentes (grafito, sílice, dióxido de titanio, ciertos óxidos, etc.) no deberían utilizarse para las formas nano, ya que, aunque se trate de la misma composición química, las características de peligrosidad pueden ser diferentes. Los trabajadores e investigadores expuestos a estos materiales deben asesorarse sobre las medidas individuales de protección necesarias en cada caso.

Afortunadamente, algunas investigaciones recientes sugieren que los riesgos de toxicidad de las NP en humanos son por lo general bajos. Se ha comprobado así que las partículas de más de 30 nm no atraviesan la barrera hematoencefalica y que la mayoría de las NP de las prendas de vestir o los productos cosméticos son demasiado grandes para atravesar la dermis y causar daños. La Nanotecnología mueve mucho dinero y las empresas critican que las campañas en su contra son interesadas y que las pruebas de nanotoxicidad son limitadas. Incluso se ha defendido que las NP de menos de 10nm son las más eficaces en los filtros solares para proteger de la exposición de los rayos solares y evitar el cáncer de piel, (CSIRO, Australia). En esta línea, el Comité Científico para la Seguridad del Consumidor de la UE asegura que el óxido de Zinc en tamaño de nanopartículas es un peligro por vía inhalatoria en aerosoles, pero no cuando se aplica sobre la piel en forma de loción o crema, ya que estas NP no atravesarían el estrato córneo de la piel.

En este momento en que hay una mayor preocupación y mayor control legislativo el REACH para la comercialización de los nanomateriales obliga a aclarar su impacto desde su fabricación hasta su conversión en residuo, y establece que en el etiquetado se debe indicar claramente con la palabra “nano” si los ingredientes contienen NP. Por otra parte en 2013 se creó el *Center for Responsible Nanotechnology* y el Programa H2020 financiará este año por primera vez proyectos sobre Nanoseguridad. Para tratar de minimizar los riesgos se está tratando de mejorar las características de los nanomateriales; así, los nanodiamantes (ND) se caracterizan por presentar alta biocompatibilidad, nula toxicidad y buenas características superficiales, lo que hace que puedan ser fácilmente conjugados con una gran variedad de moléculas bioactivas. Todas estas características hacen que los ND tengan un gran interés en aplicaciones biomédicas como el transporte de fármacos y en Cromatografía, Espectroscopía de Masas y Resonancia Magnética Nuclear.

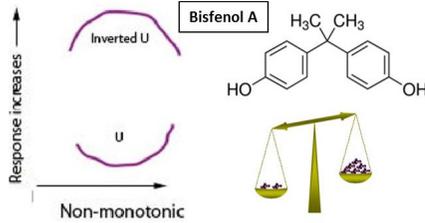
3. La paradoja: menos dosis-más riesgo: ¿“*dosis sola facit venenum*”?

“Si una sustancia no tiene efecto a una concentración alta, tampoco lo tendrá a concentraciones menores”. Este es el principio clásico del análisis toxicológico para la regulación de sustancias químicas. Pero por lo ya expuesto anteriormente, en el caso de las NP puede decirse que una parte de la comunidad científica es consciente de que el dogma fundamental de Paracelso “la dosis hace el veneno” no siempre es cierto. El problema es que esto no es totalmente aceptado aún por las empresas y por algunas instituciones encargadas de la regulación de los compuestos químicos que aún se rigen por la creencia de que las dosis bajas siempre conllevan efectos pequeños. En la evaluación clásica del riesgo, se busca la máxima concentración de un producto a la que no se observan efectos negativos (NOAEL) y de ahí para abajo, se supone que no hay ya riesgo alguno. A partir de este parámetro, aplicando un factor de incertidumbre, se obtiene la dosis considerada segura. Este análisis toxicológico de los compuestos químicos se basa en que todos siguen una **curva monotónica** (más dosis-más efecto), sin embargo se ha comprobado que la curva de toxicidad de algunos compuestos tiene forma de U invertida y otras formas en las que se observa que el máximo efecto se produce a dosis bajas (menos dosis-más efecto). Son las **respuestas no monótonas**.

