


LICENCIATURA: VETERINARIA DEPARTAMENTO: CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS UNIVERSIDAD: MURCIA CURSO 2011/12 ASIGNATURA: TOXICOLOGÍA
---

**TEMAS 1 AL 12**  
TOXICOLOGÍA GENERAL (Temas 1-8)  
Y  
TOXICOLOGÍA APLICADA (Temas 9-12):  
CLÍNICA, ALIMENTARIA, AMBIENTAL Y DOMÉSTICA

Este documento se ha publicado electrónicamente en DIGITUM (Universidad de Murcia) bajo una licencia Creative Commons: Attribution-Noncommercial-ShareAlike 3.0 Unported



DR. ANTONIO JUAN GARCÍA FERNÁNDEZ  
Catedrático de Toxicología

1

---

---

---

---

---

---

---

---

(Lic. Veterinaria)

**TOXICOLOGÍA**

**TEMA 1. Toxicología**

Origen y evolución histórica. Tóxico. Concepto y división de la toxicología. Aspectos clínicos, ambientales, alimentarios, económicos y forenses de la Toxicología. Concepto toxicidad y tolerancia. Relación dosis-respuesta.

2

---

---

---

---

---

---

---

---

**TOXICOLOGÍA**

Ciencia que estudia los tóxicos o venenos

**TÓXICO**

Sustancia química, biológica o fenómeno físico que puesta en contacto con un organismo es capaz de producir algún efecto nocivo (orgánico, genético, molecular, funcional, celular o bioquímico) sobre él o sobre los equilibrios dinámicos que sustentan la vida de ese organismo, como consecuencia de lo cual se menoscaba su salud pudiendo provocar incluso la muerte.

3

---

---

---

---

---

---

---

---

*Sola dosis facit venenum (S. XVI)*

SUSTANCIA	DL50 (mg/kg)
Zearalenona	> 20.000
Etanol	10.000
Cloruro sódico	4.000
Fenobarbital sódico	150
Picrotoxina	5
Estricnina	2
Tetrodotoxina	0.1
2,3,7,8-TCDD	0.001
Toxina botulínica	0.00001

**Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (1493-1541) "Paracelso"**

**M.J. Buenaventura ORFILA**  
*Padre de la Toxicología Moderna (1787-1853)\**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**TOXICOLOGÍA GENERAL**

**Sustancias Químicas. Panorama General**

Se conocen más de 8 millones de productos químicos

- ✓ 100,000 son de uso común (farmacéuticos, plaguicidas, etc.)
- ✓ 1,000 nuevos productos entran al mercado cada año

Se generan entre 300 y 400 millones de toneladas de desechos peligrosos por año

5

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**TOXICOLOGÍA GENERAL**

**Sustancias Químicas. Panorama General**

100,000	Sustancias primarias
4,000	Relativamente bien investigadas toxicológicamente
2,000	Sospecha de ser carcinógenos
59	Confirmación carcinogénica en humanos
1,600	Evaluación teratogénica y fetotóxica
800	Teratógenos en animales
50	Teratógenos en humanos
1,200	Frecuentemente asociadas con accidentes

6

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **CLASIFICACIÓN DE LA TOXICOLOGÍA**

- 1) Los fundamentos básicos que la sostienen  
**Toxicología General**
- 2) Los efectos y la respuesta orgánica al insulto tóxico  
**Toxicología Sistémica**
- 3) Los compuestos implicados en casos de intoxicación  
**Toxicología Sistemática**
- 4) Los campos de aplicación  
**Toxicología Especial**
- 5) Recopilación de datos e información toxicológica desde el punto de vista regulador  
**Toxicología Reguladora**

7

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Toxicología General**

- ⊗ Los conceptos básicos de la disciplina
- ⊗ Las fases de la acción tóxica  
(exposición, toxicocinética y toxicodinamia)
- ⊗ Las generalidades sobre los efectos
- ⊗ Los métodos de diagnóstico, análisis y tratamiento
- ⊗ La evaluación de la toxicidad (Toxicología experimental)
- ⊗ El estudio de los tóxicos y procesos especiales:  
carcinogénesis, teratogénesis y mutagénesis.

8

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Toxicología Sistemática**

- Los metales y los compuestos inorgánicos
- Los plaguicidas
- Los solventes orgánicos
- Los compuestos tóxicos de origen vegetal
- Toxinas de origen micótico
- Zootoxinas

9

---

---

---

---

---

---

---

---

## Toxicología Sistémica

- ☉ Toxicología del sistema nervioso. NEUROTOXICOLOGÍA
- ☉ Toxicología del hígado. HEPATOTOXICOLOGÍA
- ☉ Toxicología de los riñones. NEFROTOXICOLOGÍA
- ☉ Toxicología de la sangre. HEMATOTOXICOLOGÍA
- ☉ Toxicología de la piel. DERMOTOXICOLOGÍA
- ☉ Toxicología del sistema inmune. INMUNOTOXICOLOGÍA
- ☉ Toxicología del corazón. CARDIOTOXICOLOGÍA
- ☉ Toxicología del comportamiento.
- ☉ Toxicología del sistema reproductor (masculino y femenino)
- ☉ etc.

10

---

---

---

---

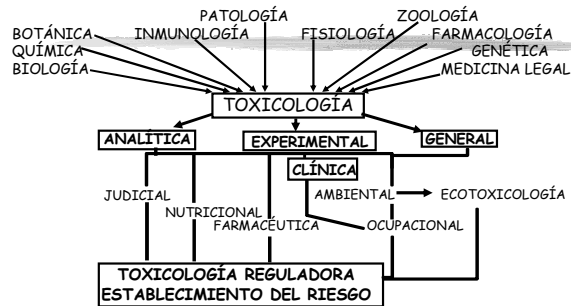
---

---

---

---

## LA TOXICOLOGÍA EN EL CONTEXTO DE LA CIENCIA



11

---

---

---

---

---

---

---

---

## Clasificación de las sustancias tóxicas

1. Por su naturaleza química
2. Por su mecanismo y lugar de acción
3. Por sus propiedades analíticas

12

---

---

---

---

---

---

---

---

**Clasificación de las sustancias tóxicas**  
**1. Por su naturaleza química**

**a. Inorgánicas**    Metales: plomo, mercurio, etc.  
                          Metaloides: arsénico  
                          No metales: fósforo, azufre, etc.  
                          Sales inorgánicas: ClNa, KClO3, ...  
                          Ácidos y álcalis.

**b. Orgánicas**

Hidrocarburos	Fenoles
Hidrocarburos halogenados	Aminas y amidas
Alcoholes	Compuestos azufrados
Alcoholes halogenados	Alcaloides
Aldehidos y cetonas	Compuestos nitro
Ácidos orgánicos	Proteínas
Ésteres de ácidos orgánicos	Glucósidos

13

---

---

---

---

---

---

---

---

**Clasificación de las sustancias tóxicas**  
**2. Por su mecanismo y lugar de acción**

**A) Tóxicos de acción local o por contacto**  
Sobre piel, mucosas, árbol respiratorio: ácidos, álcalis, óxido nítrico, cloroformo, etc.

**B) Tóxicos de acción o de toxicidad sistémica.**

A nivel respiratorio:  
- Impiden la oxigenación alveolar: ANTU.  
- Impiden el transporte de O<sub>2</sub> a los tejidos: nitritos.  
- Impiden el consumo tisular de O<sub>2</sub>: cianuros.

A nivel de S.N.C.: Cloruro sódico, estrocnina, insecticidas.

A nivel de aparato digestivo: irritantes, urea, herbicidas.  
Tóxicos hepatotropos: aflatoxinas, rubratoxinas.  
Tóxicos renales: ocratoxinas, etilenglicol.  
Provocan cojeras o anomalías óseas: fluorosis, seleniosis.  
A nivel de piel y mucosas: talio, PCB's

14

---

---

---

---

---

---

---

---

**Clasificación De Las Sustancias Tóxicas**  
**3. Por Sus Propiedades Analíticas**

◆ Tóxicos gaseosos y volátiles

◆ Tóxicos extractivos  
    → En medio ácido  
    → En medio alcalino

◆ Metales y metaloides

15

---

---

---

---

---

---

---

---

**Toxicidad. Relación dosis-respuesta.**

A) TOXICIDAD "RELATIVA" ← → (A es más tóxico que B)  
↓  
Relación dosis-respuesta → Tolerancia

B) TOXICIDAD COMO CUALIDAD DE NOCIDIDAD  
TOXICIDAD INMEDIATA/RETARDADA  
TOXICIDAD AGUDA/SUBCRÓNICA/CRÓNICA  
TOXICIDAD REVERSIBLE/IRREVERSIBLE  
TOXICIDAD LOCAL/SISTÉMICA

16

---

---

---

---

---

---

---

---

**TOLERANCIA**

Estado de disminución de la sensibilidad al efecto tóxico esperado de una sustancia como resultado de una exposición previa a ella o a otra de estructura química similar

**Mecanismos:**

- 1- Reducción de la cantidad de agente tóxico que alcanza el lugar donde se produce el efecto (tolerancia farmacocinética)
- 2- Disminución de la respuesta de un tejido al tóxico

17

---

---

---

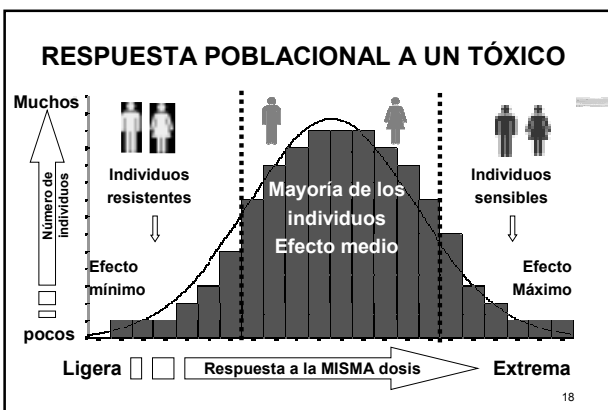
---

---

---

---

---



---

---

---

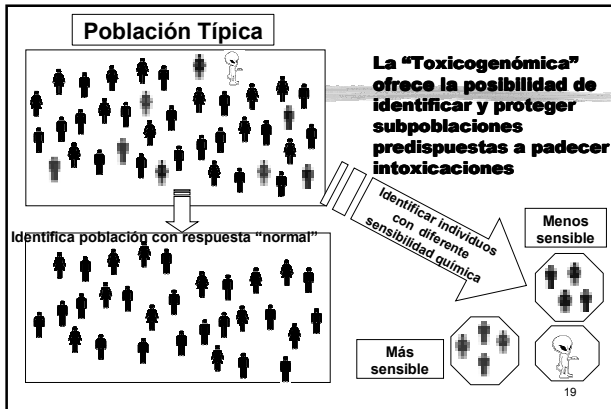
---

---

---

---

---




---

---

---

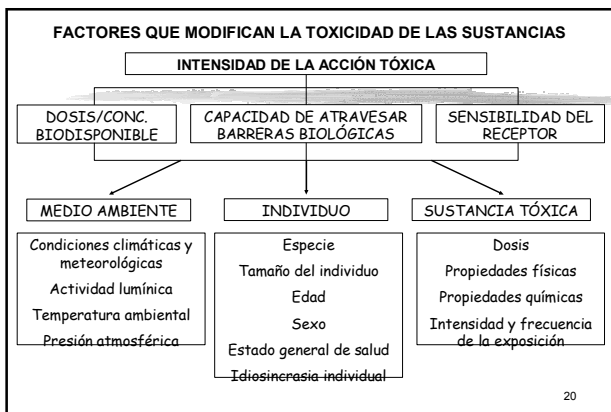
---

---

---

---

---




---

---

---

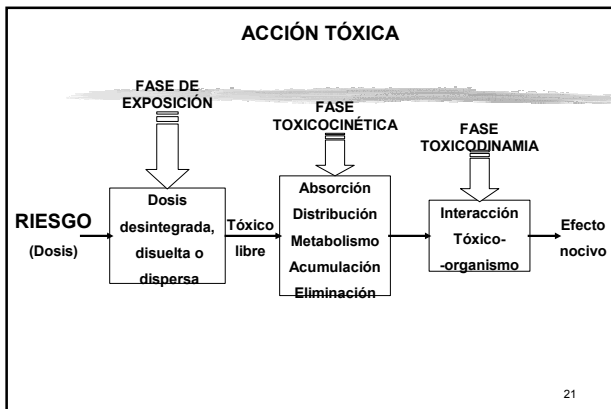
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**EFFECTOS TÓXICOS**

**LOCALES:** Ej. quemadura por ácido clorhídrico

**SISTÉMICOS:** Ej. acción del plomo sobre el SNC

**REVERSIBLES:** Ej. inhibición de d-ALAD por el plomo

**IRREVERSIBLES:** Ej. inhibición de AChE por organofosforados

**INMEDIATOS:** Ej. convulsiones por estricnina

**DIFERIDOS:** Ej. neoplasias por carcinógenos

**MORFOLÓGICOS:** Ej. necrosis hepática por tetracloruro de carbono

**FUNCIONALES:** Ej. parálisis flácida por toxina botulínica

**BIOQUÍMICOS:** Ej. inhibición de AChE por carbamatos

22

---

---

---

---

---

---

---

---

(Lic. Veterinaria)

**TOXICOLOGÍA**

**TEMA 2. Toxicocinética I**

Exposición a tóxicos: Cronología de la exposición: aguda, subcrónica y crónica. Vías de entrada. Absorción de sustancias tóxicas. Distribución orgánica de tóxicos.

23

---

---

---

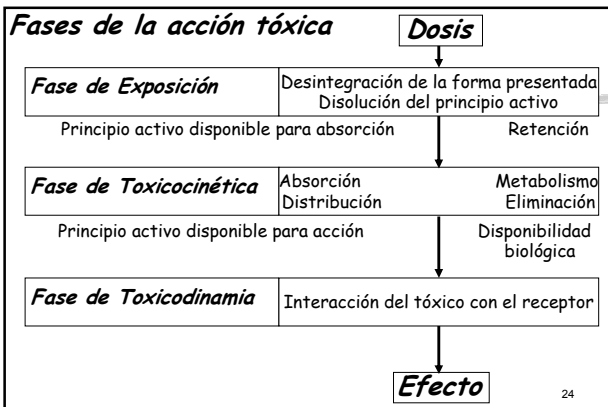
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



## Exposición

⌘ Puesta en contacto del tóxico con el organismo.

Condicionado por: Intensidad y grado de dicha exposición

⌘ Factores {  
Ambientales  
Del organismo  
De la sustancia

AGUDA, SUBCRÓNICA Y CRÓNICA

Principio activo disponible para la absorción

25

---

---

---

---

---

---

---

---

## Clasificación de las intoxicaciones Según el tipo de exposición

⌘ Aguda: aparición de un cuadro clínico patológico dentro de las primeras 24 hrs. después del contacto con un agente.

⌘ Crónica: es la consecuyente por repetidas exposiciones (recidivantes). Suele presentar cuadros clínicos difusos, pocos claros.

⌘ Agudas sobre crónicas: exposición aguda sobre una base de exposición crónica al mismo agente.

⌘ Desconocidas

26

---

---

---

---

---

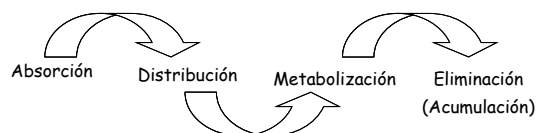
---

---

---

## Cinética toxicológica (Toxicocinética)

Aquellos procesos que sufre una sustancia con capacidad tóxica desde que se pone en contacto con el organismo hasta que es eliminada (o en su caso, acumulada)



Principio activo disponible para la acción

27

---

---

---

---

---

---

---

---

### Vías de entrada

*Intravascular*

*Inhalatoria: Alvéolos      Tracto superior*

*Mucosa: Sublingual      Vaginal      Nasal      Ocular*

*Intraperitoneal*

*Rectal*

*Intramuscular*

*Subcutánea*

*Oral*

*Dérmica*

28

---

---

---

---

---

---

---

---

### FORMAS DE EXPOSICIÓN

		Ambientales		
		Profesionales		
<b>Accidentales</b>	}	Medicamentosas	Por error en	{ Producto, frasco Fórmula o componente Dosis (de adulto a niño)
			Por interacción	
			Por intolerancia: barbitúricos, procaína, penicilina, sulfamidas, fenotiazinas.	
		Alimentarias		

29

---

---

---

---

---

---

---

---

### FORMAS DE EXPOSICIÓN

		Alimento tóxico	{ Pescado, vegetales.	
		Envase	{ Plomo, plástico	
<b>ALIMENTARIAS</b>	}	Biótica	{ Intoxicación : botulismo, aflatoxinas.	
			{ Toxiinfección: estafilococos, <i>Salmonella</i> spp., <i>E. coli</i> .	
			{ Plaguicidas Hormonas Diversos	
		Aditivos	{ Autorizados Fraudulentos Accidentales	

30

---

---

---

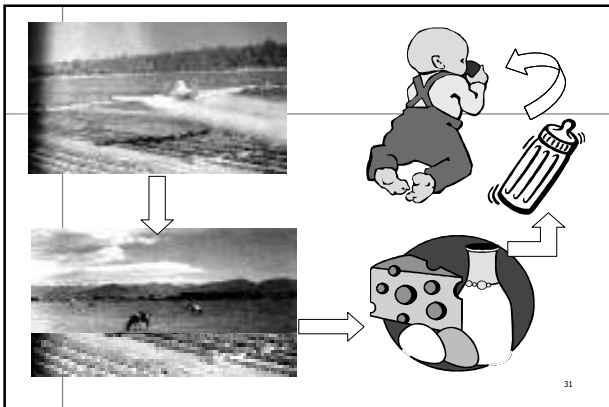
---

---

---

---

---




---

---

---

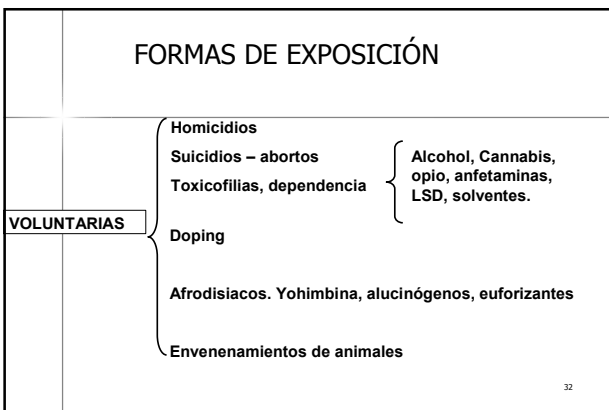
---

---

---

---

---




---

---

---

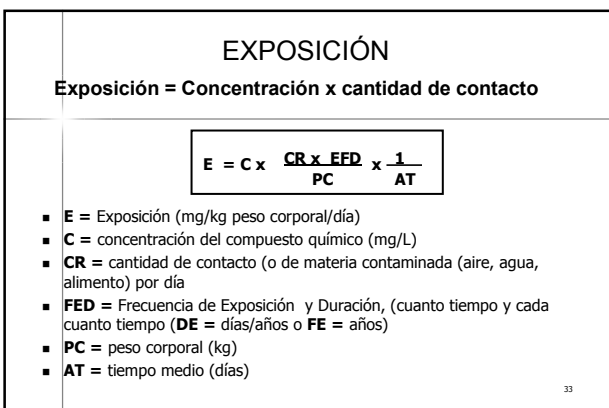
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**DETERMINACIÓN DEL GRADO DE EXPOSICIÓN**

**EJEMPLO:** Determinar la exposición oral a tricloroetano en agua de consumo

Premisas:  
 -CR x EFD= 2 L/d de agua  
 -C = 1 ug/L Tricloroetano  
 -Absorción completa  
 -PC= peso corporal medio de un adulto (♂) 70 kg  
 -AT = 1 día

$$E = C \times \frac{CR \times EFD}{PC} \times \frac{1}{AT}$$

**Exposición**  
 1 ug/L x 2 L/día/adulto (♂)  
 = 2 ug/día/70 kg  
 = 0.0286 ug/kg de peso/día

34

---

---

---

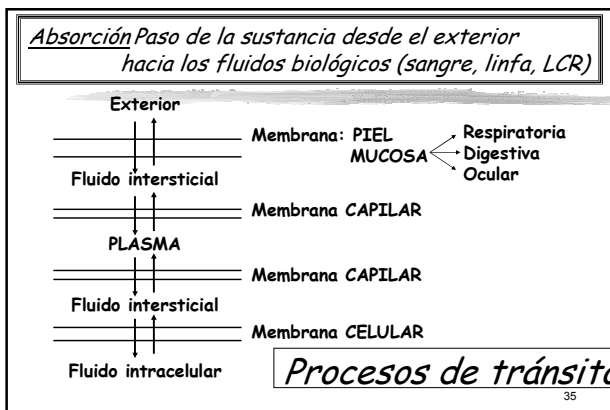
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Formas de paso a través de membranas biológicas**

<u>Forma</u>	<u>Mecanismo</u>	<u>Presión</u>	<u>Gradiente de concentración</u>
Filtración	Paso por poros	Sí	Dependiente
Difusión	Dilución	--	Dependiente
<b>Transporte</b>			
T. Facilitado	Portador	--	Dependiente
T. Activo	Portador + ATP	--	Independiente

