

TOXICOLOGÍA ESPECIAL BASICA

dr.mazzarini@live.com.ar

Toxicólogo Clínico
Investigador

TOXICOLOGIA

ES LA CIENCIA QUE ESTUDIA LOS TOXICOS O VENENOS, CONSIDERANDO SUS VIAS DE INGRESO, MECANISMO DE ACCION Y TRATAMIENTO DE SUS EFECTOS

TOXICO O VENENO: ES CUALQUIER SUSTANCIA AJENA AL ORGANISMO QUE INGRESANDO AL ORGANISMO, ALTERA ELEMENTOS BIOQUIMICOS FUNDAMENTALES PARA LA VIDA

Toxicología forense

La Toxicología Forense ha sido definida como "conjunto de conocimientos aplicables a la resolución de los problemas toxicológicos que plantea el Derecho" (Gisbert-Calabuig, 1958); es por tanto una Rama Aplicada de la Toxicología (Repetto, 1981 y 1997), íntimamente relacionada con la Química Analítica, a cuyo desarrollo ha contribuido, pero también ligada a la Bioquímica, la Farmacología y la Patología.

Toxicología Forense

Ciencia tiene un propósito legal como su base. La definición usada por el tablero americano de la toxicología forense es que es "el estudio y la práctica del uso de la toxicología a los propósitos de la ley." Los toxicólogos forenses se consideran como ayudantes legales, cuyo trabajo está realizado en los intereses de la verdad (exactitud), de la justicia (imparcialidad), y del interés público.

Evolución histórica de la Toxicología

Inicialmente, desde la antigüedad remota, los productos que podían ser causa de una intoxicación eran relativamente pocos. Se trataba siempre de sustancias existentes en la naturaleza. Las más importantes y numerosas eran algunas plantas que se utilizaban también con intención terapéutica. Esta visión, de asociación a plantas medicinales, domina durante muchos siglos el enfoque del estudio de los tóxicos. Existen descripciones bastante antiguas y correctas de este tipo de agresivos.

Evolución histórica de la Toxicología

Las obras más importantes de la antigüedad se deben a Nicandro de Colofón, médico griego del siglo II a.C. y a Dioscórides (siglo I d.C.) médico militar en Roma, autor de un texto amplio sobre las plantas medicinales en que dedica un libro a venenos.

Reseña Histórica



En la Edad Media, el progreso es mínimo y destacan los escritos sobre venenos de Maimónides y Pietro d'Abano.

Los trabajos de alquimia tuvieron poca trascendencia en el campo de la toxicología, aunque sientan algunas bases del progreso posterior.

Reseña Histórica

El Renacimiento



Son importantes las ediciones comentadas de Dioscórides, a cargo de Mattioli y Laguna, y las de Nicandro, sobre todo la versión de Grévin. Este periodo dura algo más de dos siglos. Entre los autores de mayor interés destacan Teofrasto Bombast von Hohenheim, conocido como Paracelso (1493-1541), Jerónimo Mercurial a fines del XVI y Richard Mead, inglés, a principios del XVIII

Reseña Histórica

La Ilustración

Fundamental la introducción de una técnica de determinación del arsénico por James Marsh, en 1836. También el descubrimiento de nuevas sustancias, empezando por el aislamiento de varios metales. El siglo XVIII marcó una ampliación importante en el número de elementos conocidos: cobalto, 1735; níquel, 1751; cromo, 1797, y otros muchos.

Años más tarde se inicia la síntesis de sustancias orgánicas, a partir de la obra inicial de Wohler con la urea (1828). Se abre pues el camino que llevará, al cabo de muchos años, a un aumento extraordinario en el número de los productos tóxicos conocidos. Es la etapa que definimos como la segunda ampliación.

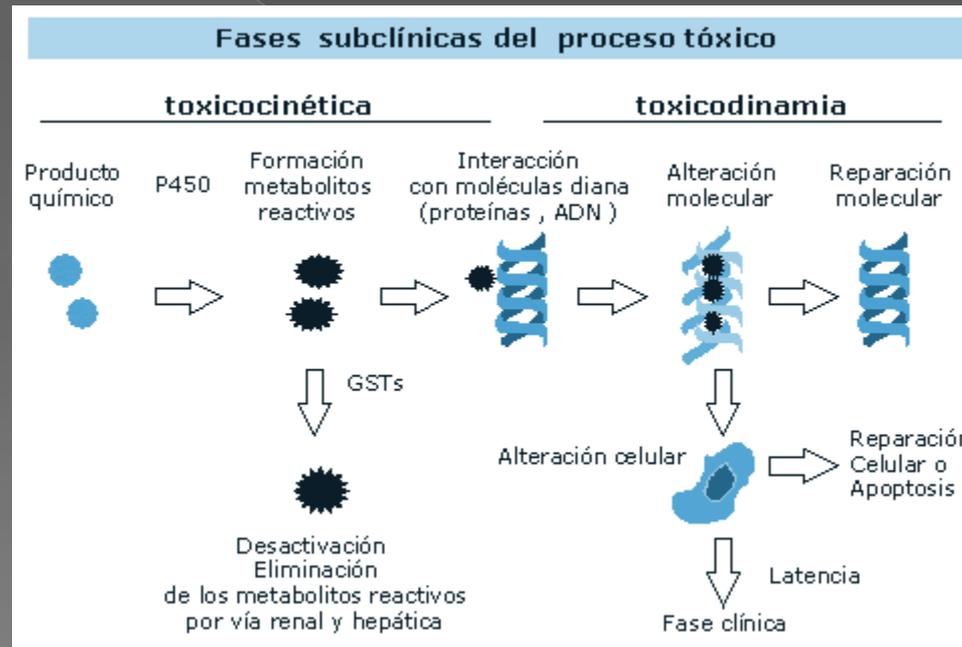
Matéu Orfila

(1787 – 1853)

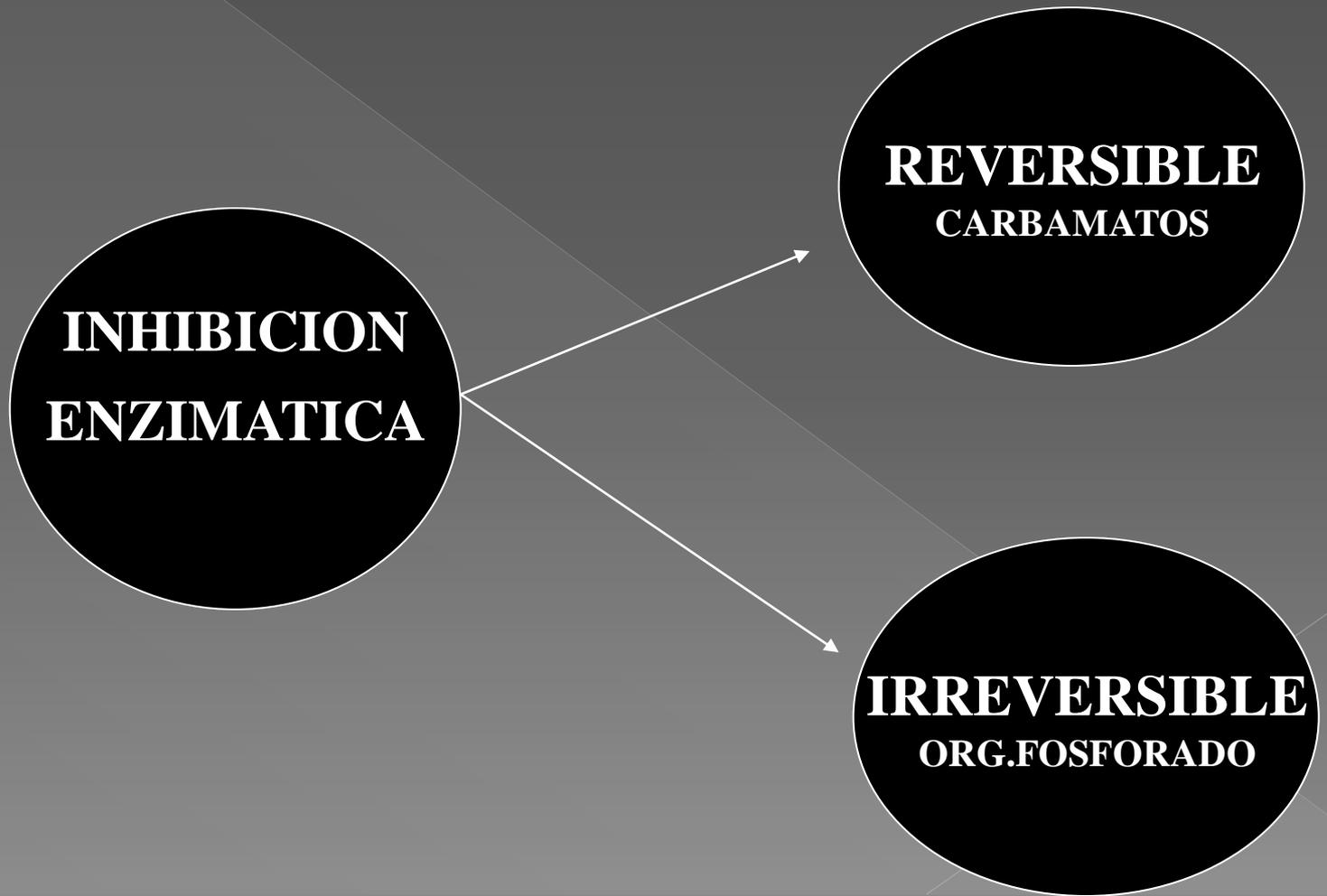


Su mayor desarrollo e impacto social se produjo en Francia a mediados del siglo XIX. Orfila contribuyó también decisivamente al desarrollo de la toxicología experimental. En Inglaterra realizó una labor básica, asimismo de alto nivel científico. Robert Christison. Por los mismos años se progresa en el conocimiento de los productos activos de numerosas plantas que tienen acción tóxica: así se abre el amplio capítulo de los alcaloides.

