

¿QUÉ PUEDE SALIR MAL?

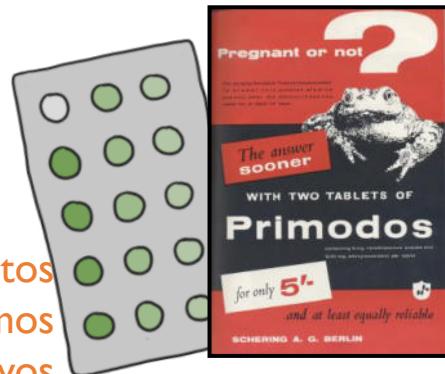
FÁRMACOS DESCATALOGADOS

1978: EL CASO PRIMODOS

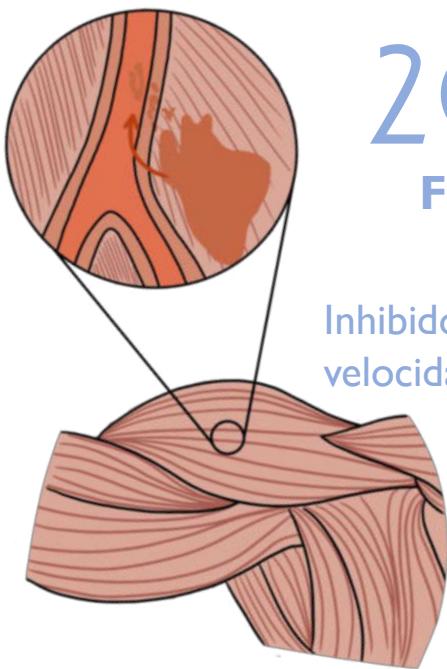
Primera prueba hormonal de embarazo

Dos tabletas que contenían **acetato de noretisterona** y **etinilestradiol** que provocaban un pico de progesterona y la menstruación si la mujer no estaba embarazada y su ausencia si lo estaba

Hoy en día, estos componentes los podemos encontrar en anticonceptivos a dosis mucho menores



Se descatalogó porque podía provocar **malformaciones en el feto** y **cambios vasculares y neurológicos** si: se administraba en el periodo crítico del embarazo, atravesar la barrera placentaria, tener receptores funcionales en el feto y estar en concentraciones suficientes



2001: EL CASO CERIVASTATINA

Fármaco del grupo de las estatinas administrado a pacientes con hipercolesterolemia para bajar los niveles de colesterol

Inhibidor de la **HMG-CoA reductasa**, enzima que cataliza la etapa determinante de la velocidad de síntesis de colesterol

Reduce el colesterol intracelular dando un aumento de la respuesta de los receptores hepáticos de LDL, junto a una elevación del aclaramiento del colesterol-LDL y una reducción de los niveles séricos tanto de colesterol total como de colesterol-LDL

Se descatalogó por la aparición de varios casos de **rabdomiólisis**, provocando la muerte en alguno de ellos

2009: EL CASO RIMONABANT

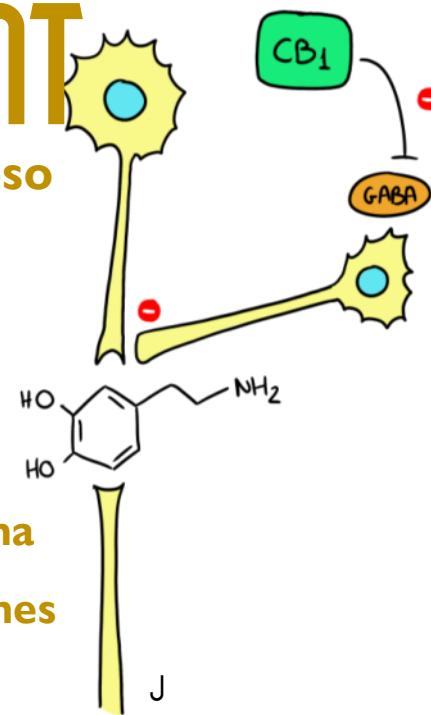
Fármaco administrado a enfermos de obesidad para bajar de peso

Antagonista del **receptor cannabinoide CB1**, expresado presinápticamente en neuronas de glutamato y GABA, disminuyendo su concentración

Receptor involucrado en el **apetito**, ya que se expresa en áreas del cerebro que regulan los **procesos de recompensa**

Rimonabant inhibe la recompensa mediada por dopamina

Se descatalogó al encontrarse que aumentaba los casos de **desórdenes psiquiátricos** un 30%, además de llevar a **conductas suicidas**



OXICODONA

Es un opiáceo perteneciente al mismo grupo que la morfina o codeína, más comúnmente conocidos. Se utilizan en el ámbito sanitario para paliar dolores tanto severos como moderados, debido a que inhiben la liberación de ciertos neurotransmisores que hacen posibles este efecto analgésico



