CONFERENCIA INAUGURAL

PERSPECTIVAS ACTUALES DE LA TOXICOGENÓMICA

Carracedo A
Instituto de Ciencias Forenses "Luis Concheiro". Grupo de Medicina Xenómica. Universidad de Santiago de Compostela. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-Servicio Galego de Saúde (SERGAS).

La toxicogenómica puede ser definida como el estudio de las variaciones a nivel del ARN y ADN que afecta a la respuesta a tóxicos en paralelo con la definición consensuada internacionalmente de farmacogenómica, que sería pues un subset de esta rama más amplia.

En toxicología es una nueva rama de creciente actividad con aplicaciones en muchas de sus áreas.

La respuesta a los tóxicos no solo depende de la dosis sino de las características individuales de las personas que los reciben. Los análisis farmacogenómicos post-morten pueden ser de gran utilidad en casos específicos, especialmente para algunos tipo fármacos metabolizados por enzimas como algunos CYPs que tienen una gran variabilidad interindividual en la respuesta como antipsicóticos y antidepresivos. Los estudios genéticos añaden en muchos casos una información valiosa para la interpretación de los datos toxicológicos y aclarar la causa de la muerte. También permiten aclarar algunos casos de muerte súbita en individuos que están consumiendo fármacos a dosis terapéuticas.

Pero también las diferencias genéticas individuales en genes que afectan el metabolismo, transporte, detoxificación, reparación de ADN, receptores, etc. afecta a la respuesta a xenobióticos. En relación con ello, el Proyecto Genoma Ambiental ha identificado más de 500 genes que provocan respuestas individuales diferentes a tóxicos ambientales. Estos hallazgos están teniendo una gran importancia en aplicaciones ambientales e industriales de la Toxicología, afectan a la prevención y son claves para la valoración de las consecuencias legales del uso incorrecto de tóxicos.

Presentaremos algunos ejemplos concretos para explicar el impacto actual de la toxicogenómica y explicaremos como se aborda la investigación del componente individual de la respuesta a tóxicos que se ha visto facilitada por el perfeccionamiento de estudios de asociación de casos y controles con análisis masivos de SNPs (Genome Wide Association Studies, GWAS) y las modernas técnicas de secuenciación de nueva generación.

CONFERENCIA DE CLAUSURA

LOS VENENOS EN LA LITERATURA POLICÍACA

Velasco Martín A
Profesor Emérito de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

En esta intervención se analiza el manejo del veneno por parte de los autores de novelas policíacas destacando los siguientes métodos de utilización:

Utilización de venenos para provocar intoxicaciones agudas, que ocurren cuando el asesino sólo tiene una única oportunidad de administrar el veneno o cuando las características farmacocinéticas y/o farmacodinámicas del tóxico no permiten su administración crónica para simular una enfermedad, destacan algunas novelas interesantes como "El secreto del Coronel Fielding" de Anne Hocking, donde se describe una intoxicación aguda provocada por nicotina, o "El halcón maltés" de Dashiell Hammett, donde se describe una intoxicación aguda por morfina.

Utilización de venenos para provocar intoxicaciones crónicas, como ocurre en la novela "Un Sherlock Holmes con faldas" en que se emplea el benceno para producir una aplasia medular administrando una gota diaria a la víctima.

Cambios en la vía de administración de los venenos, como ocurre en "El asesinato en el casino" donde la atropina se administra por vía conjuntival.

Uso de venenos y antídotos, como ocurre en la novela "Un triste ciprés" de Agatha Christie, en que la persona asesina ingiere té con morfina y a continuación se inyecta apomorfina para provocarse el vómito y no absorber el tóxico.

Utilización de venenos para provocar farmacodependencia, como ocurre en la novela "La maldición de los Dain" que contiene una magnífica descripción del síndrome de abstinencia a morfina, esta maravillosa novela es de Dashiell Hammett.

Utilización de venenos para dejar a la víctima indefensa, como ocurre en la novela de Sidney Sheldon "Nada es eterno" en que el asesino maneja hidrato de cloral disuelto en una bebida alcohólica y cuando su víctima está dormida provoca un aborto realizado mal adrede para que su víctima se desangre.