Fisiopatología



**LA VIA FINAL DE LOS TOXICOS ES INCIDIR
SOBRE LOS SISTEMAS ENZIMATICOS**



Carbamatos y Órgano fosforado

Puede producir los siguientes efectos:

el aumento de acetilcolina
la inhibición del Colinesterasa
el disparando constante de mensajes eléctricos
los síntomas potenciales de: tirando bruscamente,
temblando, la respiración paralizada, las convulsiones, y
en los casos extremos, muerte.

Síntomas de inhibición del colinesterasa

En los casos apacibles (dentro de 4 - 24 horas de contacto): el cansancio, debilidad, vértigo, náusea y visión borrosa.

En los casos moderados (dentro de 4 - 24 horas de contacto): el dolor de cabeza, sudando, rasgando, babeando, vomitando, la visión del túnel, y tirando bruscamente.

En los casos severos (después de la absorción diaria continuada): los calambres abdominales, orinando, la diarrea, los temblores musculares, tambaleándose el andares, los alumnos precisos, la hipotensión (la tensión arterial anormalmente baja), latido del corazón lento, la dificultad respiratoria, y posiblemente la muerte, si no rápidamente trató por un médico.

Los tipos y severidad de síntomas de inhibición de colinesterasa dependen de

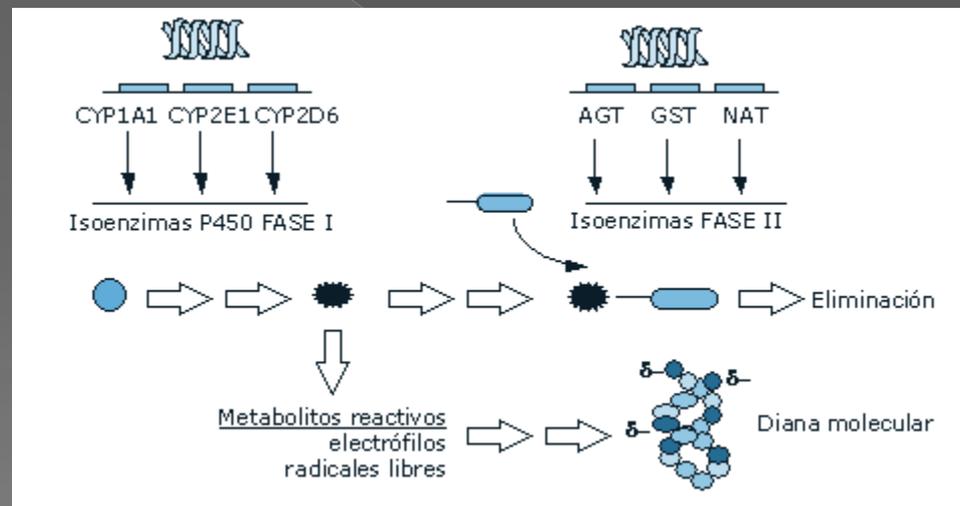
(a) la toxicidad del pesticida.

(b) la cantidad de pesticida involucró en la exposición.

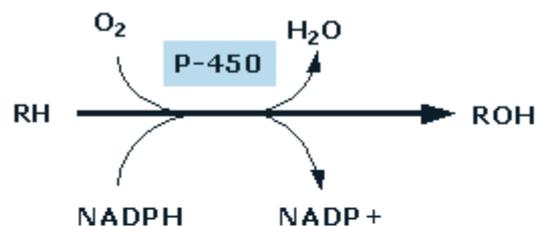
(c) la ruta de exposición.

(d) la duración de exposición.

La bioactivación



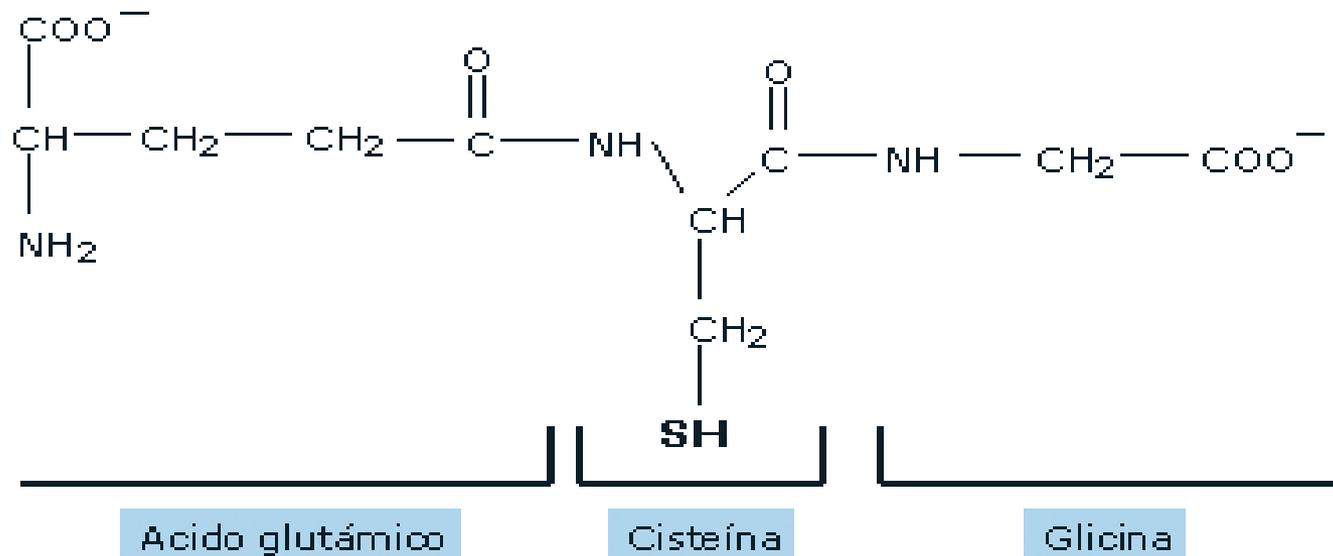
Tipos de reacciones oxidativas catalizadas por el sistema citocromo p450 en el hígado u otros



Hidroxilación alifática
Hidroxilación aromática
Epoxidación
N-Desalquilación
O-Desalquilación
Desaminación
Sulfooxidación
N-oxidación

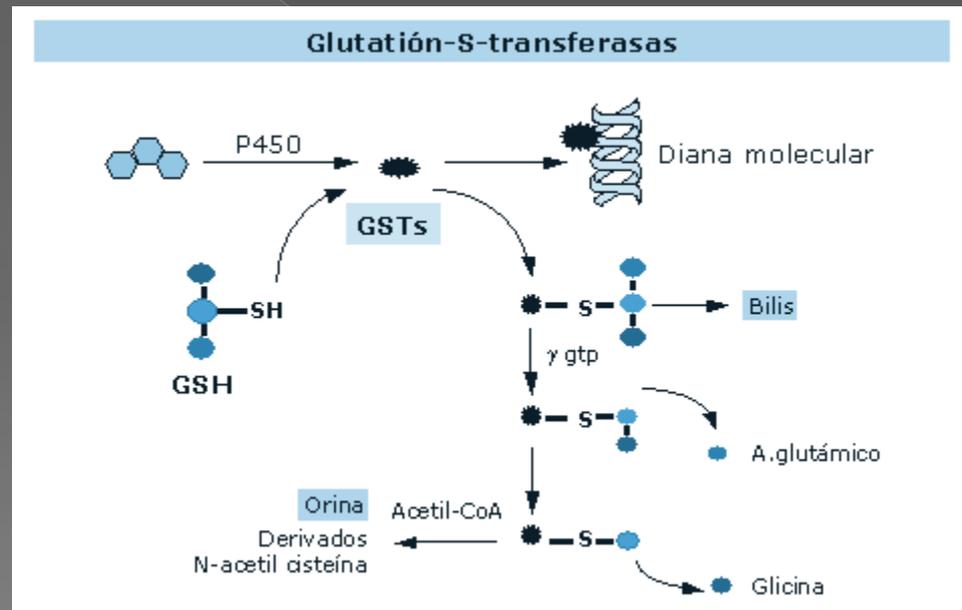
GLUTATION

Glutation GSH

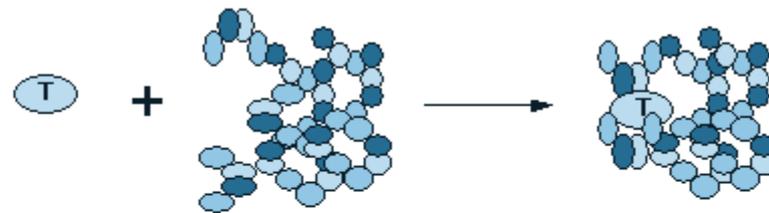


Glutation: tripéptido utilizado como cofactor en numerosas reacciones detoxificadoras. Presenta además distintas funciones biológicas como protector de membrana y regulador de cisteína.

