

Toxicología: Ciencia y destino

* * *

Por Diego SANTIAGO LAGUNA

Si algo puede caracterizar a la toxicología en los momentos actuales es su carácter de ciencia con futuro prometedor.

Toda ciencia, como ordenación sistemática del conocimiento de alguna parcela delimitada del entorno natural del hombre, orientada a establecer interrelaciones entre los fenómenos observados, tiene su historia y su ejecutoria jalonadas por hechos singulares, descubrimientos asombrosos o incorporaciones técnicas sorprendentes. El pasado de la medicina, de la química o de la biología, gozan de estas notas singulares y si bien de ellas no podemos decir que hayan agotado su capacidad de avance e invención, sí hallamos un equilibrio notorio entre su pasado y su futuro previsible.

La toxicología, sin embargo, creemos que goza más bien de un promotor porvenir que de una tradición brillante o espectacular.

Para H. Smith Jr. (Federations Proceeding) la toxicología no alcanza hasta 1960 la entidad de ciencia independiente, rebasando el límite que separa los conocimientos auxiliares de las disciplinas fundamentales.

Por ello, de la toxicología cabe más bien construir su futuro que glosar su historia.

Pero el hecho de que admitamos como orígenes de la ciencia toxicológica el inicio de la década de los 60 nos obliga a considerar que la fundamentación de una ciencia en ese preciso momento se ve poderosamente influida por los importantes cambios sociológicos, económicos y políticos que se producen entonces.

La toxicología, a pesar de sus evidentes relaciones con las ciencias biológicas y médicas, está naciendo en una época muy alejada de las influencias teológicas y místicas que rodearon a la medicina en sus orígenes o de las corrientes filosóficas, desde el positivismo al materialismo, que influyeron sobre los derroteros iniciales de la biología moderna o la genética.

Esta toxicología nace en la época del desarrollismo postbélico en la Europa del plan Marshall y del tratado de Roma y en USA en los decenios

del dorado *american way of life*, cuando la demanda incesante de mayores cotas de bienestar, mayores rendimientos de las cosechas y masivas movilizaciones y consumos de recursos energéticos naturales están alterando, con una profundidad hasta entonces desconocida y a una velocidad vertiginosa, el escenario vital del hombre de su tiempo.

Si consideramos válido el hito de 1960 para fijar la consolidación de la toxicología como entidad científicamente independiente, es preciso que anotemos que a partir de esta fecha se van a producir acontecimientos decisivos: se van a disparar los consumos de combustibles fósiles, carbón y petróleo, de elevado poder contaminante.

Ya en 1969 estos recursos representaban en términos cuantitativos el 5% de la producción primaria bruta anual que se obtenía en el conjunto de la biosfera a partir de los procesos fotosintéticos.

En el año 1965 ya se lanzaban al medio natural en USA 125 millones de toneladas de materias sólidas residuales y el consumo mundial de fertilizantes había alcanzado la cota de 53 millones de toneladas.

Todos estos hechos han contribuido a plantear una nueva visión de la toxicología actual que se separa netamente del contenido, los objetivos y, en cierta medida, de los métodos de la ciencia toxicológica que se consideró «moderna» en los tiempos de Orfila. Sin ningún género de dudas podemos afirmar que la toxicología, como ciencia que hemos visto nacer hace dos décadas, tiene una misión única que se puede servir desde diferentes opciones científicas y profesionales: «Predecir los efectos nocivos de las sustancias químicas sobre la biosfera, para que las consecuencias negativas de la interacción entre éstas y los organismos vivos puedan ser evitadas con un grado de garantía aproximadamente total».

Los efectos nocivos de las sustancias químicas sobre la salud humana se previenen reduciendo los riesgos de exposición a través de la limitación en el uso de determinados productos o del establecimiento de niveles de seguridad.

Ambos tipos de medidas tienen que pasar necesariamente por el fielato estricto de la evaluación científica, la regulación legislativa y las decisiones políticas globales.

¿Cómo puede la toxicología servir el objetivo que nos hemos impuesto?

En nuestro criterio será posible siempre que se desarrollen paralelamente tres aspectos diferentes de ella, a veces muy difíciles de delimitar. Estos son la investigación básica, el ensayo toxicológico aplicado y la evaluación del riesgo tóxico.

INVESTIGACION BASICA

¿Qué tipo de investigación básica debe proponerse en la toxicología moderna?

