

TOXICOLOGÍA

ADELA LÓPEZ DE CERAIN SALSAMENDI (COORD.)

AMAYA AZQUETA OSOZ

ANA GLORIA GIL ROYO

ARIANE VETTORAZZI ARMENTAL

Azqueta Oscoz, Amaya

Toxicología / Amaya Azqueta Oscoz, Ana Gloria Gil Royo, Ariane Vettorazzi Armental ; Adela López de Cerain Salsamendi (coord.). -- 1a ed. -- Bogotá : Ecoe Ediciones, 2022. 268 p. -- (Ciencias de la salud. Fundamentos de medicina)

Contiene reseña de los autores y coordinador en la pasta. -- Contiene glosario. -- Contiene bibliografía.

ISBN 978-958-503-244-6 -- 978-958-503-245-3 (e-book)

1. Toxicología - Fundamentos 2. Pruebas de toxicidad 3. Medicina I. Azqueta Oscoz, Amaya II. Gil Royo, Ana Gloria III. Vettorazzi Armental, Ariane IV. López de Cerain Salsamendi, Adela, coordinador cord. V. Título VI. Serie

CDD: 615.9 ed. 23

CO-BoBN- a1088612



Área: *Ciencias de la salud*

Subárea: *Fundamentos de medicina*

ECOE
EDICIONES

EUNSA

© Adela López de Cerain Salsamendi (Coord.)

© Amaya Azqueta Oscoz

© Ana Gloria Gil Royo

© Ariane Vettorazzi Armental

© Ediciones Universidad de Navarra, S.A.

eunsa@eunsa.es

www.eunsa.es

Campus Universitario. 31009

Pamplona. Navarra, España

► Ecoe Ediciones S.A.S.

info@ecoeediciones.com

www.ecoeediciones.com

Carrera 19 # 63C 32, Tel.: 919 80 02

Bogotá, Colombia

Primera edición: Colombia, febrero del 2022

ISBN Colombia: 978-958-503-244-6

ISBN España: 978-84-313-3523-6

e-ISBN Colombia: 978-958-503-245-3

Directora editorial: Claudia Garay Castro

Coordinadora editorial: Paula Bermúdez B.

Carátula: Wilson Marulanda

Impresión: Carvajal Soluciones de

Comunicación S.A.S.

Carrera 69 #15-24

*Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio
sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.*

Impreso y hecho en Colombia - Todos los derechos reservados

Acrónimos de organismos y agencias	11
Glosario	13
I. Nacimiento y desarrollo de la Toxicología	17
Resumen	17
Concepto y objetivos de la Toxicología	17
Desarrollo histórico	19
Periodo primitivo	19
Periodo moderno	21
Especializaciones de la Toxicología	24
La Toxicología en España	22
La Toxicología en un contexto mundial	23
Áreas de actividad profesional de un toxicólogo	26
Biografía de Mateo José Buenaventura Orfila	27
II. Peligro y riesgo	29
Resumen	29
Riesgo y percepción del riesgo	29
Concepto de exposición	32
Disponibilidad física	34
Cuantificación de la exposición	35
Fuentes posibles de exposición no intencionada	37
Evaluación del riesgo	40

Minimización de riesgos tóxicos: IDA y RfD	43
Minimización de riesgos tóxicos: MoE	45
Gestión y comunicación de riesgos	46
Evaluación del riesgo en el ámbito de la I+D de medicamentos	48
Evaluación del riesgo en el ámbito de la seguridad alimentaria	49
III. Evaluación de la toxicidad general	51
Resumen	51
Principios generales	51
Ensayos toxicológicos	53
Ensayos de toxicidad general	56
Métodos alternativos en Toxicología	61
Reglamentación sobre la experimentación toxicológica	64
Principios éticos de experimentación animal.	70
Conclusiones	71
IV. Toxicidad <i>in vitro</i> y métodos alternativos	73
Resumen	73
Principios generales	73
Ensayos <i>in vitro</i> : definición y modelos	75
Ensayos <i>in vitro</i> : clasificación	80
Papel de los estudios <i>in vitro</i> en regulatoria	86
V. Hepatotoxicidad	91
Resumen	91
Introducción	91
Recuerdo de la anatomía y fisiología hepática	93
Tipos de lesiones hepáticas	95
Clasificación morfológica de la hepatotoxicidad	96
Mecanismos de hepatotoxicidad	102
Factores moduladores de la lesión hepática	103
Evaluación de la hepatotoxicidad	105
VI. Nefrototoxicidad	109
Resumen	109
Introducción	109