Utilización de venenos para provocar cuadros de psicosis tóxica, como ocurre en la novela de Anne Hocking "Las víctimas juegan" en que se utiliza un preparado de belladona que produce un cuadro de psicosis tóxica, a consecuencia del cual la víctima se suicida con veronal al creer que ha perdido la razón.

El síndrome de Münchhausen en la Literatura policíaca, que se describe en la novela de Jonathan Kellerman "El vals del diablo" empleando el asesino insulina para producir cuadros hipoglucémicos en su hija, es un síndrome de Münchhausen por poderes.

Uso de venenos para simular una enfermedad, que se describe en la novela de Dorothy Sayers "El misterio de Riddlesdale Lodge" en que la hermana del protagonista ingiere jarabe de ipecacuana para no declarar ante la policía.

El fraude científico en la Industria Farmacéutica, como ocurre en la novela de Graham Green "El tercer hombre" donde se describen los desastres que provoca la adulteración de la bencilpenicilina en la Viena de la post-guerra; "El jardinero fiel" de John Le Carre, describe el fraude de una compañía farmacéutica que oculta datos sobre la toxicidad de un medicamento, en esta misma línea merece la pena destacar "Muerte súbita" de Michael Palmer, donde se describe un fraude demostrando la eficacia terapéutica de una sustancia inerte.

Radiaciones y agentes físicos en la novela criminal, destaca "El Alquimista impaciente" de Lorenzo Silva, siendo el veneno el combustible radiactivo de una central nuclear, dándose la circunstancia curiosa de que el asesino muere seis meses antes que la víctima.

Tóxicos y terrorismo, en que se emplea un agente organofosforado (somán) para provocar el atentado terrorista, esta situación se describe en la novela "El paciente" de Michael Palmer.

Finalmente se describe *el empleo de potasio como veneno*, como ocurre en la novela "La Casa de Dios" de Samuel Shem, en que se utiliza potasio por vía intravenosa para provocar una eutanasia activa en un anciano molesto.

SESIONES PLENARIAS

PRINCIPIOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PLAGUICIDAS EN LOS ALIMENTOS

Anadón A
Catedrático de Toxicología y Director del Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid.

La utilización de medicamentos veterinarios y de plaguicidas o productos fitosanitarios puede originar la presencia de residuos

en los alimentos con un riesgo potencial para la salud (de origen toxicológico, farmacológico, microbiológico y tecnológico). El enfoque para los residuos de medicamentos veterinarios y plaguicidas en los alimentos es similar al de los aditivos alimentarios; sin embargo ya que los plaguicidas se consideran tóxicos para las especies-diana y los medicamentos veterinarios tienen actividad farmacológica es probable que ambas clases de compuestos sean más tóxicos para los mamíferos que los aditivos alimentarios.

Los principios y los métodos aplicados por las agencias reguladoras y comités científicos internacionales para evaluar el riesgo por la presencia de residuos de medicamentos veterinarios y de plaguicidas en los alimentos, están actualizados, armonizados y consolidados. En general las recomendaciones para la salud o los valores guías basados en criterios de salud o estándares de toxicidad se apoyan en los datos obtenidos de estudios toxicológicos en animales de experimentación y algunas veces también en observaciones en el hombre. La clave principal para evaluar la seguridad es identificar el tipo o la clase del efecto adverso y establecer y cuantificar la relación dosis-respuesta en ciertos periodos de tiempo. Por lo tanto, unos datos toxicológicos adecuados son esenciales para determinar el nivel de exposición que puede considerarse seguro para el hombre.

En el caso de los medicamentos veterinarios y plaguicidas, el valor guía primario deducido a partir del nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) es la ingesta diaria aceptable (ADI) que debe ser establecida para proporcionar un adecuado margen de seguridad y para reducir y minimizar cualquier efecto adverso para la salud en todos los grupos de consumidores. Otro valor guía o estándar de toxicidad, el límite máximo de residuos (MRL) basado en la ADI también minimiza la probabilidad de la aparición de efectos adversos en el hombre cuando está expuesto a una sustancia determinada. En esta evaluación es crucial establecer la dosis umbral por encima de la cual toda alteración estructural o funcional se demuestra por sí misma como un efecto patológico cuya intensidad incrementa conforme aumenta la exposición (es decir debido a ambos factores, dosis y duración). En la evaluación del potencial toxicológico de sustancias presentes en el alimento es esencial distinguir entre sustancias genotóxicas para las que se asume que no existe una dosis umbral, y sustancias no genotóxicas que pueden ser evaluadas de acuerdo a un enfoque de dosis umbral.