GLUTATION



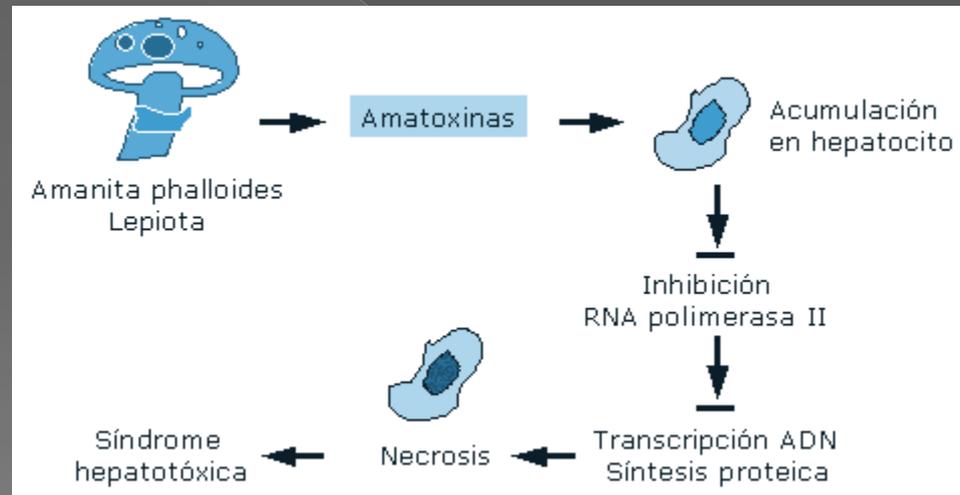
Interacción del tóxico o de sus metabolitos con dianas proteicas



El tóxico interacciona con la proteína produciendo alteraciones estructurales y/o funcionales que resultan en:

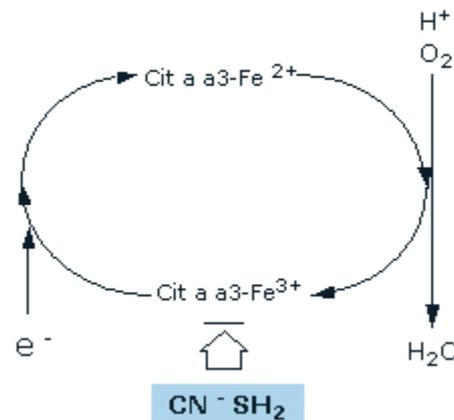
- Agonismo o antagonismo en receptores
- Inhibición enzimática
- Alteración de proteínas transportadoras

Amatoxinas actúan por inhibición enzimática de la RNA polimerasa II.

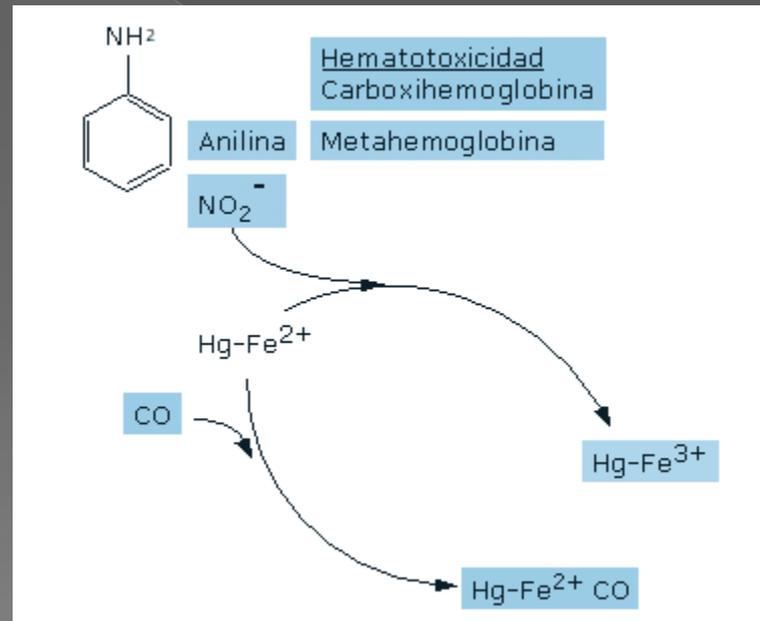


Cianuro y sulfhídrico inhiben el último eslabón de la cadena respiratoria : citocromo aa3 oxidasa

Inhibición enzimática Citocromo aa3 oxidasa

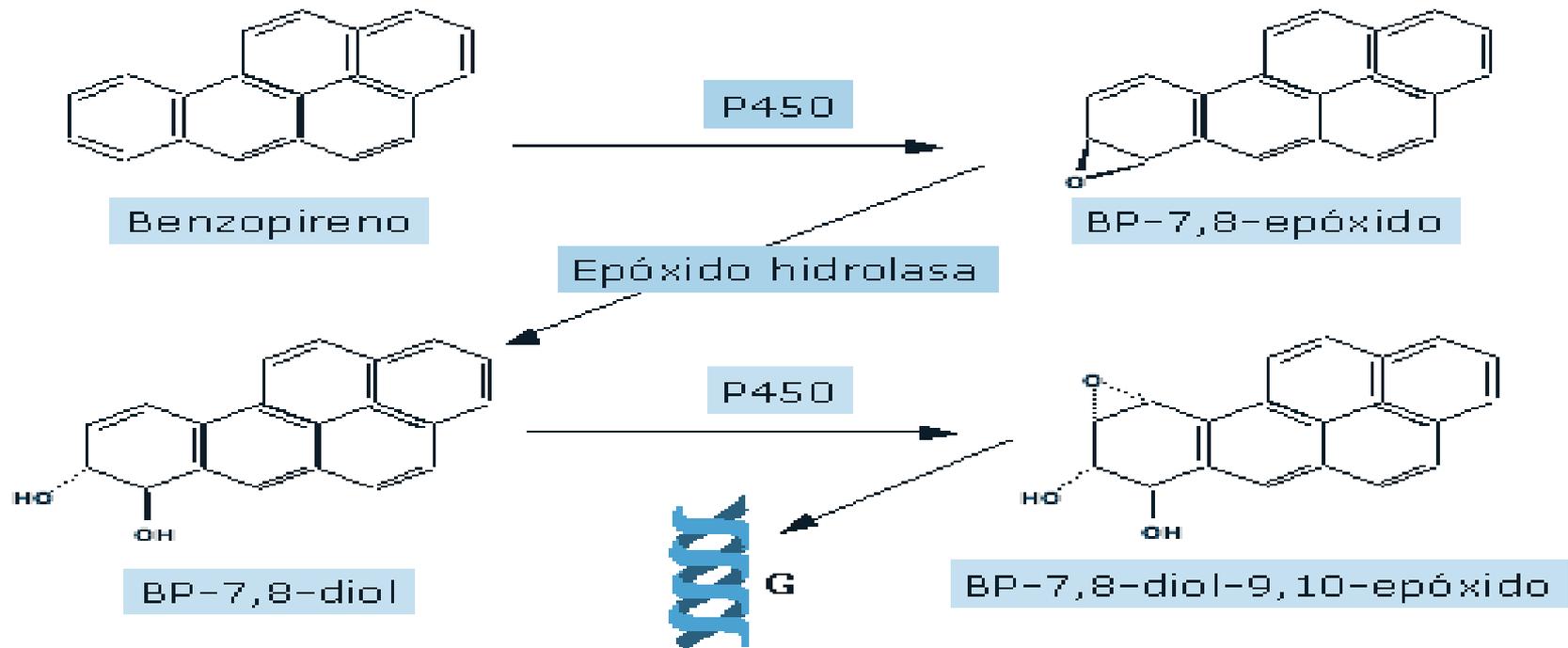


Interacción no enzimática



Distintos productos actúan sobre la hemoglobina alterando su funcionalidad en el transporte de oxígeno.

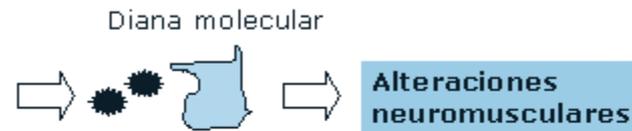
Formación de aductos



El benzopireno presente en el humo del tabaco forma un epóxido reactivo electrófilo que forma aductos en el ADN. Estos aductos pueden introducir mutaciones que supongan el inicio de un proceso neoplásico.

Numerosos productos químicos actúan introduciendo cambios funcionales reversibles en el sistema nervioso y en la unión neuromuscular

Alteraciones de la funcionalidad celular



Alteración conc. neurotransmisores
(organofosforados, cocaína, anfetaminas....)

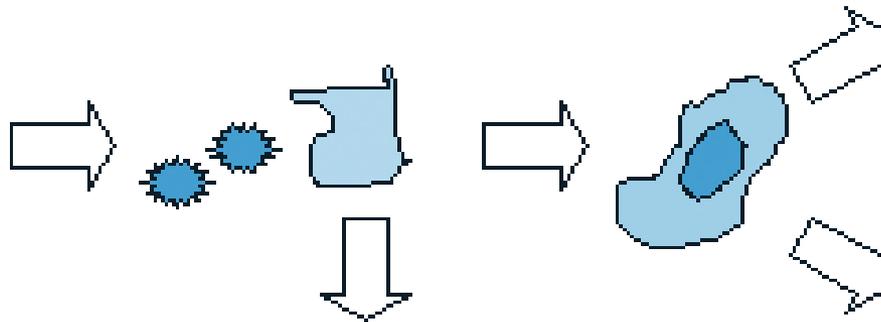
Interacción tóxico-receptor
(mórficos, benzodiazepinas...)