Este tipo de comportamiento que no cumple las reglas habituales de Toxicología es especialmente preocupante en el caso de los perturbadores o disruptores endocrinos, compuestos que interfieren en la función de las hormonas naturales

de los individuos expuestos y de su descendencia. Se trata de un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos que encontramos en productos como pesticidas (atrazina), plastificantes (bisfenol A, BPA), tensioactivos (ftalatos), limpiadores (que contienen el agente antibacteriano triclosan), conservantes (que contienen el fungicida vinclozolin) y conservantes de cosméticos (parabenos). Están también presentes de forma natural en algunas plantas (fitoestrógenos). El sistema endocrino está particularmente puesto a punto para responder a concentraciones muy bajas de hormonas; por esta razón tiene sentido que los disruptores endocrinos, que actúan como las hormonas y comparten con ellas los mecanismos de acción, tengan efectos a bajas dosis que son similares a los niveles de hormonas encontrados en los fluidos corporales. Podrían así producir pequeños cambios en la síntesis, secreción, metabolismo o excreción de las hormonas naturales con importantes consecuencias biológicas. Esto no es algo que se haya descubierto ahora: hace más de 50 años ya lo había advertido Rachel Carson en “La primavera silenciosa”, como expliqué en un apartado anterior.

Los disruptores endocrinos podrían contribuyendo a una amplia gama de problemas de salud humana, incluida la obesidad. En 2002 se acuñó el término “obesógeno” para denominar a sustancias químicas como éstas que polucionan el medio ambiente y que, incorporadas al organismo, pueden interferir con la regulación y conservación del equilibrio energético. También se les relaciona con disfunción inmune, trastornos neurológicos, diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infertilidad y trastornos del desarrollo. Entre los perturbadores endocrinos se ha estudiado especialmente el BPA, un ingrediente omnipresente en plásticos de policarbonato y recubrimientos epoxídicos utilizados en el envasado de alimentos. Se descubrió su comportamiento no monótono y los epidemiólogos encontraron asociaciones entre sus niveles en orina, la obesidad en los niños, y otras alteraciones endocrinas como la diabetes. Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea han prohibido su uso en la fabricación de los chupetes y las tetinas de los biberones. Recientemente se ha publicado la primera curva dosis-respuesta no monotónica completa para el ingrediente plástico ampliamente utilizado conocido como DEHP o di(2-etilhexil) ftalato, presente en juguetes infantiles. Otros disruptores endocrinos que ha sido prohibidos por la Unión Europea en 2014 son los parabenos isopropilparabeno e isobutilparabeno.



Izda.: La Dra. Paula Baille-Hamilton, advirtió en el 2002, de la presencia de “obesógenos” en el ambiente.

Dcha.: Respuesta no-monotónica del Bisfenol-A. La paradoja: menos dosis-más efecto.

La falta de aceptación del problema por parte de algunas empresas y autoridades regulatorias se debe a que cuestionan que la mera existencia de respuestas no monotónicas sea necesariamente un problema. De hecho el agente quimioterapéutico tamoxifeno, que se une a los receptores de estrógenos en las células mamarias, también tiene una curva dosis-respuesta en forma de U invertida. En cualquier caso la Dirección General de Medio Ambiente de la Comisión Europea, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) o la FDA muestran preocupación y disposición para discutir el tema, y en esta línea el Instituto de Ciencias de la Salud Ambiental de EE. UU. (NIEHS) ha puesto en marcha un gran estudio para investigar los efectos a bajas dosis de todos estos compuestos químicos.

4. ¿La dosis hace al veneno?

Hemos visto que en Toxicología no siempre se mantiene el principio “dosis bajas efectos pequeños”, como ocurre en el caso de los perturbadores endocrinos. Además, no sólo es la dosis lo que importa: también sabemos que como en el caso de las NP son importantes la forma o la superficie del producto considerado.