Determinación de la relación dosis-respuesta. La relación dosis-respuesta se usa para elaborar recomendaciones para la determinación del riesgo y deducir valores guía para los límites de exposición basados en criterios de salud. Por lo general, se utilizan dos enfoques: (1) el análisis que proporciona una estimación cuantitativa o cualitativa del riesgo, y (2) el análisis que establece valores guía recomendados en función de criterios de salud (ADI, TDI). La TDI generalmente se utiliza para los contaminantes; mientras que la ADI cuando se puede controlar la exposición, se usa para los residuos de medicamentos veterinarios y de plaguicidas. Establecer la presencia o ausencia de una relación causa-efecto es uno de los principales aspectos de la determinación del riesgo.

La modelización de la relación dosis-respuesta se puede describir en seis etapas principales. Las cuatro primeras etapas (selección de los datos, selección del modelo, tratamiento estadístico y estimación de parámetros) se relacionan con el análisis de los datos sobre la relación dosis-respuesta. En este análisis, los datos observados de dosis-respuesta se modelan de manera que permitan predecir la intensidad probable de la respuesta a una dosis determinada, dentro del intervalo de la dosis-respuesta observada o fuera de él, o establecer qué dosis causa probablemente una respuesta de una magnitud determinada. Las dos últimas etapas se relacionan con la aplicación y la evaluación de los resultados del análisis.

La extrapolación es un componente necesario en la determinación del riesgo. En la mayoría de los casos analizados, los datos para la determinación de la relación dosis-respuesta provienen de experimentos en animales de laboratorio a los que se les administran dosis sensiblemente más elevadas que la exposición humana potencial. En los análisis de dosis-respuesta, se plantean dos cuestiones en relación con la extrapolación: (1) la extrapolación de los datos obtenidos de animales de experimentación a humanos, y (2) las posibles diferencias entre humanos respecto de la respuesta.

Deducción de valores guía basados en criterios de salud. Estos valores guía proporcionan información cuantitativa proveniente de la evaluación del riesgo, que permite a los gestores de riesgos tomar decisiones en materia de protección de la salud. Estos valores se calculan a partir de la determinación de la relación dosis-respuesta para los "end-points" más importantes en las especies más pertinentes. El primer enfoque, que es el que todavía utilizan más comúnmente las agencias reguladoras para calcular los valores guía basado en criterios de salud es definir el NOAEL o, algunas veces la más baja concentración que origina efectos adversos (LOAEL) como punto de partida. El otro método es utilizar la dosis de referencia límite inferior (BMDL) como punto de partida para calcular un valor guía para el límite de exposición basado en criterios de salud o un margen de exposición (MOE). En ocasiones, la determinación de la relación dosis-respuesta se usa para definir la dosis asociada con un incremento insignificante de la respuesta (por ejemplo, 1 en un millón) respecto de la referencia.

En el caso de los residuos de medicamentos veterinarios y de plaguicidas en los alimentos, el valor guía primario es la ADI. Habitualmente, se establece la ADI en base al NOAEL más bajo relevante en las especies más sensibles y una dosis de referencia aguda (ARfD). En el cálculo del valor guía se aplica un factor de seguridad o de incertidumbre al NOAEL que suele ser de 100, para dejar un margen de seguridad prudente por las incertidumbres inherentes a la extrapolación de los datos sobre toxicidad en animales de laboratorio a posibles efectos en humanos, y también por las variaciones entre humanos. Se ha incorporado el concepto de factor específico de ajuste químico para que se puedan usar datos específicos sobre las diferencias de orden toxicocinético o toxicodinámico entre distintas especies o entre humanos, para calcular, siempre que sea posible, factores de incertidumbre basados en los datos en lugar de aplicar factores por defecto. El modelo BMDL ha sido incorporado como alternativo al NOAEL; este método tiene algunas ventajas, entre ellas el uso de datos completos sobre la relación dosis-respuesta en el análisis estadístico, que permite cuantificar la incertidumbre de los datos. La mayor incertidumbre en los datos, por ejemplo por el tamaño reducido de los grupos o las variaciones importantes dentro de un mismo grupo, se reflejará en valores guía más bajos.