Recuerdo de la anatomía y fisiología renal	110
Respuestas tóxicas del riñón	113
Mecanismos de afectación renal	114
Evaluación de la nefrotoxicidad	115
Efectos de xenobióticos nefrotóxicos: algunos medicamentos	116
Efectos de xenobióticos nefrotóxicos: otros compuestos	121
VII. Hemotoxicidad	125
Resumen	125
Recuerdo de las bases morfológicas de la sangre	125
Lesiones tóxicas	127
Lesiones tóxicas sobre la hematopoyesis	127
Lesiones tóxicas sobre los eritrocitos	130
Lesiones tóxicas sobre los leucocitos	132
Lesiones tóxicas sobre plaquetas	132
Métodos de evaluación de la hemotoxicidad	133
VIII. Fases del fenómeno tóxico	135
Resumen	135
Procesos de tránsito de un xenobiótico en el organismo	135
Absorción de xenobióticos	137
Transporte de xenobióticos a través de membranas	138
Absorción a través de la piel	140
Absorción a través de los pulmones	141
Absorción a través del tracto gastrointestinal	142
Distribución	144
Fijación	147
Eliminación	148
IX. Biotransformación de xenobióticos	151
Resumen	151
Concepto de biotransformación	151
Tipos de reacciones de biotransformación	152
Localización de las reacciones de biotransformación y fracción S9	153
Reacciones de fase I	155

Reacciones de oxidación catalizadas por citocromo P450	155
Reacciones de oxidación catalizadas por monooxigenasas que contienen FAD	158
Oxidación de aminas	159
Oxidación de alcoholes y aldehídos	159
Co-oxidación por ciclooxigenasas	160
Reacciones de reducción	161
Reacciones de hidrólisis	161
Reacciones de fase II	162
X. Factores que influyen en la disponibilidad biológica	167
Resumen	167
Factores químicos y biológicos	167
Diferencias interespecíficas	168
Diferencias interindividuales debidas a factores genéticos	171
Enzimas citocromo P450	173
Diferencias interindividuales debidas a otros factores	178
Influencia de los factores ambientales: inducción e inhibición enzimática	181
XI. Mecanismos de toxicidad	185
Resumen	185
Toxicodinamia	185
Concepto de bioactivación	189
Toxicidad por la formación de compuestos electrofílicos	190
Toxicidad por la formación de radicales libres	193
XII. Carcinogénesis química	197
Resumen	197
Introducción	197
Fases de la carcinogénesis química	199
Carcinógenos genotóxicos	201
Carcinógenos inorgánicos	205
Carcinógenos no genotóxicos	205
Métodos de evaluación de la carcinogenicidad	208

Clasificación de los compuestos químicos en función de su carcinogenicidad	211
XIII. Genotoxicidad y mutagenesis	215
Resumen	215
Historia y principios generales	215
Tipos de lesiones en el DNA	217
Mutaciones	219
Enfermedades hereditarias	222
Mecanismos moleculares de las mutaciones	223
Evaluación de la genotoxicidad	226
Ensayo de mutaciones génicas en bacterias (Guía OECD nº 471)	230
Ensayo <i>in vitro</i> de mutaciones génicas en células de mamífero (Guía OECD nº 490)	231
Ensayo del micronúcleo <i>in vitro</i> (Guía OECD nº 487) e <i>in vivo</i> (Guía OECD nº 474)	232
Ensayo de aberraciones cromosómicas <i>in vitro</i> (Guía OECD nº 473) e <i>in vivo</i> (Guía OECD nº 475)	234
Ensayo del cometa alcalino <i>in vivo</i> (guía OECD nº 489)	236
Clasificación de compuestos	237
Mutagenicidad y carcinogenicidad	238
XIV. Toxicología de la reproducción	239
Resumen	239
Principios generales y terminología	239
Perspectiva histórica	240
Efectos sobre la función sexual y la fertilidad	242
Efectos sobre el desarrollo embrionario	245
Principios generales de la teratología	246
Mecanismos de acción y principales factores moduladores	247
Manifestaciones de las alteraciones en el desarrollo	252
Métodos de evaluación	254
Xenobióticos teratógenos	261
Bibliografía	267

Acrónimos de organismos y agencias

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AESAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición

ECHA: European Chemicals Agency (Agencia Europea de Productos Químicos)