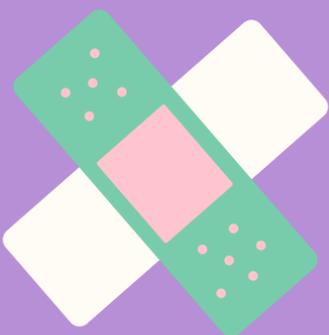
La crisis de opioides hace referencia al aumento exponencial en el número de consumidores abusivos y muertes relacionadas directamente con el uso inadecuado de analgésicos opiáceos en EEUU entre 2010 y 2017.

La errónea información proporcionada por las industrias farmacéuticas sobre el potencial adictivo de estos principios activos conllevó al aumento de las prescripciones con mínimo control. La Oxycodona, comercializada por la farmacéutica Purdue Pharma como OxyContin, llegó a ser el opioide más vendido y más abusado.

La oxycodona se metaboliza en humanos con ayuda de las isoenzimas del citocromo P450 hepático. Los síntomas por sobredosis más destacados son la somnolencia acompañada de una gran dificultad para respirar



Para contrarrestar sus efectos la mejor opción es usar Naloxona, que antagoniza todos los receptores de opioides. Para administrarlo, se recomienda vía intravenosa, aunque vía digestiva los efectos se prolongan más en el tiempo. Se metaboliza en el hígado y se excreta en orina.



Cuando hablamos de dependencia nos referimos a la necesidad de consumir una sustancia para evitar los síntomas del síndrome de abstinencia. Uno de los circuitos que se activa por los opioides es el sistema de recompensa mesolímbico, que resulta en la liberación de dopamina, causante de la sensación de placer.

Los pacientes con síndrome de abstinencia generalmente presentan inquietud, calambres musculares, vómitos, diarrea...



MORFINA



Alcaloide natural opioide derivado de la planta Papaver somniferum



Administración

Vía oral o solución inyectable



Potente analgésico adictivo

- Breve pero intensa euforia
- Tranquilidad y somnolencia
- Cambios bruscos en el estado de ánimo
- Dificultad de concentración



Uso clínico restringido a dolor crónico e intenso!

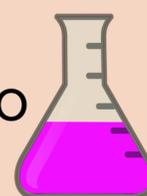


Otros opioides

Oxicodona y metadona



Fentanilo



Sobredosis

- Depresión respiratoria con bradipnea y depresión del SNC
- Muerte por insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración



Antídoto: naloxona

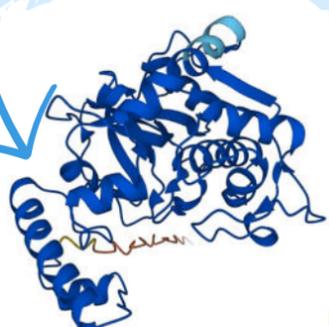
Antagonista opiáceo competitivo que revierte los efectos colaterales de los opiáceos



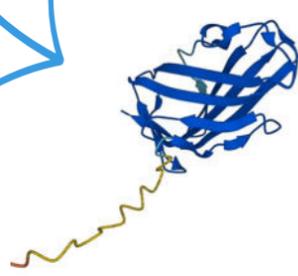
¿POR QUÉ HAY ALERGIA A LOS ÁCAROS?

- Es la especie más relevante y numerosa de Europa.
- Tiene 3 principales proteínas que pueden actuar como alérgenos en nuestro cuerpo.

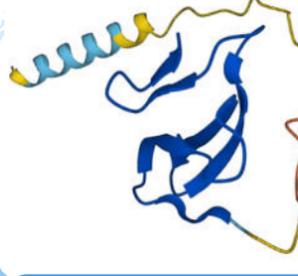
DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS



DEP 1



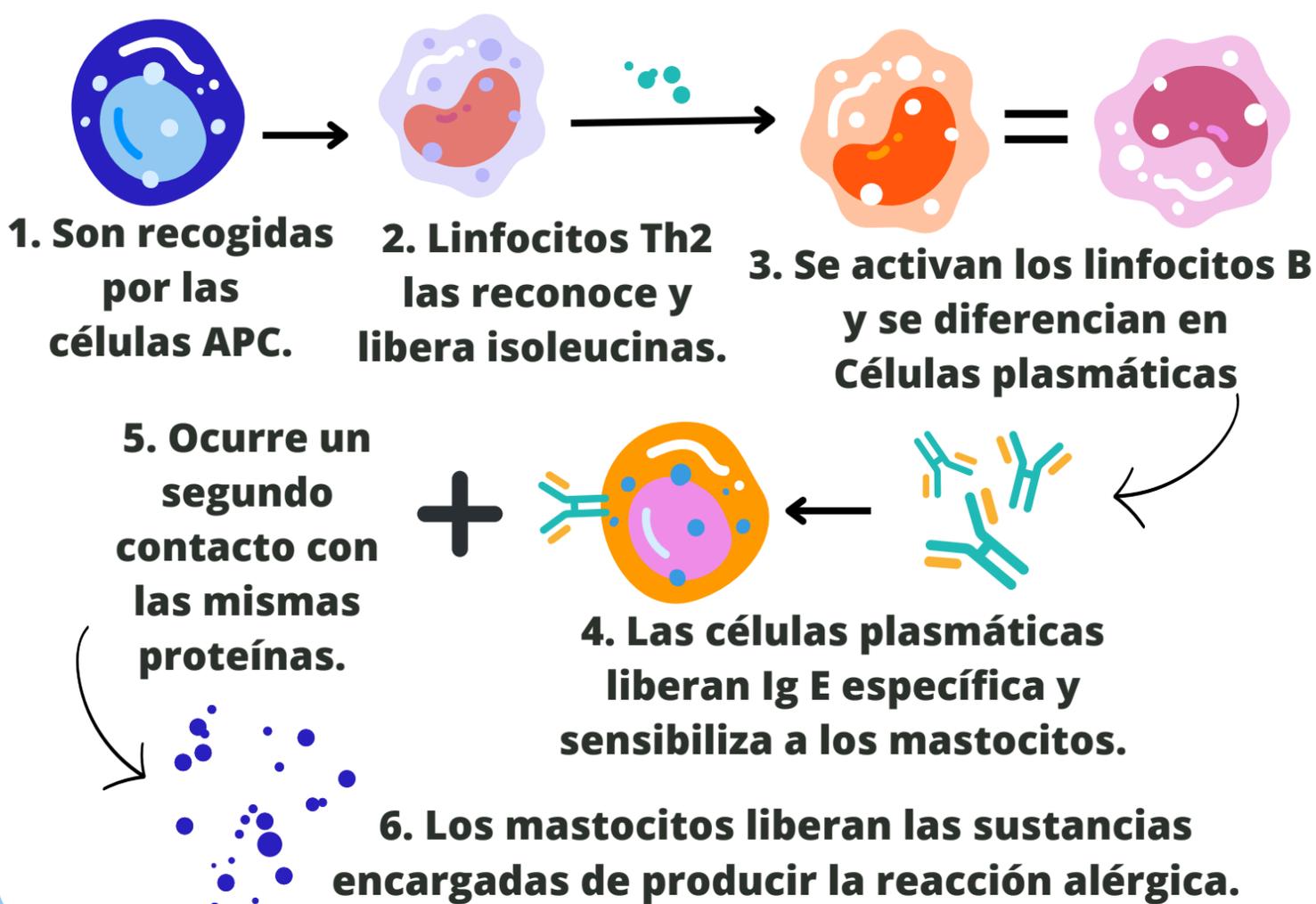
DEP 2



DEP 23

ESTAS PROTEÍNAS ENTRAN

A NUESTRO CUERPO...



¿QUÉ EFECTOS TIENE EN EL ORGANISMO HUMANO?

- Alteración de la barrera epitelial
- Inflamación por liberación de citoquinas
- Degradación de proteínas del surfactante pulmonar
- Escisión de receptores de linfocitos B
- Inhibición de proteasas endógenas

¿QUÉ TRATAMIENTOS HAY?

FÁRMACOS:

- Antihistamínicos
- Corticosteroides
- Descongestionantes
- Modificadores de leucotrienos

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS

Si el ácaro está infectado con ciertos virus de RNA puede aumentar la producción de DEP 23 y empeorar los síntomas.

MORFINA



Alcaloide natural opioide derivado de la planta Papaver somniferum



Administración

Vía oral o solución inyectable



Potente analgésico adictivo

- Breve pero intensa euforia
- Tranquilidad y somnolencia
- Cambios bruscos en el estado de ánimo
- Dificultad de concentración



Uso clínico restringido a dolor crónico e intenso!