Al margen de este último, la sensibilidad de cada individuo puede jugar también un papel determinante. El análisis genético ha demostrado que todos tenemos diferentes sensibilidades y vulnerabilidades a los tóxicos, y que éstas pueden variar por factores internos y externos al individuo (edad, sexo, raza, enfermedades, temperatura, etc.). La evaluación clásica de riesgos se caracteriza por la ecuación $\text{Riesgo} = \text{Peligro} \times \text{Exposición}$ basada en la postulación de Paracelso, no considera la variabilidad individual.

A medida que aprendemos más sobre las formas complejas en que los organismos interactúan con los químicos a los que se ven expuestos, se hace más difícil sacar conclusiones que puedan ser generalizadas a diferentes organismos y a diferentes sustancias químicas. La cosa no es tan sencilla:

- Algunos individuos son más sensibles a una sustancia química específica.
- Algunas sustancias químicas son particularmente peligrosas en cantidades extremadamente bajas.
- Siempre habrá incertidumbres científicas acerca de las toxicidades químicas.
- Aun así, la Toxicología continuará siempre tratando de conocer, prevenir y solucionar los efectos perjudiciales de los viejos y nuevos tóxicos.

La Toxicología de hoy en día va más allá de Paracelso y creo que si Paracelso viviera y leyera este pequeño librito me daría la razón y tal vez escribiría: “dosis facit venenum, sed semper” (la dosis hace al veneno, pero no siempre).



Bibliografía

- ARRILLAGA, P., LASKIBAR, X. (2006). *Setas tóxicas e intoxicaciones*. Aranzadi, DL.
- BAILLIE-HAMILTON, P. F. (2008). *Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic*. J. Altern Complement Med. 8 (2):185-92.
- BARILE, F.A. (2003). *Clinical toxicology: principles and mechanisms*. Ed. CRC Press.
- BIRNBAUM LINDA, S. (2012). *Environmental Chemicals: Evaluating Low-Dose Effects*. Environ Health Perspect. 120(4): a143-a144.
- BOELSTERLI, U. A. (2007). *Mechanistic toxicology: the molecular basis of how chemicals disrupt biological targets*. 1ª Edición. Ed. CRC Press.
- BOGUSZ, M. (2000). *Forensic Science. Volume 2*. Ed. Elsevier Science.
- CAMEAN, A. M., REPETTO, M. (2006). *Toxicología Alimentaria*. Ed. Diaz de Santos.
- COLUM GILFILLAN, S. (1990). *Rome's ruin by lead poisoning*. Ed. Wenzel Press.
- CUPP, J. M. (2000). *Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products*. Ed. Humana Press.
- D'MELLO, J. P. (2003). *Food safety: contaminants and toxins*. CABI publishing International.
- DOWNING, N. S, SHAH, N. D., AMINAWUNG, J. A., PEASE, A. M., ZEITOUN, J. D., KRUMHOLZ, H. M., ROSS, J. S. (2017). *Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010*. JAMA. 317 (18):1854-1863.
- FAGIN, D. (2012). *Toxicology: The learning curve*. Nature. 490 (7421): 462-5.
- FORBES, T. R. (1985). *Surgeons at the Bailey: English Forensic Medicine to 1878*. pp. 124-25, Ed. New Haven and London: Yale University Press.
- FORD, DELANEY, LING ERICKSON. (2001). *Clinical Toxicology*. 1ª Edición. Ed. McGraw Hill.
- FRASER, T. W. K., KHEZRI, A., LEWANDOWSKA-SABAT, A. M., HENRY, T., ROPSTAD, E. (2017). *Endocrine disruptors affect larval zebrafish behavior: Testing potential mechanisms and comparisons of behavioral sensitivity to alternative biomarkers*. Aquat Toxicol. 193:128-135.
- GIL HERNÁNDEZ, F. (2011). *Tratado de Medicina del Trabajo* 2ª Edición. Ed. Elsevier-Masson.
- GFELLER, R. W., MESSONNIER, S. P. (2004). *Handbook of small animal toxicology and poisonings*. 2ª. Edición. St. Louis (Missouri): Mosby, cop.