Alteraciones transmisión axonal (canales Na)
(DDT, tetrodotoxina....)

Mecanismos de muerte celular

Alteración molecular

Destrucción
Disfunción



Reparación
molecular

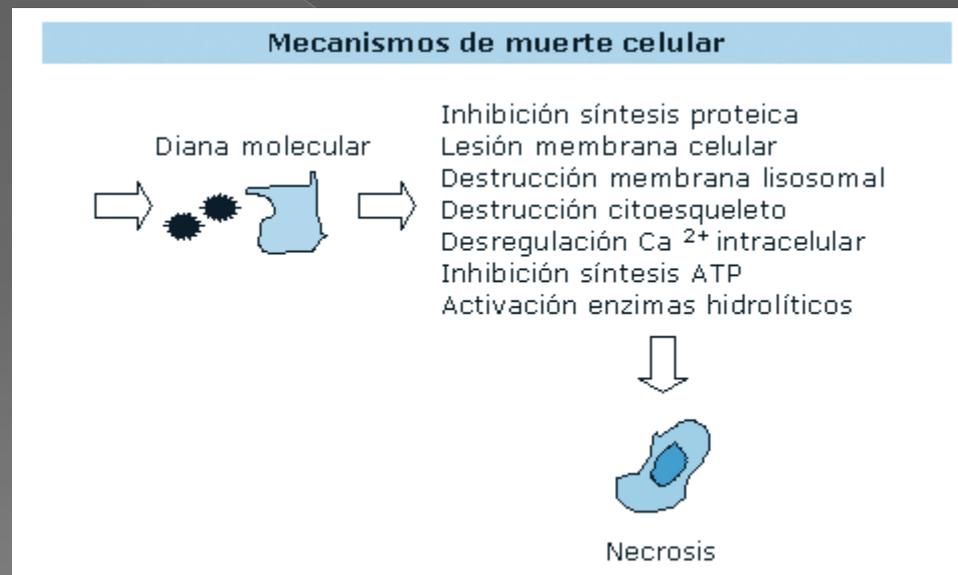
Alteración celular

Alteraciones viabilidad
Muerte celular

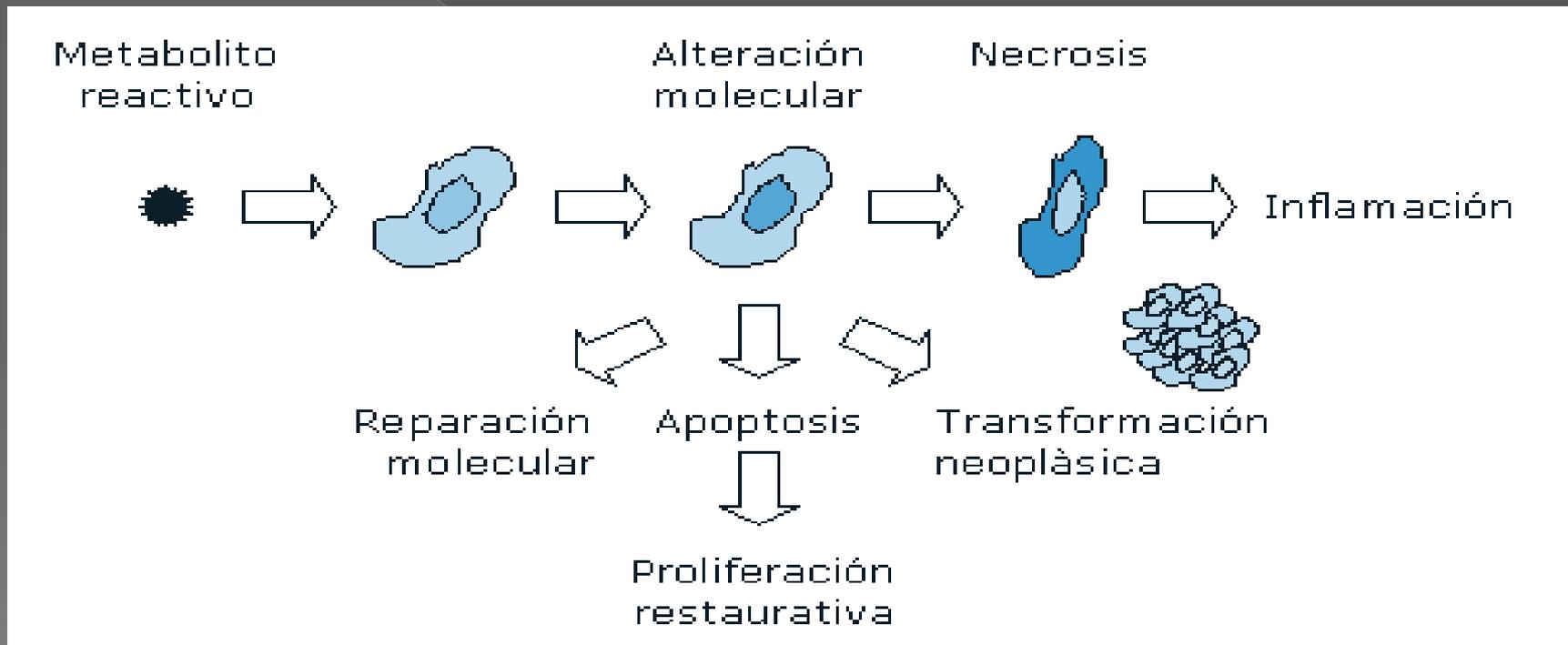
Alteraciones
funcionalidad celular

La acción de los tóxicos sobre las dianas produce distintos tipos de efecto: funcionales y estructurales. En algunos casos queda comprometida la viabilidad celular.

Distintos mecanismos moleculares están implicados en la muerte celular de origen tóxico.