La mayoría de los autores coinciden en señalar que son los mecanismos de acción tóxica el objetivo primario de la investigación toxicológica fundamental.

En este campo el avance conseguido en los últimos años ha sido prodigioso y se incorporan cada año nuevos hallazgos a los que se han conseguido recientemente.

Conocer el carácter y las propiedades de la interacción entre las estructuras moleculares de los agentes de agresión química y las macromoléculas orgánicas es la meta que persiguen los diversos equipos de trabajo que laboran en el ámbito de conocimiento de la toxicología.

Para restringir el daño provocado por las sustancias químicas sobre los sistemas orgánicos integrados se hace preciso conocer los mecanismos de acción para fundamentar las intervenciones terapéuticas correctoras y predecir qué modificaciones registran aquellos cuando alteramos la configuración de la molécula que provoca la lesión.

Cuando en 1965 Willians publicó sus primeros trabajos sobre metabolismo de sustancias tóxicas, estaba poniendo las bases para el conocimiento de los mecanismos de detoxicación en relación con las diferencias inter e intraespecíficas.

En ese momento se puede decir que la toxicología alcanzaba el nivel de disciplina experimental capaz de conseguir una interpretación coherente para hechos tan importantes como las diferencias observadas entre las reactividades *in vitro* de ciertos venenos y su actuación real al ser absorbidos por los mamíferos y por el hombre.

El destino intraorgánico de cada molécula constituye el segundo escalón de la investigación toxicológica de base, que utiliza en primera instancia los modelos cinéticos experimentales suministrados por la farmacocinética.

A través del análisis de los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación podemos ahora explicar discordancias observadas en numerosas ocasiones entre niveles plasmáticos de tóxicos o sus metabolitos y efectos nocivos provocados por éstos, o realidades cronológicas que condicionan la supervivencia de los organismos intoxicados a la superación de síntomas y lesiones patológicas dentro de un espacio de tiempo adecuado, para conseguir la eliminación natural o forzada de los venenos.

Desde otro punto de vista, la consideración de la variabilidad genética como factor responsable de las peculiaridades toxicocinéticas constituye un ámbito de investigación igualmente prometedor y fructífero. A través de las adquisiciones que se van realizando dentro de este dominio, nos podemos explicar hoy hechos tan sorprendentes como las variaciones en las reacciones tóxicas frente a los antipalúdicos de síntesis derivados de la 8 aminoquinoleína, que se aprecian entre los individuos de distintas razas humanas, o las posibles aplicaciones en terapéutica veterinaria de diversos alquilfosfatos de acción antihelmíntica en determinados hospedadores y no en otros, más sensibles a la acción anticolinesterásica del agente antiparasitario, o lo que Garrod llamó los errores congénitos en el metabolismo.

A medida que profundizamos en el conocimiento de la toxicocinética y de la biotransformación de agentes agresores, más evidente se va haciendo la importancia de otro gran hallazgo de la moderna toxicología. Nos referimos a la trascendencia de los procesos de bioactivación de sustancias potenciales

tóxicas a través del establecimiento de enlaces covalentes entre éstas y sus metabolitos con los componentes macromoleculares de los sistemas orgánicos.

Si hasta el día de hoy la mayor parte de los mecanismos de acción tóxica que desencadenan efectos generales o funcionales en determinados sistemas o aparatos se han podido elucidar sobre la base de interacciones agente / agresor / receptor orgánico, no es posible entender la génesis y el establecimiento de los efectos diferidos de carácter inmunógeno, teratógeno, carcinógeno o genético, si no es a la luz de las teorías del «binding» covalente de los metabolitos tóxicos a los ácidos nucleicos; en este sentido destaquemos por ejemplo los trabajos de Peters sobre lesiones bioquímicas y síntesis letales intraorgánicas.

Cuando las relaciones estructura química / actividad tóxica se evalúan sobre una respuesta todo o nada, es decir muerte o supervivencia, no hemos conseguido más que recorrer la primera etapa de un camino que se promete rico en posibilidades. Para ello hemos de sustituir el estudio de la toxicidad aguda por la indagación de los efectos diferidos con nuevos métodos bioquímicos, que permitan extrapolar del tubo del ensayo la evaluación de los efectos sutiles y solapados de los agentes agresores cualquiera que sea la naturaleza química del xenobiótico responsable de ellos.