Para los medicamentos veterinarios y plaguicidas, la ADI se usa para confirmar la seguridad de los MRL cuando las sustancias se utilizan de acuerdo con las buenas prácticas. Cuando se fija la ADI para un residuo de medicamento veterinario o de plaguicida, se toma en cuenta la toxicidad del compuesto inalterado y de sus principales metabolitos, y la ADI se basa sobre el criterio de valoración toxicológica del compuesto más peligroso. Cuando un medicamento de uso veterinario puede afectar a la flora intestinal humana, aunque el nivel de exposición sea inferior al que produce efectos toxicológicos, este "end-point" se usa como base para establecer la ADI. Para decidir sobre la necesidad de fijar una ADI microbiológica se sigue un árbol de decisión internacionalmente armonizado. En las primeras tres etapas se analiza (1) si los residuos del fármaco y/o de sus metabolitos tienen actividad

microbiológica con respecto a la flora intestinal humana, (2) si los residuos alcanzan el colon humano, y (3) si los residuos contenidos en el colon continúan siendo microbiológicamente activos. No obstante, si estos residuos estuvieran presentes, se consideran dos puntos de importancia para la salud pública: (1) la disrupción de la barrera de colonización y (2) el aumento de las poblaciones de bacterias resistentes.

Determinación de la exposición a sustancias químicas presentes en los alimentos. En la determinación de la exposición alimentaria a sustancias químicas, los datos sobre consumo de alimentos se combinan con los de concentración máxima de sustancias químicas en los alimentos. Así, la estimación de la exposición alimentaria resultante se puede comparar con el NOAEL o BMDL para la sustancia química de que se trate, como parte de la caracterización del riesgo. Se puede determinar la exposición aguda o la exposición crónica. Las determinaciones de la exposición alimentaria abarcan a la población general y también a grupos vulnerables o en los que se prevé una exposición significativamente diferente del de la población general (por ejemplo, lactantes, niños, embarazadas, ancianos, vegetarianos).

Dentro del marco de las normas legales en el campo de la salud pública, las autoridades reguladoras nacionales son las responsables de establecer los estándares o los valores guía con respecto a la seguridad alimentaria. Las autoridades reguladoras pueden actuar de forma separada o adoptar estándares fijados por organismos internacionales, tales como la OMS y la UE pero para alcanzar una armonización muchos países adoptan los estándares fijados por la OMS, aunque los países miembros de la UE tienen que aceptar las decisiones tomadas por la UE. La OMS es un organismo internacional que tiene como principal objetivo proteger la salud pública, pero no es un organismo regulador concerniente con la evaluación del riesgo toxicológico, a diferencia de las autoridades nacionales. JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) y JMPR (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues) sirven como órganos científicos asesores de la Comisión del *Codex Alimentarius*, ambos Comités mixtos FAO/OMS fijan los estándares toxicológicos o valores guías basados en criterios de salud para agentes químicos en el alimento con los objetivos de: (a) proteger la salud del consumidor, (b) promover la coordinación de todas las actividades reguladoras en el campo de los alimentos, (c) establecer las prioridades e iniciar la fijación de los estándares provisionales como ayuda a otros organismos reguladores, (d) finalizar los estándares provisionales y tras su aceptación por los gobiernos publicarlos en el *Codex Alimentarius*, y (e) si diera el caso, modificar los estándares publicados tras una vigilancia apropiada. Para los residuos de medicamentos veterinarios, JECFA evalúa la información toxicológica y establece si es posible la ADI y los MRL. Para los residuos de pesticidas, JMPR, en base a datos toxicológicos y bioquímicos, propone los MRL en relación con la ADI, estimando a su vez la ingesta diaria máxima teórica (TMDI) o la ingesta diaria máxima estimada (EMDI).

En la UE, se encarga la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de evaluar los aspectos de seguridad alimentaria de los medicamentos veterinarios usados en producción animal estableciendo las ADI y los MRL que algunas veces coinciden con los establecidos por la Comisión del *Codex Alimentarius* pero otras veces difieren de aquellos fijados por JECFA y el Codex. Las actividades para la evaluación de la seguridad de los plaguicidas en los alimentos se realizan por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

NUEVAS PERSPECTIVAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD DESDE EL CONOCIMIENTO DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.