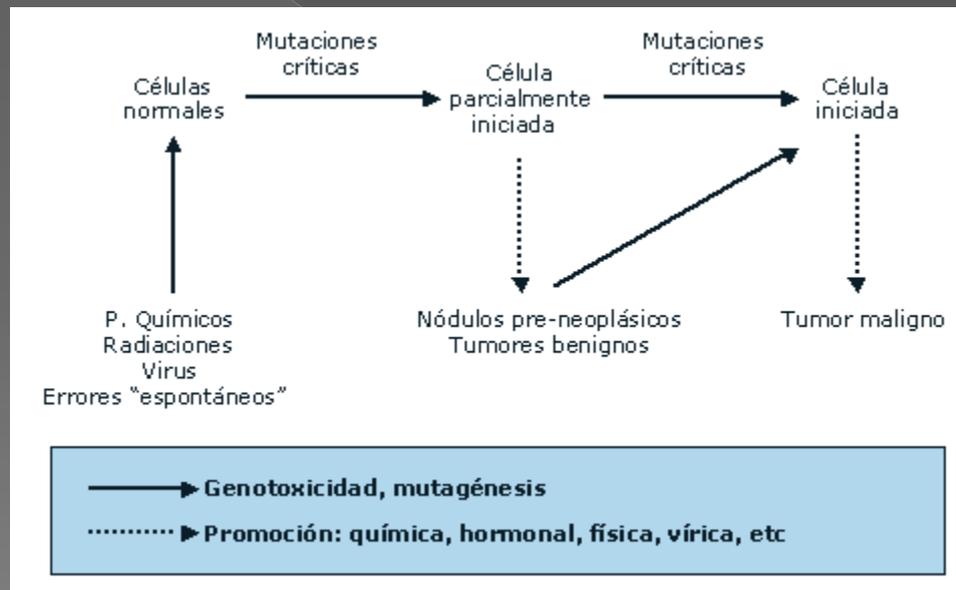


Tóxicos que pueden dañar el genoma

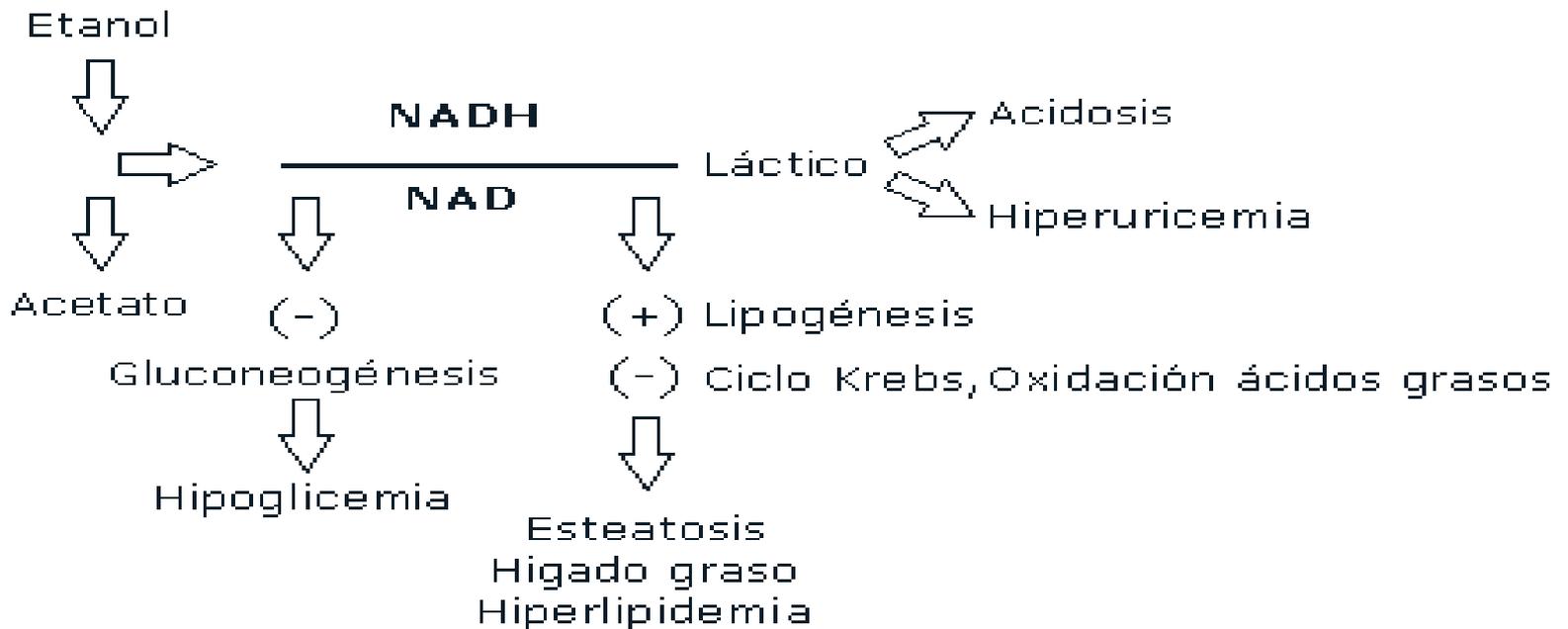


El destino celular después de la agresión tóxica puede ser la muerte por necrosis o apoptosis o bien la formación de un clon preneoplásico.

Tóxicos que pueden dañar el genoma

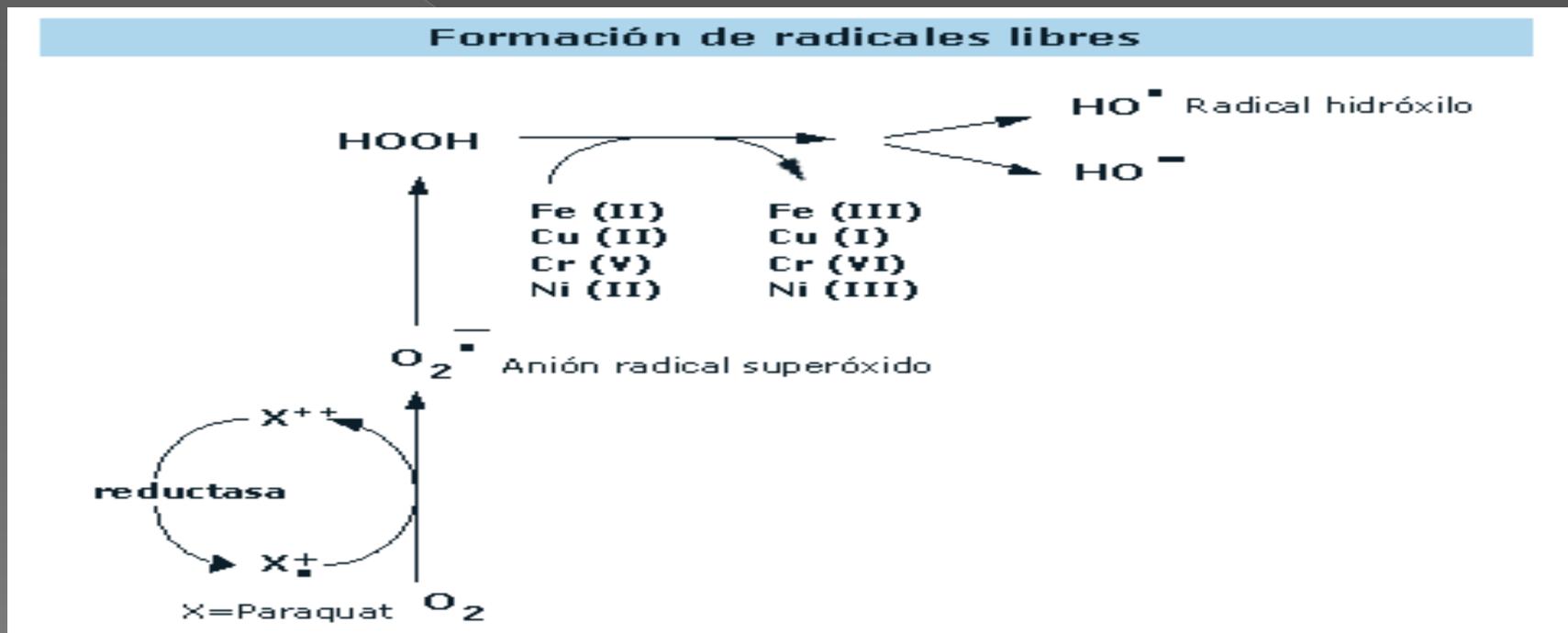


Formación de radicales libres de oxígeno



Distintas alteraciones bioquímicas asociadas al alcoholismo se derivan de un desequilibrio en el cociente NADH/NAD generado de forma concomitante al metabolismo del etanol.

Formación de radicales libres de oxígeno



Distintos productos como el herbicida Paraquat pueden sufrir ciclos de oxido-reducción que generan radicales libres del oxígeno como el anión radical superóxido o el (más tóxico) radical hidroxilo. Estos radicales pueden dañar la estructura de las membranas celulares y el ADN.

TOXICOLOGIA MODERNA SUS CAMPOS

1.- TOXICOLOGIA FORENSE

2.- TOXICOLOGIA AMBIENTAL E INDUSTRIAL

3.- TOXICOLOGIA ALIMENTARIA

4.- TOXICOLOGIA CLINICA

TOXICOLOGIA MÉDICO LEGAL

1.- SOCIAL

2.- PROFESIONAL

3.- JUDICIAL

TOXICOLOGIA SOCIAL

SE PREOCUPA DE LA PROTECCION Y FOMENTO DE LA SALUD PUBLICA

1.- LEY SOBRE DROGAS DE ABUSO

2.- LEY DE TRANSITO

3.- SALUD PROFESIONAL

TOXICOLOGIA PROFESIONAL

SE PREOCUPA DEL EJERCICIO LEGAL DE LA PROFESION MEDICA Y DEL EQUIPO DE SALUD, EN LO QUE RESPECTA A SUS DEBERES Y OBLIGACIONES

1.- CODIGO SANITARIO

2.- RECETAS SUJETAS A CONTROL

TOXICOLOGIA JUDICIAL

1.- TOXICOLOGIA CLINICA

2.- TOXICOLOGIA TANATOLOGICA

TOXICOLOGIA CLINICA

1.- INTOXICACIONES SUICIDAS U HOMICIDAS

**2.- INTOXICACIONES ACCIDENTALES DEL TRABAJO,
HOGAR O PROFESIONALES**

3.- SECUELAS TOXICAS

**4.- INTOXICACIONES ALCOHOLICAS Y POR DROGAS
DE ABUSO**

TOXICOLOGIA TANATOLOGICA

1.- DIANOSTICO DIFERENCIAL

**2.- TIEMPO DE INTOXICACION RECIENTE O
TARDIA**

3.- ANTECEDENTES CLINICOS

4.- AUTOPSIA MEDICO LEGAL

AUTOPSIA MEDICO LEGAL

- 1.- LA AUTOPSIA DEBE SER COMPLETA**
- 2.- BUSCAR ALTERACIONES MACROSCOPICA**
- 3.- TOMA DE MUESTRAS ADECUADAS DE :**
 - ORGANOS**
 - FLUIDOS ORGANICOS**
- 4.- PRECAUCIONES EN EL TRANSPORTE DE MUESTRAS**
- 5.- INTERPRETACION DE RESULTADOS**

ELEMENTOS IMPORTANTES A CONSIDERAR

- 1.- EL EXAMEN TOXICOLOGICO DEBE HACERLO
UN TOXICOLOGO EXPERIMENTADO**
- 2.- MANTENER ESTRECHA COLABORACION
ENTRE LOS PERITOS**
- 3.- EN EL DIAGNOSTICO DE INTOXICACION ES
FUNDAMENTAL LA CONCORDANCIA DE LOS
ANTECEDENTES POLICIALES, CUADRO CLINICO,
LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS Y LA
IDENTIFICACION DEL TOXICO**

INTOXICACIONES

1.- AGUDA

2.- SUB AGUDA

3.- CRONICA

AGENTE TOXICO

INTOXICACION CRIMINAL REQUISITOS:

- 1.- CARECER DE PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS**
- 2.- FACIL ADQUISICION (sospecha)**
- 3.- EFICACIA A DOSIS BAJAS**
- 4.- CUADRO AGUDO O SUBAGUDO QUE PUEDA CONFUNDIRSE CON ENFERMEDAD TRIVIAL**
- 5.-FACIL APLICACIÓN (solubilidad)**

MECANISMO DE ACCION DE LOS TOXICOS

- 1.- ALTERACION DE LA COMPOSICION O FLUIDEZ DE LAS MEMBRANAS**
- 2.- GENERACION DE HIPOXIA**
- 3.- ALTERACION A NIVEL DE METABOLITOS ESENCIALES**
- 4.- ALTERACION DE ACTIVIDAD ENZIMATICA**
- 5.- ALTERACION A NIVEL GENETICO**
- 6.- GENERACION DE INTERMEDIARIOS REACTIVOS**