Por tanto, aun conociendo cada vez más sobre las citadas relaciones estructura / actividad no hemos alcanzado todavía el pleno dominio de este importante aspecto del fenómeno tóxico, a partir del cual se edifican todas las demás consideraciones que se pueden hacer sobre mecanismos de acción, recursos antidóticos y en una palabra resultados terapéuticos de aplicación inmediata.

Reconozcamos el papel importante que en este sentido les corresponde desempeñar a los bioquímicos, farmacólogos, inmunólogos y genetistas en el desarrollo de programas de investigación que hagan avanzar la frontera de esta nueva toxicología experimental.

Si la investigación toxicológica es imprescindible a la hora de diseñar el futuro de esta ciencia, no podemos limitar nuestras expectativas de progreso a la mera adquisición de saberes teóricos sobre modelos experimentales de interacción molecular.

La segunda etapa en la configuración de una toxicología de futuro prometedora pasa necesariamente por la obligada recogida de datos que fundamenten lo que antes hemos denominado el ensayo toxicológico.

Si convenimos en considerar que la investigación de base en toxicología es un quehacer científico con métodos nuevos, no podemos ignorar cómo se completa esta tarea con la confirmación de sus adquisiciones a través de operaciones tan tradicionales como la reproducción del fenómeno nocivo asociado a la acción del agente agresor, su evaluación cuali y cuantitativa y finalmente su explicación lógica a través del análisis riguroso de los resultados.

Esta disposición a la hora de considerar el ensayo toxicológico lo hallamos en la mayoría de los autores cuando se ocupan de dilucidar las altera-

ciones tóxicas provocadas por agentes agresores de reciente aparición; en este sentido citemos por ejemplo los trabajos de Wogan en 1974 y 1975 y los de Gillette et al, 1974, cuando recogen junto con los resultados obtenidos al ensayar *in vitro* el mecanismo de acción de las aflatoxinas, las valoraciones clínicas del grado de necrosis hepática que se hallan en los animales de experimentación tratados o no tratados con glutatión o su precursor cisteína, supuestos ligantes de los epóxidos o fenolatos mono y policíclicos derivados de la biotransformación de aquéllas.

Aportaciones bibliográficas tan importantes como la de Doull et al., 1980, en su *Toxicología como ciencia básica de los tóxicos*, o la de Booth et al., 1982, están concebidas de esta manera y en ellas hallamos una visión de la ciencia toxicología que trasciende de la mera consideración de los aspectos bioquímicos fundamentales de la agresión tóxica y de sus manifestaciones clínicas para aportar una armónica integración de los conocimientos fundamentales de carácter teórico y de los datos experimentales, para establecer conclusiones válidas a la hora de reconocer la importancia del riesgo toxicológico que implica el uso de cualquier sustancia química.

PROYECCIONES NORMATIVAS DE LA INVESTIGACION TOXICOLOGICA

Cuando se pretende integrar el ensayo toxicológico en el cuerpo de doctrina de la ciencia que lo ampara, hallamos dos alternativas contrapuestas.

Llamáramos opción científica pura a la primera y a la segunda opción burocrática. En el primer caso es posible y deseable estimar que cualquier ensayo valorativo de la toxicidad de una nueva sustancia se rija por los principios tradicionales del método científico: producir el fenómeno tóxico, analizarlo, repetirlo, recoger los resultados y abstraer las leyes que confirmen la hipótesis de partida.

En la segunda opción, se ha superado ya esta premisa y a la hora de disponer la realización del ensayo se fijan de manera exclusiva los criterios formales o reglamentarios que se consideran pertinentes en cada caso.

Esta segunda opción plasmada en textos legislativos resulta útil siempre y cuando haya de ser aplicada a nuevas moléculas conocidas en sus propiedades físico-químicas y biológicas en general, pero carece de valor práctico a la hora de estudiar numerosas sustancias naturales o los nuevos productos de síntesis que celosamente preparan las multinacionales en el secreto de su actividad.

Existe por otra parte la evidencia de que un ensayo toxicológico aplicado no puede ni debe plantearse con las premisas propias de una investigación bioquímica fundamental.

Sí debe gozar de las garantías mínimas que suministran algunos aspectos básicos de la investigación pura, como el adecuado tratamiento estadístico de los resultados, la elección aleatoria de los objetos a ensayar y el perfecto control y normalización de los materiales y métodos a emplear.

Cuando se cumplen estas condiciones es muy fácil llegar a la obtención

de un ensayo lleno de referencias válidas y datos normalizados comparables y relacionables con otros previamente adquiridos.

