

JOSÉ BELLO GUTIÉRREZ  
ADELA LÓPEZ DE CERAIN SALSAMENDI

Profesores del Departamento de Bromatología, Tecnología de Alimentos  
y Toxicología. Universidad de Navarra

# FUNDAMENTOS DE CIENCIA TOXICOLÓGICA



© José Bello Gutiérrez y Adela López de Cerain Salsamendi, 2001

Reservados todos los derechos.

«No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.»

Ediciones Díaz de Santos, S. A.  
Juan Bravo, 3-A  
28006 Madrid (España)  
Internet: <http://www.diazdesantos.es>  
E-Mail: [ediciones@diazdesantos.es](mailto:ediciones@diazdesantos.es)

ISBN: 84-7978-472-5  
Depósito legal: M. 5.523-2001

Diseño Cubierta: A. Calvete  
Fotocomposición: Fer Fotocomposición, S. A.  
Impresión: Edigrafos, S. A.  
Encuadernación: Rustica-Hilo, S.L.

PRINTED IN SPAIN - IMPRESO EN ESPAÑA

---

# Contenido

<b>Presentación .....</b>	<b>XIII</b>
---------------------------	-------------

## **PARTE I INTRODUCCIÓN A LA CIENCIA TOXICOLÓGICA**

<b>1. Panorama actual de la Toxicología .....</b>	<b>3</b>
Concepto de toxicología.....	3
Breve desarrollo histórico de la toxicología .....	6
Objetivos actuales de la toxicología .....	13
Carácter multidisciplinar de la toxicología .....	15
Áreas fundamentales de la toxicología moderna .....	17
Principales ramas aplicadas de la toxicología: forense, clínica, ocupacional, ambiental, alimentaria .....	18
<b>2. Aspectos cualitativos y cuantitativos de la toxicología .....</b>	<b>25</b>
Concepto de tóxico .....	25
Clasificación de los agentes tóxicos .....	27
Concepto de intoxicación .....	28
Tipos de intoxicaciones .....	28
Concepto de toxicidad .....	32
Criterios aplicables al estudio de la toxicidad .....	34
Relaciones efecto-dosis-tiempo .....	37
Conceptos de selectividad, sensibilidad y margen de seguridad .....	42
Factores moleculares que influyen en la toxicidad de una sustancia ....	45

**PARTE II**  
**ASPECTOS GENERALES DEL FENÓMENO TÓXICO**

<b>3. Etapas que caracterizan al fenómeno tóxico: fase de exposición y fase toxicocinética .....</b>	<b>53</b>
Consideraciones generales .....	53
La fase de exposición: disponibilidad física y absorción del tóxico .....	55
Los procesos involucrados en la fase toxicocinética .....	64
<b>4. Los procesos de biotransformación del tóxico .....</b>	<b>75</b>
Consideraciones generales .....	75
Reacciones implicadas en la Fase I .....	78
Reacciones implicadas en la Fase II .....	90
Factores biológicos y ambientales que influyen en la cinética de la biotransformación .....	98
Implicaciones derivadas de la biotransformación de un xenobiótico ...	105
<b>5. Fase tóxicodinámica .....</b>	<b>109</b>
Características de la fase tóxicodinámica .....	109
Principales tipos de reacciones involucradas en los efectos tóxicos de los xenobióticos .....	113
Principales tipos de daños provocados por los xenobióticos sobre las funciones celulares .....	119

**PARTE III**  
**PRINCIPALES TIPOS DE EFECTOS TÓXICOS**  
**INDUCIDOS POR XENOBIÓTICOS**

<b>6. Mutagénesis .....</b>	<b>127</b>
Consideraciones generales .....	127
Desarrollo histórico de la Toxicología genética .....	128
Mutagénesis .....	129
Tipos de efectos mutagénicos .....	132
Mecanismos moleculares .....	137
Impacto sobre la salud humana .....	140
Evaluación de la mutagenicidad .....	141
Modelos transgénicos .....	150
Valor predictivo de los ensayos de mutagenicidad .....	152

---

<b>7. Carcinogénesis química</b> .....	<b>155</b>
Introducción .....	155
Perspectiva histórica .....	156
Definición de agente carcinogénico .....	157
Mecanismos y etapas de la carcinogénesis .....	163
Tipos de carcinógenos .....	169
Evaluación de la carcinogenicidad .....	177
<b>8. Teratogénesis</b> .....	<b>181</b>
Concepto de teratogénesis, toxicología del desarrollo, toxicología de la reproducción .....	181
Desarrollo histórico .....	182
Principios que rigen la teratología .....	183
Principales factores que modulan la teratogenicidad .....	184
Manifestaciones de las alteraciones en el desarrollo .....	192
Evaluación de la teratogenicidad: ensayos con animales, métodos <i>in vitro</i> , estudios epidemiológicos .....	194
Principales xenobióticos teratogénicos .....	199
<b>9. La respuesta tóxica del hígado</b> .....	<b>203</b>
Introducción .....	203
Anatomía y funciones fisiológicas .....	203
Agentes hepatotóxicos .....	205
Mecanismos implicados en la hepatotoxicidad .....	206
Principales tipos de lesiones hepáticas .....	210
Factores moduladores de la lesión hepática .....	215
Evaluación de la hepatotoxicidad .....	217
<b>10. La respuesta tóxica del riñón</b> .....	<b>219</b>
Introducción .....	219
Anatomía y funciones fisiológicas .....	220
Agentes nefrotóxicos .....	221
Mecanismos implicados en la nefrotoxicidad .....	222
Principales tipos de lesiones nefrotóxicas .....	224
Efecto de los principales xenobióticos nefrotóxicos .....	226
Evaluación de la nefrotoxicidad .....	232
<b>11. La respuesta tóxica del tejido sanguíneo</b> .....	<b>235</b>
Bases morfológicas .....	235
Lesiones tóxicas sobre la hematopoyesis .....	236
Lesiones tóxicas sobre los eritrocitos .....	239

Lesiones tóxicas sobre los leucocitos .....	243
Lesiones tóxicas sobre las plaquetas .....	243
<b>12. La repuesta tóxica del tejido inmune .....</b>	<b>245</b>
Elementos del sistema inmune .....	245
Mecanismos de los efectos tóxicos inmunológicos .....	248
Principales xenobióticos inmunomoduladores .....	249
Evaluación de la inmunotoxicidad .....	252
<b>13. La respuesta tóxica del sistema nervioso .....</b>	<b>255</b>
Introducción .....	255
Breve descripción anatómico-funcional del sistema nervioso .....	256
Alteraciones funcionales del sistema nervioso .....	259
Clasificación de los efectos neurotóxicos y principales xenobióticos que los inducen .....	260
 <b>PARTE IV</b> <b>PREVENCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD</b>  	
<b>14. La terapéutica antitóxica .....</b>	<b>271</b>
Consideraciones generales .....	271
Conceptos de antagonista y de antídoto .....	272
Fundamentos de la terapéutica antitóxica .....	274
Terapéutica antitóxica basada en interferencias con la absorción del tóxico .....	276
Terapéutica antitóxica basada en el incremento de la velocidad de eli- minación del tóxico .....	279
Terapéutica antitóxica basada en una elevación del umbral de toxicidad ..	282
La terapéutica antitóxica y el diagnóstico de intoxicaciones .....	284
<b>15. El análisis químico-toxicológico .....</b>	<b>287</b>
Consideraciones generales .....	287
Características esenciales del procedimiento analítico .....	288
Objetivos del análisis químico-toxicológico .....	289
Significación de los resultados .....	291
Las pruebas analíticas y la prevención del riesgo tóxico .....	292
<b>16. Los métodos biológicos .....</b>	<b>307</b>
Consideraciones generales .....	307
Influencia de factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del xenobiótico .....	311