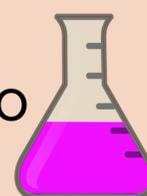


Otros opioides

Oxicodona y metadona



Fentanilo



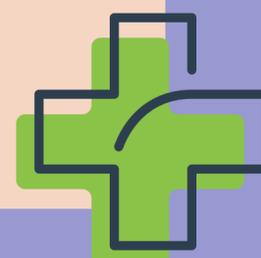
Sobredosis

- Depresión respiratoria con bradipnea y depresión del SNC
- Muerte por insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración



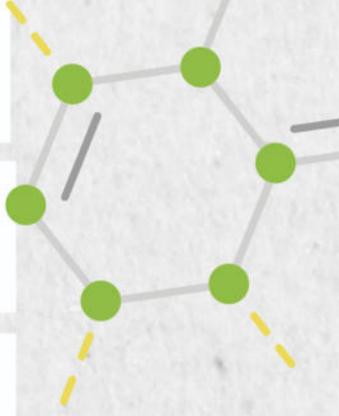
Antídoto: naloxona

Antagonista opiáceo competitivo que revierte los efectos colaterales de los opiáceos





SÍNDROME DEL ACEITE TÓXICO



¿QUÉ ES?

1

El Síndrome del Aceite Tóxico (SAT) es una enfermedad epidémica multisistémica, que surgió exclusivamente en España en mayo de 1981, asociándose al consumo de un aceite de colza desnaturalizado con anilina al 2% que había sido importado para usos industriales y desviado con posterioridad al consumo humano.



TOXICIDAD

2

Para su uso alimentario, a este aceite se le realizó una extracción mediante refinado a altas temperaturas para eliminar las anilinas, formándose anilidas de ácidos grasos, sobre todo oleanilidas (OAA), ésteres diolécicos de 3-(N fenilamino)-1,2 propanodiol (OOPAP) y 3-(4-hidroxifenilamino)-1,2-propandiol. Su toxicidad se debe a su similitud con los ácidos grasos de la membrana celular.

3

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

La presencia de anilidas de ácidos grasos provoca la activación de células T, producción de IL-4 e IL-5, eosinofilia, depósito de proteína básica mayor (MBP) en los tejidos y disfunción orgánica.



EPIDEMIOLOGÍA

El número total de afectados por el Síndrome del Aceite Tóxico asciende a 20.084 personas. Del total de afectados, 14.508 se produjeron en la provincia de Madrid, estando los 5.576 restantes repartidos en las provincias de Castilla y León. Esta distinción entre provincias se debe a su distribución en mercadillos o venta ambulante.

4

5

SÍNTOMAS

- Fase prodrómica (> 4 días): asintomática.
- Fase aguda (1-2 meses): malestar general, edema pulmonar y calambres musculares.
- Fase intermedia (2-4 meses): hipertensión pulmonar, mialgia, neuropatía y fenómeno Raynaud.
- Fase crónica (> 6 meses): hipertensión pulmonar, polineuropatía y deformación de manos y pies.



NÚMERO E

Garantía de seguridad para uso
en la Unión Europea



PONCEAU 4R (E124)

E100-199

COLORANTES

Dan intensidad o varían el color de los productos para hacerlos más atractivos

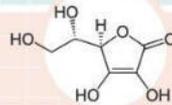


NITRITO SÓDICO (E250)

E200-299

CONSERVANTES

Evitan alteraciones biológicas que pueden dañar los alimentos



ÁCIDO ASCÓRBICO (E300)

E300-399

ANTIOXIDANTES

Retrasan la oxidación y el enranciamiento

E400-499

EMULSIONANTES

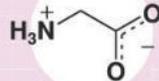
ESTABILIZANTES

ESPESENTES

Aportan textura y densidad



GELATINA (E485)



GLICINA (E640)

E600-699

SABORIZANTES

Intensifican su sabor natural

E900-999

EDULCORANTES

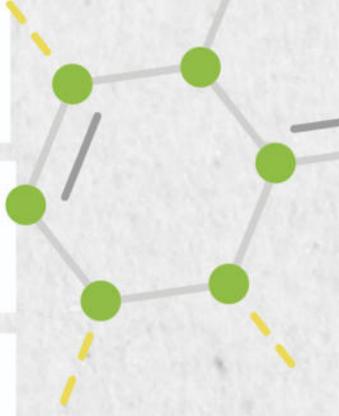
Aportan un sabor más dulce



CERA DE ABEJAS (E901)



SÍNDROME DEL ACEITE TÓXICO



¿QUÉ ES?



El Síndrome del Aceite Tóxico (SAT) es una enfermedad epidémica multisistémica, que surgió exclusivamente en España en mayo de 1981, asociándose al consumo de un aceite de colza desnaturalizado con anilina al 2% que había sido importado para usos industriales y desviado con posterioridad al consumo humano.



TOXICIDAD

Para su uso alimentario, a este aceite se le realizó una extracción mediante refinado a altas temperaturas para eliminar las anilinas, formándose anilidas de ácidos grasos, sobre todo oleanilidas (OAA), ésteres diolécicos de 3-(N fenilamino)-1,2 propanodiol (OOPAP) y 3-(4-hidroxifenilamino)-1,2-propandiol. Su toxicidad se debe a su similitud con los ácidos grasos de la membrana celular.



ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

La presencia de anilidas de ácidos grasos provoca la activación de células T, producción de IL-4 e IL-5, eosinofilia, depósito de proteína básica mayor (MBP) en los tejidos y disfunción orgánica.



EPIDEMIOLOGÍA

El número total de afectados por el Síndrome del Aceite Tóxico asciende a 20.084 personas. Del total de afectados, 14.508 se produjeron en la provincia de Madrid, estando los 5.576 restantes repartidos en las provincias de Castilla y León. Esta distinción entre provincias se debe a su distribución en mercadillos o venta ambulante.



SÍNTOMAS

- Fase prodrómica (> 4 días): asintomática.
- Fase aguda (1-2 meses): malestar general, edema pulmonar y calambres musculares.
- Fase intermedia (2-4 meses): hipertensión pulmonar, mialgia, neuropatía y fenómeno Raynaud.
- Fase crónica (> 6 meses): hipertensión pulmonar, polineuropatía y deformación de manos y pies.





Alergia al cacahuete



El cacahuete causa reacciones alérgicas con mucha frecuencia en la población global.

Alérgenos principales

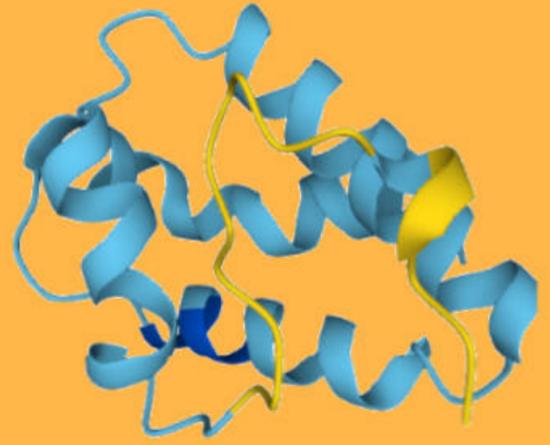


- "Ara h 1, 2 y 3" son los alérgenos del cacahuete que causan el mayor número de hipersensibilidades a este fruto seco.

Alérgenos secundarios

Responsables de alergias con menos incidencia, pero claves en alergias endémicas y combinación de alergias (**reacciones cruzadas**)

- **Ara h 9** es una **nsLTP** causante de una mayoría de alergias en España.



Reactividad cruzada

Fenómenos por los que la inmunoglobulina E responde de la misma forma a dos proteínas por presentar similitud estructural

Es común encontrar alérgicos al cacahuete y otras leguminosas. La similitud estructural y secuencial de los alérgenos podría ser la clave.



Estructura proteica del gluten y su relación entre diferentes especies

EL GLUTEN ES UNA MEZCLA DE PROTEÍNAS DE ALMACENAMIENTO QUE ESTÁ PRESENTE EN EL TRIGO, LA CEBADA, EL CENTENO O LA AVENA



El gluten está compuesto por proteínas (75-85%) y lípidos (5-10%)

Dentro de las proteínas destacamos las prolaminas y las glutelinas. Las prolaminas difieren según la especie encontrando:

- Gliadinas y gluteninas (trigo)
- Hordeinas (cebada)
- Aveninas (avena)



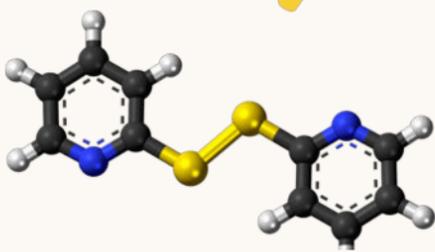
¿Qué son las prolaminas?

Las prolaminas son las principales responsables de la respuesta inmunitaria generada en personas celíacas. Son ricas en regiones de glutaminas y prolaminas, aminoácidos no esenciales difíciles de digerir



Homologías entre prolaminas

- Las prolaminas de cada especie son similares entre sí y cuentan con homología de secuencia. Se destaca:
- Las alfa-gliadinas del trigo son homólogas a las aveninas de la avena.
- Las gamma-gliadinas se asemejan a las gamma-hordeínas de la cebada.
- Las omega-gliadinas son similares a las C hordeínas.
- Las HMW gluteninas del trigo son homóloga a las D hordeínas.
- Las LMW gluteninas son homólogas a las B hordeínas.



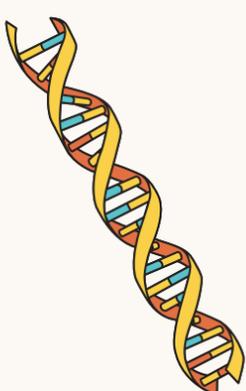
Estas proteínas no solo se caracterizan por la presencia de prolaminas y glutaminas, muchas de ellas también cuentan con cisteínas lo que les permitirá la formación de enlaces disulfuro.