Por otra parte, tales ensayos suministrarán los detalles imprescindibles para el establecimiento de criterios de evaluación del riesgo tóxico en las diversas circunstancias que deban requerirse.

Volviendo a nuestra fecha de partida, podemos reconocer que desde 1960 las sugerencias fundamentales de los toxicólogos se han convertido en principios generales orientadores a la hora de legislar sobre valoración y ensayo toxicológico.

Este hecho entraña a pesar de todo una frustración inicial en el desarrollo del ensayo toxicológico como una subdisciplina científica. Esta realidad ha imposibilitado la aplicación de métodos y modelos alternativos a la hora de valorar el accidente tóxico, porque con toda evidencia nadie arriesga tiempo y dinero para llevar a término un estudio experimental que no le va a ser reconocido oficialmente por las autoridades responsables de la fabricación, comercialización y uso de nuevas moléculas potencialmente tóxicas.

Por otra parte la redacción de instrumentos legales de estricta aplicación obliga en muchos países a informar acerca de cualquier hecho o resultado obtenido en este campo de actuación. Estas circunstancias limitan indudablemente cualquier aventura en el terreno del ensayo toxicológico, sobre todo si conducen a conclusiones económicamente inconvenientes que no podrán ser sustraídas a la mirada vigilante de la administración.

El extrañamiento del ensayo toxicológico del ámbito de la acción científica pura se ha conseguido finalmente con la aplicación estricta de normas recomendadas en aquellos países que mantienen vigente este tipo de usos legales.

Pero no todo el panorama resulta desolador en este sentido. La enorme cantidad de datos que sobre efectos tóxicos de nuevas moléculas se conservan en los laboratorios productores, constituyen una reserva futura para el estudio de nuevas alternativas metodológicas en el ensayo de toxicidad y representan una esperanza de progreso en este aspecto del saber.

En España actualmente rigen unos principios generales en este sentido que no difieren en gran medida del panorama que acabo de exponer. Mientras la Asociación Española de Toxicología realiza esfuerzos en la esfera oficial como los ultimamente llevados a cabo por su junta directiva, para estar presente en los grupos de trabajo de IRANOR, no estamos abandonando en absoluto otro tipo de esfuerzos de carácter científico que nos permitan avanzar en el diseño de pautas de valoración en el ensayo toxicológico. Mientras tanto, las referencias próximas de nuestra actuación en este campo hay que buscarlas en la adopción de modelos analíticos como los del AOAC (Association of Official Agricultural Chemists) de USA, las normas emanadas de la FDA (Food and Drug Administration) o la EPA (Environmental Protection Agency) o más próximas a nosotros algunas normas UNE que, aunque específicamente no regulan aún en España el ensayo toxicológico, ya orientan sobre normalización analítica de algunos artículos alimentarios, por

ejemplo, y de sus eventuales ingredientes tóxicos si los contienen (Obras de Presidencia de Gobierno, BOE de 29 y 30 de agosto de 1979).

Los toxicólogos analistas procedentes de las áreas de la química aplicada o de las ciencias farmacéuticas, los patólogos y anatomopatólogos médicos y veterinarios y otros profesionales sanitarios tienen mucho que decir acerca de estos interrogantes planteados al hilo del futuro más inmediato, y es evidente que lo están ya diciendo, sobre todo si reconocemos el amplio catálogo de trabajos que presentan en las reuniones científicas tantos prestigiosos profesionales procedentes de estos específicos campos de actuación.

EVALUACION DEL RIESGO TOXICOLOGICO

Pero quizá se nos ha quedado para el final el comentario del aspecto más sugestivo de la toxicología moderna. La evaluación del riesgo tóxico potencial.

Desde los trabajos de Hamilton, pionero de la toxicología industrial, sabemos que el riesgo de exposición a los tóxicos acecha de manera inexorable no sólo en el ambiente laboral, sino incluso en el domicilio del hombre cuando consumimos alimentos adulterados (J. N. Hatcook, *Nutritional Toxicology*, Academic Press, New York, 1982, ya sean de origen vegetal o animal, ingerimos medicamentos o más simplemente empleamos cosméticos, detergentes u otros del confort doméstico.

Este riesgo detectado al principio casi de manera exclusiva para el hombre, hoy alcanza a toda la biosfera y compromete el futuro de la humanidad con la amenaza constante de los desastres ecológicos que, según irreversibles para diversos autores, de no mediar las medidas correctoras oportunas.

