

Contenido

Prólogo a la cuarta edición	XIX
-----------------------------------	-----

Prefacio. Desastres tóxicos.....	XXI
----------------------------------	-----

Capítulo 1. Desarrollo y evolución histórica de la Toxicología

Periodo primitivo. Edad Antigua.....	1
<i>El veneno en la caza, la mitología y el delito</i>	1
Edad Media (Siglos V-XV)	3
Edad Moderna (Siglos XV-XVIII)	5
<i>Primeros estudios toxicológicos</i>	5
<i>Nacimiento de la toxicología judicial o forense</i>	8
Edad Contemporánea (Siglos XIX-XXI)	9
<i>Progresos en los conocimientos toxicológicos</i>	12
Toxicología clínica. Centros antitóxicos	12
Toxicología industrial y ambiental	13
Toxicología bromatológica y farmacéutica	14
Toxicología reguladora (Legislación toxicológica).....	15
Toxicología mecanicista	16
<i>Toxicología de sistemas</i>	17
Enseñanza de la toxicología	18
<i>Acreditación y Registro de toxicólogos</i>	19
Bibliografía.....	19

Capítulo 2. Conceptos y definiciones: Toxicología. Toxicidad

La intoxicación y sus clases	22
Glosario de conceptos toxicológicos.....	23
Interés toxicológico del factor tiempo.....	32
Concepto y clasificaciones por toxicidad.....	33
<i>Efectos colaterales, secundarios e indeseables de los medicamentos</i>	35

X CONTENIDO

Relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta.....	36
<i>Hormetinas</i>	39
<i>Concepto de pT</i>	39
Toxicidad de las sustancias químicas	41
Toxicidad de las sustancias naturales	43
Agentes físicos	43
Etiología de las intoxicaciones	47
Armas químicas, físicas y biológicas	50
<i>Grupo 1. Agentes tóxicos</i>	50
<i>Grupo 2. Agentes neutralizantes o incapacitantes</i>	50
<i>Grupo 3. Armas indirectas, de disuasión y confusión</i>	51
<i>Grupo 4. Armas biológicas</i>	52
<i>Convenios de prohibición</i>	52
Referencias toxicológicas en la legislación española.....	52
<i>Veneno</i>	52
<i>Alcohol</i>	53
<i>Drogas o gentes de drogadicción</i>	53
<i>Medicamentos</i>	54
<i>Alimentos</i>	54
<i>Medio ambiente</i>	54
<i>Medio ambiente laboral</i>	55
<i>Doping o dopaje</i>	56
Bibliografía.....	57

Capítulo 3. Tránsito de los xenobióticos en el organismo. Toxicocinética

Clasificaciones generales de los tóxicos.....	59
Clasificación de los tóxicos por el lugar de acción	59
Procesos de tránsito	60
<i>Mecanismos de absorción</i>	60
<i>Distribución</i>	69
<i>Localización, acumulación o fijación</i>	72
<i>Eliminación</i>	73
<i>Redistribución post mortem</i>	77
Toxicocinética.....	79
<i>Modelos compartimentales</i>	79
<i>Aplicaciones de la toxicocinética</i>	82
<i>Diferencias entre farmacocinética y toxicocinética</i>	82
Cinética de la absorción	83
<i>Sistema cerrado de dos compartimientos</i>	85
<i>Sistema abierto de dos compartimientos</i>	86
Cinética de la distribución o transporte	86
<i>Cinética general en modelo monocompartimental</i>	86
<i>Cinética en modelo bicompartimental</i>	89
Biodisponibilidad	94
<i>Volumen aparente de distribución</i>	94