36

---

---

---

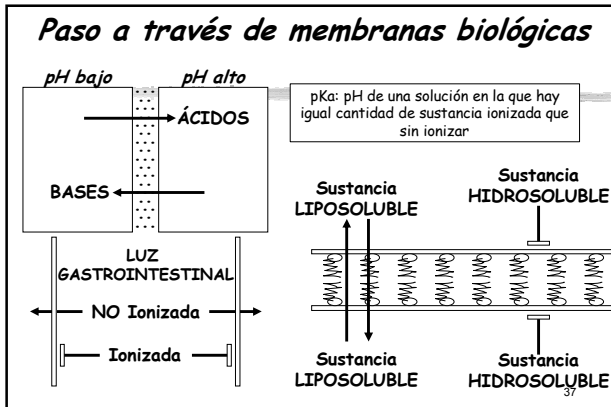
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Condiciones para el paso de sustancias**

- 1- Pequeño radio atómico o molecular
- 2- Coeficiente de partición lípido/agua de la forma no ionizada

$C_p = [D.O.] / [H_2O]$

Aceite de oliva

Heptano

n-Octanol

Hidrosolubles

Polares

Ionizadas

Liposolubles

Apolares

38

---

---

---

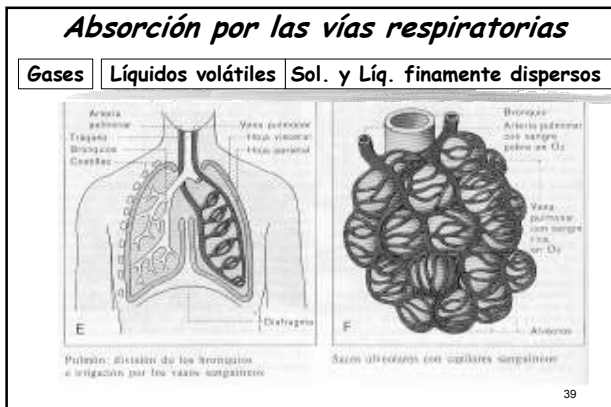
---

---

---

---

---




---

---

---

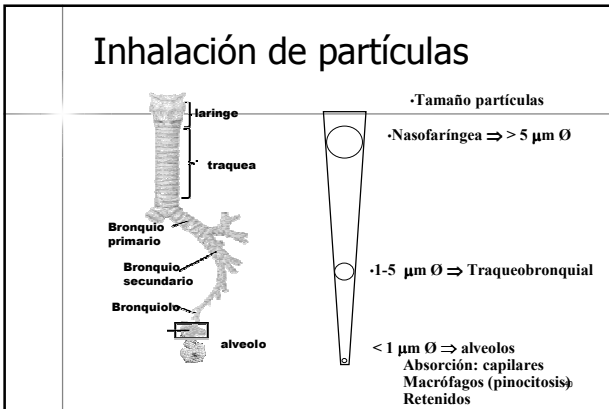
---

---

---

---

---




---

---

---

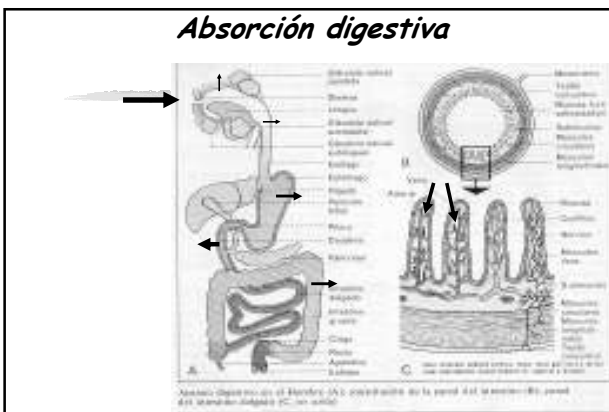
---

---

---

---

---




---

---

---

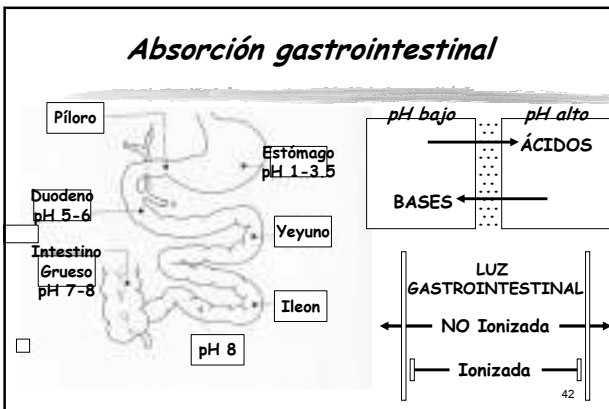
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Factores que determinan la absorción digestiva

- ⌘ La naturaleza del contenido digestivo
- ⌘ El pH del estómago
- ⌘ El estado de llenado del aparato digestivo
- ⌘ La motilidad intestinal
- ⌘ Las características físico-químicas de la sustancia
- ⌘ etc.

43

---

---

---

---

---

---

---

---

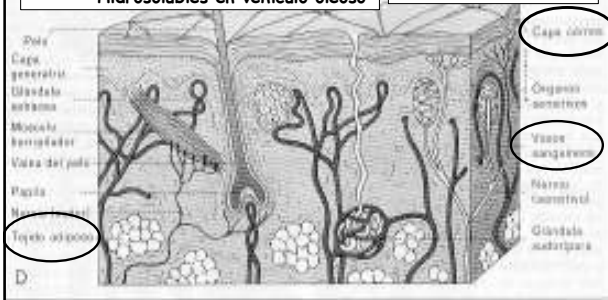
### Absorción a través de la piel

#### PIEL INTACTA:

- Liposolubles
- Hidrosolubles en vehículo oleoso

#### PIEL DAÑADA:

- Todas



---

---

---

---

---

---

---

---

### Absorción cutánea

⌘ Tóxicos que pueden absorberse por piel y causar intoxicación aguda:

- ✓ Organofosforados
- ✓ Anilinas
- ✓ Derivados halogenados de los hidrocarburos.
- ✓ Derivados nitrados del benceno
- ✓ Sales de talio

45

---

---

---

---

---

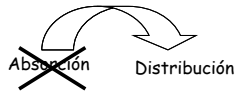
---

---

---

### Cinética toxicológica (Toxicocinética)

Aquellos procesos que sufre una sustancia con capacidad tóxica desde que se pone en contacto con el organismo hasta que es eliminada (o en su caso, acumulada)



Principio activo disponible para la acción

46

---

---

---

---

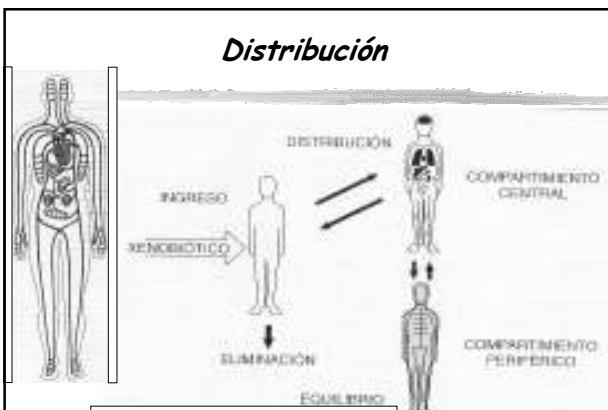
---

---

---

---

### Distribución



---

---

---

---

---

---

---

---

### Formas de distribución

- Disueltos en agua plasmática
- Unidos a proteínas que se unen a iones y moléculas pequeñas
- Moléculas apolares o liposolubles se unen a lipoproteínas  $\alpha$  y  $\beta$
- Plomo se transporta fijado al estroma de los hematíes
- Las proteínas plasmáticas y las tisulares fijan la mayoría de Xb por absorción mediante enlaces estables pero reversibles, de carácter iónico, enlaces de hidrógeno, ion/dipolo, fuerzas de Van der Waals.
- Otras proteínas específicas: ceruloplasmina (Cu), transferrina (Fe), metalotioneína (Cd, Zn, Pt, etc), niquelplasma (macroglobulina).
- Lípidos intra y extracelulares (TG, PL, Esteroides) retienen o transportan xenobióticos por disolución, conforme a su coeficiente de reparto, e intervención de enlaces no iónicos y fuerzas de Van der Waals.

48

---

---

---

---

---

---

---

---



**Cálculo del reparto de un xenobiótico entre fluidos y tejidos**

$$CDT^* = \frac{[tejido]}{[sangre]}$$

- Depende de:
- lipo/hidrosolubilidad
  - peso molecular
  - estado de agregación

\* Coeficiente de distribución tisular

49

---

---

---

---




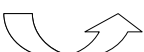
---

---

---

---

**Acumulación selectiva de los tóxicos**

Organoclorados y solventes polares		Tejido nervioso y adiposo
Plomo y flúor		Huesos
Arsénico		Uñas y pelo
Mercurio		Riñón

50

---

---

---

---

---

---

---

---

**EJEMPLOS DE FIJACIÓN EN SITIOS DE ELECCIÓN**

Melanina de ojo	Compuestos policíclicos aromáticos
Huesos y dientes	Algunos metales y aniones orgánicos: ej. Plomo, fluoruros, estroncio y uranio. Tetraciclina

51

---

---

---

---

---

---

---

---

**EJEMPLOS DE FIJACIÓN EN SITIOS DE ELECCIÓN**

**Barrera hematoencefálica**

Organofosforados y organoclorados	Cloroformo
Monóxido de carbono	Mercurio
Tetraetilo de plomo	Arsénico
Organomercuriales	Tetracloruro de carbono

52

---

---

---

---

---

---

---

---

**EJEMPLOS DE FIJACIÓN EN SITIOS DE ELECCIÓN**

<b>Placenta</b>	<b>Grasas</b>
DDT	Insecticidas organoclorados
Tricloroetileno	Bifenilos policlorados (BPC)
Plomo	
Cadmio	
Alcohol	

53

---

---

---

---

---

---

---

---

(Lic. Veterinaria)

**TOXICOLOGÍA**

**TEMA 3. Toxicocinética II.**

Características generales y fases de la biotransformación. Biotoxicación.  
Reacciones de biotransformación. Eliminación de los tóxicos. Modelos cinéticos.

54

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cinética toxicológica (Toxicocinética)

Aquellos procesos que sufre una sustancia con capacidad tóxica desde que se pone en contacto con el organismo hasta que es eliminada (o en su caso, acumulada)



Principio activo disponible para la acción

55

---

---

---

---

---

---

---

---

### ¿Qué persigue la metabolización?

*El organismo la utiliza con fines energéticos o plásticos*

*Si la molécula no es útil intenta eliminarla*

*Si la molécula es nociva intenta inactivarla y eliminarla*

*Para eliminarla (por vía renal) la molécula ha de ser hidrosoluble*

56

---

---

---

---

---

---

---

---

### Metabolismo o biotransformación de sustancias tóxicas

⌘ Toda la serie de modificaciones que una sustancia sufre desde que ingresa en el organismo y que tienden a disminuir su toxicidad y facilitar su eliminación.

**DESTOXICACIÓN.**

DESTOXICACIÓN  $\neq$  BIOACTIVACIÓN  
BIOTOXICACIÓN  
SÍNTESIS LETAL

57

---

---

---

---

---

---

---

---

### Ejemplos de biotoxicación

Sust. original	Metabolito	Lugar	Efecto
Aflatoxina B <sub>1</sub>	Aflatox. 23-óxido	Hígado	Cáncer hepático
Amigdalina	Mandelonitrilo	Flora intest.	Hipoxia celular
Tetracl. de C.	Triclorometano	Hígado	Necrosis hepática
Cicasina	Metilazoximetanol	Flora intest.	Tumor hepático
Etanol	Acetaldehído	Varios órganos	Efectos generales
Fluoracetato	Fluorocitrato	Varios órganos	Efectos generales
Metanol	Formaldehído	Hígado, retina	Tox. ocular y general
Paratión	Paraoxón	Hígado	Parálisis neuromuscular
Alcal. Pirrolizid.	Deriv. Pirrólicos	Hígado	Necrosis hepática

---

---

---

---

---

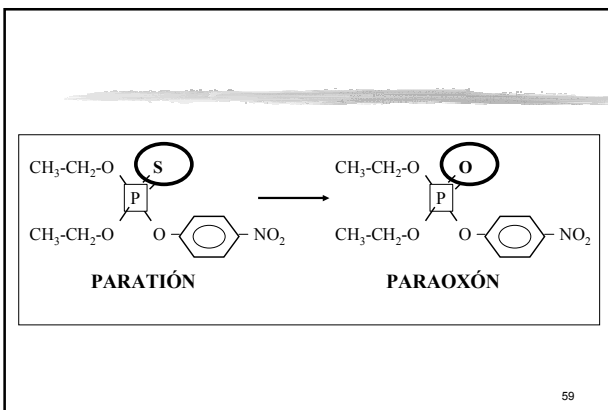
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Toxicidad de los organofosforados (DL50 (mg/kg), oral en rata)

Forma Tiono		Forma Oxo	
Paratión	5.0	Paraoxón	3.5
Pyrazotión	36.0	Pyrazoxón	4.0
Fenitrotión	1250	Sumioxón	120
Sulfotepp	5.0	Tepp	2.0
Akton	146	Clorfenvinfós	10-40

60

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**¿Qué reacciones utiliza el organismo para la metabolización?**

**REACCIONES DE FASE I (DE DEGRADACIÓN)**

REACCIONES DE HIDRÓLISIS

REACCIONES DE OXIDACIÓN → MICROSOMALES  
 → NO MICROSOMALES

REACCIONES DE REDUCCIÓN → MICROSOMALES  
 → NO MICROSOMALES

**REACCIONES DE FASE II (DE CONJUGACIÓN)**

CONJUGACIÓN CON ÁCIDO GLUCURÓNICO  
 CONJUGACIÓN CON AMINOÁCIDOS  
 CONJUGACIÓN CON ÁCIDO SULFÚRICO  
 CONJUGACIÓN CON ÁCIDO ACÉTICO  
 METILACIÓN

61

---

---

---

---

---

---

---

---

**REACCIONES DE HIDRÓLISIS**

$$\begin{array}{c}
 \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{R}' \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{Esterasa}]{\text{H}_2\text{O}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 + \text{HO}-\text{R}'$$

☞ **Hidrólisis de ésteres**

☞ **Hidrólisis de amidas**

$$\begin{array}{c}
 \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{R}' \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{Amidasa}]{\text{H}_2\text{O}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\
 \parallel \\
 \text{O}
 \end{array}
 + \text{H}_2\text{N}-\text{R}'$$

Otras: glucosidasas y glucoronidasas.

62

---

---

---

---

---

---

---

---

**OXIDACIÓN**

Hepatocito (R.E.)

**SUSTRATOS:**

- Alcoholes
- Aldehídos
- Ácidos orgánicos
- Comp. Cadenas hidrocarbonadas ramificadas
- Aminas orgánicas

63

---

---

---

---

---

---

---

---

**OXIDACIONES MICROSOMALES**

- Oxidación alifática de cadenas laterales
- Hidroxilación aromática
- Epoxidación
- Desaminación oxidativa
- N, O, S - dealquilación
- Dealquilación de metaloalcanos
- N - oxidación
- N - hidroxilación
- Sulfoxidación
- Desulfuración
- Deshalogenación oxidativa

64

---

---

---

---

---

---

---

---

**OXIDACIONES NO MICROSOMALES**

- ⊗ Mono y diamino oxidación
- ⊗ Deshidrogenación de alcoholes
- ⊗ Deshidrogenación de aldehidos

65

---

---

---

---

---

---

---

---

**REDUCCIONES MICROSOMALES**

- ⊘ Nitrorreducción
- ⊘ Azorreducción
- ⊘ Deshalogenación reductora

**REDUCCIONES NO MICROSOMALES**

- ⊘ Reducción de aldehidos

66

---

---

---

---

---

---

---

---

### REACCIONES DE CONJUGACIÓN

Introducción en la molécula de un grupo ácido fuerte para aumentar su hidrosolubilidad y su eliminación renal.

Excepción: acetilación y metilación

67

---

---

---

---

---

---

---

---

### REACCIONES DE CONJUGACIÓN

Con ácido glucurónico

Con aminoácidos

Con ácido sulfúrico

Con ácido acético

Metilación

68

---

---

---

---

---

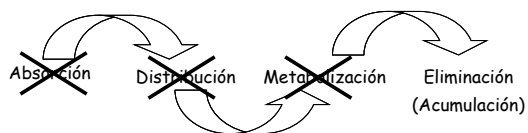
---

---

---

### Cinética toxicológica (Toxicocinética)

Aquellos procesos que sufre una sustancia con capacidad tóxica desde que se pone en contacto con el organismo hasta que es eliminada (o en su caso, acumulada)



69

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Eliminación de las sustancias tóxicas**

- Eliminación renal**
  - Filtración glomerular pasiva
  - Difusión tubular pasiva
  - Secreción tubular activa
- Eliminación biliar**
- Eliminación pulmonar**
- Eliminación por leche**
- Eliminación por las heces**
- Eliminación por sudor, saliva, lágrimas y pelo**

70

---

---

---

---

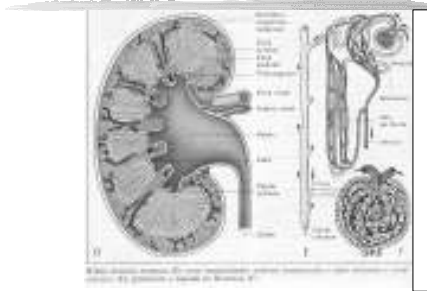
---

---

---

---

### **Riñón: constitución y estructura**



71

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Eliminación renal**

- **Filtración glomerular pasiva**
- **Difusión tubular pasiva**
- **Secreción tubular activa**

72

---

---

---

---

---

---

---

---



**Variaciones cinéticas según pH urinario**

	pH orina	Eliminación urinaria	Velocidad de metabolización
Para compuestos ácidos	ALTO	↑	↓
	BAJO	↓	↑
Para compuestos básicos	ALTO	↓	↑
	BAJO	↑	↓

73

---

---

---

---

---

---

---

---

**Eliminación de las sustancias tóxicas**

Eliminación renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Filtración glomerular pasiva</li> <li>→ Difusión tubular pasiva</li> <li>→ Secreción tubular activa</li> </ul>
Eliminación biliar	
Eliminación pulmonar	iii TODAS !!! Contra gradiente Sulfo o Glucurono-Conj.
Eliminación por leche	
Eliminación por las heces	
Eliminación por sudor, saliva, lágrimas y pelo	

74

---

---

---

---

---

---

---

---

**Eliminación de las sustancias tóxicas**

Eliminación renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Filtración glomerular pasiva</li> <li>→ Difusión tubular pasiva</li> <li>→ Secreción tubular activa</li> </ul>
Eliminación biliar	
Eliminación pulmonar	Gaseosas a Tª corporal Equilibrio Líquido-Gas Líquidos volátiles
Eliminación por leche	
Eliminación por las heces	
Eliminación por sudor, saliva, lágrimas y pelo	iii DIFUSIÓN SIMPLE !!!

75

---

---

---

---

---

---

---

---

**Eliminación de las sustancias tóxicas**

**Eliminación renal** → Filtración glomerular pasiva  
→ Difusión tubular pasiva  
→ Secreción tubular activa

**Eliminación biliar**      Compuestos básicos

**Eliminación pulmonar**      Compuestos liposolubles

**Eliminación por leche**      Semejantes al calcio

**Eliminación por las heces**      iii DIFUSIÓN SIMPLE !!!

**Eliminación por sudor, saliva, lágrimas y pelo**

76

---

---

---

---

---

---

---

---

**Eliminación de las sustancias tóxicas**

**Eliminación renal** → Filtración glomerular pasiva  
→ Difusión tubular pasiva  
→ Secreción tubular activa

**Eliminación biliar**      No absorbidos

**Eliminación pulmonar**      Eliminados por bilis

**Eliminación por leche**      Eliminados por saliva y secreciones

**Eliminación por las heces**      Eliminados por vía respiratoria

**Eliminación por sudor, saliva, lágrimas y pelo**

77

---

---

---

---

---

---

---

---

**Eliminación de las sustancias tóxicas**

**Eliminación renal** → Filtración glomerular pasiva  
→ Difusión tubular pasiva  
→ Secreción tubular activa

**Eliminación biliar**

**Eliminación pulmonar**

**Eliminación por leche**

**Eliminación por las heces**

**Eliminación por sudor, saliva, lágrimas y pelo**

78

---

---

---

---

---

---

---

---

### **MODELOS TOXICOCINÉTICOS**

**Modelo monocompartimental:**

- Un solo compartimento
- No afinidad por tejido
- Distribución instantánea por todo

**Modelo multicompartimentales:**

- Distribución no homogénea y lenta
- Concentración en tejidos
- Un compartimento central y uno o más compartimentos periféricos.

79

---

---

---

---

---

---

---

---

### **MODELOS TOXICOCINÉTICOS**

**Compartimentos (criterios):**

- El riego sanguíneo
- Las características físico-químicas de los tejidos

Plasma y hematíes  
Órganos bien irrigados  
Tejidos poco irrigados  
Tejidos con irrigación mínima

80

---

---

---

---

---

---

---

---

### **MODELOS TOXICOCINÉTICOS**

**En la práctica:**

Sangre  
Vísceras muy irrigados  
Tejido adiposo  
Hueso, pelos y uñas

81

---

---

---

---

---

---

---

---

**MODELOS TOXICOCINÉTICOS**

---

**BICOMPARTIMENTAL**

<u>CENTRAL</u>	<u>PERIFÉRICO</u>
Digestivo	Adiposo
Pulmonar	Muscular
Renal	Cutáneo
Encéfalo	
Corazón	
Glándulas secreción interna	

82

---

---

---

---

---

---

---

---

**Parámetros necesarios en el estudio toxicocinético**

---

*Parámetros fisiológicos:* peso y volumen corporal, volumen del compartimiento, volumen y flujo sanguíneo, ritmo respiratorio.