- GISBERT CALABUIG, J. A., ARNALDOS SANABRIA, M. I., VILLANUEVA CAÑADAS, E. (2004). *Medicina Legal y Toxicología*. 6ª Edición. Masson, DL.
- GREENBERG, M. (2003). *Occupational industrial and environmental toxicology* Ed. Mosby.
- HARRIS TRESTAL, J. (2007). *Criminal poisoning: investigational guide for law enforcement, Toxicologists, Forensic Scientist, and Attorneys*. Ed. Humana Press.
- HOFFMAN, D. J., BURTON DA, RATTNER, B. A. (2003). *Handbook of ecotoxicology*. Ed. CRC Press.
- HOFFMAN, R. (2007). Goldfrank's Manual of toxicologic emergencies. 1ª Edición. McGraw Hill.
- JAGIELLO, K., GRZONKOWSKA, M., SWIROG, M., AHMED L., RASULEV, B., AVRAMOPOULOS, A., PAPADOPOULOS, M. G., LESZCZYNSKI, T., PUZYNSCO, J. (2016). *Advantages and limitations of classic and 3D QSAR approaches in nano-QSAR studies based on biological activity of fullerene derivatives*. J. Nanopart Res. 18(9): 256.
- KLAASSEN, C. D. (2013). *Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons*. 8ª Edición. Ed. McGraw-Hill.
- KRIEGER, R. (2010). *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. 3ª Edición. Ed. Elsevier.
- LIEBSCH, M., GRUNE, B., SEILER, A., BUTZKE, D., OELGESCHLÄGER, M., PIROW, R., ADLER, S., RIEBELING, C, LUCH, A. (2011) Alternatives to animal testing: current status and future perspectives. Arch Toxicol. 85(8): 841-858.
- LU, F. C., KACEW, S. (2017). *Lu's Basic Toxicology: Fundamentals, target organs and risk assessment*. 7ª Edición. Ed. CRC Press.
- MILEVA, G., BAKER, S. L., KONKLE, A. T, BIELAJEW, C. (2014). *Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior*. Int J Environ Res Public Health. 11(7): 7537-61.
- MING-HO, Y. (2005). *Environmental Toxicology: Biological and Health Effects of Pollutants*, 2ª Edición. Ed. CRC Press.
- MOCHALIN, V. N., SHENDEROVA, O., HO, D., GOGOTSI, Y. (2011). *The properties and applications of nanodiamonds*. Nat Nanotechnol. 7(1): 11-23.
- MORENO GRAU, M. D. (2003). *Toxicología ambiental. Evaluación de riesgo para la salud humana*. 1ª Edición. Ed. McGraw-Hill.

- MUÑOZ PÁEZ, A. (2012). *Historia del veneno*. Penguin Random House Grupo Editorial España.
- NORDBERG, G. F. (2014). *Handbook on the toxicology of metals*. 4ª Edición. Ed. Academic Press.
- PACHTER, H. M. (2007). *The Story of Paracelsus: Magic into Science*. Ed. Sumner Press.
- PETERSON, M. E., TALCOTT, P. A. (2006). *Small animal toxicology*. 2ª Edición. Elsevier Saunders, cop.
- PIJOAN, M. (2007). "Venenos tribales". *Offarm*. 26(4):104-116.
- PREEDY, V. R. P., WATSON, R. (2005). *Reviews in food and nutrition toxicity*. Volume 2. Ed. CRC Press.
- RAYMOND, M., NIESINK, R. (2000). *Drugs of Abuse and Addiction: Neurobehavioral Toxicology*. CRC Press, NY.
- RECH, M. A., DONAHEY, E., CAPPIELLO DZIEDZIC, J. M., OH, L., GREENHALGH, E. (2015). New drugs of abuse *Pharmacotherapy*. 35(2):189-97.
- REPETTO, M., REPETTO, G. (2009). *Toxicología Fundamental*. 4ª Edición. Ed. Díaz de Santos.
- RICHARD, P., HORGAN, R. H., LOUISE, C. K. (2011). *Omic's technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics*. *Obstetrician & Gynaecologist*. 13:189-195.
- SIZOCHENKO, N., RASULEV, B., GAJEWICZ, A., MOKSHYNA, E., KUZ'MIN, V. E., LESZCZYNSKI, J., PUZYN, T. (2015). *Causal inference methods to assist in mechanistic interpretation of classification nano-SAR models*. *RSC Advances*. 5 (95): 77739-77745.
- SOGORB SÁNCHEZ, M. A. (2004). *Técnicas analíticas de contaminantes químicos aplicaciones toxicológicas, medioambientales y alimentarias*. Ed. Diaz de Santos DL.
- SMART, R. C., HODGSON, E. (2017) *Molecular and Cellular Toxicology Molecular and Biochemical Toxicology*. 5ª Edition Ed. WILEY.
- STANNARD, J. N. (1998). *Radiation and Health: A history*. Ed. Baalman, R.W.
- SULLIVAN, J. (2001). *Clinical environmental health and toxic exposures*. Ed. Lippincott.
- TRACY, T. S., KINGSTON, R. L. (2007). *Herbal products: toxicology and clinical pharmacology*. 2ª Edición. Ed. Humana, cop.