Cinética de la eliminación	96
<i>Vida media de eliminación</i>	97
<i>Curvas de excreción urinaria</i>	98
<i>Principio de la meseta</i>	98
<i>Aclaramiento (clearance)</i>	100
<i>Formas prácticas para calcular K_e, K_a y $t_{1/2}$</i>	101
<i>Retención selectiva</i>	102
Casos particulares de cinéticas	105
<i>Absorción percutánea</i>	105
<i>Absorción de gases o vapores</i>	105
Factores que afectan a la toxicocinética	110
<i>Cinética lineal y no lineal</i>	110
Cinética del efecto	111
<i>Modelo I: monocompartimental abierto</i>	111
<i>Modelo II.a: bicompartimental abierto</i>	111
<i>Modelo II.b: bicompartimental abierto</i>	112
<i>Modelo III.a: tricompartmental abierto</i>	112
<i>Modelo III.b: tricompartmental abierto</i>	112
Ejercicios prácticos de toxicocinética	112
Bibliografía	113

Capítulo 4 Biotransformaciones de los tóxicos

Biotransformaciones en la Fase I ó de Primer Paso	118
<i>Reacciones de oxidación</i>	119
<i>Reacciones de reducción</i>	126
<i>Hidrólisis</i>	129
<i>Desalquilación</i>	129
<i>Hidratación</i>	129
<i>Isomerización</i>	131
<i>Resumen de las biotransformaciones Fase I</i>	131
Interés toxicológico de los epóxidos	131
Biotransformaciones en la Fase II o de Segundo Paso	132
Biotransformaciones postmorte	138
Bibliografía	141

Capítulo 5. Fenómenos de inhibición, activación e inducción enzimática

Principales respuestas funcionales	143
<i>Inactivación de proteínas</i>	144
<i>Inhibición enzimática</i>	144
<i>Formas de activación enzimática</i>	145
<i>Inducción enzimática</i>	147
Bibliografía	158

Capítulo 6. Mecanismos de toxicidad

A. Afectación de la estructura celular	163
<i>Muerte celular</i>	163
B. Alteraciones de la función celular	167
Clases de mecanismos	169
<i>Causticación</i>	172
<i>Establecimiento de uniones químicas persistentes: alquilación y arilación</i>	173
<i>Reactivos electrófilos y nucleófilos</i>	174
<i>Alteración de la homeostasis del calcio</i>	191
<i>Defensa celular contra el estrés</i>	194
Mecanismos inmunitarios.....	194
Toxicidad selectiva	204
<i>Los receptores</i>	204
<i>Transmisión de señales celulares. Clases de receptores</i>	205
<i>Receptores de interés toxicológico</i>	208
Relaciones estructura – actividad	211
Relaciones cuantitativas (QSAR)	215
<i>Parámetros electrónicos</i>	215
<i>Parámetros de sustituciones estéricas</i>	216
<i>Parámetros de la mínima diferencia estérica (MSD)</i>	216
<i>Coefficiente de partición</i>	216
<i>Valores cromatográficos</i>	216
Relaciones biológicas	216
Bibliografía.....	217

Capítulo 7. Mecanismos de toxicidad

Fisiopatología general de causa tóxica.....	222
Ciclo celular	223
Fisiopatología tóxica de los vasos sanguíneos	224
Alteraciones de la respiración celular. Gases de especial interés toxicológico.....	225
<i>Anoxia</i>	225
<i>Asfixia (hipoxia)</i>	226
Fisiopatología tóxica del sistema nervioso.....	233
<i>Elementos anatomofisiológicos</i>	233
<i>Barrera hematoencefálica</i>	243
Neurotoxicología	244
<i>Neuronopatías</i>	245
<i>Axonopatías</i>	246
<i>Mielinopatías</i>	247
<i>Afectación transmisional del impulso nervioso</i>	248
<i>Miopatías</i>	251
<i>Vasculopatías tóxicas</i>	251
<i>Neuropatías tóxicas de especial interés</i>	251