*Parámetros físico-químicos:* coeficiente de partición del xenobiótico en tejido/sangre y aire/sangre, constantes de absorción, distribución y eliminación y constantes de biotransformación

83

---

---

---

---

---

---

---

---

(Lic. Veterinaria)

**TOXICOLOGÍA**

---

**TEMA 4. Toxicodinamia.**

Definición. Interacción tóxico-biomolécula. Mecanismos de acción tóxica.

84

---

---

---

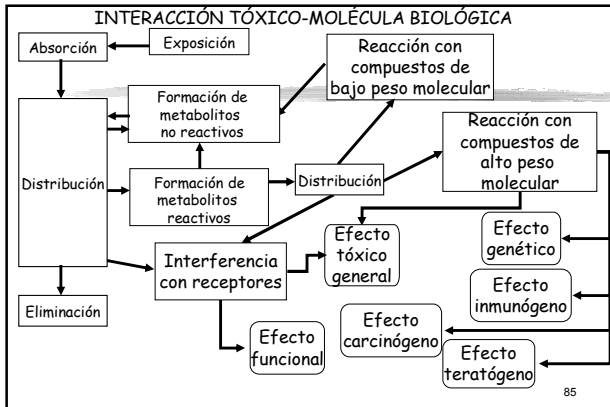
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Importancia del estudio del mecanismo de acción

1. Proponer un tratamiento adecuado en casos de intoxicación.
2. Estudiar el desarrollo y uso de un antídoto.
3. Aplicar pruebas diagnósticas.
4. Comprender las alteraciones producidas a nivel bioquímico.

86

---

---

---

---

---

---

---

---

### TOXICODINAMIA

Estudia la interacción entre las moléculas del tóxico y las moléculas efectoras (receptores) del organismo gracias a la cual se produce la acción tóxica

#### Mecanismos de acción

Inespecíficos

Específicos

#### Acción sobre estructura celular

- Destrucción total de la célula
- Alteración de membrana celular
- Alteración de organelas

#### Acción sobre la función celular

- Modificaciones en permeabilidad
- Modificaciones enzimáticas: inducción, activación, inhibición.
- Modificaciones reproducción celular: genotoxicidad, mutagénesis, carcinog., teratogénesis

87

---

---

---

---

---

---

---

---

### Mecanismos de acción

- Interferencia con sistemas enzimáticos
- Bloqueo de transporte de oxígeno por Hb
- Interferencia con funciones generales de la célula
- Interferencia con sistema ADN-ARN
- Reacciones de hipersensibilización
- Irritación química directa de tejidos
- Toxicidad tisular

88

---

---

---

---

---

---

---

---

### Mecanismos de acción I

#### Interferencia con sistemas enzimáticos

- Inhibición irreversible: Ej. AChE-OP
- Inhibición reversible: Antimetabolitos
- Desacoplamiento de reacciones bioquímicas
- Secuestro de metales esenciales
- Bloqueo del suministro de oxígeno

89

---

---

---

---

---

---

---

---

### INTERFERENCIA CON SISTEMAS ENZIMÁTICOS

#### INHIBICIÓN IRREVERSIBLE. OPs-AChE

#### INHIBICIÓN REVERSIBLE.

Antimetabolitos: químicamente parecidos a sustratos de enzimas y compiten con ellos por la unión (Ej. fluoroacetato compite con acetato en el C. krebs).

#### DESACOPLAMIENTO DE REACCIONES BIOQUÍMICAS.

Desacopladores (interfieren síntesis de ATP) → ~~X~~ → generación de E

→ ↑ combustión → ↓ combustibles y oxígeno.

(Ej. cloro, nitrofenoles, herbicidas bipiridílicos, etc)

#### SECUESTRO METALES ESENCIALES.

Secuestro de metales o minerales que son cofactores de enzimas. Ej. BAL, ditiocarbamatos, EDTA.

#### BLOQUEO SUMINISTRO OXÍGENO.

Unión al Fe en la cadena de citocromos → ↓ función reductora → asfisia BQ

90

---

---

---

---

---

---

---

---

### BLOQUEO DEL TRANSPORTE DE OXÍGENO

- **Carboxihemoglobina** CO-Hb
- **Metahemoglobina** Nitratos, cloratos, aminas aromáticas, etc.
- **Sulfohemoglobina** Compuestos azufrados
- **Procesos hemolíticos** Cobre, tensioactivos, etc.

91

---

---

---

---

---

---

---

---

### INTERFERENCIAS EN FUNCIONES GENERALES DE LA CÉLULA

**Acción anestésica.** Solventes orgánicos apolares (éter, ciclopropano, halotano, etc.)

- Actividad espontánea celular
- Transporte de oxígeno
- Utilización de nutrientes

**Interferencia en la neurotransmisión.** Estricnina, nicotina, toxina botulínica, tetrodotoxina, saxitoxina, atropina, etc.

92

---

---

---

---

---

---

---

---

### INTERFERENCIAS CON ADN-ARN (SÍNTESIS PROTEÍNAS)

Duplicación del ADN  
Transcripción del ADN al ARN-m  
Traducción de información del ARN-m  
Síntesis de proteínas y ácidos nucleicos

Aspectos importantes:

- Acción citostática (inhibición división celular. Ej. epóxidos)
- Acción inmunodepresora (Depresión reacciones de defensa)
- Acción mutágena (Alteración en propiedades genéticas. Ej. alquilantes)
- Acción carcinógena (División activa no armónica. Ej. cadmio, hidrocarburos policíclicos, aminas aromáticas, etc.)

93

---

---

---

---

---

---

---

---

### REACCIONES DE HIPERSENSIBILIZACIÓN

Incremento de la susceptibilidad del ente biológico a un tóxico.

No son características de una sustancia determinada

Formación de anticuerpos específicos contra el tóxico que funciona como antígeno.

Los órganos principalmente afectados: piel y vías respiratorias.

Algunas de las reacciones necesitan la acción directa de la luz (reacciones fotoalérgicas, de fotosensibilización y fototóxicas)

94

---

---

---

---

---

---

---

---

### IRRITACIÓN QUÍMICA DIRECTA

Es la respuesta al efecto provocado tras la puesta en contacto por primera vez de una sustancia irritativa o cáustica con la piel o mucosas.

Ejemplos: Ácido nítrico, sulfúrico, clorhídrico, etc.

### TOXICIDAD TISULAR

Reacción al tóxico que se manifiesta en el tejido con formación de grandes vacuolas, acumulación de grasa y necrosis. En hígado y riñón.

Ej: Cloroformo, tetracloruro de carbono, etc

95

---

---

---

---

---

---

---

---

### MODIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

- Se manifiestan con modificaciones metabólicas y/o del estado de salud

- Especialmente en el catabolismo de fármacos

- Incremento de potencialidad de carcinógenos.

#### ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS REGULABLES:

- **Activación:** ↑ velocidad de reacción

- **Inducción:** ↑ número de moléculas de enzima

- **Disminución:** inhibición, destrucción o cambios desfavorables en el medio

96

---

---

---

---

---

---

---

---



**A. Disminución de actividad por:**

1. Destrucción (pH, temperatura, reacción, etc.)
2. Inhibición, por:
  - Estereoisómeros
  - Elementos tiolprivos
  - Compuestos metalprivos

97

---

---

---

---

---

---

---

---

**B. Aumento de actividad**

1. Actividad de protoenzimas.
  - Hidrólisis (proteasas, fosfatasas, fosfolipasas)
  - Fosforilación (fosforilasas, quinasas)
2. Activación alostérica.
  - Cambio conformacional por:
    - iones metálicos
    - Grupos tioles
    - Radiaciones
  - De proteínas reguladoras.  
(Ca-calmodulina)
  - Por mediadores.  
Ca<sup>++</sup>, AMP-c, GMP-c, Prot-G sobre:  
quinasas, fosfolipasas, etc.
3. Inducción enzimática
4. Optimización del medio

98

---

---

---

---

---

---

---

---

**Ejemplos de productos químicos cuyo mecanismo es la inhibición enzimática y tipo de daño que producen:**

PRODUCTO QUÍMICO	ENZIMA INHIBIDA	FUNCIÓN ALTERADA
CNH	Citocromo oxidasa	Respiración celular
Organofosforados Carbamatos	Acetilcolinesterasa	Transmisión sináptica colinérgica
Plomo	Hemosintetasa ALA-deshidrogenasa	Síntesis hemática
Arsénico	Piruvato deshidrogenasa	Catabolismo oxidativo

99

---

---

---

---

---

---

---

---

**Inhibición enzimática. Utilidad práctica de su conocimiento.**

**Para el diagnóstico:**

**Cuando las alteraciones enzimáticas son muy bien conocidas; pueden ser utilizadas como marcador biológico en la fase subclínica.**

**Ej. Intoxicación por plomo**



100

---

---

---

---

---

---

---

---

**Inhibición enzimática. Utilidad práctica de su conocimiento.**

**Para el tratamiento:**

**Cuando la inhibición enzimática es altamente específica y gran parte de los efectos tóxicos se derivan de ese tipo de lesión molecular, es posible tratar y revertir esas alteraciones, desapareciendo los efectos clínicos.**

**Ej. Intoxicación por organofosforados**



101

---

---

---

---

---

---

---

---

(Lic. Veterinaria)

**TOXICOLOGÍA**

**TEMA 5. Mutagénesis, carcinogénesis, teratogénesis**

102

---

---

---

---

---

---

---

---

## CARCINÓGENO

Un carcinógeno se define como aquel agente con capacidad de inducir la producción de tumores.

Aunque carcinógeno etimológicamente indica el aumento de la formación de carcinomas, en la actualidad incluye cualquier compuesto que origine un tumor maligno o metastatizante o benigno, no metastatizante .

103

---

---

---

---

---

---

---

---

## ¿Cuándo existe el fenómeno de carcinogénesis?

Se considera que existen fenómenos de carcinogénesis cuando se da alguna/s de las siguientes situaciones:

- A. Un aumento de la incidencia del mismo tipo de tumores respecto a la población no expuesta.
- B. La aparición de tumores con anterioridad a la población no expuesta.
- C. El desarrollo de tumores de diferente tipo a los aparecidos en la población no expuesta.
- D. Un aumento de la multiplicidad de tumores con respecto a la población no expuesta.

---

---

---

---

---

---

---

---

## CARCINOGENESIS QUÍMICA (HISTORIA)

1759- John Hill: asociación entre inhalación de tabaco y cáncer oronasal.

1775- Sir Percival Pott: deshollinadores con cáncer de escroto

1895- Rehn en Alemania:  $\beta$ -naftilamina y otras aminas aromáticas como productoras de cáncer de vejiga en trabajadores de tintes.

1895- La exposición a Ni origina cáncer de pulmón.

1902- Radiación X

1902- Rudolph Virchow (1821-1902) Cáncer producido por irritación crónica



105

---

---

---

---

---


---

---

---

### CARCINOGENESIS QUÍMICA (HISTORIA)

1915- Yamagiwa and Ichikawa: primer experimento de carcinogénesis química; reproducen tumores de piel en oreja de conejo con aplicación de hollín.



1930- Kennaway y Hieger: aislan a partir de 2 toneladas de hollín 7 gr de polvo fluorescente: identificado como benzo[a]pireno

106

---

---

---

---

---

---

---

---

### CARCINOGENESIS QUÍMICA (HISTORIA)

1941- Peyton Rous: Carcinogénesis en 2 pasos:  
Iniciación y promoción  
Virus oncogénicos: sarcoma de Rous  
Premio Nobel en 1966



1940's - James y Elizabeth Miller:  
Relacionan por primera vez la activación metabólica, la formación de aductos en el ADN y el cáncer.

107

---

---

---

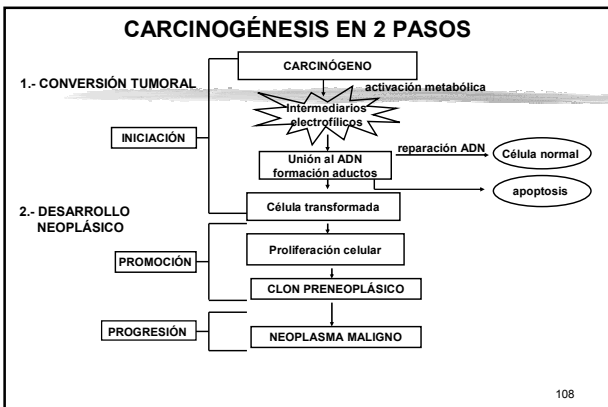
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

¿Molécula diana → ADN?

- Carcinógenos.....Sustancias electrofílicas que reaccionan covalentemente con el ADN.
- Muchos carcinógenos son también mutágenos.
- Defectos en mecanismos de reparación del ADN predisponen al cáncer.
- Muchas anomalías cromosómicas hereditarias predisponen al cáncer.
- Muchos cánceres llevan aparejadas anomalías cromosómicas.

109

---

---

---

---

---

---

---

---

AGENTES CARCINOGENICOS

⌘ Agentes químicos (genotóxicos y epigenéticos)

⌘ Agentes físicos (radiaciones; UV y rayos X)

⌘ Agentes biológicos

☒ Virus: Epstein-Barr; HIV; Sarcoma de Rous; etc...

☒ Bacterias: *Helicobacter pylori*

☒ Parásitos: *Schistosoma mansoni*

110

---

---

---

---

---

---

---

---

Clases de carcinógeno químico

⌘ Cuando un agente carcinogénico actúa en la fase de conversión tumoral, o de iniciación, se denomina **genotóxico** y tiene como diana de acción el material genético en el que produce un daño capaz de alterar la expresión de determinados genes que originan la transformación en una célula tumoral o neoplásica.

⌘ Cuando un agente carcinogénico actúa en la fase de desarrollo neoplásico, se denomina **epigenético** y no tiene como diana el material genético de la célula, sino alguno de los procesos que facilitan su proliferación y progresión a tejidos adyacentes.

111

---

---

---

---

---

---

---

---

### DIFERENCIAS ENTRE GENOTÓXICOS Y EPIGENÉTICOS

<u>Genotóxicos</u>	<u>Epigenéticos</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>★ Son químicamente reactivos o requieren de activación metabólica para producir intermediarios reactivos.</li> <li>★ Reaccionan covalentemente con macromoléculas de la célula como el ADN, ARN y proteínas.</li> <li>★ Producen daños irreversibles tras una exposición única.</li> <li>★ Son agentes mutagénicos tanto en tests bacterianos como de células de mamífero.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>★ No precisan transformación metabólica</li> <li>★ Requieren exposición prolongada y dosis repetidas.</li> <li>★ Los daños producidos son reversibles.</li> <li>★ Tienen umbral tóxico</li> <li>★ La respuesta está ligada a su interacción con receptores celulares que activan mecanismos de división del ADN</li> </ul>

112

---

---

---

---

---

---

---

---

### Carcinógenos Genotóxicos – mutágenos

**carcinógenos directos**  
(no precisan modificación)

La mayoría de fármacos antitumorales

beta-propiolactona

Agentes alquilantes

**Pro-carcinógenos**  
tienen que ser modificados por enzimas celulares

benzoantraceno

Benzo[a]pireno

dimetilbenzoantraceno

aflatoxina B1

aminas aromáticas y tintes azoicos

113

---

---

---

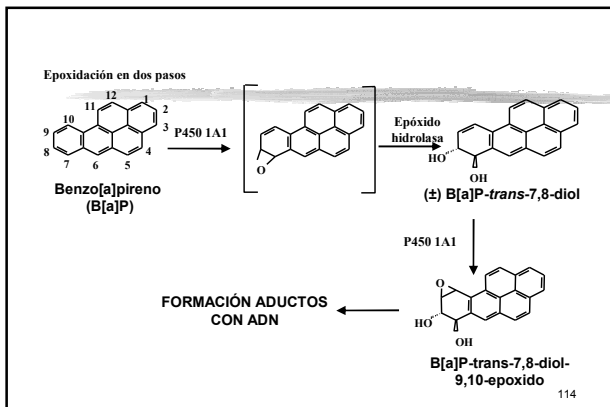
---

---

---

---

---




---

---

---

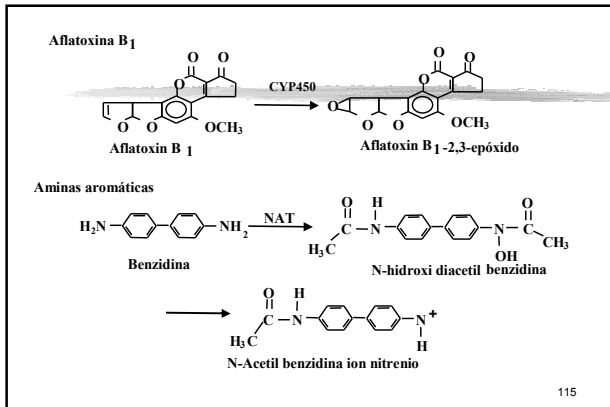
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Carcinógenos Epigenéticos

Son aquellas moléculas que aun causando efectos carcinogénicos no han demostrado ninguna evidencia de ser reactivos de DNA.

- 1.- Son activadores de la replicación celular, facilitando la síntesis de DNA y la mitosis.
- 2.- Su capacidad carcinogénica se desarrolla por administración o exposición continuada de los mismos y a dosis elevadas.
- 3.- No producen carcinogénesis transplacentaria

Categoría y clase	ejemplos
<b>No reactivos del DNA</b>	
Promotores	plaguidas organoclorados
Modificadores hormonales	estrógenos, amitrol
Agentes citotóxicos	ácido nitrilotriacético
Agentes inmunosupresores	ciclosporina A
Estado sólido	plásticos, asbestos
<b>Sin clasificación</b>	
Miscelánea	etanol, dioxano

116

---

---

---

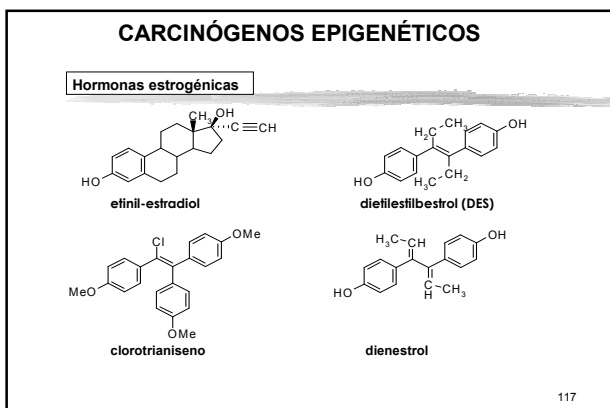
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

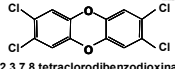
---

---

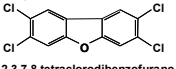
---

**CARCINÓGENOS EPIGENÉTICOS**

**Dioxinas y PCBs**

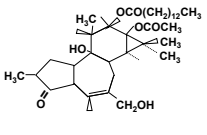


2,3,7,8 tetraclorodibenzodioxina  
(TCDD)



2,3,7,8 tetraclorodibenzofurano  
(TCDF)

**Miscelánea**



Tetradeconoilforbol acetato

etanol

118

---

---

---

---

---

---

---

---

**CONVERSIÓN TUMORAL (INICIACIÓN)**

- ⌘ Consiste en la transformación de una célula somática en una célula neoplásica con capacidad de proliferación.
- ⌘ Está constituida por la secuencia de tres procesos consecutivos:

- ⌘ 1.- Activación metabólica
- ⌘ 2.- Interacción con los componentes celulares.
- ⌘ 3.- Fijación del daño producido por el carcinógeno.

119

---

---

---

---

---

---

---

---

**Conversión tumoral (iniciación)**

⌘A).- **Activación metabólica:**  
Consiste en la transformación (si fuera preciso) del agente original (a veces inocuo) en la molécula responsable de la acción carcinogénica.

Muchos de los intermediarios carcinogénicos son metabolitos en fase I (reacciones de oxidación) del compuesto parental.

Sólo un porcentaje bajo de compuestos (sobre todo agentes quimioterápicos e intermediarios industriales: dioxinas, no necesitan ser activados metabólicamente para desarrollar su acción carcinogénica.

120

---

---

---

---

---


---

---

---



**Conversión neoplásica (iniciación)**



**2.- Interacción con los componentes celulares.**

- Carcinógenos actúan como sustancias reactivas electrofílicas que interaccionan covalentemente con zonas neutrofilicas de ácidos nucleicos, proteínas u otras macromoléculas.
- Interposición del carcinógeno entre pares de bases del ADN.
- Carcinógenos añaden radicales alquilo a las bases de los ácidos nucleicos.

121

---

---

---

---

---

---

---

---

**Conversión neoplásica (iniciación)**

§3.- Fijación del daño producido por el carcinógeno.