---

Influencia de factores relacionados con la relación dosis-respuesta .....	312
Influencia de la especie animal en la relación entre la estructura química y la respuesta biológica .....	313
Influencia de factores estructurales que inciden sobre la actividad tóxica .....	315
Métodos experimentales de evaluación de la toxicidad .....	315
Criterios generales sobre el diseño de la experimentación toxicológica ..	319
Estudios de toxicidad aguda .....	321
Estudios de toxicidad subcrónica o prolongada .....	323
Estudios de toxicidad a largo plazo o crónica .....	324
<b>17. Evaluación del riesgo tóxico .....</b>	<b>327</b>
Introducción .....	327
Percepción del riesgo .....	328
Evaluación de riesgos .....	329
Estrategias de evaluación de riesgos para la salud humana .....	333
Conceptos relacionados con la evaluación del riesgo .....	334
Fases del proceso de evaluación del riesgo .....	335
Caracterización del riesgo: Utilización de los NOAEL, método de la dosis «benchmark» .....	341
<b>Bibliografía de consulta .....</b>	<b>345</b>

---

# Presentación

La Toxicología puede ser considerada como aquella parte de las Ciencias Experimentales relacionadas con el ser vivo, que estudia las posibles acciones nocivas ejercidas por las numerosas sustancias químicas capaces de incidir sobre los sistemas biológicos. Desde que se estructura como Ciencia, a raíz de los trabajos de Orfila, se ha ocupado de poner de manifiesto las interacciones químicas y biológicas que ocurren entre los seres vivos y los xenobióticos o sustancias químicas ajenas a sus organismos y que se traducen en fenómenos perjudiciales para la salud.

La consecución de este objetivo requiere alcanzar una profunda comprensión de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos que rigen dichas interacciones, con el fin de disponer de un bagaje suficiente de conocimientos como para detectar, tratar y prevenir cualquier daño tóxico posible. En última instancia, el objetivo primordial de la toxicología tiende hacia la protección de la vida frente a cualquier factor externo que la pueda dañar.

Sin duda, todo ello ha exigido desde un primer momento la integración de otras muchas áreas de conocimientos, como han sido la Química Orgánica y la Bioquímica básica, el Análisis Químico, la Fisiología y la Patología médica. Precisamente, los avances experimentados por cada una de estas ramas científicas han sido ocasión de incremento, o de ampliaciones, en los objetivos actuales de la Ciencia Toxicológica, así como de que se hayan podido establecer unos principios toxicológicos que fundamenten los estudios sobre la toxicidad de los compuestos químicos y el planteamiento de las apropiadas metodologías para evaluarlo. En este sentido, cabe destacar cómo el último cuarto del siglo xx se ha caracterizado por la gran riqueza informativa proporcionada por la Biología celular y molecular acerca de las principales rutas bioquímicas que están implicadas en el fenómeno tóxico, así como de las consecuencias que se siguen de las exposiciones a los efectos nocivos de cualquier xenobiótico.

En los momentos actuales, se admite sin reserva que el desarrollo de la vida del ser humano, y de muchas especies animales, en el ámbito de la sociedad occidental se encuentra sometido a diversos riesgos de exposición a numerosas estructuras químicas, que contactan con esos organismos a través de orígenes diferentes: alimentación, vida en el hogar, ambiente profesional, medio ambiente, etc.; sin dejar de mencionar los peligros que pueden provenir de accidentes ocasionales.

Por todo ello, se hace bien patente la necesidad de ofrecer a los alumnos de algunas de nuestras licenciaturas experimentales una educación toxicológica apropiada para que puedan plantear su ejercicio profesional dentro de unas reglas que, respetadas, repercutan en una garantía de la salud pública. Ahora bien, la amplitud actual del ámbito propio de la Toxicología en cuanto Ciencia, así como la rapidez con la que se acumulan nuevas informaciones acerca del fenómeno tóxico, plantea la importancia de disponer de un texto de estudio que reúna los fundamentos de esta ciencia y proporcione una información suficiente para afrontar las soluciones demandadas por los diversos problemas toxicológicos de cierta entidad.

Este planteamiento constituye el principal objetivo que ha conducido a la redacción del presente libro. Es decir, en su elaboración se ha pretendido ofrecer una información adecuada y conveniente con la que los alumnos de nuestras Licenciaturas de Biología, Bioquímica, Ciencia y Tecnología de Alimentos, Farmacia, Química y Veterinaria, se puedan familiarizar con los conocimientos básicos y fundamentales de la Ciencia Toxicológica.

Para facilitar una visión integral y global de dicha ciencia, y de acuerdo con la experiencia acumulada durante muchos años de docencia, el conjunto de la materia ha sido distribuida en cinco partes.

Una *primera parte* introductoria hace referencia al concepto de Toxicología y su evolución histórica en cuanto a ciencia, así como al desarrollo de los conceptos básicos que se manejan en el estudio del tóxico y de su toxicidad. En ella se destacan la relación que existe entre la dosis y el efecto tóxico, y se subraya la influencia ejercida por el tiempo en la magnitud de la toxicidad.

La *segunda parte* versa sobre aquellos aspectos generales que caracterizan al fenómeno tóxico. A través de ella, el estudiante es introducido en las diferentes fases implicadas en el mecanismo de la acción tóxica, desde la exposición al tóxico hasta sus efectos toxicodinámicos, pasando por los procesos que determinan su toxicocinética: absorción, distribución, biotransformación y excreción. También se hace hincapié en las relaciones que existen entre las propiedades moleculares de una sustancia y los efectos tóxicos a que puedan dar lugar.

En la *tercera parte* se describen los principales tipos de efectos que pueden ser inducidos por los diversos xenobióticos: mutagénesis, carcinogénesis, teratogénesis o toxicología de la reproducción, así como las respuestas del hígado, riñón, tejido sanguíneo, sistema inmune y tejido nervioso a la toxicidad organo-específica de algunos de ellos. En el modo de explicar estos efectos, se ha procurado reflejar el avance realizado por la Ciencia Toxicológica en estos últimos

años, manejando conceptos y conocimientos, puestos al día, acerca del papel de la apoptosis, las citoquinas, los oncogenes, los reguladores de genes, etc. Asimismo, se describe el papel que las funciones fisiológicas específicas de cada órgano y tejido pueden desempeñar en el desarrollo de la actividad tóxica de un xenobiótico concreto. Igualmente, se ha dedicado especial atención a los mecanismos implicados en los fenómenos de mutagénesis y cancerogenicidad de algunas estructuras químicas, o en los daños teratogénicos a nivel de reproducción.