Patologías tóxicas de la función pulmonar.....	255
<i>Elementos anatomofisiológicos</i>	255
<i>Procesos tóxicos en el pulmón</i>	256
<i>Aspiración de partículas</i>	262
<i>Fiebre del soldador. Fiebre por metales, teflón, etc.</i>	263
Hepatopatías tóxicas.....	263
<i>Recuerdo anatómico y fisiológico</i>	263
<i>Principales reacciones hepatotóxicas</i>	267
Nefropatías de origen tóxico.....	272
<i>Procesos nefrotóxicos</i>	274
Patologías tóxicas de la piel.....	279
<i>Absorción percutánea. La piel como vía de absorción</i>	281
<i>Toxicodermias</i>	282
<i>Interés toxicológico del pelo</i>	287
<i>Dermatitis por contacto</i>	287
<i>Urticaria y angioedema</i>	288
<i>Urticarias físicas</i>	288
<i>Urticaria de contacto</i>	289
<i>Urticaria por picaduras de insectos</i>	289
<i>Urticaria de distribución sistémica</i>	289
<i>Angioedema por fármacos</i>	289
<i>Dermatitis seborréica</i>	289
<i>Efectos nocivos de la luz</i>	290
<i>Reacciones de fotosensibilización</i>	293
<i>Sustancias capaces de producir sensibilización</i>	293
<i>Necrolisis tóxica epidérmica</i>	294
<i>Lupus eritematoso de origen tóxico</i>	294
Patologías tóxicas en el aparato digestivo.....	295
Patologías tóxicas de las gónadas y de la función sexual.....	297
Disruptores endocrinos u hormonales.....	301
<i>Receptores de estrógenos</i>	304
<i>Mecanismos de acción</i>	305
<i>Hipótesis cinética</i>	306
<i>Receptores de andrógenos</i>	306
<i>Principales disruptores endocrinos</i>	307
<i>Preocupación y actuaciones internacionales</i>	309
Otras patologías tóxicas endocrinas.....	310
Cardiotoxicidad.....	311
<i>Cardiotoxicidad de toxinas peptídicas</i>	315
<i>Alcoholes</i>	316
<i>Hidrocarburos halogenados</i>	316
<i>Anestésicos</i>	316
<i>Antibióticos</i>	317
Patologías tóxicas de la sangre y de la médula ósea.....	317
<i>Acciones tóxicas sobre los hematíes</i>	318
<i>Acciones tóxicas sobre los leucocitos</i>	319
<i>Acciones tóxicas sobre la hemostasia</i>	320
<i>Enfermedades tumorales en el sistema hematopoyético</i>	321

XIV CONTENIDO

Ototoxicología	321
Patologías tóxicas de los ojos	323
Síndromes patológicos complejos	327
<i>Síndrome de intolerancia idiopática ambiental</i>	327
<i>Síndrome del edificio enfermo o patógeno</i>	328
<i>Enfermedad de la Guerra del Golfo Pérsico</i>	328
Genotoxicología	329
Bibliografía.....	337

Capítulo 8. Factores que modifican la toxicidad

Factores que dependen del medio ambiente. Condicionantes físicos	342
<i>Condiciones climáticas y meteorológicas</i>	342
<i>Actividad lumínica</i>	342
<i>Temperatura</i>	342
<i>Presión atmosférica</i>	343
<i>Ruido</i>	343
<i>Ciclos biológicos</i>	343
Factores que dependen del individuo. Condicionantes biológicos.....	344
<i>Especie</i>	344
<i>Raza</i>	344
<i>Sexo</i>	345
<i>Edad</i>	345
<i>Individuo</i>	348
<i>Salud /Enfermedad</i>	352
<i>Situación psicosocial</i>	352
Factores derivados de las condiciones de absorción	353
Cronotoxicología y Cosmotoxicología.....	354
<i>Ciclos o ritmos del Universo</i>	354
Cronosusceptibilidad	362
Bibliografía.....	364

Capítulo 9. Interacciones entre fármacos

Interacción fisicoquímica	369
Interacción farmacocinética	369
<i>Influencias sobre la absorción</i>	369
<i>Interferencias en la distribución</i>	371
<i>Interacciones en la biotransformación</i>	372
<i>Interacciones en la excreción</i>	374
Interacción farmacodinámica	375
<i>Interferencias sobre los receptores</i>	376
<i>Interacciones funcionales</i>	376
<i>Interacciones de medicamentos con alimentos</i>	376
<i>Caso particular del alcohol etílico</i>	382

Sinergismo, adición y potenciación.....	383
Yatrogenia.....	384
Decálogo para el médico que receta.....	384
Bibliografía.....	386