Una célula cuyo material genético o cuyas proteínas han sido modificadas por un agente cancerígeno, puede sufrir dos procesos:

- A) puede ser reparada** por los mecanismos de reparación celular o por los mecanismos de recambio intracelular.
- B) si por el contrario, la célula afectada por el compuesto carcinogénico se encuentra en la fase S de su ciclo celular** (síntesis de ADN) o replicación, **el daño puede quedar fijado de una manera estable**, originándose
  - mutaciones puntuales
  - transiciones o transversiones
  - adiciones o deleciones de pares de bases
  - reordenamientos cromosómicos, o combinaciones de todos estos en función de lo insidioso que sea el agente tóxico o su dosis)

122

---

---

---

---

---

---

---

---

**Clasificación de los carcinógenos químicos**

- **Carcinógenos primarios.** No necesitan activación. Sustancias reactivas electrofílicas que reaccionan con zonas nucleofílicas.
- **Carcinógenos secundarios, procarcinógenos.** Necesitan activación. Se transforman en reactivos electrofílicos que reaccionan con los neutrofilicos
- **Cocarcinógenos,** sin actividad pero que potencian la acción de los carcinógenos de cualquiera de los dos grupos anteriores

123

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Mutagenicidad vs. carcinogenicidad**

- ⌘ Todos los mutágenos son sospechosos de ser carcinogénicos pero en algunos de ellos la carcinogenicidad no es detectable.
- ⌘ Algunos carcinógenos no son mutagénicos y pertenecen al grupo de los epigenéticos.
- ⌘ La evaluación de la carcinogenicidad en humanos es difícil y requiere la combinación de varios tests.

124

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Centro Internacional de Investigación del Cáncer (IACR)**

**Grupo 1.** Se incluyen aquí las sustancias de las que se tienen pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos.

**Grupo 2A.** Esta categoría se usa cuando existen pruebas limitadas de la carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes de la carcinogenicidad en experimentación animal.

**Grupo 2B.** Esta categoría incluye agentes, mezclas o condiciones de exposición para las que existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes de carcinogenicidad en experimentación animal.

**Grupo 3.** Esta categoría es usada ampliamente para aquellos agentes, mezclas o condiciones de exposición para las que existen pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos e inadecuadas o limitadas en animales.

**Grupo 4.** En esta categoría se incluyen los agentes o mezclas para los que existen pruebas que sugieren ausencia de carcinogenicidad en humanos y en experimentación animal.

125

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Asociación de Higienistas Industriales del Gobierno Americano (ACGIH).**

1ª.- La exposición a los compuestos cancerígenos debe ser mínima.

2ª.- Los trabajadores expuestos a los cancerígenos A1 sin TLV (Valores Límite Umbral) deben ser equipados adecuadamente para eliminar lo máximo posible toda exposición a estos compuestos.

3ª.- Para los cancerígenos tipo A1 con TLV y para los de tipo A2 la exposición de los trabajadores por cualquier vía de penetración debe ser cuidadosamente controlada a niveles por debajo del valor del TLV.

126

---

---

---

---

---

---

---

---



**CONCEPTOS**

**Toxicología del desarrollo:** Estudio de las respuestas aberrantes a agentes ambientales o drogas, subsiguientes a la exposición en cualquier período desde la concepción hasta el período postnatal

**Embrioletalidad:** Muerte del embrión debido a lesiones incompatibles con la supervivencia del concepto. Termina con la reabsorción, aborto espontáneo o con un nacido muerto.

**Embriotoxicidad:** Estado provocado por lesiones persistentes que provocan retraso o disminución del desarrollo en sistemas orgánicos específicos.

130

---

---

---

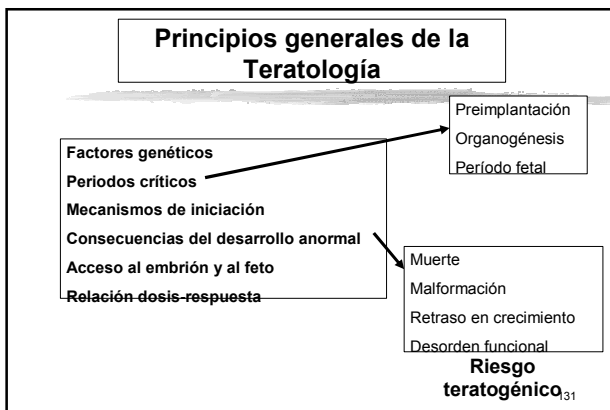
---

---

---

---

---




---

---

---

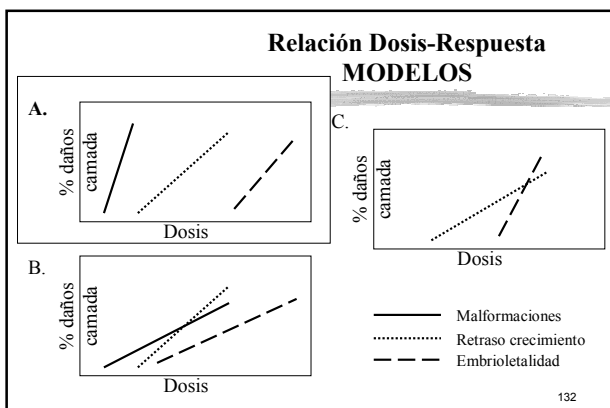
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Principios a tener en cuenta en el estudio teratológico**

1. Cambios drásticos y continuos en la fisiología y bioquímica durante la gestación.
2. Hay dos genomas completamente separados y distintos que coexisten.
3. Existen dos suministros de sangre distintos y separados con una única interfase, el trofoblasto.
4. Crecimiento rápido y selectivo de tipos celulares específicos en el concepto en estadios particulares de la gestación.
5. Interacciones entre la madre, el embrión/feto y la placenta.

133

---

---

---

---

---

---

---

---

**Cambios fisiológicos en hembras gestantes**

1. **Absorción gastrointestinal.** Descenso de la motilidad gástrica.
2. **Absorción subcutánea.** Inestabilidad vasomotora: absorción errática.
3. **Volumen sanguíneo materno.** Incremento 20 %: vol. mayor para la distribución.
4. **Proteínas plasmáticas.** Incrementadas selectivamente.
5. **Redistribución del flujo sanguíneo.** Flujo sanguíneo al útero, incrementado 70-80 %.
6. **Metabolismo de nutrientes.** Consumidor de carbohidratos (madre) convertido en consumidor de ácidos grasos.
7. **Metabolismo de xenobióticos.** Producción de metabolitos selectivamente incrementada o disminuida a productos activos o inactivos.
8. **Función renal.** Filtración glomerular renal aumentada.

134

---

---

---

---

---

---

---

---

**Mecanismos responsables del daño molecular inicial de la teratogénesis**

Mutaciones

Alteración en cromosomas

Interferencia mitótica

Alteración en la integridad o función del ác. nucléico

Carencia de precursores y sustratos

Fuentes de energía alteradas

Cambios en la membrana

Desequilibrio osmolar

Inhibición o activación enzimáticas

Interacción con un receptor específico

135

---

---

---

---

---

---

---

---

**La manifestación teratogénica producida por un teratógeno dependerá de una serie de factores maternos, fetales o del propio agente:**

- La fase del desarrollo en la que se encuentre el embrión
- La dosis, ruta de administración y tiempo de exposición
- La capacidad del agente de atravesar la placenta
- La capacidad de la madre para detoxificarlo y eliminar sus metabolitos
- La fase del ciclo celular en que se encuentre la célula afectada
- El tiempo de vida medio del agente
- La capacidad del embrión para detoxificarlo.
- La capacidad de las células dañadas o de las contiguas para reparar las lesiones.

136

---

---

---

---

---

---

---

---

**TEMA 6**

**TOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL**

Principios generales para los estudios de toxicidad. Ensayos de toxicidad: aguda, crónica y remota. Toxicidad "in vitro". Transformación "probit" en toxicometría y cálculo de la DL y DL50.

137

---

---

---

---

---

---

---

---

**Objeto**

Reproducir en el laboratorio, por procedimientos experimentales, procesos de naturaleza tóxica, recogiendo de ellos los datos necesarios para llegar a ciertas conclusiones.

138

---

---

---

---

---

---

---

---

**ENSAYOS TOXICOLÓGICOS**

**Generales:** Toxicidad aguda  
Toxicidad subcrónica  
Toxicidad crónica

**Especiales:** Reproducción  
Fertilidad  
Inducción de mutaciones  
Efectos cancerígenos  
Teratogenicidad  
Sensibilidad cutánea, ocular, etc.  
Hemólisis  
Comportamiento

139

---

---

---

---

---

---

---

---

**ENSAYOS TOXICOLÓGICOS**

**Protocolo de ensayo**

**La especie animal a utilizar.**

**El número total y de grupos (lotes) de animales.**

**Las vías de administración a emplear.**

**El tiempo de duración del ensayo.**

140

---

---

---

---

---

---

---

---

**Especie animal a utilizar**

Animales pequeños: rata, ratón, hámster, cobayo, conejo y perro.

Pueden usarse aves, peces, gatos y monos.

Dos especies: roedor y no roedor.

¿Sexo? mitad de animales de cada sexo.

Animales sanos, gran estabilidad genética y alimentación adecuada.

¿Consanguíneos?

¿Estériles?

Lotes homogéneos (control de celos)

141

---

---

---

---

---

---

---

---

**Tiempo de duración del ensayo**

Periodos cortos: Toxicidad Aguda.

Periodos medios: Toxicidad Subaguda o Subcrónica.

Periodos largos: Toxicidad Crónica y Diferida

**ENSAYOS DE TOXICIDAD AGUDA**

**DL-50** (Dosis Letal-50) o **CL-50** (Concentración Letal-50): *dosis o concentración, respectivamente, que causan la muerte al 50 % de los animales a los que ha sido administrado.*

**Dosis o concentración letal:** dosis capaz de provocar la muerte.

**Dosis o concentración mínima tóxica:** mínima cantidad de una sustancia que es capaz de producir algún efecto tóxico.

**Dosis o concentración máxima tóxica:** la dosis o concentración más alta que produce efectos tóxicos sin llegar a producir la muerte.

142

---

---

---

---

---

---

---

---

**ENSAYOS ESPECIALES DE TOXICIDAD AGUDA**

**Ensayos de toxicidad aguda dérmica**

Ensayo de irritación primaria

Ensayo de sensibilización cutánea

Ensayo de fotosensibilidad y fotoalergia

Ensayo de toxicidad sistémica a través de piel

Ensayo de toxicidad o irritación ocular

**ENSAYOS DE TOXICIDAD SUBCRÓNICA Y CRÓNICA**

**Dosis máxima tolerada (MTD)**

**Dosis mínima tóxica**

143

---

---

---

---

---

---

---

---

**ENSAYOS DE MUTAGÉNESIS**

**A. Ensayos *in vitro*.** Cultivos bacterianos

Cultivos con levaduras

Cultivos con células de mamíferos

Cultivos bacterianos: *S. typhimurium*

Cultivos con levaduras: *Saccharomyces cerevisiae*  
*Schizosaccharomyces pombe*

Cultivos con células de mamíferos: Células ováricas de hámster chino (CHO)  
Células de linfoma de ratón (L5178Y)  
Fibroblastos diploides de la especie humana

144

---

---

---

---

---

---

---

---



**ENSAYOS DE MUTAGÉNESIS**

**B. Ensayos *in vivo*.** Ensayo del dominante letal  
Ensayo por medio de hospedador  
Citogenética *in vivo*

**Ensayo del dominante letal**

Índice mutagénico (I.M.) =  $\frac{\text{Muertes fetales prematuras} \times 100}{\text{Implantaciones fetales}}$

**Citogenética *in vivo*** **Médula ósea:** efectos sobre la mitosis.  
**Linfocitos:** lesiones antes de la síntesis de ADN.  
**Fibroblastos de la piel:** efectos a largo plazo.  
**Gametocitos:** efectos sobre la meiosis.  
**Cultivos celulares de líquido amniótico:** lesiones de la progenie en desarrollo

145

---

---

---

---

---

---

---

---

**ENSAYO DE TERATOGÉNESIS**

**Animales a emplear:** ratones, ratas y conejos

**Número de animales:** 10 hembras por grupo → 100 fetos

**Dosis del producto a ensayar:** D. alta: inicialmente tóxica  
D. baja: sin efectos ponderables para la madre  
D. intermedia:

**Protocolo:** Producir gestación.  
Confirmar la gestación.  
Administrar la o las sustancias a ensayar.  
Establecer el efecto teratogénico

146

---

---

---

---

---

---

---

---

**ENSAYO DE REPRODUCCIÓN**

**FERTILIDAD**

**GESTACIÓN**

**DESCENDENCIA**

147

---

---

---

---

---

---

---

---

## FERTILIDAD

- ⌘ Alteración en el funcionamiento de las gónadas.
- ⌘ Alteración en el ciclo del estro.
- ⌘ Alteración del comportamiento en el apareamiento.
- ⌘ Alteración en el índice de concepción.
- ⌘ Alteración en los primeros estadios de la gestación: implantación del óvulo fecundado

148

---

---

---

---

---

---

---

---

## GESTACIÓN

- ⌘ Desarrollo del feto.
- ⌘ Mayor o menor grado de normalidad, incluyendo efectos teratógenos y mutágenos.
- ⌘ Mortalidad intrauterina.

149

---

---

---

---

---

---

---

---

## DESCENDENCIA

Efectos sobre la madre:

- Lactación.
- Aceptación de la progenie.

Efectos sobre la progenie:

- Crecimiento.
- Desarrollo.
- Maduración sexual.

150

---

---

---

---

---

---

---

---

### **ENSAYO DE REPRODUCCIÓN**

- ⌘ Estudio de los animales expuestos a la sustancia desde el momento de la concepción hasta que producen su propia descendencia.
- ⌘ Estudio de la prole durante su crecimiento y desarrollo.

151

---

---

---

---

---

---

---

---

### **PROMOVER ENSAYOS SIN ANIMALES I**

- ⌘ 1. Evitar la repetición innecesaria de experimentos in vivo e in vitro  
Disponibilidad de información, intercambio, flexibilidad, estrategias integradas
- ⌘ 2. Modelos matemáticos de predicción  
Cinética ambiental de compuestos químicos, Toxicocinética, QSAR
- ⌘ 3. Mejoras en el diseño de estudios animales  
Reducción número de animales, Refinamiento (minimizar el dolor y sufrimiento)

152

---

---

---

---

---

---

---

---

### **PROMOVER ENSAYOS SIN ANIMALES II**

- ⌘ 4. Uso de organismos inferiores no protegidos  
Bacterias, hongos, protozoos, algas, plantas, etc
- ⌘ 5. Vertebrados en etapas iniciales de desarrollo  
Peces, anfibios, reptiles, pájaros, mamíferos, etc
- ⌘ 6. Métodos in vitro  
Órganos, explantes, cultivos primarios, líneas celulares, sistemas libres de células, etc
- ⌘ 7. Otros  
Estudios en humanos (voluntarios, epidemiológicos, etc).  
Nuevos modelos enseñanza

153

---

---

---

---

---

---

---

---

### ¿Qué entendemos por *método alternativo*?

métodos o técnicas que de alguna manera pudieran *reemplazar* a los animales en los experimentos, *disminuir* el número de animales utilizados en cada ensayo, o simplemente *mejorar* los procedimientos ya existentes a fin de disminuir el estrés y evitar sufrimientos a los animales

(Balls, 1983)

154

---

---

---

---

---

---

---

---

### Ventajas de los métodos *in vitro*

- *Control* directo sobre las condiciones de los ensayos
- *Conservación* de recursos
- Ausencia de respuestas *compensatorias* de tipo hormonal o metabólicas
- Las poblaciones celulares pueden ser *específicas*
- Reducido *espacio* para mantener las muestras
- Posibilidad de *experimentar* al mismo tiempo con varios compuestos y dosis

155

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inconvenientes de los métodos *in vitro*

- Viabilidad y actividad funcional normalmente *limitada*
- Incapacidad para detectar toxicidad *retardada* o crónica
- Necesitan *validación* de los métodos para correlacionar los resultados con aquellos obtenidos *in vivo*.
- Efectos *inespecíficos* en células en cultivo
- *Costosa* infraestructura, reactivos caros y personal especializado

156

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Tipos de ensayo (I)**

⌘Farmacológicos:

- Screening* funcional y toxicológico
- Transporte celular
- Toxicidad
- Mecanismos de acción
- Muerte celular

**NUEVAS MOLÉCULAS:  
etapa preclínica**

Vacunas, antineoplásicos, antibióticos, drogas, ...

157

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Tipos de ensayo (II)**

⌘Toxicológicos

- Contaminantes
- Plaguicidas
- Aditivos alimentarios
- Medicamentos
- Cosméticos

**Nuevas moléculas  
Nuevos contaminantes  
Efectos a bajas dosis**

⌘Inmunológicos

- Caracterización de antígenos bacterianos y virales
- Evaluación de la idoneidad antígenos para preparar vacunas

158

---

---

---

---

---

---

---

---

### **ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LOS ESTUDIOS DE TOXICIDAD**

159

---

---

---

---

---

---

---

---

**MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

- Necesarios para la validez y precisión de las pruebas
- Sobre diseño, planificación, ejecución y análisis de resultados
- Seleccionar un método estadístico sencillo ajustado a las condiciones experimentales que permita obtener resultados válidos

**DISEÑOS DE EXPERIMENTOS DE TOXICIDAD**

- Nº razonable de repeticiones
- Aleatorización de las dosis
- Existencia de controles positivos y negativos necesarios para estimar el error experimental

160

---

---

---

---

---

---

---

---

**DISEÑO Y EJECUCIÓN DE ENSAYOS DE TOXICIDAD**

**ELEMENTOS ESTADÍSTICOS PARA EL DISEÑO**

- UNIDAD EXPERIMENTAL
- RESPUESTA (punto final)  
Observación, medición, identificación
- CONDICIONES PARA LA EVALUACIÓN  
Tamaño de la población, ensayo de supervivencia en paralelo
- GRUPOS DE TRATAMIENTO  
Dosis-respuesta, controles, varias muestras individuales
- FUENTES DE VARIABILIDAD (dentro y entre ensayos)
- FUENTES DE SESGOS
- MÉTODOS DE EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

161

---

---

---

---

---

---

---

---

**ELEMENTOS ESTADÍSTICOS PARA EL DISEÑO**

**- FUENTES DE VARIABILIDAD (dentro y entre ensayos)**

**DENTRO DE LOS ENSAYOS**

- Errores en diluciones
- Imprecisiones en el pesado
- Errores al medir volúmenes
- Errores en el conteo
- Variación biológica (genética, fisiológica)
- Etc

**ENTRE ENSAYOS** ⇐ reproducibilidad?

- Las propiedades físicas y químicas de los agentes
- Almacenamiento y preparación
- Cambios en las condiciones de cultivo de los organismos
- Cambios *históricos* en el protocolo
- Cambios en el personal del laboratorio
- Cambios genéticos en el material biológico

162

---

---

---

---

---

---

---

---

### Reproducibilidad o replicabilidad

- Propiedades físicas y químicas de los compuestos conocidas y controladas
- Preparación y almacenamiento de los compuestos, solventes y diluciones controlados
- Manejo y uso de los organismos prueba (animales, células)
- Número de repeticiones del ensayo
- Número de tratamiento/grupos de dosis
- Intervalos de las dosis
- Selección de controles
- ALEATORIZACIÓN

163

---

---

---

---

---

---

---

---

### DISEÑOS MÁS COMUNES EN LAS PRUEBAS DE TOXICIDAD

1. Establecimiento de la relación dosis-respuesta
2. Pruebas para evaluar la diferencia entre grupos tratados o expuestos a distintas dosis contra un control negativo (dosis 0)

### TIPOS DE MÉTODOS DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

- |                    |   |
|--------------------|---|
| 1. Paramétricos    | Suposiciones y/o estimaciones acerca de los parámetros de las distribuciones probabilísticas de la variable |
| 2. No paramétricos |   |

164

---

---

---

---

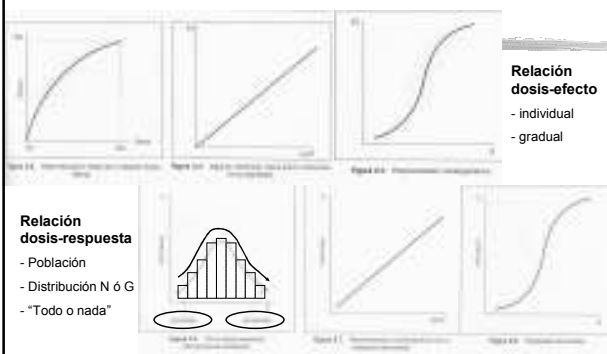
---

---

---

---

### Respuesta a la dosis



---

---

---

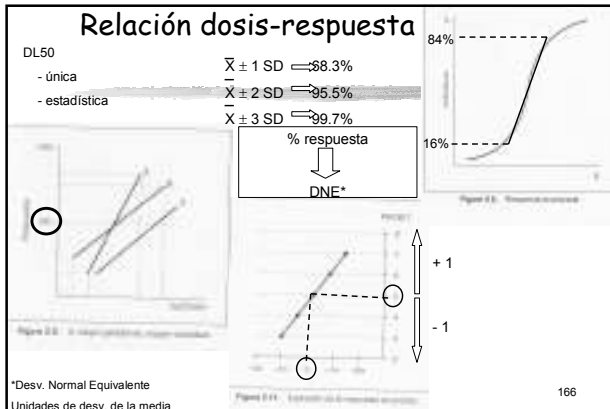
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### TOXICOMETRÍA

Categorías tóxicas en función de la DL<sub>50</sub>

Clasificación	Oral rata DL50	Dérmica conejo DL50	Inhalatoria rata CL50
Extremadamente tóxico	< 1 mg/kg	< 5 mg/kg	10 ppm
Muy tóxico	1 – 50 mg/kg	5 – 50 mg/kg	10 – 100 ppm
Moderadamente tóxico	50 – 500 mg/kg	50 – 350 mg/kg	100 – 1000 ppm
Ligeramente tóxico	0,5 – 5 g/kg	0.35 – 3 g/kg	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>4</sup> ppm
Prácticamente no tóxico	5 – 15 g/kg	3 – 25 g/kg	10 <sup>4</sup> – 10 <sup>5</sup> ppm
Relativamente inocuo	> 15 g/kg	> 25 g/kg	> 10 <sup>5</sup> ppm

167

---

---

---

---

---

---

---

---

### TEMAS 7 y 8

EVALUACIÓN DEL RIESGO: DIANAS TOXICOLÓGICAS. ADMINISTRACIÓN DEL RIESGO. ENSAYOS TOXICOLÓGICOS.