Los enlaces disulfuro junto con los enlaces por puente de hidrógeno de las hélices alfa ayudan a estabilizar la estructura proteica



Respuesta inmunitaria

Tras la fragmentación de estas proteínas durante la digestión pueden quedar fragmentos peptídicos de unos 33 aa que son modificados por la tTG aumentando su toxicidad y facilitando su unión a las moléculas HLA-DQ2.2, HLA-DQ2.5 y HLA-DQ8. Se genera de esta forma una respuesta inmune adaptativa



Factores genéticos y ambientales en la intolerancia al gluten

A veces los factores genéticos no son suficientes para que se desarrolle dicha intolerancia y son necesarios factores ambientales.

En ocasiones, tras una infección viral, el individuo podrá quedar inmunizado frente al virus pero en un futuro se podrá desencadenar una reacción indeseada tras una exposición a las proteínas del gluten

AYAHUASCA

Toxicología Molecular

1 ORIGEN

- Proviene del Amazonas.
- Es una mezcla de las plantas *Psychotria viridis* y *Banisteriopsis caapi*.
- En España, esta bebida es legal, siempre y cuando el DMT sea de origen natural.



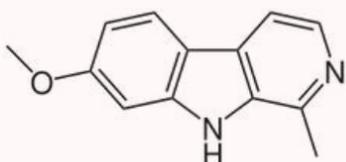
2 COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA

La *P. viridis* contiene:

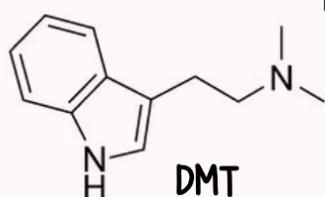
- N, N-dimetiltriptamina (DMT). Es el que presenta el efecto alucinógeno.

La *B. caapi* contiene 3 β -carbolinas:

- Harmina
- Harmalina
- Tetrahydroharmina



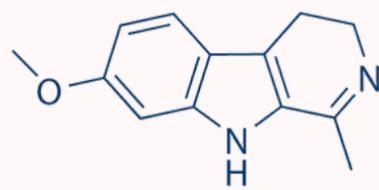
HARMINE



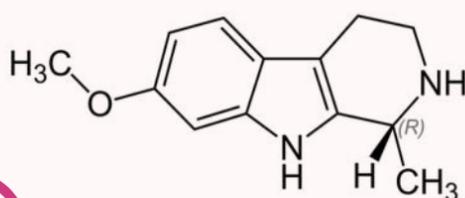
DMT

3 TOXICOCINÉTICA

- **ABSORCIÓN:** Fumado o inhalado
- **DISTRIBUCIÓN:** Riñón, hígado y cerebro
- **METABOLISMO:**
 1. DMT por las enzimas MAO-A y CYP450 (3-IAA, DMT-NO)
 2. Alcaloides β -carbolina por CYP450 (harmina, harmalina y tetrahydroharmina)
- **EXCRECIÓN:** Rápido metabolismo y excreción



HARMALINE



THH

4 TÓXICODINAMIA

- Mecanismo de acción del DMT: afinidad a los receptores 5-HT, sigma-1 y TAAR1
- Mecanismo de acción de alcaloides: MAO-AI, inhibición de la recaptación de serotonina y aumento de dopamina

5 EFECTOS TOXICOLÓGICOS

Altas dosis tiene efectos negativos en la salud:

- Diarreas, náuseas y vómitos
- Aumento de frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura rectal
- Trastornos psicológicos (alucinaciones)
- Midriasis, salivación, lagrimeo e hipoglucemia



6 EFECTOS TERAPÉUTICOS

- Antiadictiva
- Ansiolítica y antidepresiva
- Introspección, autodescubrimiento, disminución del ego, autoaceptación, reducción del consumo de alcohol y drogas, autocuidado físico y psicológico,...



Arsénico

¿héroe o amenaza?

El Rey de los venenos

Aunque es conocido como el elemento más tóxico de la tabla periódica, el arsénico puede ser empleado con fines beneficiosos como tratamiento quimioterápico contra la LPA (leucemia promielocítica aguda).

Cuestión de cantidades.

Se ha demostrado que una exposición prolongada a dosis bajas de arsénico produce la aparición de distintos tipos de cáncer, sin embargo este es empleado para combatir la LPA, ¿no es contradictorio? ¡Pues no! Es solo cuestión de cantidades.