ALTERACION DE LA MEMBRANA

1.- DIGITALICOS

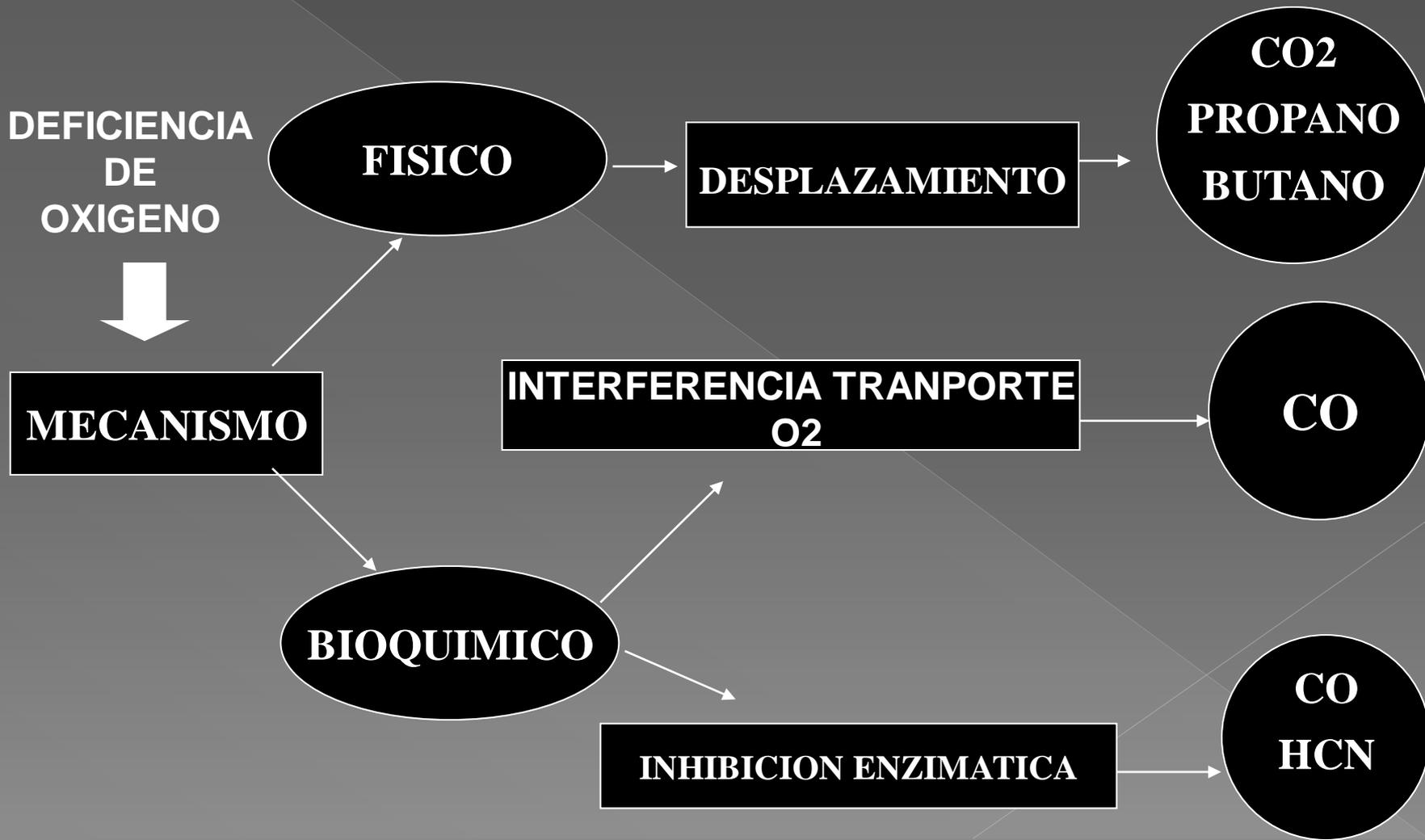
2.-DDT: AFECTA SU ZONA LIPDICA PROVOCANDO HIPEREXITABILIDAD AL FAVORECER LA ENTRADA DE SODIO

3.- ANESTESICOS: IMPERMEABILIZAN LA MEMBRANA A LA ENTRADA DE SODIO

4.- BARBITURICOS Y BENZODIAZEPINAS

5.- ESTROGENOS AL INCORPORAR GRAN CANTIDAD DE COLESTEROL (RIGIDEZ)