Antonio Juan García Fernández

---

---

---

---

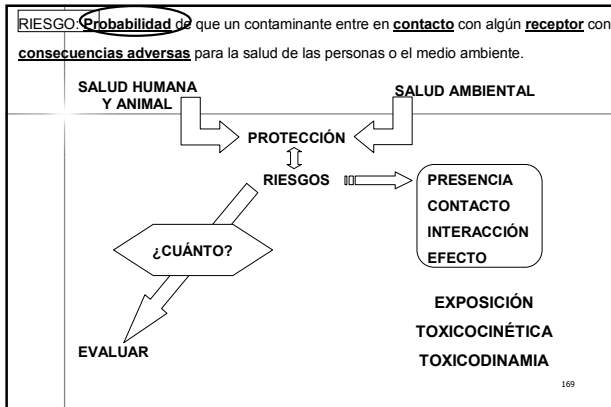
---

---

---

---






---

---

---

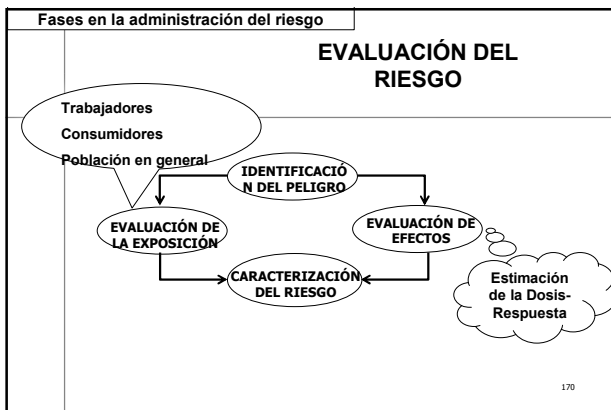
---

---

---

---

---




---

---

---

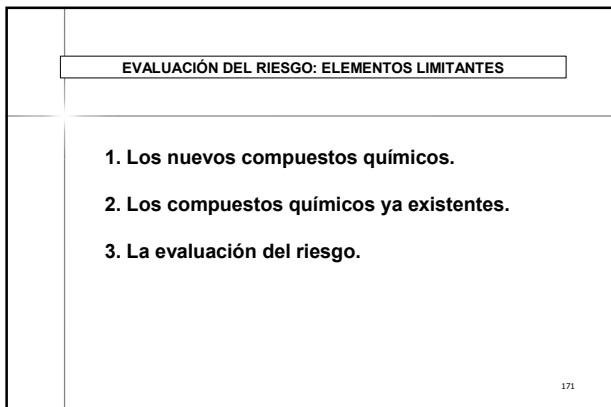
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Decisión regulatoria (factores)</b>
Datos obtenidos de investigación Evaluación del riesgo de la exposición a dichas sustancias Viabilidad técnica Factores socio-económicos Factores legislativo-políticos
172

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>OECD (1998)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Importancia de la industria química en la economía mundial y en el bienestar general.</li><li>- Sector económico más importantes y de mayor crecimiento rápido del mundo.</li><li>- Producción mundial de sustancias químicas (químicos industriales, fármacos, plaguicidas, aditivos alimentarios y cosméticos) 1300 billones de euros en 1996.</li><li>- Da trabajo a unos 12 millones de personas en todo el mundo.</li><li>- En los países de la OECD (78% producción mundial) bienes manufacturados derivados de sustancias químicas: 14%.</li></ul>
173

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Directivas y regulaciones en la Unión Europea</b>
Sustancias químicas nuevas (Directiva 67/548/EC) Sustancias químicas ya existentes (Regulación 793/93/EC) Plaguicidas (Directiva 91/414/EC) Biocidas (Directiva 98/8/EC) Medicinas humanas (Directiva 2001/83/EC) Medicamentos veterinarios (Directiva 2001/82/EC) Aditivos en piensos (Directiva 2001/79/EC) Aditivos alimentarios (Directiva 89/107/EC) Cosméticos (SCP 803/90) Material de embalaje (Directiva EC CS/PM/1025).
174

---

---

---

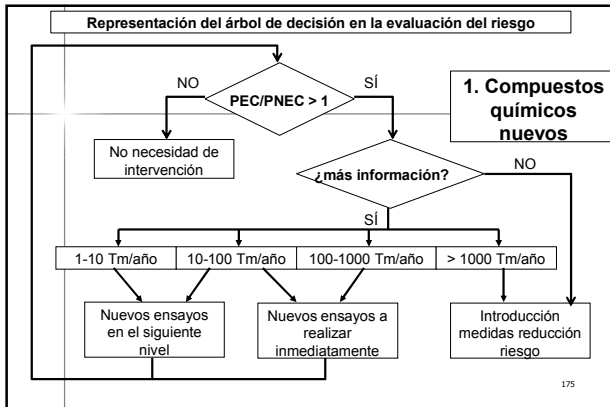
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

Información básica a incluir en el dossier sobre una sustancia química nueva
1- Identificación del producto: nombre químico, fórmula, métodos de análisis, etc.
2- Cantidad, funciones y aplicaciones.
3- Medidas de precaución y de emergencia
4- Propiedades físicas
5- Propiedades químicas
6- Propiedades toxicológicas
7- Propiedades ecotoxicológicas
8- Métodos para restar peligrosidad

176

---

---

---

---

---

---

---

---

6- Propiedades toxicológicas
a. Ensayo de toxicidad aguda por dos vías
b. Ensayo de irritación dérmica
c. Ensayo de sensibilización
d. Ensayo de toxicidad subaguda
e. Ensayos de toxicidad genotóxica (dos ensayos)

177

---

---

---

---

---

---

---

---

	<p><b>7- Propiedades ecotoxicológicas</b></p> <p>a. Ensayo de toxicidad aguda sobre algas, peces y daphnias</p> <p>b. Ensayo de inhibición bacteriana</p> <p>c. Ensayo de biodegradabilidad rápida</p> <p>d. Ensayo de hidrólisis</p>
	178

---

---

---

---

---

---

---

---

Ensayos a realizar o no sobre el patrón básico en función del volumen de producción anual de sustancia.		
VOLUMEN DE PRODUCCIÓN	Ensayos o mediciones del dossier básico que NO se precisan	Ensayos o mediciones adicionales al dossier básico
< 0.1 Tm/año	<ul style="list-style-type: none"> <li>4</li> <li>5 (parcialmente)</li> <li>6, b, c, d, e</li> <li>7</li> <li>8</li> </ul>	
0.1-1.0 Tm/año	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 (parcialmente)</li> <li>5 (parcialmente)</li> <li>6d y 1 ensayo de genotoxicidad</li> <li>7 a, b, c</li> <li>8</li> </ul>	
1.0-100 Tm/año	Técnicas y ensayos mínimos o de base a incluir en el dossier	
100-1000 Tm/año		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayo de toxicidad reproductiva</li> <li>Ensayo de toxicidad subcrónica y crónica</li> <li>Ensayos complementarios de genotoxicidad</li> <li>Estudios toxicocinéticos</li> <li>Ensayos de ecotoxicidad crónica</li> <li>Ensayos de ecotoxicidad terrestre</li> <li>Ensayos complementarios de ecotoxicidad</li> </ul>
> 1000 Tm/año		Otros estudios o ensayos que se consideren necesarios para una evaluación del riesgo completa
		179

---

---

---

---

---

---

---

---

	<p><b>2. Compuestos químicos ya existentes</b></p> <p>EINECS (15-6-1990) ————— más de 100.000 entradas (1-1-1971 y 18-9-1981)</p>
	180

IUCLID (Base de datos internacional de información química uniforme)

ECB (Oficina Europea de Sustancias Químicas)

---

---

---

---

---

---

---

---

DATOS DISPONIBLES EN IUCLID (ECB)	
INFORMACIÓN SOBRE EXPOSICIÓN	DISPONIBLE (%)
Punto de ebullición	69
Presión de vapor	61
Solubilidad en agua	76
Biodegradación	61
Factor de bioconcentración	30

181

---

---

---

---

---

---

---

---

DATOS DISPONIBLES EN IUCLID (ECB)	
INFORMACIÓN SOBRE ECOTOXICIDAD	DISPONIBLE (%)
LC50 en peces	68
EC50 en Daphnia	55
EC50 en algas	46
EC50 en microorganismos	57
NOEC en peces	14
NOEC en Daphnia	18
LC50 en plantas	32

182

---

---

---

---

---

---

---

---

DATOS DISPONIBLES EN IUCLID (ECB)	
INFORMACIÓN SOBRE TOXICIDAD	DISPONIBLE (%)
LD50 oral, en ratas	77
LD50 inhalatoria en ratas	51
LD50 dérmica en ratas o conejos	53
Toxicidad a dosis repetidas	58
Genotoxicidad ( <i>in vitro</i> )	67
Genotoxicidad ( <i>in vivo</i> )	38
Toxicidad reproductiva	26

183

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Listas de prioridad de sustancias ya existentes (factores)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Los efectos de la sustancia sobre el hombre y sobre el medio ambiente.</li><li>- La exposición del hombre o del medio ambiente a la sustancia.</li><li>- La carencia de datos sobre los efectos de la sustancia sobre el hombre y sobre el medio ambiente.</li><li>- Los trabajos llevados a cabo en otros foros.</li><li>- Otra legislación comunitaria y/o programas relacionados con sustancias peligrosas.</li></ul>
184

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>La nueva política en materia de productos químicos: OBJETIVOS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Desarrollo sostenible</li><li>■ Protección de salud humana y medio ambiente</li><li>■ Innovación y competitividad de la industria química de la UE</li><li>■ Incrementar la transparencia</li><li>■ Integración internacional</li><li>■ Promover ensayos sin animales</li></ul>
185

---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

<p><b>Dianas ambientales</b></p> <p>Los ecosistemas terrestres</p> <p>Los ecosistemas acuáticos</p> <p>Los ecosistemas de sedimentos</p> <p>La fauna depredadora (terrestre y acuática)</p> <p>Los microorganismos</p> <p><b>Dianas para el ser humano (grupos de riesgo)</b></p> <p>Los individuos expuestos en el ambiente de trabajo.</p> <p>Los consumidores directos de los productos.</p> <p>Los individuos expuestos indirectamente vía medio ambiente</p>	187
---	-----

---

---

---

---

---

---

---

---

<p><b>Etapas en la evaluación del riesgo</b></p>	
<p>INICIAL (de primera observación o de <i>screening</i>)</p> <p>TOXICIDAD AGUDA</p> <p>INTERMEDIA (refinada)</p> <p>TOXICIDAD CRÓNICA</p> <p>CONJUNTA (integral)</p> <p>TOXICIDAD DE CAMPO</p>	188

---

---

---

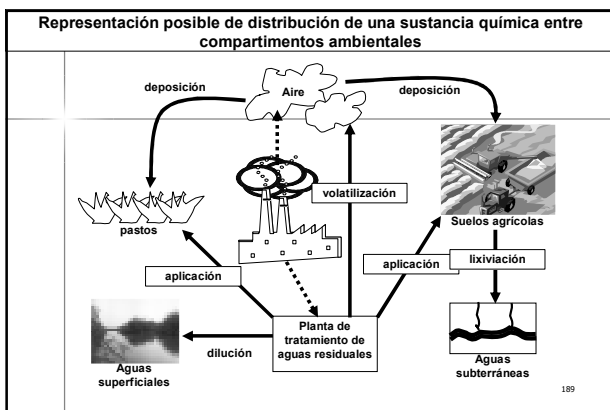
---

---

---

---

---




---

---

---

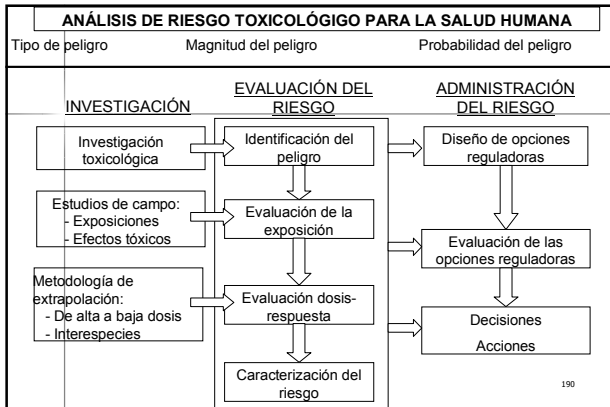
---

---

---

---

---




---

---

---

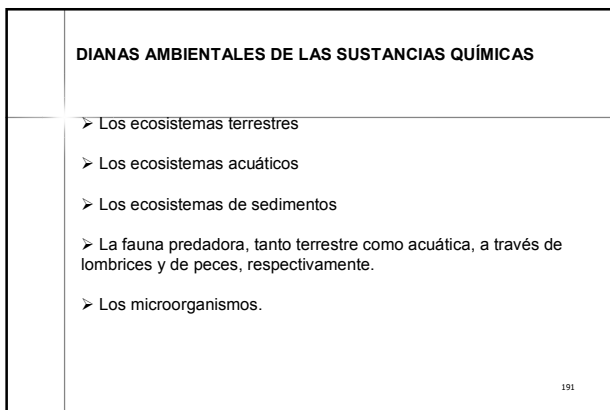
---

---

---

---

---




---

---

---

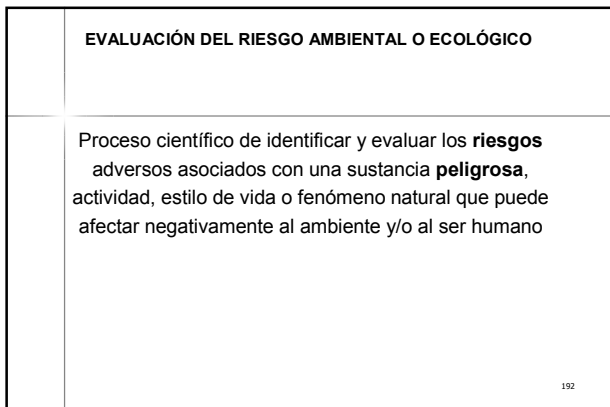
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



<b>PELIGRO</b>
Potencial de un evento, secuencia de eventos o combinación de circunstancias, que pueden producir consecuencias adversas con potencial para dañar la salud humana y/o el ambiente.
<b>RIESGO</b>
Probabilidad de que un efecto específico ocurra dentro de un determinado período de tiempo específico o bajo ciertas circunstancias con capacidad para determinar una consecuencia; y la probabilidad de que ocurra esa consecuencia
193

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>1. Identificación de peligros</b>
Identificar las fuentes posibles de peligro
Tóxicos, inflamables y explosivos
Interacciones potenciales con actividades y usos circundantes
Identificar relación fuente-vía-receptor
Estimar la probabilidad y frecuencia de que ocurra cada peligro
194

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>2. Estimación del riesgo y evaluación</b>
Riesgo = naturaleza del peligro + probabilidad + frecuencia
<i>¿Cuál es la naturaleza del peligro?</i>
<i>¿De qué forma llegará el peligro a ser riesgo?</i>
<i>¿Cuáles son las consecuencias?</i>
<i>¿Cuáles son los riesgos?</i>
195

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Principios de la aceptabilidad del riesgo</b>
<b>ALARP</b> "as low as reasonably practicable" "tan bajo como razonablemente factible"
<b>Riesgo intolerable</b>
<b>Región ALARP alta</b>
<b>Región ALARP baja</b>
<b>Riesgo aceptable</b>
196

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>3. Control del riesgo</b>
<b>¿Qué podemos hacer para manejar y reducir los riesgos y daños inaceptables?</b>
Considerar nuevas acciones (ej. remediación de tierras contaminadas)
Incentivos para reducir riesgos inaceptables (presión pública, legislación, etc.)
Comunicar al personal del lugar para asegurar que están de acuerdo con los riesgos
Establecer objetivos control e identificación de medidas de control para reunir esos objetivos
197

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA LOS ECOSISTEMAS TERRESTRES</b>	
<b>La evaluación del peligro:</b>	Juzga los efectos adversos que una sustancia química es capaz de provocar
Identificar el peligro (propiedades intrínsecas del Q)	
<b>EXPOSICIÓN</b>	
<b>La evaluación del riesgo</b>	Evalúa efectos potenciales sobre ecosistemas.
<b>Nivel exposición esperado vs toxicidad</b>	
198	

---

---

---

---

---

---

---

---

EFECTOS ADVERSOS GENERALES SOBRE EL MEDIO AMBIENTE TERRESTRE	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Efectos sobre las funciones de la tierra (sustrato y sostén de plantas e invertebrados)</li> <li>✚ Efectos sobre la producción de la biomasa</li> <li>✚ Efectos sobre la tierra, invertebrados terrestres y foliares</li> <li>✚ Efectos sobre vertebrados terrestres expuestos a alimentos, tierra, aire o agua contaminados</li> <li>✚ Acumulación de tóxicos en alimentos (cadena alimentaria)</li> </ul>
199	

---

---

---

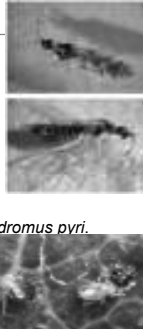
---

---

---

---

---

ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS TERRESTRES	
	<p><b>Para vertebrados terrestres</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo de toxicidad aviar aguda oral</li> <li>- Ensayo de toxicidad aviar a corto plazo en la dieta</li> <li>- Ensayo de reproducción aviar</li> </ul> <p><b>Para abejas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo de toxicidad aguda para abejas</li> <li>- Ensayo de alimentación de la progenie de abejas</li> <li>- Ensayos de nivel superior. Ensayos más refinados</li> </ul> <p><b>Para otros artrópodos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayos estándar con <i>Aphidius rhopalosiphi</i> y <i>Typhlodromus pyri</i>.</li> <li>- Ensayos de nivel superior.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayos de laboratorio ampliados.</li> <li>- Estudio de residuos</li> <li>- Ensayos de semi-campo</li> <li>- Ensayos de campo</li> </ul> </li> </ul>
	

---

---

---

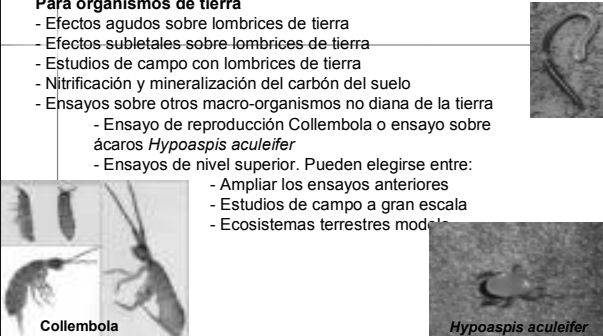
---

---

---

---

---

ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS TERRESTRES	
	<p><b>Para organismos de tierra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos agudos sobre lombrices de tierra</li> <li>- Efectos subletales sobre lombrices de tierra</li> <li>- Estudios de campo con lombrices de tierra</li> <li>- Nitrificación y mineralización del carbón del suelo</li> <li>- Ensayos sobre otros macro-organismos no diana de la tierra                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo de reproducción Collembola o ensayo sobre ácaros <i>Hypoaspis aculeifer</i></li> <li>- Ensayos de nivel superior. Pueden elegirse entre:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ampliar los ensayos anteriores</li> <li>- Estudios de campo a gran escala</li> <li>- Ecosistemas terrestres modelo</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
	

---

---

---

---

---

---

---

---

**ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS TERRESTRES**

**Para plantas no diana**  
Se consideran plantas no diana a aquellas no cultivadas localizadas fuera del área de tratamiento.

Nivel 1: Recopilación de información

Nivel 2: Bioensayos en plantas terrestres

Nivel 3: Estudios de campo y semi-campo

202

---

---

---

---

---

---

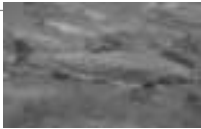
---

---

**ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS ACUÁTICOS**

**Ensayos de toxicidad con peces**

- Ensayo de toxicidad aguda: trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) y una especie de agua cálida.
- Ensayos de toxicidad crónica (a largo plazo): miden efectos subletales. El estudio dura 28 días e incluye datos sobre supervivencia, crecimiento y comportamiento.
- Estudio de bioconcentración en peces



203

---

---

---

---

---

---

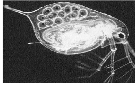
---

---

**ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS ACUÁTICOS**

**Ensayos con invertebrados acuáticos (incluye organismos en sedimentos)**

- Ensayos con *Daphnia magna*.
- Estudios con especies invertebradas adicionales: moluscos e insectos
- Datos disponibles sobre invertebrados estuarinos y/o marinos
- Ensayos con invertebrados que viven en sedimentos



204

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>ENSAYOS ECOTOXICOLÓGICOS EN EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ECOSISTEMAS ACUÁTICOS</b>
<b>Estudios con plantas acuáticas (algas y macrofitos)</b>
- Ensayos con algas: Siempre un ensayo con alga verde. Para herbicidas un ensayo adicional con otra especie (diatomeas o algas verde-azuladas).
- Ensayos con macrofitos acuáticos: Debe ensayarse en el caso de herbicidas. Los ensayos se deben realizar con <i>Lemma sp.</i>
<b>Requerimientos de estudio para formulaciones</b>
- Ensayos de toxicidad aguda con productos formulados.
- Ensayos de microcosmos y mesocosmos.
- Ensayos de toxicidad crónica con productos formulados.