López-Novoa JM

Unidad de Fisiopatología Renal y Cardiovascular, Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

Los fármacos causan aproximadamente el 20 por ciento de los episodios de insuficiencia renal aguda adquirida en el hospital y uno de los mayores causantes de fracaso renal agudo en general. Sin embargo deben utilizarse inevitablemente fármacos nefrotóxicos en una gran variedad de situaciones clínicas. Entre los medicamentos nefrotóxicos más usados están los analgésicos, antimicrobianos (antivirales, antibióticos), inhibidores de la calcineurina, quimioterapicos, agentes de contraste, inhibidores de la bomba de protones y otros fármacos como el alopurinol, haloperidol, pamidronato, fenitoína, quinina, ranitidina o zoledronato. Los efectos sobre la función renal de los fármacos nefrotóxicos pueden explicarse por sus efectos funcionales y estructurales en los glomérulos, los vasos renales y/o células epiteliales tubulares, así como por la reducción del flujo sanguíneo renal y la inducción de inflamación. Los efectos glomerulares de estos fármacos nefrotóxicos pueden explicarse por a) efecto contráctil y proliferativo sobre las células mesangiales, b) efecto sobre la barrera de filtración glomerular y c) efectos en los vasos glomerulares. Los fármacos con actividad antiprostaglandina (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) o con actividad de antiangiotensina-II (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina) pueden alterar la autorregulación y disminuir la tasa de filtración glomerular (TFG). Otros fármacos, como los inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimus) causan vasoconstricción de las arteriolas aferentes y células mesangiales, con la consiguiente disminución de la TFG. Los efectos vasculares renales de diversos fármacos pueden explicarse por inducir un aumento de la síntesis de sustancias vasoconstrictoras (PAF, TXA2, endotelina) y un aumento masivo de la producción de radicales libres de oxígeno lo que disminuye la biodisponibilidad de NO. Los efectos tubulares directos de fármacos nefrotóxicos pueden explicarse por su acumulación en determinados segmentos tubulares, estrés del retículo endoplasmático, daño mitocondrial, síntesis reducida de ATP, alteraciones en la función y estructura de la membrana, y aumento del estrés oxidativo. Este tipo de daño se ha observado en aminoglucósidos, anfotericina B, antirretrovirales (adefovir, cidofovir o tenofovir), cisplatino, contrastes iodados, foscarnet y zoledronato. La insuficiencia renal aguda puede producirse por el uso de fármacos que producen cristales insolubles en la orina por lo que precipitan, generalmente en el túbulo distal, obstruyendo el flujo de orina y produciendo una reacción intersticial. Medicamentos con este efecto incluyen antibióticos (p. ej., ampicilina, ciprofloxacino, sulfonamidas); antivirales (p. ej., aciclovir, foscarnet, ganciclovir, indinavir); metotrexato; y triamtereno. Los pacientes con más riesgo de nefropatía obstructiva por cristales son aquellos con depleción de volumen. La quimioterapia para la enfermedad linfoproliferativa produce síndrome de lisis tumoral con aumento del ácido úrico y deposición de cristales y la consiguiente insuficiencia renal. La rabdomiólisis es un síndrome que lesiona el músculo esquelético y produce a la lisis de los miocitos, liberando mioglobina en el plasma. La mioglobina induce lesión renal por toxicidad tubular directa, obstrucción tubular y alteraciones en la TFG. Las drogas de abuso como cocaína, heroína, ketamina, metadona y metanfetamina, y el alcohol causan hasta el 81 por ciento de casos de rabdomiolisis y hasta un 50% de los pacientes desarrollan posteriormente insuficiencia renal aguda. Las estatinas son los fármacos más frecuentemente asociados con rabdomiolisis. Otro fármacos nefrotóxicos pueden causar