En la *parte cuarta* se aborda el estudio de la prevención de la toxicidad y de su evaluación, describiendo las bases de la terapéutica antitóxica, las aplicaciones del análisis químico toxicológico en la identificación de tóxico y en la detección precoz del daño tóxico, los métodos biológicos de evaluación de la toxicidad, así como los modos y criterios existentes para evaluar el riesgo tóxico que puede afectar de algún modo a una persona o a una población.

Por último con la *quinta parte* no se ha querido concluir sin aportar, como bibliografía a recomendar, una relación de aquellos libros que han sido considerados de cierto interés para ampliar los temas tratados en cada uno de los capítulos.

Debido a que la redacción del presente libro se ha fundado y beneficiado de la atención prestada por los alumnos y de las sugerencias que han realizado a lo largo de tantos años de docencia, no es de extrañar que los autores deseen expresarles su agradecimiento desde aquí, como un deber de justicia.

Por último, los autores deben un profundo reconocimiento a Jorge Heredero, que con su saber informático ha facilitado la apropiada elaboración de textos, tablas y figuras.

**Adela López de Cerain Salsamendi**

Profesora Adjunta de la  
Universidad de Navarra

**José Bello Gutiérrez**

Profesor Ordinario de la  
Universidad de Navarra

---

# La terapéutica antitóxica

- Consideraciones generales
- Conceptos de antagonista y de antídoto
- Fundamentos de la terapéutica antitóxica
- Terapéutica antitóxica basada en interferencias con la absorción del tóxico
- Terapéutica antitóxica basada en el incremento de la velocidad de eliminación del tóxico
- Terapéutica antitóxica basada en una elevación del umbral de toxicidad
- La terapéutica antitóxica y el diagnóstico de intoxicaciones

## Consideraciones generales

La Toxicología tiene como preocupación primordial resolver aquellas situaciones en las que se pone en peligro la vida de un ser vivo, como consecuencia del efecto nocivo que ha resultado de la actividad perniciosa de una estructura química determinada. Y para ello, estudia cómo se consigue la neutralización de ese daño e, incluso, cuáles han de ser las medidas más adecuadas para prevenirlo.

Algunas veces, el efecto nocivo puede ocasionar la muerte de las células del tejido vivo, que para funcionar con normalidad debe regenerar de nuevo esas células; en el caso de no poder hacerlo, dicho efecto tóxico será irreversible y mortal. Pero, la mayoría de las veces, el daño más o menos intenso consiste en una alteración de la función biológica, que bajo ciertos tipos de condiciones puede llegar a ser reversible.

Sin duda, existen una serie de procesos terapéuticos que se aplican con este objetivo y, por ello, han de ser considerados no sólo como verdaderamente importantes, sino también de gran transcendencia, porque están orientados a defender la salud y la vida del ser vivo. Al conjunto de todos los procesos encaminados a conseguir la reversibilidad de un daño tóxico se le conoce con el nombre de *terapéutica antitóxica*.

En la práctica, la base de cualquier proceso antitóxico debe estar fundamentada sobre tres principios, estrechamente relacionados con todos los que rigen el desarrollo de los mecanismos implicados en el fenómeno tóxico. Es decir, las enunciaciones de tales principios están reguladas por los tres factores que son importantes en el desarrollo del hecho toxicológico, puesto que determinan la concentración del tóxico en la sangre: dosis, vía de administración y tiempo de actuación.

Por consiguiente, todo proceso antitóxico ha de estar cimentado en los tres principios siguientes:

1. La intensidad de cualquier reacción químico-biológica se encuentra relacionada con la dosis alcanzada por la sustancia química en el punto del sistema biológico donde se encuentra su receptor. Cuando el efecto tóxico es reversible, el organismo vivo se va recuperando a medida que disminuye esta concentración del tóxico. En el caso de un efecto irreversible, el daño tóxico permanecerá aun cuando el agente desaparezca de su punto de acción.
2. El efecto tóxico de una sustancia química depende de modo importante de la vía de administración, puesto que ella influye en la posibilidad de penetrar en el organismo y en la velocidad para su distribución por el mismo. Por consiguiente, una vez administrado un tóxico, su concentración a nivel tisular va a depender de sus propiedades fisicoquímicas, que serán las determinantes de su capacidad para superar las barreras fisiológicas que se le oponen para su distribución, así como de sus posibilidades de fijación, metabolización y eliminación.
3. Se puede afirmar que la intensidad de toda reacción químico-biológica debe ser considerada como una función del tiempo, puesto que de este factor depende en gran medida la distribución y permanencia de la sustancia química dentro del organismo vivo. De acuerdo con ello, también el daño tóxico será más o menos intenso según el tiempo que el receptor haya podido quedar expuesto a los niveles de concentración tóxica. De aquí, que el tiempo sea un factor tan esencial en la terapéutica antitóxica, cuya incidencia nunca debe ser ignorada.

## Conceptos de antagonista y antídoto

Todo agente tóxico es una estructura química determinada, que tiene afinidad de reacción por algún receptor específico localizado en el organismo vivo, y ejerce su acción tóxica, porque modifica la función normal de ese sistema biológico.

Sin embargo, desde el punto de vista de la terapéutica antitóxica existe un hecho que resulta primordial: existen algunas estructuras químicas que son capaces de oponerse a la acción del tóxico a través de los más diversos mecanis-

mos. De acuerdo con su modo de actuación, tales sustancias reciben el nombre de antagonistas o de antídotos.

Se denominan *antagonistas* aquellas sustancias que se oponen a la acción del tóxico a nivel de receptor. Esta actividad antagonística puede ser realizada a través de dos mecanismos diferentes:

- a) Compitiendo con las estructuras tóxicas por sus receptores específicos: cloropromazina, contra las anfetaminas; la nalorfina o N-alil-morfina, contra la morfina; el oxígeno, contra el monóxido de carbono, etc.
- b) Estimulando una actividad orgánica que sea contraria a la inducida por el tóxico sobre el receptor y que tiene la finalidad de superar, o incluso anular, el defecto funcional provocado: atropina, contra los inhibidores de la acetilcolinesterasa y contra las drogas colinérgicas; la vitamina K, contra las cumarinas; el azul de metileno, contra la metahemoglobina; la procainamida, contra la digital; etc.

Por consiguiente, en la práctica existen dos tipos distintos de antagonistas:

- Antagonistas específicos, que actúan directamente sobre el mismo receptor sobre el que actúa el tóxico: unas veces, ejercen un bloqueo del receptor antes de que el tóxico pueda llegar hasta él; otras veces, desplazan al tóxico de su unión con el receptor, interrumpiendo de este modo su acción.
- Antagonistas inespecíficos, que actuando sobre puntos diferentes al receptor, provocan sin embargo una acción que se opone a la que el tóxico suscita sobre su receptor.