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ECOTOXICIDAD</b>
TOXICIDAD AGUDA EN PECES
TOXICIDAD AGUDA EN <i>Daphnia</i>
ENSAYO DE INHIBICIÓN DE ALGAS
DETERMINACIÓN DE LA BIODEGRADABILIDAD "FÁCIL"
TOXICIDAD PARA GUSANOS DE TIERRA: Ensayo con suelo artificial

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Licenciatura en Veterinaria. Curso 2011/12</b>
<b>TEMA 9 TOXICOLOGÍA CLÍNICA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fisiopatología general de la causa tóxica</li><li>• Organoespecificidad del daño tóxico</li><li>• Sintomatología y tratamiento general de las intoxicaciones</li></ul>

---

---

---

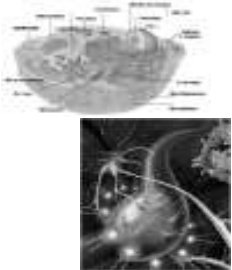
---

---

---

---

---

	<h3>Fisiopatología general de la causa tóxica</h3>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Respuesta intracelular<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Degeneración</b></li><li>- <b>Proliferación</b></li></ul></li><li>■ Respuesta extracelular<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Inflamación</b></li></ul></li></ul>	

---

---

---

---

---

---

---

---

	<h3>Organoespecificidad del daño tóxico</h3>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Vías</b></li><li>- <b>Características físico-químicas</b></li><li>- <b>Papel fisiológico de las moléculas</b></li><li>- <b>Tejido</b></li><li>- <b>Moléculas de defensa</b></li><li>- <b>Alteraciones previas</b></li><li>- <b>Capacidad regenerativa</b></li></ul>	

---

---

---

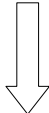
---

---

---

---

---

	<h3>Hepatotoxicología</h3>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Hepatomegalia</li></ul>	
 <p>Alteración parámetros</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;">Prueba del aclaramiento BSF (disulfonato de tetrabromoftaleína)</div>	
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Insuficiencia hepática: renal y encefalopatía</li></ul>	

---

---

---

---

---

---

---

---

## Hepatotoxicología

■ **Reacciones:**

- **Necrosis zonal.** Tetracloruro de C, Ocl, fósforo, paracetamol, furosemida, bromobenceno...
- **Hepatitis tipo viral.** Halotano, sulfamidas, uretano...
- **Colestasis intrahepática.** Anticonceptivos orales, Tetraciclina, penicilinas
- **Cirrosis.** Alcohol, aflatoxinas
- **Hígado graso.**
- **Lesiones vasculares.** Alcaloides pirrolizidínicos
- **Porfiria.** Anticonceptivos orales, barbitúricos
- **Hepatomas.** Nitrosaminas, plaguicidas, aflatoxinas, cloruro de vinilo

211

---

---

---

---


---

---

---

---

## Nefrotoxicología



Mecanismos fisiopatológicos de alteración renal por tóxicos

212

---

---

---

---

---

---

---

---

## Nefrotoxicología

■ **Nefropatías tóxicas directas.** Disolventes orgánicos, sales de metales pesados, fenoles, etilenglicoles, sulfonamidas, TC, toxinas de *A. falloides*...

■ **Nefropatías alérgicas**

- **Vasculitis renal.** Hidralazina...
- **Glomerulonefritis.** Derivados de Hg, sales de Au...
- **Nefritis intersticial: aguda, crónica**

213

---

---

---

---

---

---

---

---

## Neurotoxicología

<p>1. SNC. Fármacos psicotrópicos, hidrocarburos, barbitúricos....</p> <p>2. SNP. OP, talio, organoplúmbicos, organoestañicos</p> <p>3. OTROS. CO, tetracloruro de C</p> <p style="text-align: center;"><b>ORGÁNICO</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">Trastornos funcionales Lesiones estructurales permanentes</div>	<p style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px;">LOCALIZACIÓN ESPECÍFICA</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Neuronopatías</b></li><li>■ <b>Axonopatías</b></li><li>■ <b>Mielinopatías</b></li><li>■ <b>Sinapsis</b></li><li>■ <b>Miopatías</b></li><li>■ <b>Vasculopatías</b></li></ul>
---	--

214

---

---

---

---

---

---

---

---

## Toxicología pulmonar

Vía de entrada y salida	→ CO <sub>2</sub> , CNH, éter, etanol, benceno
Lugar de acción tóxica por contacto sustancias irritantes y cáusticos o corrosivos	→ Amoníaco, halógenos, óxidos de azufre...
Diana	→ Paraquat
Biotransformación	
Retención	→ Etanol, morfina

- Alteraciones vías aéreas
- Alteraciones parénquima pulmonar

215

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dermatotoxicología

<ul style="list-style-type: none"><li>■ <b>Piel</b></li><li>- Diana</li><li>- Vía de absorción posterior toxicidad sistémica</li><li>- Metabolismo presistémico</li></ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">■ <b>Toxicodermias</b></div> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Eritemas</b></li><li>- <b>Exantemas</b></li><li>- <b>Vejigas o ampollas</b></li><li>- <b>Necrosis</b></li><li>- <b>Pigmentación o despigmentación</b></li></ul>	
---	--

216

---

---

---

---

---

---

---

---



## Dermatotoxicología

- Lesiones:
  - **Irritación aguda primaria.** Oxidantes, desengrasantes, deshidratantes
  - **Irritación acumulada**
  - **Corrosión**
  - **Dermatitis alérgicas**
  - **Reacciones fotoquímicas**
  - **Depilación.** Sales de talio
  - **Glándulas apocrinas (sudoríparas)** Alcoholes, aldehídos, OF
  - **Glándulas ecrinas (sebáceas).** Cloronaftalenos, clorobencenos, alquitrán Ácidos orgánicos, sales metálicas
  - **Pigmentación y despigmentación.** Fenoles, antioxidantes industriales
  - **Tumores.** Radiaciones ionizantes, UV, rayos x

217

---

---

---

---

---

---

---

---

## Toxicología del digestivo

- Patología:
  - **Contacto**
  - **Sistémico**
- Alteraciones:
  - **Enlentecimiento**
  - **Sistema neurovegetativo**
  - **Irritación**
  - **Cáustico**

Ácidos,  
bases,  
metales,  
toxinas

218

---

---

---

---

---

---

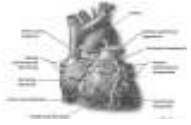
---

---

## Cardiotoxicología

- Cardiopatías:
  - **Ritmo**
  - **Insuficiencia**
  - **Miocarditis**

Vasoconstrictores  
vasodilatadores  
vasopermeabilizantes



Hombre, perro y gato > cerdo y cordero

219

---

---

---

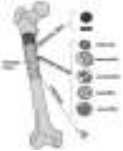
---

---

---

---

---

<h2>Sangre y médula ósea</h2>	
<h3>ANEMIAS</h3>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Por oxidantes. Nitritos y aminas, cromatos, cloratos, bromatos</li><li>• Por procesos inmunitarios</li><li>• Por otros mecanismos</li></ul>	
	220

---

---

---

---

---

---

---

---

<h2>Reproducción</h2>									
<p>Progenitores Progenie</p>									
<table border="1"><tr><td>Estrógenos naturales (estradiol)</td></tr><tr><td>Estrógenos de síntesis (DES)</td></tr><tr><td>Fitoestrógenos (coumestrol)</td></tr><tr><td>Metabolitos vegetales (equol)</td></tr><tr><td>Micotoxinas (zearalenona)</td></tr><tr><td>Hidrocarburos policíclicos (dihidroxi-benzantrandeno)</td></tr><tr><td>Hidrocarburos policlorados (DDT, PCB)</td></tr><tr><td>Plasticantes (nonilfenol, bisfenol A)</td></tr></table>	Estrógenos naturales (estradiol)	Estrógenos de síntesis (DES)	Fitoestrógenos (coumestrol)	Metabolitos vegetales (equol)	Micotoxinas (zearalenona)	Hidrocarburos policíclicos (dihidroxi-benzantrandeno)	Hidrocarburos policlorados (DDT, PCB)	Plasticantes (nonilfenol, bisfenol A)	
Estrógenos naturales (estradiol)									
Estrógenos de síntesis (DES)									
Fitoestrógenos (coumestrol)									
Metabolitos vegetales (equol)									
Micotoxinas (zearalenona)									
Hidrocarburos policíclicos (dihidroxi-benzantrandeno)									
Hidrocarburos policlorados (DDT, PCB)									
Plasticantes (nonilfenol, bisfenol A)									

---

---

---

---

---

---

---

---

<h2>Sintomatología y tratamiento de las intoxicaciones</h2>	
222	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Relación de PETERSON</b>
<b>VÓMITOS, DIARREA Y DOLORS ABDOMINALES.</b> Sales de metales pesados, ácidos y álcalis fuertes, ácido bórico, desinfectantes halogenados, cloratos, fluoruros, fósforo y selenio
<b>CONVULSIONES.</b> Sales de amonio, cianuros, plomo, nitratos y nitritos, fenoles, opiáceos, estricnina, sustancias estimulantes bulbares
223

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>COMA.</b> Bromuros, monóxido de carbono, nicotina, barbitúricos, atropina, alcoholes y fenoles.
<b>INCOORDINACIÓN MOTORA.</b> Sales de amonio, monóxido de carbono, cloruro sódico, cianuros, plomo, nitratos y nitritos, nicotina, oxalatos, fenotiazina.
<b>MIDRIASIS.</b> Atropina, nicotina, cicuta, aconitina, hioscina.
224

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>MIOSIS.</b> Opiáceos y parasimpaticomiméticos
<b>SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA.</b> <b><i>Bradipnea.</i></b> Selenio, atropina (final), hipnóticos, hioscina e hiosciamina. <b><i>Taquipnea.</i></b> Sales de amonio, urea, nicotina, atropina (principio), apomorfina. <b><i>Disnea.</i></b> Monóxido de carbono, cianuros, ácido sulfhídrico, cloruro sódico (aves), nitratos y nitritos, colinérgicos y adrenérgicos, estricnina.
<b>FOTOSENSIBILIZACIÓN.</b> Fenotiazina.
225

---

---

---

---

---

---

---

---

<p><b>COJERAS Y ANOMALÍAS ÓSEAS.</b> Fluorosis, seleniosis, alcaloides del cornezuelo de centeno, molibdeno y cadmio.</p> <p><b>ALTERACIÓN EN PIEL Y MUCOSAS.</b> Naftalenos clorados, talio, bifenilos halogenados (PCBs, dioxinas).</p> <p><b>ALTERACIONES HEPÁTICAS.</b> Micotoxinas: aflatoxinas y rubratoxinas. Tetracloruro de carbono.</p> <p><b>ALTERACIONES RENALES.</b> Micotoxinas: ocratoxinas. Etilenglicol.</p>
---

226

---

---

---

---

---

---

---

---

<p align="center"><b>DIAGNÓSTICO</b></p> <p><b>REQUISITO PREVIO:</b> Familiarización del veterinario con las sustancias tóxicas más comunes en la zona</p> <p>Cultivos de la zona y plaguicidas agrícolas más usados              Épocas de uso de los distintos plaguicidas agrícolas              Visita a los almacenes de fitosanitarios              Visita a las droguerías              Industrias próximas y posibilidades de vertidos en la zona              Tradición de uso de cebos "ilegales"              Actividad cinegética en la zona              Conocimiento de las plantas tóxicas de la zona</p>
--

---

---

---

---

---

---

---

---

<p align="center"><b>DIAGNÓSTICO</b></p> <p align="center"><i>"tratar al paciente y no al tóxico"</i></p> <p><b>Correcto y rápido diagnóstico — efectos muy positivos</b></p> <p>Ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reforzar el uso de un antídoto específico o de una terapia</li> <li>- Prevenir complicaciones</li> <li>- Acelerar la recuperación</li> <li>- Desaconsejar alguna de las medidas del tratamiento general</li> <li>- Ayudará a evitar envenenamientos posteriores</li> <li>- Aumenta la probabilidad de que el veterinario reconozca nuevos casos de intoxicación por la misma sustancia.</li> </ul>
--

228

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>REQUISITOS PARA UN CORRECTO DIAGNÓSTICO</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Exhaustiva recopilación de datos de la historia</li><li>- Signos clínicos</li><li>- Signos lesionales (en caso de colectividades)</li><li>- Remitir las muestras para su análisis</li><li>- Disponer de un servicio de atención especializada.</li></ul>
<small>229</small>

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Historia</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- El propietario</li><li>- Todos los miembros de la familia</li><li>- Inducida por el veterinario: <u>Preguntas útiles:</u></li></ul>
- ¿Tiene usted plantas? ¿Las ha cuidado últimamente con algo?
- ¿Alguien de la casa está tomando alguna medicación para enfermedades o alergias? ¿qué productos son?
- ¿Trabaja usted en su casa? ¿en qué? ¿qué vehículos tiene en su casa?
<small>230</small>

---

---

---

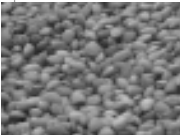

---

---

---

---

---

<b>OLORES</b>
<p><b>Olor gástrico:</b> Un olor como a ajo se ha descrito en numerosas intoxicaciones, tales como <b>arsénico, organofosforados, talio y fosforo de zinc</b> (también descrito como parecido a acetileno)</p>
 <p><b>Almendras amargas:</b> cianuro</p>
<p><b>Olor a acetona:</b> La aspirina y otros salicilatos, la acetona, el benceno, el tolueno, los fenoles, el xileno, el isopropanol.</p>
<p><b>Formaldehído:</b> Metaldehído (es un olor que rápidamente se disipa desde el contenido estomacal).</p>


---

---

---

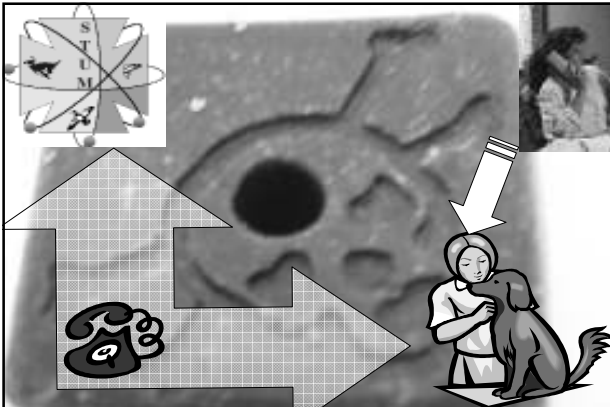
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

**Instrucciones a los propietarios de animales intoxicados**

**PRIMEROS AUXILIOS**

Intentar **identificar la sustancia** y la ruta de intoxicación.

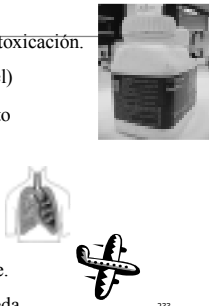
Traer el **paquete o envase** (o lo que quede de él)

**Trasladar al paciente** a la clínica lo más pronto posible **avisando** previamente de su partida.

**TÓXICOS INHALADOS**

- Colocar al paciente en un **lugar fresco** o en un área con **adecuada ventilación**.
- Proveer de **respiración artificial** si es posible.

**Trasladar a la clínica** tan pronto como se pueda.



233

---

---

---

---

---

---

---

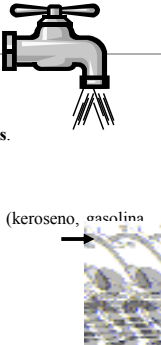
---

**Instrucciones a los propietarios de animales intoxicados**

**TÓXICOS INGERIDOS**

**Inducir la emesis solo si:**

- La ingestión ha sido dentro de los **últimos 30-60 minutos**.
- La sustancia ingerida **NO es un ácido o álcali fuerte**.
- La sustancia ingerida **NO es un destilado de petróleo** (keroseno, *gasolina* etc.)
- El animal está **consciente, alerta y cooperativo**.



---

---

---

---


---

---

---


---

**Instrucciones a los propietarios de animales intoxicados**  
**TÓXICOS INGERIDOS**



**Inducir la emesis usando:**

- **Jarabe de ipecacuana** administrado en media o una cucharadita vía oral en el perro o 1 cucharadita vía oral para un gato de tamaño medio.
- **Agua oxigenada al 3%** puede darse vía oral en una cuchara por cada 10 kg.
- **Sal, mostaza y muchas otras sustancias** descritas tienen menor efectividad y en ocasiones pueden ser peligrosas.



235

---

---

---

---


---

---

---

---

Si la sustancia es un **ácido o base fuerte**  
**o un destilado de petróleo**



Aconsejar al propietario que administre **leche o huevo** y llevar rápidamente al paciente a la clínica para continuar el tratamiento.

**Administración inmediata de carbón activado** (leer la etiqueta para la dosis) por el propietario.

236

---

---

---

---

---

---

---

---

**CONTAMINACIÓN POR VÍA DÉRMICA**

- Si el paciente ha sido contaminado con un **polvo seco**, limpiar cuidadosamente el polvo usando un **cepillo de cerdas duras**. Es extremadamente importante **proteger los ojos, nariz y boca del paciente y de la persona que lo maneja** para evitar la inhalación o ingestión de polvo durante el proceso.
- **Enjuagar vigorosamente el área contaminada con abundante agua corriente.**
- **Una vez que el área ha sido vigorosamente enjuagada, lavar el área con jabón y agua y volver a enjuagar muy bien.**
- **Continuar el baño y enjuagado al menos durante 15 minutos.**

**No intentar neutralizar el tóxico**

237

---

---

---

---

---

---

---

---

**TÓXICOS EN LOS OJOS**

Rápidamente lavar los ojos con **agua o suero salino** y continuar el lavado con agua durante **al menos 10 minutos**.



*Reiterar la necesidad de que el propietario traiga información sobre el tóxico a la clínica (el envase, botella o cualquier cosa que pueda ayudar para identificar el ingrediente activo tóxico)*




---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES

Medidas generales

- 1- Mantenimiento de la respiración
- 2- Mantenimiento de la circulación
- 3- Mantenimiento del sistema nervioso central
- 4- Trastornos hidroelectrolíticos
- 5- Trastornos de la temperatura

239

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES

Medidas específicas

- 1- Medidas para que el tóxico salga del organismo
  - a. Evacuación del tóxico no absorbido
  - b. Eliminación del tóxico ya absorbido
- 2- Inhabilitación de la acción tóxica
  - a. Neutralizantes
  - b. Antídotos

240

---

---

---

---

---

---

---

---



TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES	
Medidas específicas	
<b>1- Medidas para que el tóxico salga del organismo</b>	
a. Evacuación del tóxico no absorbido  a.1. Ingestión a.2. Inhalación a.3. Exposición cutánea u ocular a.4. Exposición vía rectal a.5. Exposición vía parenteral o transcutánea	241

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>Tener en cuenta:</b>	
Caract. Físico-químicas (causticidad, espumógeno,,) Cantidad ingerida Tiempo desde ingesta Ingesta de alimento Forma de presentación de la sustancia ingerida	
<b>No tomar esta medida en caso de:</b>	
- Paciente asintomático - Tóxico conocido - Exposición a dosis inferior a la dosis tóxica - Tiempo sin síntomas mayor que el más largo descrito entre exposición y pico de toxicidad máxima.	
242	

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>EMESIS</b> <b>LAVADO GÁSTRICO</b> <b>CARBÓN ACTIVADO</b> <b>CATÁRTICOS</b> <b>LAVADO INTESTINAL</b> <b>ENDOSCOPIA GÁSTRICA</b> <b>CIRUGÍA</b>	
243	

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>EMESIS</b>	
<b>1. Inducir la emesis solo si:</b>	
a. La ingestión ocurrió dentro de los últimos 60 min. (hasta 2 h)	
b. El paciente está totalmente consciente y alerta.	
c. Tóxico conocido = no corrosivo fuerte o destilado de petróleo	
<b>2. No inducir la emesis si:</b>	
a. El tóxico se ingirió hace más de 1-2 horas.	
b. El paciente está débil o severamente enfermo.	
c. El paciente está sufriendo alteraciones de la consciencia. (!!!convulsiones, aspiración!!!)	
d. Tóxico corrosivo fuerte o destilado de petróleo.	
e. El tóxico es desconocido.	

244

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>EMESIS</b>	
- Jarabe de ipecacuana 7% ¡NO MEZCLAR CON LECHE O GASEOSAS!	<b>¡ÚTILEN EL 98% DE CASOS!</b> Perros: 1-2.5 ml/kg; Gatos: 3.3 ml/kg Vómito: 10-15 min. Repetir a 30 min.
- Agua salada templada (cucharada sal en 1 L agua) ¡PELIGROSO!	
- Agua oxigenada 3% 1-2 ml/ kg (repetir en 20 min.)	

Continúa .....  
245

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>EMESIS</b>	
- Presión dorso de lengua y/o faringe ¡POCO EFICAZ, PELIGROSO!	
- Apomorfina. Recomendado en perros. 0.04-0.08 mg/kg IV	
- Xilazina. Perros: 1.1-2.2 mg/kg im (vómito 5-10 min) Gatos: 0.44 mg/kg im o sc ¡EFECTOS SECUNDARIOS: bradicardia, sedación y depresión respiratoria!	