Capítulo 10. Antagonistas y antídotos

Principios generales para el empleo de antídotos y antagonistas.....	388
Principales antagonistas.....	389
Principales antídotos.....	393
Botiquines de antídotos. Recomendaciones.....	400
<i>Botiquines domésticos</i>	401
<i>Botiquines de Centros de Asistencia Primaria</i>	401
<i>Botiquines de Centros penitenciarios</i>	401
<i>Botiquines de empresas</i>	401
<i>Botiquines de Servicios de urgencias extrahospitalarios</i>	401
<i>Botiquines de Hospitales, niveles I y II</i>	401
<i>Botiquín de Hospital de Referencia Toxicológica</i>	401
<i>Botiquín de Hospital de Referencia Nuclear</i>	401
Bibliografía.....	402

Capítulo 11. Evaluación de la toxicidad y del riesgo. Toxicología experimental

Fuentes del conocimiento toxicológico.....	403
Experimentación toxicológica: objetivos, fundamentos y tipos.....	404
<i>Objetivos básicos de la experimentación toxicológica</i>	404
<i>Principios de la experimentación toxicológica</i>	404
<i>Tipos de investigaciones toxicológicas experimentales</i>	407
Diseño y componentes de los modelos toxicológicos experimentales.....	408
<i>El sustrato biológico /especie animal</i>	409
<i>Número y distribución de las unidades experimentales</i>	411
<i>Selección de las dosis y grupos</i>	413
<i>Elección de la vía de exposición</i>	413
<i>Periodo de exposición</i>	414
<i>Biomarcadores de toxicidad /toma de muestras</i>	414
<i>Análisis de resultados</i>	416
<i>Modelo predictivo</i>	418
<i>Condiciones generales</i>	418
Principales ensayos toxicológicos regulados.....	419
<i>Toxicidad aguda</i>	419
<i>Capacidad corrosiva</i>	423
<i>Capacidad irritante dérmica y ocular</i>	424
<i>Capacidad sensibilizante</i>	425
<i>Toxicidad por exposición repetida o prolongada</i>	425
<i>Carcinogenicidad</i>	426
<i>Mutagenicidad</i>	427

<i>Toxicidad para la reproducción y el desarrollo</i>	429
<i>Toxicidad para el medio ambiente</i>	432
<i>Cinética en el organismo y el medio ambiente</i>	433
<i>Otros tipos de estudios</i>	435
<i>Propiedades fisicoquímicas</i>	436
Métodos alternativos. Toxicidad <i>in vitro</i>	437
<i>Justificación de los ensayos in vitro</i>	441
<i>Ventajas e inconvenientes de los ensayos in vitro</i>	441
Métodos de toxicología molecular	443
Las reglamentaciones sobre la experimentación toxicológica	444
<i>Requerimientos reguladores</i>	444
<i>Protocolos de ensayo</i>	444
<i>Buenas Prácticas de Laboratorio</i>	446
<i>Protección de los animales de experimentación. Legislación</i>	449
<i>Legislación de protección de los trabajadores</i>	450
Análisis del Riesgo Tóxico.....	450
<i>Identificación de los peligros potenciales</i>	452
<i>Evaluación dosis - respuesta (toxicidad / seguridad)</i>	454
<i>Evaluación de la exposición</i>	454
<i>Caracterización del riesgo</i>	456
<i>La gestión o manejo del riesgo</i>	460
<i>Comunicación del riesgo</i>	460
<i>Control o seguimiento del riesgo</i>	461
<i>El sistema REACH</i>	461
Bibliografía.....	464

Capítulo 12. Toxicología clínica

Centros antitóxicos	468
<i>Servicio de información y asesoramiento toxicológico (SIT o CIT)</i>	468
<i>Servicio de análisis toxicológico</i>	470
<i>Servicio de tratamiento de intoxicados</i>	471
Coordinación intercentros	471
<i>Farmacovigilancia y toxicovigilancia</i>	472
Epidemiología de las intoxicaciones	473
Bibliografía.....	477