Reciben el nombre de *antídotos* aquellas sustancias que ejercen su acción de modo directo sobre la estructura química del tóxico, y nunca sobre el receptor. Son agentes químicos que pueden inactivar al tóxico, o al menos impedir su acción, a través de diversos tipos de mecanismos:

a) Por destrucción de la estructura tóxica:

- Neutralización: de ácidos, con bicarbonato sódico, hidróxidos de calcio, magnesio o aluminio, jabones; de bases, con ácidos cítrico o acético, o bien limón o vinagre.
- Oxidación: empleo de solución de permanganato potásico para destruir las estructuras de alcaloides y cianuros.

b) Por bloqueo del tóxico:

- Adsorción del tóxico con carbón activado, como en el caso de alcaloides.
- Absorción con agua albuminosa de clara de huevo, eficaz en el caso de metales.
- Insolubilización, unas veces con sulfato sódico para el Ba, otras con formaldehído-sulfóxido sódico (Rongalita) para Hg y Bi, oxálico para las sales de Ca, etc.
- Quelación, fundamentalmente con dimercaptopropanol para metales pesados.

c) Por transformación de su estructura química en otra menos tóxica.

— Los cianuros se tratan con tiosulfato sódico para convertirlos en aniones sulfocianuros, mucho menos tóxicos.

Como no se disponen de antagonistas y antidotos que puedan tener carácter universal, es decir, que sirvan para todos los casos, conviene que en su defecto se aplique la metodología y el agente químico más apropiado para cada caso particular.

## Fundamentos de la terapéutica antitóxica

Como es bien conocido, todo efecto tóxico depende de dos factores importantes:

a) De la concentración que alcance el tóxico en el lugar de su receptor, teniendo en cuenta que existe una *concentración umbral* por encima de la cual puede aparecer el daño tóxico. Se ha comprobado que la concentración a nivel de receptor está regulada a su vez por otros dos factores:

— La velocidad de llegada del tóxico al sistema biológico donde se encuentra su receptor.

— La velocidad de eliminación, o de inactivación, del tóxico.

b) Del tiempo de contacto del tóxico con su receptor a niveles superiores a la *concentración umbral*.

Cuando se representa de modo gráfico la concentración del tóxico a nivel de receptor frente al tiempo de actuación, la zona tóxica queda simbolizada por el área delimitada por la curva y la línea paralela al eje de abscisa que corresponde al nivel *umbral* (Fig. 14.1).

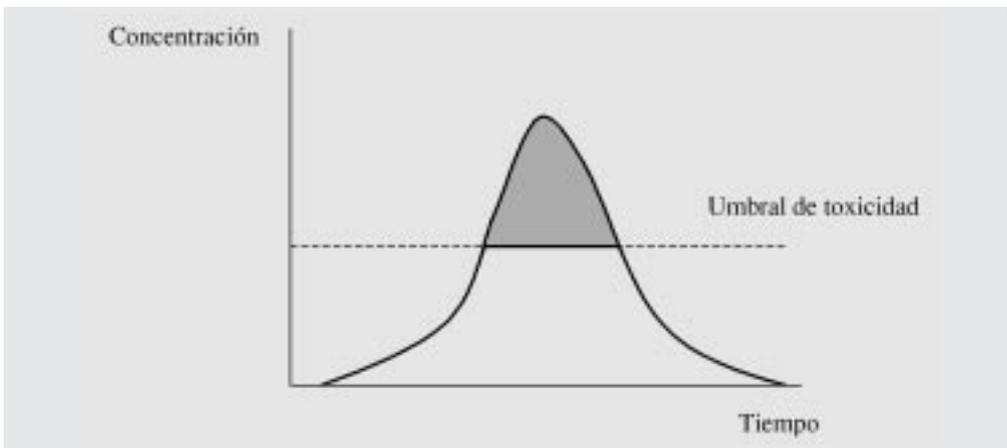


Figura 14.1. *Variación de la concentración de xenobiótico con el tiempo a nivel de receptor. El área sombreada indica la zona en que se producen efectos tóxicos.*

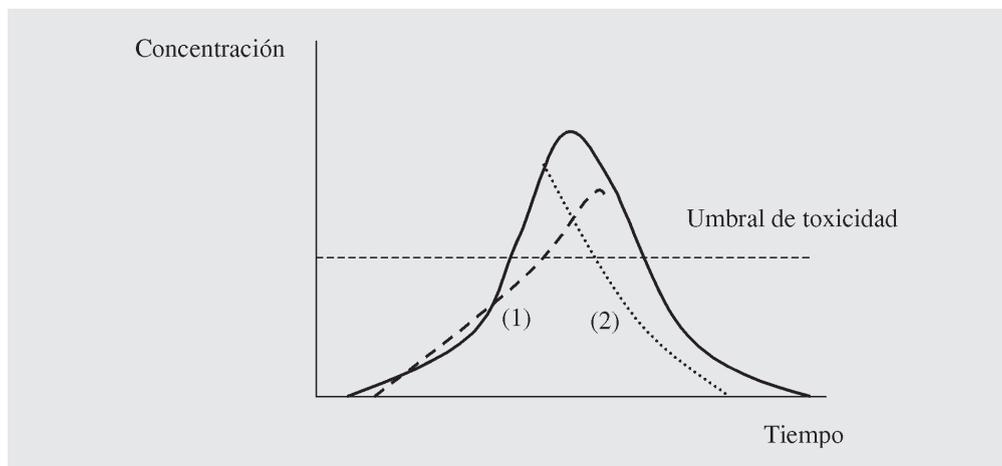


Figura 14.2. *Reducción de la zona de daño tóxico por modificación de la velocidad de llegada del xenobiótico al receptor (1) o de eliminación del mismo (2).*

Los fundamentos teóricos sobre los que se basa cualquier sistema de terapéutica antitóxica se orientan hacia la reducción de ese área que marca la zona de efecto tóxico. Dentro de esta línea de actuación existen tres posibilidades que permiten reducir este área tóxica (Figs. 14.2 y 14.3):

1. Reduciendo la velocidad de llegada del tóxico al receptor que, en la práctica, se consigue cuando es posible impedir con algún antídoto la absorción o penetración del tóxico. Como consecuencia de este retraso disminuye la pendiente de la curva ascendente (1), que en la Figura 14.2 representa el incremento de concentración del tóxico en el receptor, por lo que la zona tóxica resulta menor.