GENERACION DE HIPOXIAS



ALTERACION A NIVEL DE METABOLITOS

**1.- ORIGENANDO DEFICIENCIA DE METABOLITOS ESENCIALES
ETIONINA(- ATP)**

**2.- SUSTITUYENDO CIERTOS METABOLITOS EN UNA CADENA METABOLICA, PROVOCANDO BLOQUEO FLUORACETATO
(Ciclo de Krebs)**

ALTERACION ACTIVIDAD ENZIMATICA

**INHIBICION
ENZIMATICA**



**PLOMO
ORG.FOSFORADO
ARSENICO**

**ESTIMULACION
ENZIMATICA**



**HEXACLORO
BENCENO**

ALTERACION MATERIAL GENETICO

**LESION EN EL
PROPIO NUCLEO**



**RADICALES
LIBRES**

**ALTERACION
MECANISMO
REPLICACION**



**COLCHICINA
NITROSAMINAS
NH₂OH**

INTOXICACIONES IMPORTANTES EN MEDICINA LEGAL

ALCOHOLICA

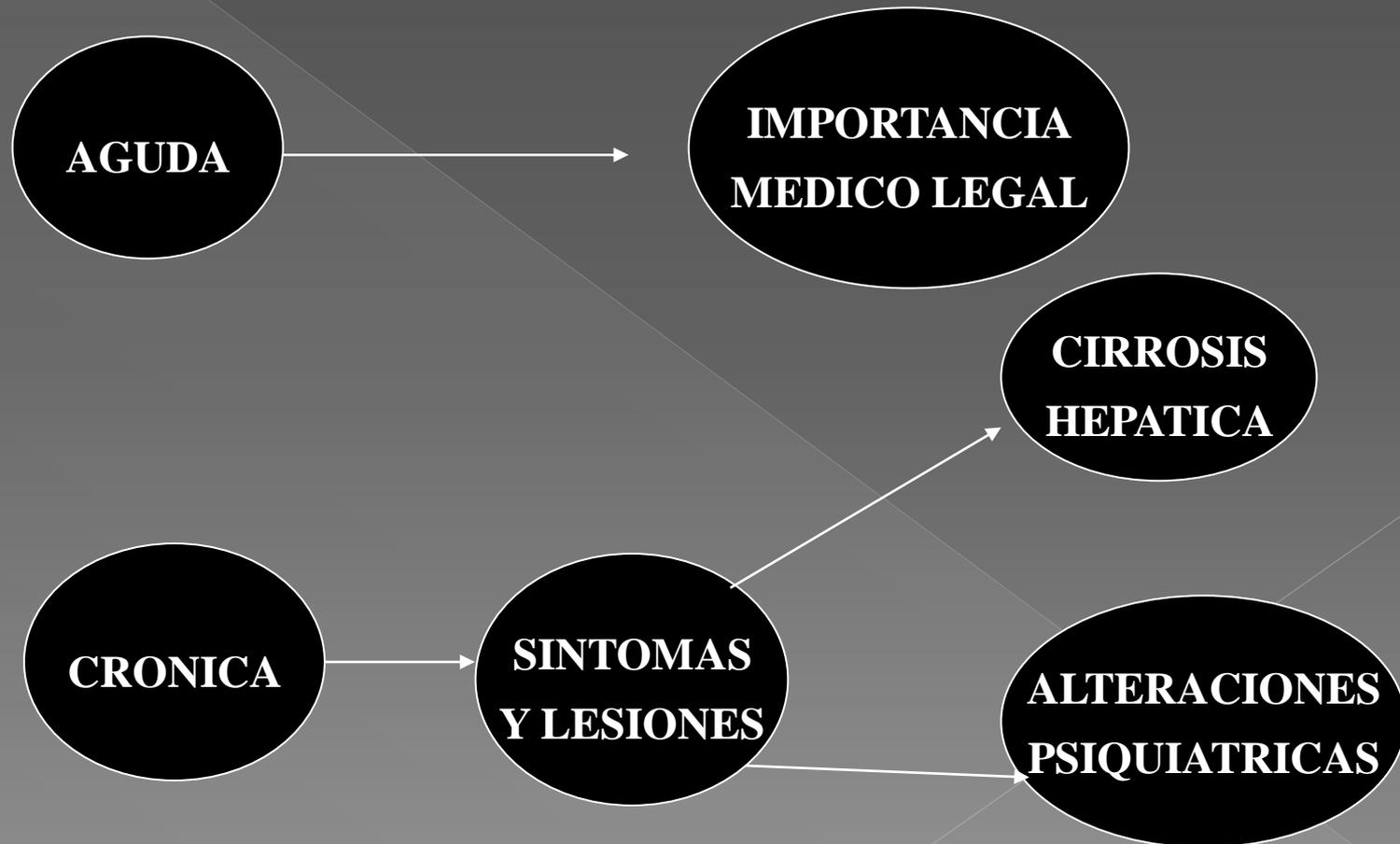
**PLOMO
MERCURIO**

**MONOXIDO
CARBONO**

PESTICIDAS

BARBITURICOS

INTOXICACION ALCOHOLICA

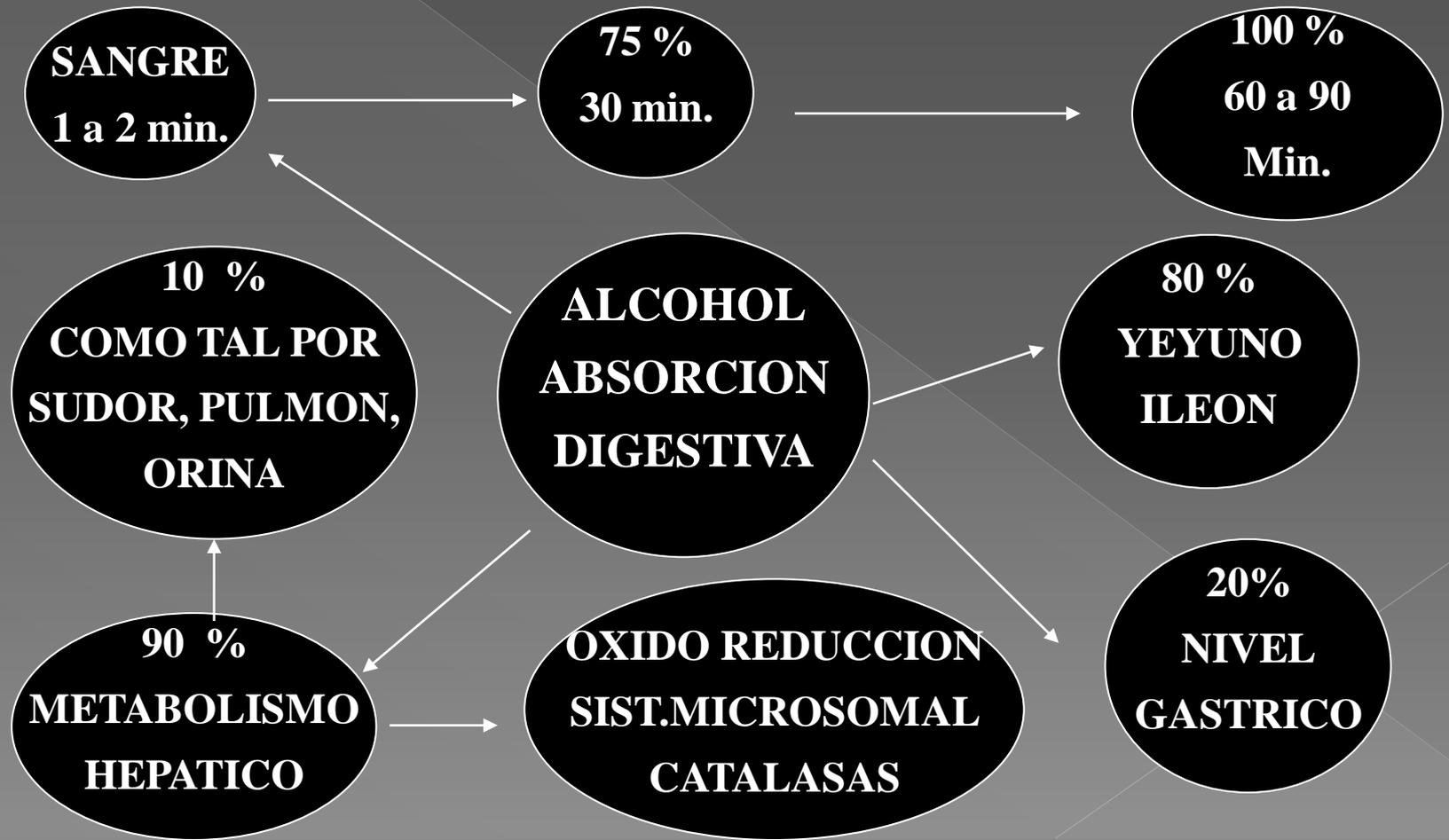


ALCOHOL

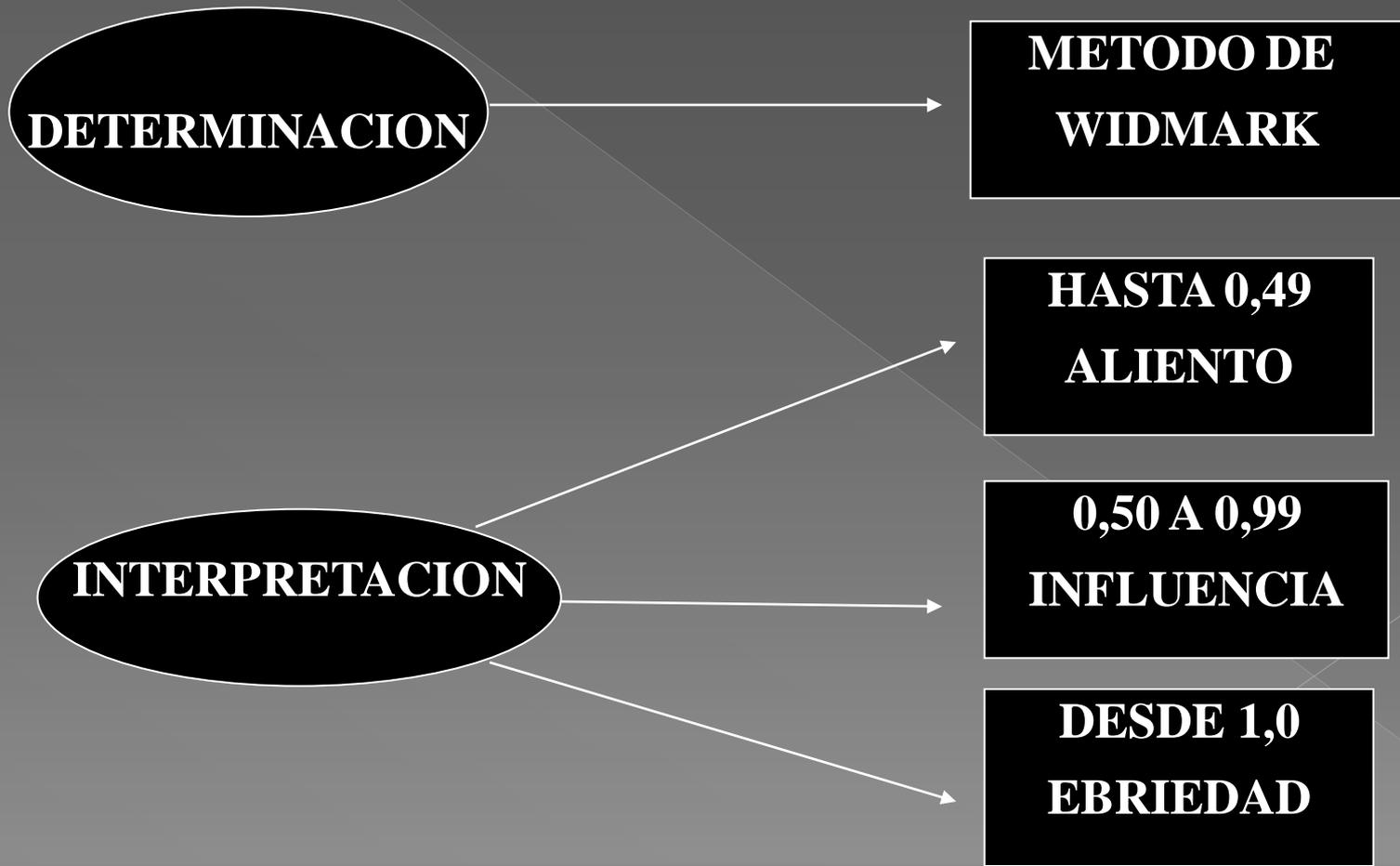
- 1.- LIQUIDO TRANSPARENTE: INCOLORO, OLOR AGRADABLE Y SABOR QUEMANTE
- 2.- AFINIDAD POR EL AGUA MEZCLANDOSE EN TODAS PROPORCIONES
- 3.- ATRAVIESA LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS POR SIMPLE DIFUSION
- 4.- TIENE PROPIEDADES COMO FARMACO, ANESTESICO Y NUTRIENTE