246

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	1- El tóxico salga del organismo
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>LAVADO GÁSTRICO</b>	
<b>- Siempre antes de 4 horas post-ingestión ¿Radiografía?</b>	
<b>- Elimina parte del tóxico. ¡No más del 30% de sustancia!</b>	
<b>- Más eficiente si acompañado de carbón activado</b> - 52% a los 5 min. - 16% a la hora	
<b>- Actuar rápidamente si el estómago estaba vacío antes de la ingestión</b> Mayor margen si: - Sustancia sólida	
<b>PREFERIBLE L.G.</b>	- sustancia poco soluble
<b>INÚTIL QUE</b>	- comida copiosa
<b>RIESGO DE</b>	
<b>ABSORCIÓN</b>	

247

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	1- El tóxico salga del organismo
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>LAVADO GÁSTRICO</b>	
<b><i>Ventajas del lavado gástrico:</i></b>	
1. Retira rápidamente el contenido gástrico.	
2. Diluye las sustancias cáusticas y corrosivas y evita la re-exposición del esófago al tóxico.	
3. Permite la introducción de carbón activado dentro del estómago en pacientes poco o no cooperativos.	

248

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	1- El tóxico salga del organismo
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>LAVADO GÁSTRICO</b>	
<b><i>Inconvenientes del lavado gástrico:</i></b>	
1. Requiere anestesia general.	
2. Riesgo de lesión traumática en el esófago o estómago.	
3. Riesgo de aspiración de carbón activado o lavado de fluidos o de contenido estomacal	
4. A menudo no es efectivo en eliminar tabletas no disueltas o no digeridas, grandes cantidades de ingesta o grandes piezas de comida.	

249

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>LAVADO GÁSTRICO</b>	
<p><b>- CONTRAINDICACIONES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABSOLUTA: corrosivos, cáusticos</li> <li>- Sustancias con riesgo de bronconeumonía química (der. Petróleo, disolventes, aceites esenciales)</li> <li>- Sustancias espumógenas</li> <li>- Insuficiencia cerebral y convulsiones (si es preciso con intubación endotraqueal. Preferible a la emesis)</li> </ul>	

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>LAVADO GÁSTRICO</b>	
<p><b>COMPLICACIONES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ASPIRACIÓN PULMONAR</li> <li>- NEUMOTÓRAX Y NEUMONÍA (técnica intubación)</li> <li>- EMPIEMA (carbón activado)</li> <li>- NEUMOPERITONEO</li> <li>- ESPASMO LARÍNGEO</li> <li>- HIPOXIA</li> <li>- HEMORRAGIA DIGESTIVA</li> <li>- PERFORACIÓN ESOFÁGICA O GÁSTRICA</li> <li>- DESCENSO TEMP. CORPORAL (disolución lavado)</li> <li>- CAMBIOS ECG Y ARRITMIAS (respuesta vagal)</li> </ul>	

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>CARBÓN ACTIVADO</b>	
<p>Es una preparación de carbón animal o vegetal activado por pirólisis con posterior aplicación de gas o vapor a alta temperatura consiguiendo una fina red de poros y canales que permiten una mayor superficie de adsorción.</p>	
<p><b>ES MÁS RECOMENDABLE QUE LA EMESIS O EL LAVADO GÁSTRICO. PUEDE REPETIRSE</b></p>	
<p><b>VENTAJAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuye la morbi-mortalidad</li> <li>- Disminuye el tiempo de estancia del paciente en UCI</li> <li>- Disminuye el esfuerzo terapéutico posterior</li> </ul>	

---

---

---

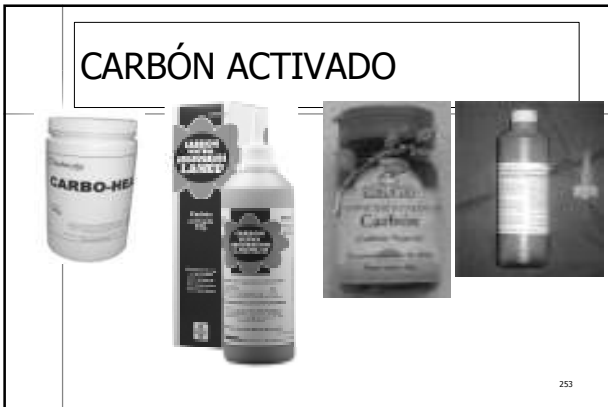
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>CARBÓN ACTIVADO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En primera hora post-ingesta..... EFICACIA 90%</li> <li>- Eficaz hasta las 24 horas</li> <li>- Se toma vía oral o por sonda (náuseas o vómitos)</li> <li>- En forma de polvo o comprimidos</li> <li>- Disminuye su eficacia con etanol, leche o helados, comida</li> <li>- Dosis recomendada: 1-2 g/kg peso</li> </ul> <p><b>CONTRAINDICADO</b> en pacientes comatosos y signos de obstrucción intestinal o perforación o peritonitis</p>	
254	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>	
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>	
<b>CARBÓN ACTIVADO</b>		
<b>Tóxicos que son pobremente adsorbidos por carbón activado</b>		
Ácidos	Etanol	Metanol
Álcalis	Etilenglicol	Ácidos minerales
Clorato	Sulfato Fe	Nitrato
Cloruro	Fluoruro	Paraquat
Cianuro	Hierro	Potasio
Detergentes	Isopropanol	Sodio
255		

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>CATÁRTICOS</b>	
<p><b>Aceleran el tránsito digestivo reduciendo el tiempo de permanencia del tóxico y evitando la posibilidad de absorción.</b></p> <p><b>INDICADO EN:</b> Sustancias sólidas de absorción lenta.</p> <p><b>RECOMENDADO</b> asociado con el carbón activado.</p> <p><b>TIPOS:</b> - <b>Purgantes salinos:</b> sulfato sódico (Sales de Glauber) o magnésico (Sal de Epsom)          - <b>Purgantes hiperosmolares:</b> manitol o sorbitol          - <b>Purgantes oleosos:</b> aceite de castor (fenol), aceite mineral.          ¡CUIDADO CON TÓXICOS MUY LIPOSOLUBLES! <sup>256</sup></p>	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>CATÁRTICOS</b>	
<p><b>CONTRAINDICACIONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea importante</li> <li>- Obstrucción intestinal</li> <li>- Perforación, peritonitis, hemorragia gastrointestinal</li> <li>- Insuficiencia renal (sulfato magnésico) ¡HIPERMAGNESEMIA!</li> <li>- Insuficiencia cardíaca (sulfato sódico)</li> <li>- Ingesta de sustancias muy irritantes o corrosivas</li> <li>- Intoxicaciones que alteren el equilibrio hidroelectrolítico</li> <li>- Pacientes con depresión del SNC. No usar sulfato de magnesio. <sup>257</sup></li> </ul>	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.1. <b>Ingestión</b>
<b>LAVADO INTESTINAL</b>	
<p><b>ÚTIL EN</b> tóxicos pobremente adsorbidos por carbón activado o de digestión lenta (Ej. Litio).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grandes volúmenes de solución electrolítica de <b>polietilenglicol</b> para acelerar el vaciado intestinal. Agente osmótico no absorbible con escasa degradación y absorción intestinal y rápida eliminación urinaria</li> <li>- <b>Disminuye un 30-67% la biodisponibilidad de fármacos</b> cuando se administra a la 1-4 horas post-ingesta.</li> </ul> <p><b>CONTRAINDICACIONES:</b> Obstrucción o perforación gastrointestinal, megacolon, hemorragias digestivas.</p> <p><b>EFACTOS INDESEABLES:</b> malestar, dolor abdominal, vómitos. <sup>258</sup></p>	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.2. <b>Inhalación</b>
<p>La gravedad depende de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentración</li> <li>- Temperatura</li> <li>- Tiempo de exposición</li> </ul> <p>MEDIDAS INMEDIATAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retirar al sujeto de la fuente de intoxicación</li> <li>- Llevarlo a zona de aire puro</li> <li>- Aplicarle oxigenoterapia si es preciso</li> <li>- CUIDADO con la respiración boca a boca</li> </ul>	
<small>259</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.2. <b>Inhalación</b>
<p>MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiografía de tórax</li> <li>- Gases arteriales</li> <li>- Técnicas analíticas específicas:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- carboxihemoglobina</li> <li>- metahemoglobina</li> <li>- cianuro,,,,,</li> </ul> </li> </ul> <p>INSTAURAR MEDIDAS GENERAL DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA</p>	
<small>260</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.3. <b>Exposición cutánea</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavar la zona contaminada con agua 10-15 minutos</li> <li>- Si son insolubles en agua, lavar con jabón varias veces.</li> <li>- Si la piel está irritada: algodón empapado con emulsionantes o aceites cosméticos (leche, detergente, aceites infantiles, etc.) además del lavado.</li> <li>- Sustancias que reaccionan violentamente con el agua (ácido clorosulfónico, óxido de calcio, etc.) cepillado suave.</li> <li>- Algunas veces lavado con carbón activado.</li> </ul>	
<small>261</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.3. <b>Exposición cutánea</b>
<b>PRECAUCIONES:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usar guantes (intoxicación cruzada)</li> <li>- Deshacerse de las ropas contaminadas (Ocl, Ops, carbámicos, gases de guerra) en bolsas de plástico herméticamente cerradas.</li> </ul>	
<b>CONTRAINDICACIÓN</b>	
No emplear antídotos químicos (riesgo de reacción exotérmica) <span style="float: right;">262</span>	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido	a.4. <b>Exposición ocular</b>
<b>METODOLOGÍA:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavar con agua o S.S. en chorro continuo a baja presión con párpados abiertos durante 10 minutos si es un ácido cáustico o hidrocarburo, y 20 minutos si es un álcali cáustico o sustancia desconocida. Repetir horas después si es un álcali.</li> <li>- Proteger la mucosa con apósito estéril</li> <li>- Si blefaroespasmos.... Instilar lidocaína</li> </ul>	
<b>CONTRAINDICACIÓN</b>	
Evitar los antídotos químicos. <span style="float: right;">263</span>	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES</b>	
<b>Medidas específicas</b>	
<b>1- Medidas para que el tóxico salga del organismo</b>	
a. Evacuación del tóxico no absorbido	}
b. Eliminación del tóxico ya absorbido	
<b>FORZAR DIURESIS NEUTRA</b> <b>ALCALINIZACIÓN URINARIA</b> <b>ACIDIFICACIÓN URINARIA</b>	
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b>	
a. Neutralizantes	
b. Antídotos	
264	

---

---

---

---

---

---

---

---



Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
b. Evacuación del tóxico ya absorbido	b.1. <b>VÍA RENAL</b>
<b>FORZAR LA DIURESIS NEUTRA</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Sustancias que se eliminan preferentemente por riñón</li><li>- Con reabsorción tubular importante</li><li>- Con bajos volúmenes de distribución y unión a proteínas</li></ul>	
<b>MANTENER EL FLUJO URINARIO 3-6 ml/kg/h</b> <b>VIGILANDO LA PRESIÓN VENOSA CENTRAL</b>	
<small>265</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
b. Evacuación del tóxico ya absorbido	b.1. <b>VÍA RENAL</b>
<b>FORZAR LA DIURESIS NEUTRA</b>	
INDICACIONES: <ul style="list-style-type: none"><li>- Intoxicación por fenobarbital</li><li>- Intoxicación por bromo o litio</li><li>- Otros: alcoholes, carbamatos, fenotiazinas, fluor, isoniazida, meprobamato.</li></ul>	
CONTRAINDICACIONES: shock, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial grave, edema pulmonar, alteraciones equilibrio ácido-base, edema cerebral, insuficiencia renal, rabdomiólisis	
<small>266</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
b. Evacuación del tóxico ya absorbido	b.1. <b>VÍA RENAL</b>
<b>ALCALINIZACIÓN DE LA ORINA</b>	
Inhibir la reabsorción tubular pasiva modificando el pH urinario. Convierte a las moléculas en más polares e impide la reabsorción. <b>MANTENER EL PH ENTRE 7.5 Y 9.</b>	
<b>Bicarbonato sódico mezclado con dextrosa</b>	
INDICACIONES: ácidos débiles (barbitúricos, salicilatos), ciertos herbicidas (2,4-D), antidepresivos tricíclicos.	
<small>267</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
b. Evacuación del tóxico ya absorbido	b.1. <b>VÍA RENAL</b>
<b>ACIDIFICACIÓN DE LA ORINA</b>	
<b>Mantener el pH entre 4.5-5.5</b>	
<b>Ácido ascórbico o cloruro amónico</b>	
<b>INDICACIONES:</b> bases débiles (anfetaminas, fenciclidina)	
<b>CONTRAINDICACIONES:</b> mioglobinuria, rabdomiolisis, insuficiencia hepática.	
<small>268</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
b. Evacuación del tóxico ya absorbido	b.2. <b>MEDIDAS EXTRARRENALES</b>
<b>HEMODIÁLISIS HEMOPERFUSIÓN DIÁLISIS PERITONEAL PLASMAFÉRESIS DIÁLISIS LIPÍDICA</b>	
<b>Solo cuando la dosis de tóxico sea muy elevada y/o en las edades extremas de la vida para evitar complicaciones.</b>	
<b>Nunca si existe antídoto eficaz, toxicidad potencial escasa o en caso de citotóxicos de acción rápida (cianuro)</b>	
<small>269</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>Medidas específicas</b>	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
b. Evacuación del tóxico ya absorbido	b.2. <b>MEDIDAS EXTRARRENALES</b>
<b>HEMOPERFUSIÓN Y HEMODIÁLISIS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo peso molecular</li> <li>- Baja liposolubilidad</li> <li>- Posibilidad de atravesar la membrana dializadora</li> <li>- Escasa unión a proteínas</li> <li>- Escaso volumen de distribución</li> </ul>	
<b>RÁPIDA, EFICAZ, DIFÍCIL DE REALIZAR, PERSONAL ESPECIALIZADO</b>	
<b>CONTRAINDICACIONES:</b> shock y coagulopatías	
<small>270</small>	

---

---

---

---

---

---

---

---

Medidas específicas	<b>1- El tóxico salga del organismo</b>
b. Evacuación del tóxico ya absorbido	b.2. <b>MEDIDAS EXTRARRENALES</b>
Elección entre hemodiálisis o hemoperfusión en determinadas intoxicaciones	<b>Hemoperfusión</b>
<b>Hemodiálisis</b>	Antidepresivos
Bromo	Barbitúricos
Etanol	Fenitoina
Etilenglicol	Glucósidos digitálicos
Litio	Paraquat
Metanol	Teofilina
Salicilatos	Tricloroetanol <sup>271</sup>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES
Medidas específicas
<b>1- Medidas para que el tóxico salga del organismo</b>
a. Evacuación del tóxico no absorbido
b. Eliminación del tóxico ya absorbido
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b>
a. Neutralizantes
b. Antídotos
<small>272</small>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES
Medidas específicas
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b>
a. Neutralizantes. GENERALIDADES
- En tracto digestivo
- NO existe neutralizante universal
- La fórmula tanino + carbón activado + magnesia calcinada no es recomendable:
- tanino interfiere con carbón
- óxido de magnesio puede daño térmico con ácidos. <sup>273</sup>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES Medidas específicas	
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b> a. Neutralización. TIPOS DILUCIÓN NEUTRALIZ. QUÍMICA DESCOMP. OXIDATIVA PRECIPITACIÓN ADSORCIÓN RETRASO ABSORCIÓN	
274	

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES Medidas específicas		DILUCIÓN NEUTRALIZ. QUÍMICA DESCOMP. OXIDATIVA PRECIPITACIÓN ADSORCIÓN RETRASO ABSORCIÓN
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b> a. Neutralización. <b>DILUCIÓN</b> Variante que disminuye la acción LOCAL del tóxico METODOLOGÍA: No más de 5 ml/kg en niños o 250 ml en adultos. Agua o soluciones albuminosas. INDICACIONES: Tóxicos irritantes digestivos y para favorecer la emesis o L.G. CONTRAINDICACIONES: Resto de intoxicaciones (aumenta el vaciado gástrico y facilita la disolución de medicamentos aumentando su absorción).		275

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES Medidas específicas		DILUCIÓN NEUTRALIZ. QUÍMICA DESCOMP. OXIDATIVA PRECIPITACIÓN ADSORCIÓN RETRASO ABSORCIÓN
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b> a. Neutralización. OTROS TIPOS <b>NEUTRALIZACIÓN QUÍMICA</b> Ácidos para anular acción de álcalis y viceversa. ¡CUIDADO, Reacción EXOTERMICA! <b>DESCOMPOSICIÓN OXIDATIVA</b> Permanganato potásico al 1/5.000 para oxidar el cianuro o la estriquina		276

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES		DILUCIÓN NEUTRALIZ. QUÍMICA DESCOMP. OXIDATIVA PRECIPITACIÓN ADSORCIÓN RETRASO ABSORCIÓN
Medidas específicas		
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b> a. Neutralización. OTROS TIPOS		
<p><b><u>PRECIPITACIÓN</u></b></p> <p>Insolubilizan el tóxico impidiendo su absorción.</p> <p>Ej. Hexacianoferrato férrico potásico (azul de Prusia) con Tl y Cu.                  Sulfato magnésico 5% con Ba                  Gluconato cálcico con F y oxalatos                  Bicarbonato sódico 1% con Fe                  Almidón 10% con I</p>		

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES		DILUCIÓN NEUTRALIZ. QUÍMICA DESCOMP. OXIDATIVA PRECIPITACIÓN ADSORCIÓN RETRASO ABSORCIÓN
Medidas específicas		
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b> a. Neutralización. OTROS TIPOS		
<p><b><u>ADSORCIÓN</u></b> física del tóxico en la superficie del neutralizante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbón activado (ya visto)</li> <li>- Arcillas intercambiadoras de cationes                      Sulfonato de poliestireno sódico (hiperkalemias y Li)</li> <li>- Arcillas intercambiadoras de aniones                      Colestiramina y colestipol (útil para aniones y neutros)                      Digitoxina, digoxina, cloroquina, flufenámico, hidrocortisona, ác. Mefenámico, paracetamol, piroxicam, propranolol, warfarina.</li> </ul>		

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES		DILUCIÓN NEUTRALIZ. QUÍMICA DESCOMP. OXIDATIVA PRECIPITACIÓN ADSORCIÓN RETRASO ABSORCIÓN
Medidas específicas		
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b> a. Neutralización. OTROS TIPOS		
<p><b><u>RETRASO DE LA ABSORCIÓN</u></b> (PARAFINA LÍQUIDA)</p> <p>Para intoxicaciones por hidrocarburos y aguarrás. Actúa como emoliente y suaviza la irritación gástrica. La mezcla es más viscosa y disminuye la absorción.</p>		

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES	
Medidas específicas	
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b>	
b. ANTÍDOTOS	
OBJETO: Contrarrestar la acción del tóxico ya absorbido, tanto en sangre como en tejidos. Según su mecanismo de acción:	
QUÍMICOS QUELANTES SUSTITUTIVOS BIOLÓGICOS FISIOLÓGICOS	
280	

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES		<b>QUÍMICOS</b>
Medidas específicas		<b>QUELANTES</b>
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b>		<b>SUSTITUTIVOS</b>
b. ANTÍDOTOS		<b>BIOLÓGICOS</b>
<b>QUÍMICOS:</b>		<b>FISIOLÓGICOS</b>
La combinación da un compuesto atóxico Ej. Azul de metileno y nitritos		
<b>SUSTITUTIVOS:</b>		
Corrigen los trastornos metabólicos producidos por el tóxico mediante diversas reacciones.		
Ej. Etanol para metanol y etilenglicol. Glucosa para insulina. Vitamina K para dicumarol. Sulfato de protamina para heparina.		
281		

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES		<b>QUÍMICOS</b>
Medidas específicas		<b>QUELANTES</b>
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b>		<b>SUSTITUTIVOS</b>
b. ANTÍDOTOS		<b>BIOLÓGICOS</b>
<b>BIOLÓGICOS:</b> Antisueros específicos para toxina botulínica, toxinas de serpientes, etc.		<b>FISIOLÓGICOS</b>
<b>FISIOLÓGICOS: (ANTAGONISTAS).</b> Sin destruir el tóxico anulan sus efectos nocivos. Ej. Atropina frente a inhib. Colinesterásicos. Isoproterenol frente a beta-bloqueantes. Naloxona frente opiáceos.		
282		

---

---

---

---

---

---

---

---

TRATAMIENTO GENERAL DE INTOXICACIONES		<b>QUÍMICOS</b> <b>QUELANTES</b> <b>SUSTITUTIVOS</b> <b>BIOLÓGICOS</b> <b>FISIOLÓGICOS</b>
Medidas específicas		
<b>2- Inhabilitación de la acción tóxica</b> b. ANTÍDOTOS		
<b>QUELANTES:</b> Compuestos que se unen a los metales y metaloides formando complejos solubles, no iónicos y, en general, de toxicidad menor o nula.  <b>BAL:</b> en intoxicación por Sb, As, Bi, Cr, Hg, Ni, Au, Pb. <b>DEFERROXAMINA:</b> Fe <b>EDTA-CÁLCICO DISÓDICO:</b> intercambia su calcio por iones metálicos. Para intoxicaciones por Pb, Zn, Cr. <b>EDTA-DICOBALTO:</b> acompleja cianuros. <b>N-ACETIL-D-PENICILAMINA:</b> en intox. por Fe, Hg. <b>PENICILAMINA:</b> en intoxicación por Cu, Pb.		
		283