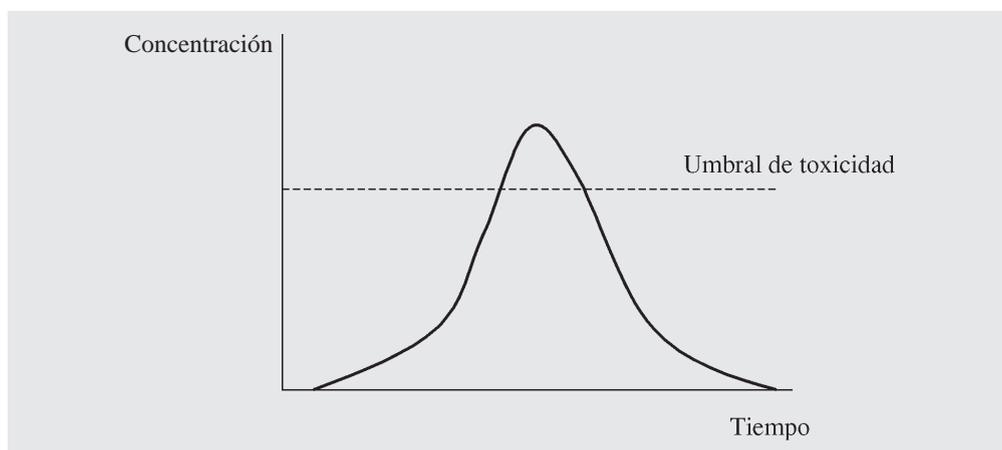


Figura 14.3. *Reducción de la zona de daño tóxico por incremento del umbral de toxicidad.*

2. Aumentando la degradación, el bloqueo o la velocidad de eliminación del tóxico. De este modo, se incrementa la pendiente de la curva de descenso (2), como se indica en la Figura 14.2, por lo que la zona tóxica también queda disminuida. Fundamentalmente, esta acción se puede conseguir por medio de aquellos antídotos capaces de actuar dentro del torrente circulatorio.
3. Elevando el umbral de toxicidad, de tal modo que una misma concentración de producto tóxico origina un efecto menor (Figura 14.3). Esta acción se consigue mediante el empleo de sustancias que son antagonistas a la actividad del tóxico porque, al elevar el nivel correspondiente a la *concentración umbral*, permite reducir el área de la zona tóxica.

## Terapéutica antitóxica basada en interferencias con la absorción del tóxico

Corresponde al primer caso contemplado para la aplicación de una terapéutica antitóxica. Debe ser llevada a cabo de modos muy diferentes, según que el tóxico haya sido inhalado o ingerido.

Cuando el tóxico ha sido inhalado se puede hacer reversible su absorción cuando al paciente intoxicado se sitúa de modo inmediato en un ambiente de aire limpio, exento de sustancia tóxica.

En el caso de tóxicos que han sido ingeridos, las medidas antitóxicas deben ser tomadas cuando la propia estructura tóxica todavía se encuentra en el tracto gastrointestinal.

Bajo estas circunstancias, existen diversas posibilidades de actuación:

- Uso de sustancias que posean una gran capacidad de adsorción para fijar en su superficie la estructura tóxica. Se corresponden con antídotos que actúan mediante mecanismos físicos.
- Empleo de agentes que diluyan al tóxico, o bien formen con él compuestos poco solubles, o incluso le oxiden. En general, se trata de antídotos que actúan mediante mecanismos de tipo químico.
- Tratar de facilitar la evacuación del tóxico no absorbido, unas veces a través de las vías digestivas superiores y otras por la vía rectal. En el primer caso, se puede optar entre un lavado estomacal con sonda, ayudado por agentes adsorbentes, o por la acción de un agente emético o vomitivo; en el segundo caso, se puede acudir al uso de laxantes o a la aplicación de enemas o lavativas.

### Adsorbentes

Cuando se sabe que el tóxico se encuentra en el estómago, se suele proceder a un vaciado del contenido estomacal mediante un *lavado gástrico* realizado a

través de una sonda. En estos casos, los efectos del lavado se pueden favorecer con la adición de sustancias adsorbentes sobre todo el carbón activado, una de las sustancias más empleadas y eficaces que se administra bajo la forma de suspensión acuosa. Desde luego, El lavado gástrico no está indicado en aquellas intoxicaciones provocadas por sustancias altamente corrosivas, porque existe el posible riesgo de provocar una perforación estomacal.

En ocasiones, el carbón activo se suele acompañar de óxido de magnesio (MgO) en la proporción 2:1, con el fin de neutralizar el contenido ácido del estómago y acentuar la eficacia del carbón activado. Un hecho a tener en cuenta es la influencia ejercida por el pH del medio en el proceso de absorción gastrointestinal del tóxico, al determinar su grado de ionización; en la magnitud de la retención del tóxico por el carbón activado, al acentuar la capacidad de adsorción superficial frente a las formas no ionizadas.

Cuando no es posible disponer de carbón activado, se puede aplicar como sucedáneo líquidos ricos en proteínas; como es el caso de la leche o de la clara de huevo, que pueden ejercer una doble acción: la de adsorbentes y la de neutralizantes.

Hace años se usaba un producto denominado *antídoto universal*, aunque su nomenclatura era claramente errónea, porque no se conoce ningún producto que presente dicha propiedad. Se trataba de una mezcla de óxido de magnesio, ácido tánico y carbón activado, en las proporciones respectivas de 1:1:2. Se solía aplicar para neutralizar la acción de los tóxicos a nivel estomacal: el MgO neutraliza los ácidos estomacales sin formación de gas, el ácido tánico forma sales insolubles con los alcaloides y algunos metales, el carbón activado adsorbe de modo potente muchas sustancias, tanto orgánicas como inorgánicas. Sin embargo, ha sido demostrado que la presencia de ácido tánico reduce la capacidad de adsorción del carbón activado sobre los xenobióticos, porque el mismo ácido ocupa los puntos superficiales activos. Además, en algunos casos el ácido tánico ha demostrado provocar lesiones hepáticas, por lo que no resulta recomendable su empleo.

En algunas ocasiones, puede tener cierto interés emplear agentes quelantes con el fin de evitar en gran parte la absorción de los tóxicos metálicos, aunque su eficacia no está muy clara. No obstante, es de uso frecuente para el caso de niños que han ingerido medicamentos que llevan hierro.

Un caso especial lo constituye el empleo de soluciones muy diluidas de permanganato potásico (KMnO<sub>4</sub>) cuando hay que tratar intoxicaciones provocadas por una elevada cantidad de nicotina procedente del tabaco fumado en abundancia, para oxidarla y destruirla en el mismo estómago.

## Eméticos

Existen casos en los que para vaciar el contenido estomacal está recomendado acudir a la provocación del vómito. Sin embargo, como criterio general, no es aconsejable el empleo de sustancias que ejerzan una acción emética, por sus

posibles efectos secundarios como depresores cardíacos. No obstante, no faltan los casos en los que se acude a ellas, aunque esta terapéutica sólo debe ser aplicada una vez que haya sido desechada la realización de un lavado gástrico, puesto que el vómito representa, en sí mismo, un efecto tóxico originado por la propia sustancia emética. Por tanto, podría significar un daño al paciente. Por otra parte, nunca se debe acudir a la administración de una sustancia emética después de una ingestión de carbón activado, porque sería fijado en la superficie activa del mismo y anulado sus efectos.