- TRAKULSRICHAI, S., SRIAPHA, C., TONGPOO, A., UDOMSUBPAYAKUL, U., WONGVISAVAKORN, S., SRISUMA, S., WANANUKUL, W. (2017). Clinical characteristics and outcome of toxicity from Amanita mushroom poisoning. *Int J Gen Med.* 10: 395-400.
- VANDENBERG, L. N., COLBORN, T., HAYES, T. B., HEINDEL, J. J., JACOBS, D. R., LEE D. H., SHIODA, T., SOTO, A. M., VOM SAAL, F. S., WELSHONS, W.V., ZOELLER, R. T., MYERS, J. P. (2012). *Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses.* *Endocrine Reviews* 33(3):378-455.
- WALKER, C. H., HOPKIN, S. P., CIVIL, R. M., PEAKALL, D. B. (2001). *Principles of ecotoxicology.* Ed. Taylor and Francis, cop.
- WOOLLEY A. (2003). *A guide to practical toxicology: evaluation, prediction and risk.* Ed. Taylor & Francis, cop.

Agradecimientos

Quiero aprovechar esta oportunidad, para agradecer a todos los que me han ayudado desde mi incorporación a esta Universidad. A la Fundación San Pablo CEU, por su apoyo, especialmente en la concesión de ayudas de investigación en esos “momentos de sequía” mientras conseguimos ayudas estatales. Su ayuda nos ha permitido poder mantener nuestras líneas de investigación.

Gracias también a todos los que desde los puestos de decisión (Vicerrectorados, etc.) han confiado en mí nombrándome Responsable del Área de Toxicología y considerándome para el desempeño de otros puestos de gestión.

Muchas gracias a nuestra Decana Dra. Beatriz Pascual-Teresa y al equipo decanal en general por invitarme a impartir esta conferencia y por confiar en mí en otras muchas ocasiones.

A mi Director de Departamento el Dr. Gregorio Varela quiero agradecerle especialmente que siendo Decano de Farmacia, en el año 2003, aceptara mi ingreso en nuestra Universidad y por apoyar mi reincorporación tras la estancia en la Unidad de Investigación Traslacional del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Gracias por confiar en mí (y dos veces).

Mi agradecimiento a todos los profesores de la Facultad de Farmacia y sobre todo a mis compañeros de las Áreas de Farmacología y Toxicología, por su ayuda constante desde el primer momento.

Quiero dejar unas palabras escritas para mis compañeros de despacho, no creo que haya un espacio mejor en toda la facultad y nosotros sabemos que “lo que pasa en el C-211 se queda en el C-211”.