EFSA: European Food Safety Authority (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria)

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)

EPA: Environmental Protection Agency (Agencia Norte Americana de Protección Ambiental)

FAO: Food and Agriculture Organization (Organización sobre la Alimentación y la Agricultura)

FDA: Food and Drug Administration (Agencia Norte Americana de medicamentos y alimentos)

IARC: International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer)

ICH: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

NTP: National Toxicology Program (Programa Nacional de Toxicología Norte Americano)

OECD: The Organisation for Economic Co-operation and Development (OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos)

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

Glosario

Análisis del riesgo: proceso que consiste en tres etapas: evaluación del riesgo, gestión del riesgo y comunicación del riesgo (*ver definiciones*).

Aneugénico: se dice del compuesto que produce alteraciones cromosómicas numéricas.

Biodisponibilidad: proporción de xenobiótico que alcanza la circulación sistémica tras su administración, teniendo en cuenta tanto su absorción como su degradación metabólica.

Biotransformación: conjunto de procesos bioquímicos que introducen cambios químicos en los xenobióticos.

Clastogénico: se dice del compuesto que produce alteraciones cromosómicas estructurales.

Concentración Máxima Permisible (CMP): cantidad máxima de un xenobiótico (generalmente un contaminante) que está permitido en alimentos o piensos.

Comunicación del riesgo: intercambio interactivo entre científicos, gestores y población general sobre información relacionada con el riesgo determinado en una evaluación de riesgo, y con las medidas de gestión del riesgo a que hubiera dado lugar.

Diferencias interespecíficas: variaciones entre especies animales.

Diferencias interindividuales: variaciones entre individuos dentro de una misma especie.

Dosis letal media (DL50): dosis estimada a la cual mueren el 50% de los animales expuestos.

Dosis LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level): dosis ensayada a la cual aparecen los primeros efectos adversos que se producen a dosis superiores.

Dosis LOEL (Lowest Observed Effect Level): dosis ensayada a la cual se observan algunos efectos menores pero no relacionados directamente con el efecto que se está midiendo.

Dosis NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) = Dosis NISEO (nivel sin efecto adverso observable): dosis ensayada a la cual se observan algunos efectos relacionados con el tóxico, pero no se observa el efecto adverso que se aprecia a dosis mayores.

Dosis NOEL (No Observed Effect Level): a esa dosis no se observa ningún efecto.

Dosis tóxica: produce algún efecto pernicioso.

Dosis umbral: dosis por debajo de la cual no se espera que aparezca ningún efecto.

Efecto primer paso: metabolismo previo de un xenobiótico antes de llegar a circulación sistémica. Suele darse por las enzimas de la pared intestinal y el hígado (sistema porta).

Envenenamiento: efecto pernicioso producido por una sustancia peligrosa para el organismo, bien por ser una sustancia de elevada toxicidad o por exposición excesiva a una sustancia con relativa baja toxicidad (*ver intoxicación*).

Evaluación del riesgo: campo especializado de la ciencia aplicada que supone la revisión de datos científicos y estudios con el objetivo de evaluar los riesgos asociados con determinados peligros. Consta de 4 fases: identificación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo.

Fracción S9: fracción obtenida del homogeneizado de hígado, generalmente de rata, que contiene los enzimas hepáticos tanto citosólicos como de membrana y se utiliza para dotar de capacidad metabólica a sistemas *in vitro*.

Genotoxicidad: daño al DNA. Los compuestos capaces de producir daño en el DNA se denominan genotóxicos.

Gestión del riesgo: conjunto de acciones dirigidas a proteger a los consumidores, a los animales y al ambiente de los riesgos identificados en la evaluación de riesgo.

Hematóxico: tóxico para la sangre.

Hepatotóxico: tóxico para el hígado.

Inactivación suicida: bloqueo del enzima por parte del metabolito generado por el mismo.

Ingesta Diaria Admisible (IDA): estimación de la cantidad de una sustancia presente en alimento o agua de bebida que puede ser consumida diariamente a lo largo de una vida sin producir un riesgo apreciable sobre la salud. Se expresa generalmente como miligramos de sustancia por kilo de peso corporal. Generalmente hace referencia a sustancias añadidas deliberadamente como aditivos alimentarios, pesticidas o medicamentos veterinarios. Para contaminantes naturales, no añadidos por el hombre a los alimentos, como micotoxinas, se usa el término **Ingesta Diaria Tolerable (IDT)**.