Entre los agentes eméticos más utilizados figura el jarabe de ipecacuana, que no provoca el vómito de inmediato, sino solamente entre los quince y treinta minutos después de su administración. Por consiguiente, ha sido posible que durante ese tiempo previo haya sido absorbida una cierta proporción de la sustancia tóxica. Por eso, lo más recomendable es la inyección hipodérmica de apomorfina (0,01 g/ml), que actúa con gran rapidez.

No deben ser tratados con eméticos los casos de intoxicaciones con sustancias muy corrosivas, por el riesgo de extender su acción local por toda la zona bucofaríngea; ni tampoco con aquellos pacientes que se encuentren bajo un estado de semiinconciencia, porque el riesgo de aspirar el emético por vía pulmonar es tan peligroso como la propia sustancia localizada en el estómago.

En consecuencia, la aplicación de agentes eméticos representa un tratamiento antitóxico de dudosa validez.

## Laxantes

Cuando no resulta aconsejable la aplicación de los agentes eméticos por ineficacia o toxicidad, se recurre al empleo de sustancias de acción laxante para eliminar el tóxico por la vía anal. Suele ser una terapéutica muy recomendable para los tóxicos liposolubles, tales como fósforo, DDT, cantaridina, etc. En estos casos nunca deben ser utilizados el aceite de ricino, aunque sí de modo particular los purgantes de tipo salino, porque suelen ser agentes bastante eficaces para retrasar la absorción del tóxico. Sin embargo, no se debe hacer uso de este tipo de laxantes cuando se trata de problemas tóxicos vinculados a una sulfamida terapia, porque con ello se favorece la formación de sulfohemoglobina.

A diferencia de las sustancias eméticas, que limitan sus efectos al contenido gástrico, los laxantes salinos actúan sobre todo el tracto gastrointestinal, con un efecto adicional de dilución del tóxico, como una consecuencia del efecto osmótico suscitado que implica una abundante secreción de agua al lumen intestinal, donde permanece. Se suelen usar los sulfatos sódico o magnésicos por carecer de efectos nocivos secundarios.

Los laxantes resultan poco eficaces cuando se administran bastante tiempo después de la ingestión del tóxico, porque en esas condiciones gran parte del tóxico ha podido quedar fuera de sus acciones en el caso de haber superado la barrera de la mucosa intestinal.

## Antídotos de acción química

Se trata de compuestos orientados hacia la destrucción del tóxico y que pueden actuar a través de los más diversos tipos de mecanismos químicos:

- Por formación de compuestos poco solubles. Puede tratarse de compuestos de reacción química generalizada, como ocurre con el agua albuminosa (clara de huevo batido en agua destilada); o sustancias que ejercen una acción específica: sacarato cálcico para destruir el ácido oxálico, fenol o hidróxido férrico para los compuestos arsenicales, etc.
- Por oxidación, como el empleo de permanganato potásico al uno por mil contra la morfina o el fósforo.
- Por combinación con el tóxico y precipitación del compuesto resultante, como ocurre con el empleo de ronalita, sustancia capaz de formar precipitado con los compuestos de mercurio o de bismuto.
- Por combinación con el tóxico, pero sin formar precipitado. Tales efectos se pueden conseguir mediante el uso de las más variadas sustancias: antiácidos, como leche y agua jabonosa; antialcalinos, como agua boricada, zumo de limón y vinagre diluido; bicarbonato amónico, para antídoto del formol; el tiosulfato sódico, para convertir en sulfocianuros las moléculas tóxicas de cianuros; el dimercapto-propanol (conocido con las siglas B.A.L. de British Anti Lewisite), que forma quelatos con el arsénico o con el mercurio.

## Terapéutica antitóxica basada en el incremento de la velocidad de eliminación del tóxico

Una vez que el tóxico ha sido absorbido, se distribuye por los diversos tejidos de acuerdo con un cierto grado de equilibrio entre las diversas formas libres y combinadas. Se ha calculado que un tóxico en sangre puede alcanzar cualquier punto biológico dentro del organismo en veintitrés segundos.

Se sabe que el daño aparece cuando, a nivel de receptor, el tóxico alcanza la concentración mínima considerada como su concentración tóxica. Por consiguiente, la terapéutica antitóxica en esta fase del fenómeno tóxico debe ser encaminada de tal manera que favorezca del modo más rápido la eliminación de la estructura tóxica, objetivo que puede ser obtenido con la ayuda de los denominados antídotos de acción sistémica.

Estos planteamientos pueden tener una doble finalidad:

- Evitar que el contacto del tóxico con su receptor pueda tener lugar a niveles peligrosos, mediante dos tipos de acciones:
  - a) Un incremento en la velocidad de eliminación de la estructura tóxica.
  - b) Una destrucción de la estructura tóxica, o un bloqueo de la misma, de tal modo que se impida toda posibilidad de reacción con el receptor.

- Conseguir un desplazamiento de la estructura tóxica, una vez asociada con la correspondiente molécula del sistema biológico diana.

### **Incremento de la eliminación de la estructura tóxica**

Aparte de los pulmones para las sustancias volátiles, la principal ruta de excreción de un tóxico situado dentro del organismo suele ser a través de la orina por la vía renal. Por consiguiente, para acelerar la eliminación de una estructura tóxica situada en sangre se puede acudir a diversas posibilidades, aunque de acuerdo con dos metodologías diferentes:

1. Una diuresis forzada, que favorece la cantidad de sustancia excretada por la orina.
2. Realizar una diálisis, que puede ser peritoneal o hemodiálisis.

Para aumentar la cantidad de un compuesto que pueda ser excretado por la orina se puede aplicar una *diuresis forzada*. Para ello se ajusta el pH urinario, siempre en el sentido de favorecer la ionización del compuesto. Puesto que las formas no ionizadas se reabsorben con facilidad en los túbulos renales, al ser más liposolubles, cuando se conoce el pKa de un compuesto se puede predecir el efecto de las modificaciones en el pH urinario sobre su eliminación por la vía renal. De este modo, una alcalinización del pH de la orina mediante administración de bicarbonato sódico ( $\text{NaCO}_3\text{H}$ ) repercutirá en un incremento muy considerable de la excreción urinaria de los ácidos orgánicos. Por el contrario, una acidificación del pH urinario por la administración de cloruro amónico ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) favorecerá la ionización de las bases orgánicas débiles, que serán excretadas con una mayor facilidad. Para provocar una diuresis forzada se suele emplear de modo preferente diuréticos de acción osmótica, como manitol, urea, xantinas, tioazidas, etc. La eficacia de esta terapéutica antitóxica ha quedado bien confirmada para las intoxicaciones relacionadas con salicilatos y barbitúricos.