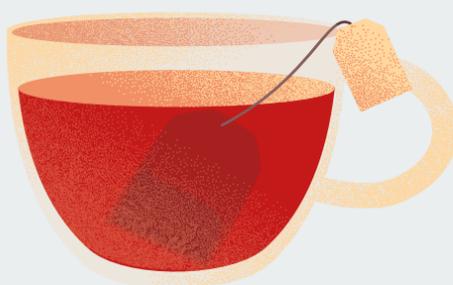
Estudios realizados a principios de los 2000 demostraron que las dosis elevadas y puntuales de arsénico producen la muerte de las células cancerosas, empleando el poder tóxico del arsénico a nuestro favor. ¡Pero cuidado! el equilibrio entre lo beneficioso y lo perjudicial es muy delicado.



¿Daños colaterales?

Pocos héroes pueden salvar la ciudad sin rayar ningún coche, y el arsénico no es distinto... ¡pero podemos ayudarlo!

La mejor aliada en la lucha contra los efectos adversos de este tratamiento y la aparición de otras enfermedades es una dieta variada rica en antioxidantes naturales (verduras, fruta, té...), así que ¡ya sabes! ¡Sigue una dieta sana y equilibrada y conviértete tú también en superhéroe!



La toxicidad en el Segura: la oleandrina.

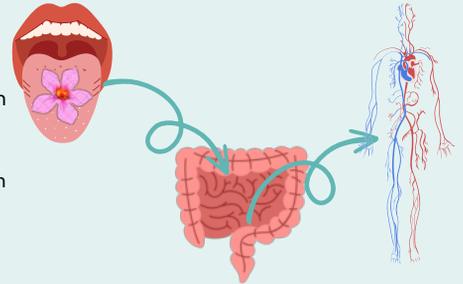
La adelfa (*Nerium oleander*) es la planta más venenosa del mundo, pues contiene uno de los glucósidos cardíacos más potentes: la oleandrina. Podemos encontrar esta planta en zonas del Mediterráneo y Asia, entre otras.



Absorción.

Tras su administración oral, la oleandrina se absorbe en dos pasos: primero, por difusión simple en las mucosas orales; y después, por transporte activo en el tracto gastrointestinal.

Sus propiedades lipofílicas le permiten una rápida y fácil absorción, y una lenta eliminación del organismo, teniendo esta una vida media de unas 2 horas.



Distribución.

La oleandrina, tras la absorción, se encuentra en el corazón, el músculo esquelético y el tracto digestivo.



Toxicología.



Dosis tóxica: 1,2 ng/mL en sangre.

Dosis letal: 9,8-19 ng/mL en sangre.

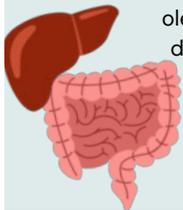
Síntomas:

- Náuseas.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Dolor abdominal.
- Somnolencia.
- Arritmia.
- Parálisis respiratoria.



Metabolismo.

La oleandrina se metaboliza en el hígado y el intestino delgado. La tasa de eliminación de la oleandrina es relativamente lenta, y la oleandrina mantiene su actividad en el cuerpo durante mucho tiempo, lo que puede resultar en un envenenamiento por acumulación.



Su mecanismo de acción es dañar las células del músculo cardíaco inhibiendo la bomba Na^+/K^+ -ATPasa. Esto provoca un aumento del Na^+ y del Ca^{2+} intracelulares y una disminución del K^+ intracelular, lo que ocasiona un aumento de la fuerza contráctil, necrosando así los miocitos.

Excreción.

Se excreta principalmente por las heces, aunque un pequeño porcentaje también se elimina por la orina



No existe tratamiento general, aunque se pueden administrar carbón activo y fluidos electrolíticos para restablecer la conductancia y evitar la deshidratación. En casos leves se administran inyecciones de atropina y en casos más graves anti-arrítmicos, adrenalina o simpaticomiméticos.



MICROPÁSTICOS

MP EN EL AMBIENTE

Podemos encontrar MP presentes tanto en el aire como en la comida.

- En el aire predominan en zonas rurales → efecto comb-out
Podemos respirar los MP <math><5\mu\text{m}</math>
Abundan en zonas interiores por el uso de textiles en muebles, ropa...
- Podemos encontrarlos en cualquier dieta básica: carne, pescado, fruta, legumbres, agua, cerveza, etc.
Los envases también pueden producir MP
El mejillón es el animal más contaminado → filtro en el agua



ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN

Estudios en enfermedades ocupacionales y experimentación en otros animales

Inhalación



- Acumulación por inhalación crónica lleva a afecciones respiratorias
- Causan mayor daño las fibras plásticas

Placentaria



- No hay estudios in vivo pero es posible que cause complicaciones en el embarazo.
- Estudios in vitro muestran captación limitada