Capítulo 13. Diagnóstico de la intoxicación

Signos anatomopatológicos de la muerte por intoxicación.....	480
<i>Disposición del cadáver</i>	480
<i>Coloración de la piel</i>	480
<i>Corazón y aparato circulatorio</i>	482
<i>Pulmón</i>	482
<i>Cerebro</i>	482
<i>Hígado</i>	482

<i>Bazo</i>	482
<i>Riñón</i>	482
<i>Estómago e intestino</i>	483
Diagnóstico biológico.....	483
<i>Parámetros biológicos y bioquímicos: Biomarcadores</i>	483
<i>Experimentación animal y vegetal</i>	490
<i>Ensayos inmunológicos</i>	492
Bibliografía.....	492

Capítulo 14. El análisis químico-toxicológico

Niveles de complejidad de los Laboratorios de Toxicología.....	494
Fases de actividad en un laboratorio de Toxicología	496
La muestra para el análisis toxicológico (judicial, clínico, ambiental)	497
Cadena de custodia.....	497
<i>Consideraciones generales sobre las muestras biológicas</i>	498
Introducción al análisis químico-toxicológico	502
Modalidades del análisis químico-toxicológico	503
Fases de un análisis químico-toxicológico general	503
Dotación básica de un laboratorio de Toxicología analítica.....	503
Orientación de los análisis toxicológicos	504
<i>Información general</i>	504
<i>Información clínica</i>	505
Variables que influyen en los resultados analíticos	505
<i>Momento de toma de la muestra</i>	505
<i>Estabilidad del compuesto en la muestra</i>	506
<i>Amplitud y reproducibilidad del método analítico</i>	507
<i>Interferencias en el método</i>	508
Normativas de Garantía de calidad en los análisis toxicológicos.....	509
Interpretación de los resultados analíticos.....	510
<i>El riesgo de la excesiva sensibilidad instrumental</i>	512
El informe toxicológico.....	518
Bibliografía.....	519

Capítulo 15. Sistemáticas analíticas toxicológicas

Clasificación de los tóxicos conforme a los métodos de análisis.....	521
Sistemáticas analíticas toxicológicas.....	521
Sistemáticas para gases y vapores	523
<i>Gases tóxicos en la atmósfera</i>	524
Sistemáticas para tóxicos inorgánicos.....	525
<i>Preconcentración</i>	526
<i>Especiación</i>	526
<i>Técnicas electroanalíticas</i>	527
<i>Determinación directa por espectrofotometría EAA</i>	528

<i>Espectrometría de emisión de plasma</i>	528
<i>Técnicas cromatográficas. Electroforesis</i>	528
Sistemáticas para tóxicos orgánicos	528
<i>Hidrólisis y digestiones</i>	529
<i>Extracciones con disolventes orgánicos</i>	529
Métodos previos y simplificados de análisis toxicológico	538
Inmunoensayos	538
<i>Ventajas e inconvenientes de los inmunoensayos</i>	540
<i>Métodos químicos simplificados</i>	541
Análisis toxicológico del pelo	542
Bibliografía	543

Capítulo 16. Bases generales para la asistencia y tratamiento de intoxicados

Primeros auxilios al intoxicado	545
<i>Vía inhalatoria</i>	546
<i>Vía cutánea</i>	547
<i>Vía digestiva</i>	549
<i>Vía rectal</i>	551
Tratamiento médico cualificado	551
<i>Mantenimiento de las funciones respiratoria y circulatoria</i>	552
<i>Diagnóstico clínico y analítico</i>	553
<i>Intensificación clínica de las medidas de urgencia</i>	553
<i>Tratamiento específico y antidótico</i>	556
<i>Tratamiento sintomático</i>	557
<i>Vigilancia y control</i>	557
Complicaciones de las intoxicaciones agudas	558
<i>Síndrome serotoninérgico y Síndrome maligno por neuroléuticos</i>	559
Diagnóstico y tratamiento de las lesiones por radiaciones	560
Prioridades en el tratamiento de las víctimas de desastres químicos	562
Bibliografía	563
Índice analítico	565