Inducción enzimática: aumento de la concentración de un determinado enzima en presencia de un estímulo determinado.

Inducción gratuita: proceso por el cual un xenobiótico induce un enzima pero es metabolizado por otro.

- Inmunotóxico:** tóxico para el sistema inmune.
- Intoxicación:** alteración del estado de salud como consecuencia de la entrada de un xenobiótico en el organismo en cantidad suficiente como para producir un daño (*ver envenenamiento*).
- Intoxicación accidental:** envenenamiento/daño no intencionado.
- Intoxicación aguda:** efectos adversos producidos por la exposición a una alta concentración de una sustancia durante un período de tiempo corto (inferior a 24h).
- Intoxicación ambiental:** efectos adversos producidos por una exposición a una sustancia presente en el ambiente.
- Intoxicación crónica:** efectos adversos producidos por la exposición continua a una relativa baja concentración de una sustancia durante un período de tiempo largo (más de 3 meses).
- Intoxicación masiva:** envenenamiento que afecta a un grupo poblacional.
- Intoxicación profesional o laboral:** efectos adversos producidos por una exposición ocupacional (en el lugar de trabajo).
- Intoxicación recidivante:** envenenamiento de un individuo que ya ha estado previamente afectado por una intoxicación y ya tiene alteraciones permanentes en el organismo y por tanto, su capacidad de recuperación ante una nueva intoxicación es menor.
- Intoxicación voluntaria:** envenenamiento intencionado de una persona sobre sí misma.
- Metabolismo:** *ver biotransformación*.
- Mutagenicidad:** cambios en la secuencia normal de pares de bases en el DNA, que pueden ser transmisibles a la descendencia. Pueden estar causados bien por modificaciones puntuales en las bases, bien por pérdidas, inserciones o reordenaciones de fragmentos cromosómicos, o bien por cambios en el número de cromosomas. Los compuestos capaces de inducir mutaciones se denominan mutagénicos.
- Nefrotóxico:** tóxico para el riñón.
- Neurotóxico:** tóxico para el sistema nervioso central.
- Órgano diana:** órgano principalmente afectado por el efecto tóxico.
- Peligro:** Sustancia o actividad que tiene el potencial de causar un efecto adverso sobre organismos vivos o sobre el ambiente.
- Periodo de latencia:** tiempo que transcurre desde la exposición a una sustancia hasta la aparición del efecto adverso.
- RfD (Reference Dose):** *ver IDA*. Es un término utilizado generalmente por la Agencia Americana de Protección Ambiental (EPA).
- Riesgo:** probabilidad de que se produzca un efecto adverso en un organismo, sistema o población bajo unas condiciones específicas de exposición a un peligro.
- Teratogénesis:** efecto adverso que produce malformaciones en la descendencia.

Toxicidad: capacidad de una sustancia/producto para causar un efecto adverso a un organismo vivo en unas determinadas condiciones.

Toxicología del desarrollo: disciplina que se ocupa de identificar compuestos que alteran el desarrollo normal de un nuevo individuo, analiza su modo de acción y evalúa el riesgo derivado de la exposición a dichos compuestos. Engloba efectos adversos que alteran la función sexual, teratogénesis, fertilidad de hombres y mujeres adultos y el desarrollo de los descendientes.

Toxicidad inmediata: efecto adverso que aparece a las pocas horas de la exposición.

Toxicidad irreversible: efecto adverso que no puede ser reparado por el organismo.

Toxicidad local: efecto adverso que tiene lugar en el lugar de contacto.

Toxicidad retardada: efecto adverso que tiene lugar tiempo después de la exposición, habiendo incluso desaparecido el tóxico del organismo, tras una fase de latencia más o menos prolongada.

Toxicidad reversible: efecto adverso que puede ser reparado por el organismo al cabo de un tiempo.

Toxicidad sistémica: efectos adversos que tienen lugar tras la absorción y distribución del xenobiótico y que por tanto puede afectar a todo el organismo.

Tóxico: sustancia con capacidad para causar un efecto adverso a un organismo vivo. Se utiliza este término para compuestos que ejercen un efecto adverso a dosis relativamente bajas.

Toxina: *ver tóxico*. Aunque suele hacer referencia a sustancias de origen natural producida por plantas, animales o microorganismos.

Veneno: *ver toxina*.

Xenobiótico: sustancia química que entra en contacto con el organismo pero que no se encuentra naturalmente presente en el organismo.