La evaluación del riesgo tiene un planteamiento científico al que no son ajenos los profesionales procedentes de los campos de la higiene industrial, la bromatología y las ciencias del medio ambiente.

Se puede definir este propósito como la identificación y denuncia del fenómeno tóxico en sus caracterizaciones morbígenas, las condiciones de su presentación y la probabilidad de su incidencia cuando se dan determinadas premisas.

El riesgo de intoxicación se presenta desde esta perspectiva como un hecho inevitable que hay que asumir y que queda limitado por un concepto de nivel o dintel permisible. En una consideración actual de los usos industriales, importa tanto el ambiente sano en el puesto de trabajo como la peligrosidad potencial del efluente, líquido o gas, vertido a la ecosfera. De manera obligada, los métodos que se desarrollan para valorar la agresión tanto individual como ambiental participan de las características de la investigación de base ya señaladas. A veces estas acciones desembocan en la sugestión o fundamentación de leyes como la reciente de Control de Sustancias Tóxicas aprobada por el Congreso de la USA en el año 1976, que controla la producción y manejo de nuevas sustancias químicas.

En España la normativa legal en esta dirección es muy dispersa, ya que el medio ambiente, su saneamiento y el control de sustancias químicas potencialmente tóxicas son competencias parciales y simultáneas de diferentes

instituciones (CEOTMA, Subdirección General de Higiene de los Alimentos. Servicios de Higiene y Seguridad del Trabajo y un largo etcétera).

Si hasta ahora nos hemos extendido en consideraciones sobre la esencia misma de la toxicología y sus posibilidades de expansión como disciplina científica experimental, permítanse ahora unas breves anotaciones sobre la enseñanza de esta ciencia en España.

La enseñanza regular de la toxicología se halla actualmente integrada de alguna manera en los *curricula* de las licenciaturas de farmacia, medicina y veterinaria, como disciplina bien caracterizada unas veces o como enseñanza cuatrimestral y en cierto modo vergonzantemente calificada de optativa en otras. Los matices que admite tradicionalmente en cada uno de estos centros superiores pasan por el carácter primariamente bromatológico y analítico que le dan los farmacéuticos, a la consideración de disciplina clínica y forense entre los médicos, y bromatológica, clínica y ambiental que recogemos las facultades de veterinaria en nuestros programas.

En el curso 1982-83 me atrevería a decir que estudiar toxicología en la Universidad española ha dejado de ser algo que calificaba de manera exclusiva para ciertos ejercicios profesionales no muy brillantes, para convertirse en objeto de interés primario de muchos estudiantes en el segundo ciclo de la licenciatura.

A ello han contribuido sin duda alguna, el desarrollo espectacular de la industria alimentaria, la creciente y selectiva demanda de licenciados con formación médica o biológica para tareas de control y ensayo de sustancias químicas potencialmente nocivas y al desarrollo de nuevas posibilidades de actuación profesional en el dominio de la toxicología ocupacional y la protección de la naturaleza.

Hoy está consolidada una inquietud sentida desde 1943, año en el que aparece por primera vez la toxicología en el plan de estudios de veterinaria en la Universidad de Madrid.

Pero no menos significativo resulta a mi juicio constatar que a nivel de estudios de especialización, reciclaje o formación permanente van siendo cada vez más frecuentes los cursos, programas y actuaciones en el campo de la formación toxicológica. En este sentido está el Real Decreto de especialidades en farmacia que incluye la toxicología experimental o los planes de actuación de los laboratorios de sanidad animal del ministerio de Agricultura con sus secciones de toxicología o los planes formativos del CENAN. (Centro Nacional de Nutrición y Alimentación).

Quisiera finalizar este artículo cerrando un ciclo completo sobre los conceptos iniciales expuestos.

Toda ciencia, que en frase de Schweitzer «ve muchas veces su verdad ridiculizada antes de ser plenamente conocida», emplea un método y se dirige a un fin. La toxicología además como ciencia de futuro posee también un destino; el destino que para el poeta Rilke era «estar enfrente y nada más

que estar siempre enfrente», cuando se piensa de la toxicología bien pudiera ser enfrentarse al reto de la supervivencia humana sobre el planeta en condiciones que hoy hacen imprevisibles la presente y futura conducta tecnológica colectiva de nuestra civilizada sociedad.