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>TEMA 10</b>	
<b>TOXICOLOGÍA ALIMENTARIA</b>	
Concepto. Principales riesgos tóxicos derivados de la ingestión de alimentos. Tóxicos naturales, de síntesis y contaminantes presentes en los alimentos de origen vegetal y animal.	
284	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>TOXICOLOGÍA ALIMENTARIA</b>	
<b>Concepto</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Estudio de los efectos tóxicos potenciales de los xenobióticos presentes en los alimentos destinados para el consumo humano y de los animales (Winter, 2002).</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Potencial tóxico del alimento</li> <li>❖ Factores que condicionan la presencia del tóxico en el alimento</li> <li>❖ Interacciones con nutrientes esenciales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Respuesta del individuo ante el tóxico</li> <li>❖ Medio de prevención y minimización de los efectos tóxicos.</li> </ul>
Deshpande, 2002	
285	

---

---

---

---

---

---

---

---

### Clasificación de los tóxicos ALIMENTARIOS

- Constituyentes tóxicos naturales
- Contaminantes biológicos
- Contaminantes químicos
- Aditivos alimentarios
- Tóxicos derivados

286

---

---

---

---

---

---

---

---

### Fuentes de tóxicos presentes en los alimentos

<b>Alimentos</b>			
<i>Tóxicos naturales</i>		<i>Contaminantes</i>	
<i>Toxinas marinas</i>		<i>Pb, Cd, Hg</i>	
<i>Glucoalcaloides</i>		<i>HAP, PCBs, PCDDs, PCDFs</i>	
<i>Lecitinas</i>		<i>Residuos de medicamentos</i>	
<b>Almacenamiento y transporte</b>			
<i>Tóxicos naturales</i>		<i>Contaminantes</i>	
<i>Micotoxinas</i>		<i>Plaguicidas, Sust. Quím. diversas</i>	
<b>Procesado industrial y empaquetado</b>			
<i>Tóxicos naturales</i>	<i>Contaminantes</i>	<i>Aditivos</i>	<i>Tóxicos derivados</i>
<i>Toxinas microbianas</i>	<i>Plásticos</i>	<i>Disolventes</i>	<i>HAP</i>
	<i>Metales</i>	<i>Antioxidantes</i>	
<b>Almacenamiento y preparación en el hogar</b>			
<i>Tóxicos naturales</i>	<i>Contaminantes</i>	<i>Tóxicos derivados</i>	
<i>Toxinas microbianas</i>	<i>Metales</i>	<i>Nitritos, N-nitroso</i>	
		<i>Productos Maillard</i>	
<b>CONSUMIDOR</b>			

287

---

---

---

---

---

---

---

---

### FUENTES DE "INSEGURIDAD" ALIMENTARIA

**CONTAMINACIÓN**  
*Biótica y Abiótica*

**RESIDUOS CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA**

**TOXICIDAD NATURAL**

**RESIDUOS DE PRODUCTOS FITOSANITARIOS**

**PRODUCCIÓN PRIMARIA**

**TRANSFORMACIÓN INDUSTRIAL O CULINARIA**

*ADITIVOS*  
*NITROSAMINAS*  
*AMINAS*  
*HETEROCÍCLICAS*  
*HAPC*  
*ACRILAMIDA etc*

288

---

---

---

---

---

---

---

---



Alimentos y sus constituyentes, según su interés toxicológico	
<b>1. ALIMENTOS CON SUSTANCIAS TÓXICAS DE ORIGEN NATURAL</b>	
Alimentos marinos Plantas superiores Hongos superiores Sustancias antinutritivas	
<b>2. CONTAMINANTES BIOLÓGICOS</b>	
Infecciones bacterianas Toxiinfecciones bacterianas Micotoxinas	
<b>3. CONTAMINANTES QUÍMICOS. RESIDUOS</b>	
Sustancias inorgánicas Sustancias orgánicas: Plaguicidas Dioxinas, dibenzofuranos y bifenilos clorados Medicamentos veterinarios Plásticos	
CONTINÚA.....	289

---

---

---

---

---

---

---

---

Alimentos y sus constituyentes, según su interés toxicológico	
<b>4. ADITIVOS ALIMENTARIOS</b>	
<b>5. TÓXICOS DERIVADOS</b>	
<b>6. CANCERÍGENOS DE ORIGEN ALIMENTARIO</b>	
<b>7. DISRUPTORES O ALTERADORES HORMONALES</b>	
<b>8. ALIMENTOS TRANSGÉNICOS</b>	
<b>9. ALIMENTOS ALERGÉNICOS</b>	
	290

---

---

---

---

---

---

---

---

LICENCIATURA EN VETERINARIA	
<b>TEMA 11</b>	
<b><i>Toxicología Ambiental y Ecotoxicología</i></b>	
	291

---

---

---

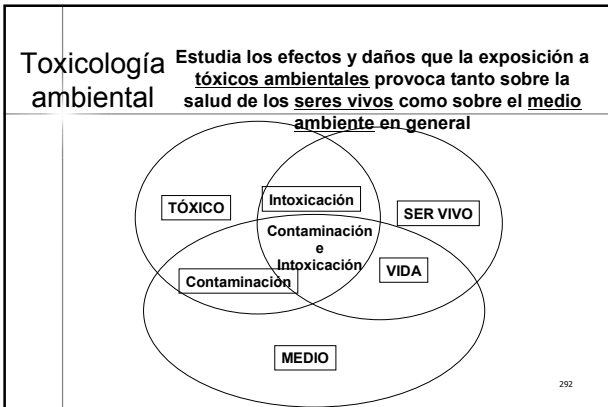
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

1) ¿qué son los tóxicos ambientales?

2) ¿qué o quiénes son los seres vivos a los que afecta?

3) ¿qué es el medio ambiente?

293

---

---

---

---

---

---

---

---

**1) ¿Qué son los tóxicos ambientales?**

Agentes liberados al ambiente general (ya sea por causas naturales o fruto de la actividad humana) que pueden causar efectos adversos sobre la salud.

Partículas	Compuestos Org. volátiles
Compuestos de S	Metales pesados
Compuestos de N	Plaguicidas
Compuestos de C	PCBs, PBBs, dioxinas
Ozono y oxidantes fotoquímicos	

294

---

---

---

---

---

---

---

---

**2) seres vivos objeto de estudio**

- **Peña y col. (2001)**, College of Pharmacy, Arizona University. Efectos sobre los **seres humanos** (resto de seres vivos son secundarios).

- **Yu (2000)**, Huxley College, Environmental Studies, Washington University. Efectos sobre la salud de **todas las especies**: seres humanos, animales y plantas.

- **Klaassen (1996)**, Departamento de Farmacología y Toxicología, Medical Center, Kansas University. El impacto de los tóxicos ambientales sobre organismos biológicos, pero principalmente sobre **organismos no humanos**, tales como peces, aves y animales terrestres.

295

---

---

---

---

---

---

---

---

**3) ¿qué es el medio ambiente?**  
 El conjunto de medios naturales o artificiales en interacción con cualquier ser vivo.

AMBIENTE  
 Todo aquello que rodea a un organismo individual

P = POBLACIÓN = especies que viven en un área

COMUNIDAD + HÁBITAT  
 ↓  
 ECOSISTEMA

296

---

---

---

---

---

---

---

---

**Factores a tener en cuenta en la Ecotoxicología**

La diana de los efectos

El impacto ecológico

La capacidad de predicción

Las partes del ambiente Aire, agua y tierra

La cantidad de contaminante

La naturaleza del contaminante Especies, formas, fracciones químicas

Efectos debidos a metabolitos o impurezas de un contaminante

La relatividad del efecto de los contaminantes con relación a los impactos globales sobre los ecosistemas

El conocimiento de la estructura de un ecosistema

297

---

---

---

---

---

---

---

---

Se reconocen dos hechos fundamentales

La supervivencia del ser humano depende del bienestar y la salud de otras especies y de la disponibilidad de agua, aire y alimentos libres de contaminantes

Los compuestos químicos liberados al medio ambiente (natural o antropogénicamente) pueden provocar efectos nocivos sobre los seres vivos y los procesos ecológicos.

**Yu (2000)**

---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

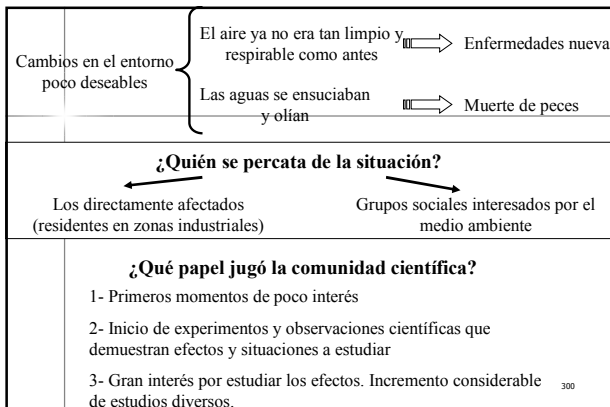
---

---

---

---

---




---

---

---

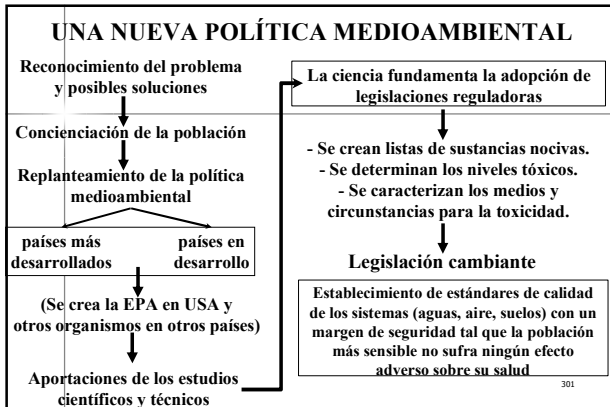
---

---

---

---

---




---

---

---

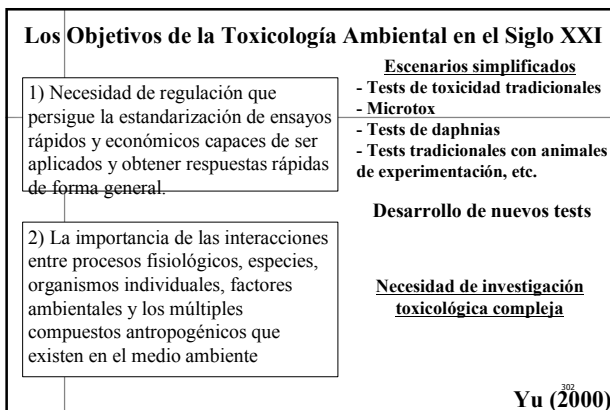
---

---

---

---

---




---

---

---

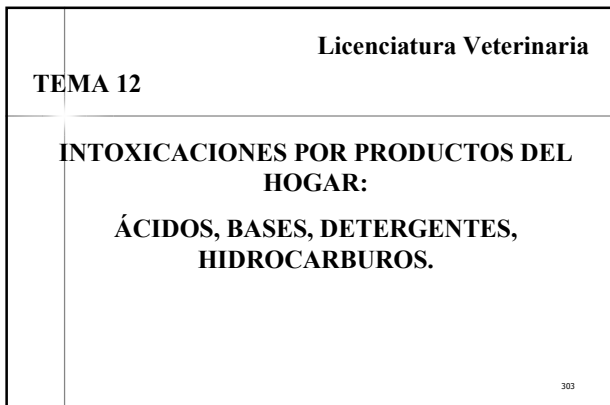
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**INTOXICACIÓN POR SUSTANCIAS ÁCIDAS Y BÁSICAS**

**FUENTES**

Productos domésticos de limpieza


**Limpiadores**

**Lavavajillas**

**Detergentes**

**Baterías alcalinas**

**Antioxidantes**



**Depende de:**

- pH
- Concentración del producto
- Volumen ingerido
- Duración del contacto con mucosas
- Estado de llenado gástrico

304

---

---

---

---

---

---

---

---

**INTOXICACIÓN POR SUSTANCIAS ÁCIDAS Y BÁSICAS**

**MECANISMO DE ACCIÓN**

**Ácidos:**

**FUERTES** (sulfúrico, clorhídrico, nítrico):


Necrosis coagulativa.  
Acción primaria corrosiva de profunda destrucción  
Escaras necróticas (albúminas → albuminatos) en mucosas.

**DÉBILES** (arsenioso, cianhídrico, oxálico) tóxicos por su anión

**Bases:**

**FUERTES** (sosa, potasa, hidróxido amónico, ...)

Necrosis licuefactiva (aldehído-albuminatos)  
Escaras pastosas  
Penetran en profundidad



305

---

---

---

---

---

---

---

---

**INTOXICACIÓN POR SUSTANCIAS ÁCIDAS Y BÁSICAS**

**SIGNOS CLÍNICOS Y LESIONES**

**Tras ingestión:**

**Ptialismo**

Úlceras y quemaduras en la boca (es posible) Estomatitis.  
Edema laríngeo, faríngeo y de glotis  
Obstrucción de vías altas  
Hematemesis (acción necrosante sobre la mucosa).  
Intenso dolor abdominal. vómitos

**Por inhalación:**


Broncoespasmo reflejo, tos y disnea.  
Congestión y edema pulmonar. Cianosis.

**Por contacto dérmico:**

Escaras en la piel son secas y de color amarillo, gris o negro

**En casos muy graves:**

pneumotórax, perforación de esófago y/o estómago (sobre todo en piloro), peritonitis, pleuritis, sepsis, shock, muerte



306

---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

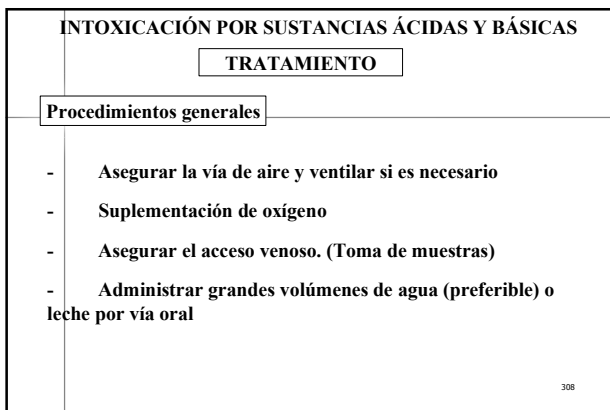
---

---

---

---

---




---

---

---

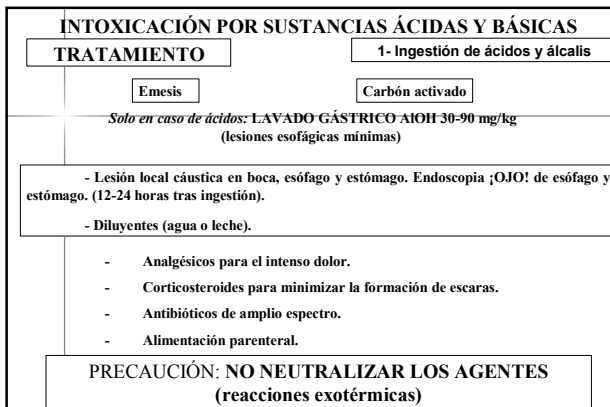
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

INTOXICACIÓN POR SUSTANCIAS ÁCIDAS Y BÁSICAS	
TRATAMIENTO	2- Inhalación
<ul style="list-style-type: none"><li>- Oxigenación</li><li>- Traqueotomía o intubación traqueal??</li><li>- <b>Edema pulmonar</b>: furosemida 5mg/kg iv; corticoides de acción rápida.</li><li>- Estado de shock: perfusión y corrección de desequilibrio ácido-base</li></ul>	
310	

---

---

---

---

---

---

---

---

INTOXICACIÓN POR SUSTANCIAS ÁCIDAS Y BÁSICAS	
TRATAMIENTO	3- Exposición tóxica y ocular
<p>Lavado abundante con agua corriente durante al menos 30 minutos.</p> <p>OJOS: lavado con agua o con solución salina (preferible estéril) durante 30 minutos.</p>	
<b>PRECAUCIÓN: NO NEUTRALIZAR LOS AGENTES (reacciones exotérmicas)</b>	
311	

---

---

---

---

---

---

---

---

	<b>INGESTIÓN DE DETERGENTES</b>	
312		

---

---

---

---

---

---

---

---



<b>INGESTIÓN DE DETERGENTES</b>
- Muy frecuente
- Baja toxicidad. Benignos
- No suele demandar ayuda especializada
- Suelen ser sustancias tensoactivas
<b>CLASIFICACIÓN</b>
A) Aniónicos: jabones, champúes. Muy espumosos.
B) No iónicos: productos para lavado a máquina. Poco espumosos.
C) Catiónicos: suavizantes, jabones quirúrgicos (amonio cuaternario)
D) Anfóteros.
<small>313</small>

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>INGESTIÓN DE DETERGENTES</b>
Irritantes para mucosas (polvos lavavajillas son cáusticos)
<b>INGESTIÓN:</b>
Irritación bucal y digestiva: salivación, vómitos, diarrea y cólicos.
<u>Aniónicos</u> : Toses y disnea
<u>Catiónicos</u> : (signos neuromusculares postirritación digestiva)
<b>OCULAR:</b>
Lagrimo, conjuntivitis, úlceras y opacidad de la córnea.
<b>CUTÁNEA:</b>
Asintomática.
<u>Catiónicos</u> : Edema o eritema local
<small>314</small>

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>INGESTIÓN DE DETERGENTES</b>
<b>TRATAMIENTO</b>
<b>SINTOMÁTICO</b>
- Protectores digestivos
- Antiácidos o antiseoretos???
- <b>!!!NO PROVOCAR EL VÓMITO!!!</b>
- Si >20g/kg ⇨ Lavado gástrico
- <b>!!NO DAR DE BEBER DURANTE AL MENOS 4 HORAS !!</b>
- Aceite de parafina.
- 24 horas de vigilancia
<small>315</small>

---

---

---

---

---

---

---

---

	<b>INGESTIÓN DE HIDROCARBUROS</b>
	<small>316</small>

---

---

---

---

---

---

---

---

	<b>INGESTIÓN DE HIDROCARBUROS</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Destilados del petróleo<ul style="list-style-type: none"><li>- Agurrás</li><li>- Gasolina, gasoil</li></ul></li><li>- Compuestos fenólicos:<ul style="list-style-type: none"><li>- Cresol</li></ul></li><li>- Hidrocarburos halogenados<ul style="list-style-type: none"><li>- Tricloroetileno (barnices, desatascadores, ...)</li><li>- Paradiclorobenceno</li></ul></li></ul>
	<small>317</small>

---

---

---

---

---

---

---

---

	<b>INGESTIÓN DE HIDROCARBUROS</b>
	<p><b>DÉRMICA</b>      <b>SÍNTOMAS Y LESIONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Eritemas y edemas (inflamación local). Caída del pelo</li></ul>
	<p><b>INGESTIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipersalivación (estomatitis)</li><li>- Dolores abdominales</li><li>- Vómitos</li><li>- Diarrea</li></ul>
	<p><b>INHALACIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bronquitis, bronconeumonía</li><li>- Anoxia <math>\iff</math> síntomas nerviosos centrales</li></ul>
	<p><b>OCULAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Irritación, blefarospasmo reflejo, hipersecreción lagrimal, conjuntivitis.</li></ul>
	<small>318</small>

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>INGESTIÓN DE HIDROCARBUROS</b>	
<b>TRATAMIENTO</b>	
<b>- DE URGENCIA</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Mantener funciones vitales</li><li>- Prevenir y tratar el edema de pulmón (furosemida, corticoides)</li><li>- Oxigenoterapia?</li><li>- Analépticos cardiopulmonares?</li><li>- Diazepam (convulsiones)</li><li>- Azul de metileno (metahemoglobinemia) perro: 10 mg/kg sol. 2%</li><li>- Vitamina C (20 mg/kg i.v., según evolución)</li><li>- N-acetilcisteína (140 mg/kg; 70 mg/kg/6 h; 72 horas)</li><li>- Mantener la función renal y corregir equilibrio ácido-básico</li></ul>	
319	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>INGESTIÓN DE HIDROCARBUROS</b>	
<b>TRATAMIENTO</b>	
<b>- DESCONTAMINACIÓN</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Lavar con agua y jabón</li><li>- Cortar el pelo??</li><li>- Vómito: sólo viscosidad elevada</li><li>- Carbón activado NO</li></ul>	
<b>- ADYUVANTE</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Protectores digestivos</li><li>- Antisecretores (cimetidina, ranitidina, omeprazol)</li><li>- Corticoides de acción rápida con cobertura antibiótica</li></ul>	
320	

---

---

---

---

---

---

---

---

<b>BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA</b>	
⌘ Buronfosse, F., Queffelec S., Buronfosse T. Las intoxicaciones por productos domésticos en el perro y el gato. 2004. <i>Consulta de Difusión Veterinaria</i> 116: 77-84.	
⌘ García Fernández, A.J. 2005. Apuntes sobre urgencias toxicológicas en animales de compañía: diagnóstico y tratamiento. <a href="http://www.um.es/grupos/grupo-toxicologia/URG_diag_trto.pdf">http://www.um.es/grupos/grupo-toxicologia/URG_diag_trto.pdf</a>	
⌘ Klaassen, C.D.; Watkins III, J.B. 2005. Fundamentos de Toxicología de Casarett y Doull. McGraw-Hill-Interamericana, Madrid.	
⌘ Repetto, M. 1997. Toxicología Fundamental. 3ª edición. Díaz de Santos, Madrid.	
321	

---

---

---

---

---

---

---

---