Ingesta

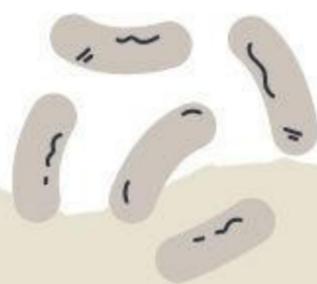


- Partículas mayores de 150 μm no penetran por intestino humano
- Hay mayor daño intestinal por producción de ROS en la ingesta de diferentes tamaños de microplásticos

EFFECTOS EN LA SALUD

Se estudian mediante: cultivos celulares, modelos animales y estudios de correlación

- Aditivos (ftalatos o BPA): disruptores endocrinos, tóxicos y relación con patologías
- Estrés oxidativo y citotoxicidad
- Inflamación (asma, EPOC...)
- Enfermedades autoinmunes, inmunosupresión y disfunción del SI
- Efectos nocivos en sangre y otros tejidos (hemólisis, neoplasia, ↓ masa ósea...)
- Neurotoxicidad (déficit aprendizaje y memoria)
- Posible carcinogenicidad (daño en DNA, ↑ angiogénesis, mitogénesis...)
- Microorganismos patógenos en la superficie y alteración microbiota



REMEDIACIÓN

- Los microplásticos pueden degradarse mecánica, química y biológicamente.
- Existen especies de microorganismos capaces de utilizar los microplásticos como fuente de carbono.
- Para la degradación resultan imprescindibles la formación de biofilms y la actividad de enzimas como oxidasas, hidrolasas y peroxidasas.
- La metagenómica nos permite descubrir nuevas especies bacterianas no cultivables cuyo metabolismo sea útil para la descomposición de microplásticos.
- Si tratamos de buscar nuevas especies en ambientes extremos, podremos encontrar enzimas resistentes a diferentes condiciones ambientales cuyos genes podrían introducirse en especies cultivables para su empleo en la descontaminación por microplásticos.



LA MAREA ROJA

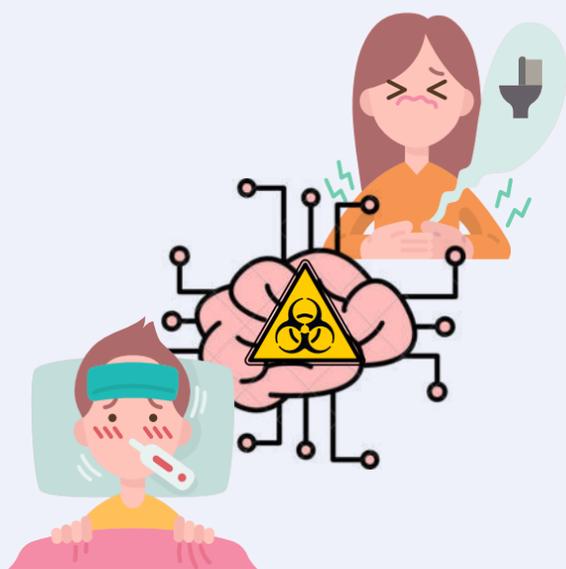


¿Qué es?

La marea roja está causada por la acumulación masiva de microorganismos, especialmente algas unicelulares como las diatomeas y los dinoflagelados. Su aparición requiere luz, temperatura adecuada del agua y nutrientes suficientes.

¿Cómo se produce?

Se asocia a la eutrofización del agua provocada por el exceso de nitrógeno (N) y fósforo (P) debido a actividades humanas como el alcantarillado, la acuicultura y el uso de fertilizantes agrícolas



¿Qué consecuencias tiene?

Las toxinas se acumulan en la red alimentaria y provocan la muerte de aves, mamíferos marinos y seres humanos. Algunas mareas rojas tóxicas causan la intoxicación paralítica, diarreica y neurotóxica por mariscos.

Palitoxina

Ostreopsis ssp. es un dinoflagelado betónico adherido a superficies bióticas o abióticas. Produce uno de los compuestos de origen natural más tóxicos jamás aislados, las palitoxinas. Provoca rinorrea, tos, disnea, fiebre, irritación ocular y dolor de cabeza provocado por un desequilibrio iónico severo.



Ácido okadoico

El OA puede inducir citotoxicidad, neurotoxicidad, inmunotoxicidad, embriotoxicidad, genotoxicidad y promoción del cáncer. Es responsable de la intoxicación diarreica por moluscos que produce náuseas, vómitos y diarrea, pero no se consiera letal.

Brevetoxinas

Neurotoxinas que se distribuyen y absorben rápidamente. Los síntomas aparecen tras unos minutos o en torno a 18 horas tras el consumo de moluscos contaminados. Produce náuseas, vómitos, mareos, fatiga, parestesia y dificultad respiratoria.