Además de la diuresis, muchos tóxicos también pueden ser separados de la sangre mediante aplicación de un sistema *dializante* mecánico-químico, que sustituye la función renal, o bien la suplementa. El proceso se basa en una ultrafiltración, o difusión pasiva del tóxico a través de membranas dializadoras, desde el plasma sanguíneo hacia un fluido dializante, cuya composición global debe ser muy parecida a la del plasma. Cuanto más baja sea la concentración del tóxico en el fluido tanto más eficaz será el resultado de la diálisis, debido al gradiente de concentración que se forma entre éste y el plasma. Por ello, se puede aumentar la magnitud de la diálisis si se adiciona al fluido algún compuesto adsorbente (carbón activado o albúmina de huevo), que reduzca la concentración del tóxico libre.

Normalmente, la diálisis sólo se aplica en la desintoxicación de casos graves y está especialmente aconsejada para aquellas intoxicaciones agudas provoca-

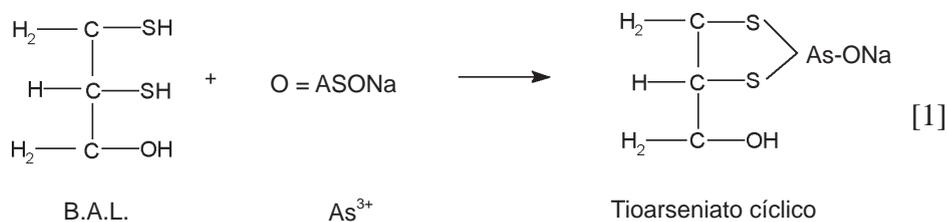
das por los barbitúricos. Dentro de todas las metodologías posibles, las desintoxicaciones más enérgicas suelen ser conseguidas con los procesos de *diálisis peritoneal* y de *hemodiálisis*.

## Destrucción de la estructura tóxica

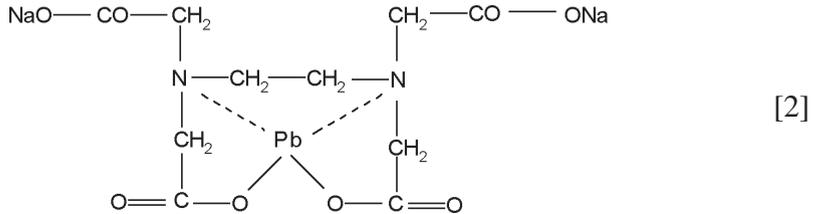
La terapia antitóxica más eficaz que se conoce no consiste en una eliminación del tóxico, sino en una inactivación química de su estructura, bien por destrucción, bien por bloqueo de la misma. En cualquiera de estos casos, no importa ya la rapidez con la que pueda ser eliminada del organismo, puesto que la acción química le impide conectar con su receptor a las concentraciones requeridas para provocar el daño tóxico.

Lo más frecuente es hacer uso de antídotos capaces de formar complejos con el tóxico y, de este modo reducir o anular su actividad tóxica. En este sentido, un procedimiento muy empleado se basa en utilizar agentes quelantes, cuyos quelatos con el tóxico resultan muy hidrosolubles y se eliminan por la orina con toda facilidad. Suelen ser muy eficaces aquellos agentes quelantes que en su estructura molecular poseen grupos ionizados, con preferencia carboxilos, que deben conservar después de formar el quelato con el fin de mantener su hidrosolubilidad y no puedan ser reabsorbidos en los túbulos renales. Para el tratamiento de intoxicaciones con metales pesados se suelen emplear dos: el ya citado B.A.L. (di-mercapto-propanol) y el EDTA (ácido etilen-diamino-tetracético). En cambio, para el caso de fosfatos orgánicos es mejor emplear las oximas.

Los metales pesados que tienen una mayor incidencia en la clínica toxicológica suelen ser mercurio, plomo y arsénico que, de modo primario, deben su toxicidad a su capacidad de reaccionar con aquellas enzimas que portan grupos SH, muy vinculados a la producción de energía celular, a los que inhiben en su actividad enzimática. Aunque el agente quelante más empleado sea el B.A.L. (1), sin embargo no es el más aconsejable porque los quelatos formados poseen una hidrosolubilidad muy escasa, aunque los de As y Hg son muy estables y poco tóxicos. En el caso del Hg se añade un segundo inconveniente muy importante: la liposolubilidad del quelato permite atravesar con cierta facilidad la barrera encefálica y puede incrementar los niveles de mercurio en el sistema nervioso central.



Para los casos de intoxicaciones con plomo se recomienda el tratamiento con el quelato EDTA-Ca<sup>2+</sup> (2), que actúa de sustancia intercambiadora de los cationes Ca<sup>2+</sup> por los de Pb<sup>2+</sup>, por lo que el agente tóxico queda secuestrado molecularmente y no puede ejercer su toxicidad.



Ya ha sido indicado cómo la administración de EDTA suele favorecer la eliminación de diversos metales por la orina en forma de quelatos hidrosolubles no tóxicos.

Algunas estructuras tóxicas tienen la particularidad de una circulación gastroentérica, como consecuencia de ser excretadas de nuevo al tubo digestivo, después de haber sido absorbidas y alcanzado el hígado por la circulación portal, con posibilidad de una reabsorción. Para romper con este estado de intoxicación favorecido por el circuito cerrado que se ha formado, hay que conseguir la destrucción de la estructura tóxica cuando está localizada en el tracto gastrointestinal. Tal es el caso de la morfina, una base débil, que se segrega a nivel estomacal y vuelve a cerrar el circuito cuando se absorbe de nuevo en intestino. La situación se resuelve llevando a cabo periódicos lavados estomacales con soluciones muy diluidas de ácido clorhídrico.

### Desplazamiento de la estructura tóxica

En algunas ocasiones se emplean compuestos químicos que son capaces de desplazar al tóxico de la estructura en la que se encuentra y facilitar así su eliminación. Ejemplos de estos agentes se tienen en el uso de oxígeno para desplazar gases tóxicos que circulan por la sangre; los aniones cloruros, capaces de desplazar a los bromuros; los cationes cálcicos, que desplazan a los de estroncio, etc. En general, todo incremento en la excreción del tóxico favorece la ruptura de su asociación con el receptor, siempre que responda a un enlace de tipo reversible.

### Terapéutica antitóxica basada en una elevación del umbral de toxicidad

Se trata de aumentar el umbral de toxicidad de una sustancia sin tener que modificar su concentración a nivel de receptor. De este modo, una misma canti-

dad de tóxico provocaría un daño menor al necesitar un mayor nivel para ejercer su toxicidad. En la práctica, este efecto antitóxico solo se puede conseguir mediante el empleo de *antagonistas*.

Las sustancias antagónicas que podamos aplicar pueden operar de tres modos diferentes:

1. Actuando de modo directo sobre el sistema antagonista, para enaltecer el sistema fisiológicamente opuesto.
2. Bloqueando la respuesta del receptor al actuar sobre el mismo mecanismo fisiológico que el tóxico.
3. Compitiendo con el metabolismo del xenobiótico, evitando que se formen metabolitos tóxicos.

Por lo general, el empleo de sustancias que afectan a los mecanismos fisiológicos antagónicos solo tienen un interés de tipo teórico y muy poca utilidad práctica, debido a que se hace muy difícil valorar unos efectos cuando a la vez se producen otros sobre los sistemas opuestos.