Todo mi cariño y mi apoyo al PDI que imparte conmigo *Toxicología* en las distintas titulaciones: Dra. Esther Gramage, Dra. María José Polanco y Dña. Carmen Rodríguez, magníficas docentes e investigadoras que se merecen jugar en primera división.

Gracias a todos mis alumnos de pregrado, posgrado, doctorado etc., porque en mi afán de enseñarles he tenido que estudiar muchísimo y por tanto han colaborado en mejorar y mantener mi plasticidad neuronal.

Gracias al Personal de Administración y Servicios y a todos aquellos que me han ayudado, y de los que me pueda estar olvidando en este momento.

Cada vez admiro más las buenas calificaciones, los premios, los altísimos índices de impacto, los grandes éxitos profesionales. Pero, a la vez, cada vez valoro más los buenos modales, la empatía, el compromiso ético y sobre todo la bondad de aquellos que me rodean.

Carmen González Martín es Licenciada y Doctora en Ciencias Biológicas, por la Universidad Complutense de Madrid (1989) y Licenciada en Derecho por la UNED (2007). Ha sido *Profesora en la Facultad de Medicina* de la Universidad de Cantabria (1981-91), donde realizó su Tesis Doctoral en el campo de la Neurobiología, línea que continuo en Madrid, durante dos años, como *Doctora asociada del Instituto Cajal de Neurobiología (CSIC)*. Comenzó entonces su experiencia en la empresa farmacéutica siendo durante 12 años (1991-2003) *Jefa del Departamento de Toxicología* de los Laboratorios farmacéuticos Juste-Schering (I+D) y responsable del *screening toxicológico in vitro e in vivo* de distintos fármacos.

En el año 2003, se incorporó a la Facultad de Farmacia de la Universidad CEU San Pablo, donde promocionó en 2008 a Profesor *Agregado*, fue Directora de la Sección de Toxicología del SAI de Farmacología y Toxicología Experimental (SFT) y obtuvo los títulos de *Experto Internacional en Toxicología* y *Experto en la evaluación de la seguridad de los productos cosméticos*. En esta etapa el grupo de investigación, en el que colaboraba, recibió el Premio Ángel Herrera a la mejor labor de investigación (curso 2006-2007).

En 2008 realizó una estancia de investigación en la Facultad de Medicina de la Universidad Libre de Bruselas (ULB) y entre los años 2009 y 2012 estuvo colaborando como *Investigadora Senior* en la creación y puesta a punto de la Unidad de Investigación Traslacional del Hospital General de Ciudad Real (HGUCR) cuya primera línea de investigación es el estudio de la obesidad y los trastornos de las conductas alimentarias y donde obtuvo el título de *Especialista en Bases Moleculares de la Obesidad*. Durante su estancia en el HGUCR fue miembro de los Comités de Investigación, de Calidad y del CEIC así como Directora del Boletín Científico del Hospital.

En 2012 se reincorporó a la Universidad CEU San Pablo como *Profesora Titular de Toxicología* (acreditada por la ANECA desde 2010). Es Responsable de esta Área e imparte docencia en distintas titulaciones de grado así como en posgrado (Cursos de especialización, Másters y CEINDO).

Las líneas de investigación en las que ha trabajado se han centrado en neurotoxicidad de fármacos antitumorales, investigación preclínica de fármacos, neurobiología del dolor y búsqueda de biomarcadores de vulnerabilidad adictiva. Actualmente participa en proyectos de investigación competitivos y colabora con grupos de investigación tanto universitarios como hospitalarios.

Ha dirigido varias Tesis Doctorales, ha escrito más de 50 artículos científicos, 128 Informes técnicos (*Pharma Research Reports*) y 6 capítulos de libros. Ha participado en 20 proyectos de investigación competitivos y 50 congresos nacionales e internacionales.

Es miembro del Comité Editorial del Journal of Translational Medicine (Neurociencia), revisora de revistas internacionales de Farmacología y Toxicología y Evaluadora de Proyectos Científicos Europeos Horizonte 2020 (FET). Desde 2012 es miembro del Comité Ético en Investigación de la Universidad CEU San Pablo.