LA VIA DE INGRESO FRECUENTE ES ORAL

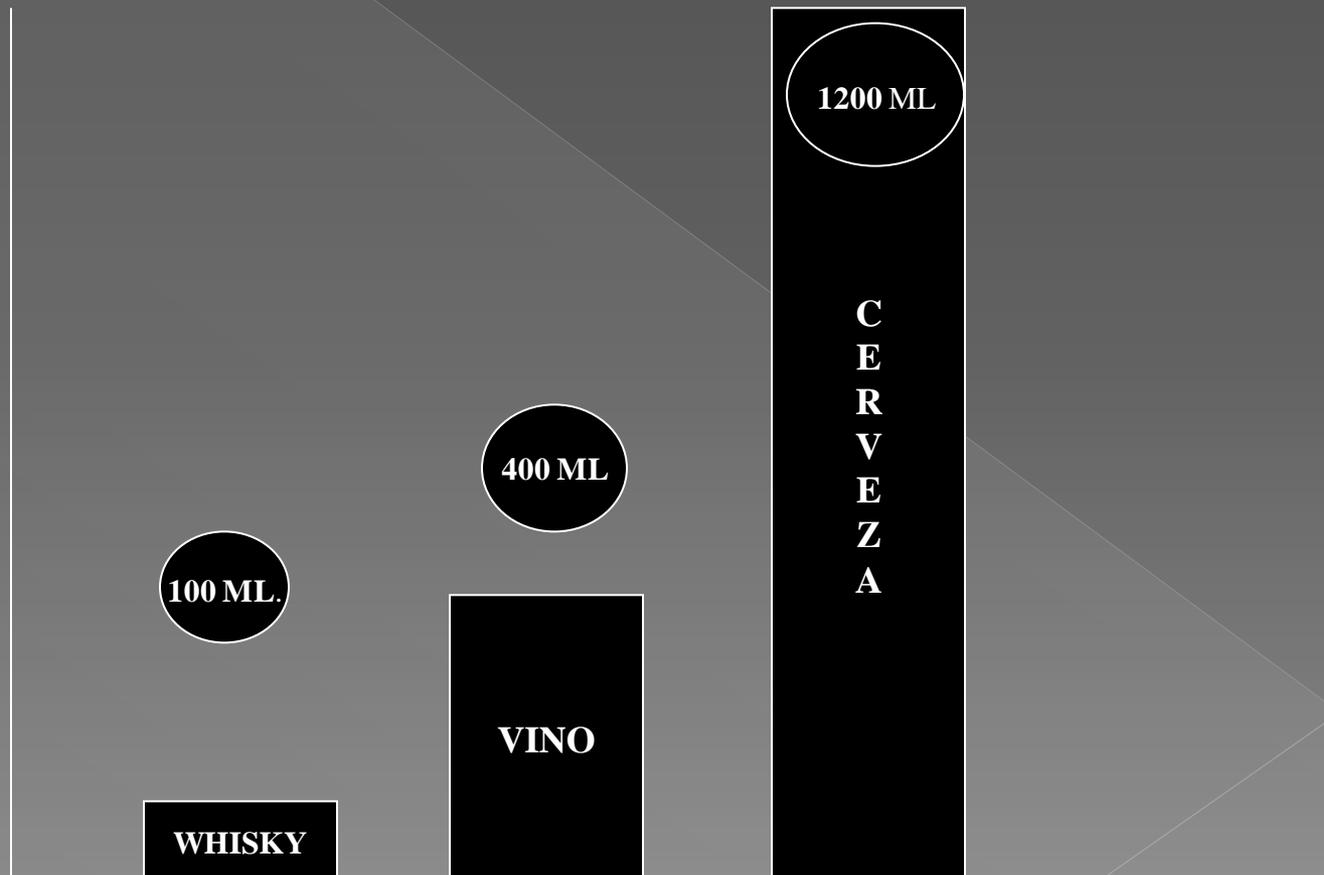
ALCOHOL



ALCOHOLEMIA



CORRESPONDEN APROXIMADAMENTE A UN GRAMO DE ALCHOLEMIA POR LITRO



MONOXIDO CARBONO

- GAS INCOLORO, INODORO E INSIPIDO
- FUENTE: COMBUSTION INCOMPLETA
- ETIOLOGIA: SUICIDIO, HOMICIDIO, ACCIDENTE
- ACCION: FORMA CARBOXIHEMOGLOBINA (70 %
CONCENTRACION MORTAL)

MONOXIDO CARBONO

**ANATOMIA
PATOLOGICA**

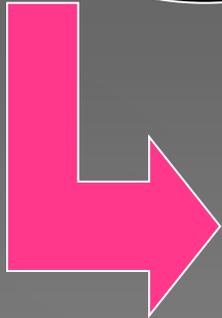


**EXAMEN
EXTERNO**

**PIEL Y MUCOSAS DE COLOR
ROSADO CEREZA**

MONOXIDO DE CARBONO

**ANATOMIA
PATOLOGICA**



**EXAMEN
INTERNO**

**COLOR ROSADO CEREZA
DE VISCERAS**

**EDEMA PULMONAR,
EQUIMOSIS SUBPLEURALES**

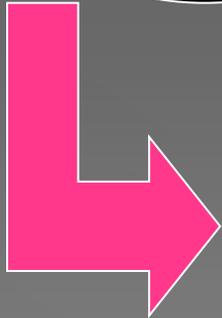
EDEMA CEREBRAL, PETEQUIAS

SANGRE FLUIDA CARMIN

**- NEUMONIA Y GANGRENA
PULMONAR**

MONOXIDO DE CARBONO

**ANATOMIA
PATOLOGICA**



**EXAMEN
TOXICOLOGICO**

**MUESTRA DE SANGRE
PREFERENTEMENTE**

Intoxicación por Plomo

**ES MÁS FRECUENTE LA INTOXICACIÓN CRÓNICA,
PRODUCIENDO INVALIDEZ Y DEGENERACIONES
GENÉTICAS**

**EL MÁS TÓXICO DE LOS DERIVADOS DEL PLOMO
ES EL ACETATO. DESDE EL PUNTO DE VISTA
ANATOMOPATOLÓGICO SE OBSERVAN LESIONES
IRRITATIVAS, EQUIMOSIS DE MUCOSAS
GÁSTRICAS Y CONGESTIÓN INTENSA**

Intoxicación por Fósforo

LA INTOXICACIÓN AGUDA TIENE UN PRIMER PERÍODO GASTROINTESTINAL Y UN SEGUNDO PERÍODO QUE DERIVA EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA O ICTERICIA GRAVE, DEBIDA A LA DEGENERACIÓN GRASA DEL HÍGADO

LA INTOXICACIÓN CRÓNICA ES RARA, TENIENDO COMO SINTOMATOLOGÍA: ANEMIA, DECAIMIENTO GENERAL Y TRASTORNOS DIGESTIVOS Y URINARIOS

Intoxicación Arsenical

LA INTOXICACIÓN CRÓNICA VA DE ACUERDO A SU INTENSIDAD:

- 1.- SÍNDROME GASTROINTESTINAL: NÁUSEAS, VÓMITO, DIARREAS**
- 2.- SÍNDROME CUTÁNEO: ERITEMAS , PÚSTULAS, ULCERACIONES, QUERATODERMIS**
- 3.- SÍNDROME NERVIOSO: CEFALEAS, TRASTORNOS VISUALES, POLINEURITIS Y PARÁLISIS**
- 4.- SÍNDROME DERIVADO: DE LAS COMPLICACIONES DE LOS ÓRGANOS**

Investigación Farmacológica

**ES EL CONJUNTO DE PROCESOS ANALÍTICOS
DESTINADOS AL AISLAMIENTO,
IDENTIFICACIÓN Y DETERMINACIÓN
CUANTITATIVA DEL TÓXICO**

Metodología

1.- ENSAYOS GENERALES

2.- MÉTODOS CUANTITATIVOS

Factores que afectan el metabolismo de los tóxicos

1.- VÍA DE ENTRADA

2.- PH URINARIO

3.- EXCRECIÓN EXTRARRENAL

Consecuencias analíticas del metabolismo

1.- ¿QUÉ BUSCAR?

2.- ¿DÓNDE BUSCAR?

3.- ¿CÓMO BUSCAR?

Principales Muestras para análisis toxicológico

1.- CONTENIDO GÁSTRICO

2.- SANGRE

3.- ORINA

4.- HÍGADO

5.- OTROS: CEREBRO, RIÑÓN, BILIS

Almacenamiento de muestras

1.- LUZ

2.- TEMPERATURA

3.- REDOX

4.- HIDRÓLISIS

5.- DESCOMPOSICIÓN BIOLÓGICA

Contaminación

1.- INTERFERENCIAS CAUSADAS POR LA PUTREFACCIÓN

2.- CONTAMINANTES PROCEDENTES DE LA MANIPULACIÓN DE LA MUESTRA

Etapas del análisis toxicológico

1.- EXTRACCIÓN O SEPARACIÓN

2.- DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL TÓXICO

3.- CUANTIFICACIÓN DEL TÓXICO

Orientación del análisis toxicológico

DEBIDO A SU COMPLEJIDAD ES DE SUMA IMPORTANCIA LOS ANTECEDENTES QUE PUEDAN APORTARSE AL PERITO TOXICÓLOGO, DATOS QUE FACILITARÁN LA PLENA IDENTIFICACIÓN DEL TÓXICO INVOLUCRADO.

Técnicas Instrumentales

1.- ESPECTROFOTOMÉTRICAS

2.- CROMATOGRÁFICAS

3.- INMUNOQUÍMICAS

Espectrofotométricas

TÉCNICA

**UV VISIBLE
FLUORIMETRÍA
INFRARROJA
ABSOR.ATÓM.
MASAS**

COMPUESTO

**ORGÁNICOS
ORGÁNICOS
ORGÁNICOS
METALES
ORGÁNICOS**

ANÁLISIS

**CUALI/CUANTI
CUALI/CUANTI
CUALI
CUALI/CUANTI
CUALI**

Cromatográficas

- 1.- CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA
- 2.- CROMATOGRAFÍA GASEOSA
- 3.- CROMATOGRAFÍA DE COLUMNA (CLAR)
- 4.- CROMATOGRAFÍA DE PAPEL
- 5.- CROMATOGRAFÍA EC CAPA FINA
- 6.- CROMATOGRAFÍA DE INTERACCIÓN

Inmunoquímicas

1.- RADIOINMUNOANÁLISIS

2.- ENZIMOINMUNOANÁLISIS

3.- INHIBICIÓN DE LA HEMAGLUTINACIÓN

www.sambyh.com.ar

dr.mazzarini@live.com.ar

- ◉ Curso de Post Grado Medicina Biológica y Homotoxicología .
- ◉ AMA Bs As.
- ◉ Rosario
- ◉ Córdoba