Así por ejemplo, en las intoxicaciones por ingestión de barbitúricos también se produce, o se induce, una depresión respiratoria severa, que se puede contrarrestar mediante la administración de picrotoxina o tetrazolpentileno. Sin embargo, bajo vigilancia clínica resulta mucho más eficaz el control mecánico de la respiración. También se produce una caída de la presión arterial, que se contrarresta de modo fácil con la administración de norepinefrina por vía endovenosa. Se puede apreciar que, aunque el tóxico siga ejerciendo su actividad nociva, sin embargo se ve contrarrestado en sus efectos por una actividad fisiológica del mecanismo antagónico.

En otras ocasiones, el antagonista bloquea la respuesta del tóxico porque actúa sobre el mismo mecanismo o sistema. Como ejemplo de ello puede ser citado el uso de la *n*-alil-morfina para contrarrestar los efectos sobre los centros respiratorios de la propia morfina. Este compuesto reacciona con sus receptores, los centros respiratorios cerebrales, y provoca una depresión respiratoria. Sin embargo, resulta desplazada de tales receptores por la mayor afinidad de la *n*-alil-morfina, cuya interacción con el receptor presenta un efecto secundario menor sobre la depresión respiratoria.

Otro ejemplo, dentro de este tipo de terapéutica antitóxica, se tiene en el empleo de la vitamina K como antagonista de los efectos anticoagulantes del dicumarol. En este caso, el receptor es un sistema enzimático hepático no identificado, cuyo sustrato normal es la propia vitamina K. La enzima y la vitamina K forman un complejo sustrato-enzima esencial para la síntesis de ciertas proteínas necesarias para la coagulación normal de la sangre, como puede ser la protrombina. El dicumarol reacciona con este sistema enzimático e impide la formación de tales proteínas dando lugar a hemorragias. Una cantidad suficiente de vitamina K sirve de antagonista a los efectos tóxicos del dicumarol.

Por último, cabe citar aquellos casos en los que resulta recomendable actuar mediante una competencia con las vías de biotransformación del xenobiótico,

porque con ello se impide que se produzca un fenómeno de bioactivación, que daría lugar a metabolitos más tóxicos que el propio xenobiótico. Entre sus ejemplos se pueden citar el uso de etanol para evitar la conversión del metanol en ácido fórmico y el empleo de acetato contra la bioactivación de los fluoracetatos.

## **La terapéutica antitóxica y el diagnóstico de intoxicaciones**

Para aplicar la terapéutica tóxica adecuada resulta esencial que se diagnostique de modo correcto el tipo de intoxicación. Sin embargo, uno de los problemas que se pueden plantear en el ámbito de la clínica toxicológica es el diagnóstico de las intoxicaciones a partir de los síntomas observados, de tal modo que se pueda deducir la naturaleza del tóxico responsable y los mecanismos que ha seguido para provocar tales síntomas.

Algunos tóxicos se caracterizan por provocar siempre en todos los individuos afectados unos síntomas característicos, como suele ocurrir con la atropina o la estroscina; en estos casos, la identificación de tipo fisiológico resulta fácil. Sin embargo, existen tóxicos que no permiten esta facilidad, porque pueden dar lugar a las más diversas sintomatologías; es la pauta seguida por los derivados arsenicales.

Esto no quiere decir que los xenobióticos no sean específicos en sus actividades tóxicas, sino que además de sus acciones primarias pueden aparecer otras de tipo secundario, variables según las personas. En su rápida distribución por todo el organismo pueden ejercer efectos sobre los distintos tejidos corporales con los resultados más diversos; no obstante, suelen ser los exámenes de muestras de sangre y de orina los medios más utilizados para poner de manifiesto tales efectos.

### **Tejido sanguíneo**

Dentro de este tejido, hay que distinguir diversos tipos de efectos que pueden tener lugar sobre tres elementos sanguíneos diferentes: los parámetros plasmáticos, los hematíes y los pigmentos.

En este sentido, puede observarse cómo la influencia de los anestésicos éter y cloroformo pone de manifiesto descensos tanto en el pH del plasma como en la reserva alcalina, pero en cambio origina un aumento del potasio en el plasma.

Así mismo, puede haber modificaciones en los sistemas de la coagulación sanguínea en función del tipo de xenobiótico; en las intoxicaciones con gases agresivos, como cloro o fosgeno, hay un incremento de la cantidad de hematíes; mientras que, se reduce cuando la intoxicación es provocada por plomo, fósforo, benceno y derivados aromáticos aminados o nitrados.

Algunos de ellos dan lugar a ciertas anomalías morfológicas en los hematíes: el plomo provoca granulaciones basófilas en estas células hematológicas; los

derivados aromáticos nitrados, caracterizados por su acción metahemoglobinizante, dan lugar a los llamados corpúsculos de Heinz; las acciones de saponinas o de arsenamina conduce a una hemolisis; etc.

Además, los xenobióticos que actúan sobre la hemoglobina se diferencian por seguir dos tipos de comportamientos:

- Los que se combinan con el pigmento, sin desnaturalizarlo.
- Los que oxidan el átomo de hierro, dando lugar a la formación de metahemoglobina.

También cabe señalar cómo, en algunos casos, puede variar el número total de leucocitos bajo la influencia de algunos xenobióticos: benceno, sulfamidas, mostazas nitrogenadas, piramidón, etc., suelen provocar una reducción o leucopenia. En cambio, la primera fase de la actividad del benceno se desarrolla con la aparición de una leucemia pasajera.

## Tracto digestivo

En relación con el mismo, pueden aparecer vómitos y diarreas, que han de ser considerados como mecanismos defensivos que el organismo opone frente a los estímulos de las sustancias tóxicas. También, el plomo da lugar a dispepsia y el mercurio a estomatitis.

## Tejido hepático

Pocos son los xenobióticos que no lesionan el hígado:

- Fósforo, arsénico y las toxinas de la *Amanita phalloides*, provocan una degeneración grasa.
- Los alcoholismos pueden cursar con cirrosis.
- La arsenamina provoca ictericias.
- Los colorantes de estructuras azoicas suelen dar lugar al desarrollo de tumores hepáticos cancerosos.

## Corazón

Respecto de las actividades tóxicas sobre este órgano, los xenobióticos se pueden reunir en dos grandes grupos:

- Los que provocan la paralización del corazón en sístole, como algunos componentes de la digital, la escila, etc.
- Los que lo paralizan en diástole, como la nicotina o la muscarina.

## Tejido renal

Muchos tóxicos inciden sobre la función de los filtros renales:

- Plomo, cadmio y uranio provocan con frecuencia uremia y albuminuria.
- Ácido oxálico y las cantáridas ejercen una acción traumatizante que se traduce en hematuria.
- El tetracloruro de carbono genera nefritis, al igual que de un modo indirecto ocurre con los compuestos hemolisantes (arsenamina) o metahemoglobinizantes (derivados nitrados y aminas aromáticas).