cambios inflamatorios en el glomérulo, células tubulares renales y el intersticio, lo que produce fibrosis renal. La glomerulonefritis, una inflamación glomerular causada principalmente por mecanismos inmunes y a menudo asociada con proteinuria, puede ser producida por medicamentos como hidralazina, interferón-alfa, litio, AINES, propiltiouracilo o pamidronato. La nefritis intersticial aguda puede ser causada por medicamentos que se unen a los antígenos en el riñón o actúan como antígenos que luego se depositan en el intersticio, induciendo una reacción inmune. Numerosos fármacos han sido implicados en su producción, incluyendo alopurinol, antibióticos (especialmente beta lactámicos, quinolonas, rifampicina, sulfamidas y vancomicina); antivirales (aciclovir e indinavir); diuréticos; AINEs; fenitoína; inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol y lansoprazol); y ranitidina. La nefritis intersticial crónica es menos frecuente que la nefritis intersticial aguda y puede ser inducida por fármacos, incluyendo inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimus), algunos agentes de quimioterapia, hierbas chinas que contiene ácido aristolóquico y litio. También puede producirse por tratamientos con analgésicos como acetaminofén, aspirina y AINES cuando se utilizan de forma crónica y en dosis altas. Sobre la base de estos mecanismos de toxicidad, revisaremos algunas de las estrategias terapéuticas para prevenir nefrotoxicidad que han sido publicadas. Las medidas preventivas generales incluyen el uso de fármacos igualmente eficaces pero no nefrotóxicos siempre que sea posible, la corrección de factores de riesgo de nefrotoxicidad, evaluar la función renal basal antes de iniciar la terapia, ajustar la dosis de medicamentos para la función renal y evitar combinaciones de fármacos nefrotóxicos. Otras estrategias de prevención incluyen el bloqueo de la absorción tubular de drogas, la administración de inhibidores de la PAF y TXA2 o agentes antioxidantes y la prevención de la isquemia renal y la inflamación. Debido a su relativa seguridad y eficacia, los agentes antioxidantes parecen ser buenos candidatos para prevenir nefrotoxicidad de muchos fármacos. Sin embargo cabe señalar que la mayoría de los agentes nefroprotectores que han tenido efectos muy claros en animales de experimentación, no han sido probados en grandes ensayos clínicos controlados y los resultados publicados en animales de experimentación o en pequeños ensayos clínicos deben considerarse con cautela.

PONENCIAS SEGURIDAD ALIMENTARIA

PO.01- LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES

Palou A

Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología (LBNB) de la Universidad de las Islas Baleares (UIB) y CIBERobn (Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición), ISCIII. Palma de Mallorca 07122, España.

Frente a un alimento funcional, el consumidor considera dos aspectos fundamentales: la seguridad y la eficacia. La EFSA se encarga de la evaluación de esta seguridad, mediante sus paneles científicos, principalmente el de nutrición (NDA) en el caso de que se trate de "nuevos alimentos" funcionales en los que deba valorarse su seguridad y adecuación nutricional (según el Reglamento EC 1924/1997), o el panel de aditivos u otros, según el caso. Los alimentos suelen ser complejas mezclas que aportan energía y nutrientes y que se han considerado tradicionalmente productos 'naturales', benéficos y necesarios, y los planteamientos normativos en materia de seguridad de los alimentos han reflejado esta percepción y los alimentos no han sido (hasta hace poco, desde 1997) sometidos sistemáticamente a una evaluación nutricional y toxicológica, excepto en casos infrecuentes.

Muchas veces, los métodos convencionales de evaluación toxicológica no pueden aplicarse a los "nuevos alimentos", por ejemplo, cuando la cantidad de alimento que puede incorporarse a la dieta en estudios sobre alimentación animal viene limitada por los efectos colaterales de perturbación del equilibrio nutricional y así, el uso de factores de seguridad convencionales puede resultar inadecuado para la gestión y evaluación de los riesgos de un nuevo alimento o ingrediente alimentario importante.

Por otra parte, si lo primero es la seguridad, últimamente han crecido mucho las expectativas del consumidor europeo sobre la calidad nutricional y las nuevas propiedades de los alimentos para mejorar funciones fisiológicas, relacionados con la salud, el bienestar, o incluso para prevenir enfermedades. En la actualidad se está implementando, a duras penas, el Reglamento (CE) 1924/2006 sobre Alegaciones o Declaraciones de Salud y Nutricionales en los Alimentos, probablemente una de las más controvertidas y complicadas piezas legislativas adoptada por la UE. Un hito esencial en esta implementación ha sido el reciente Reglamento 432/2012 que autoriza 222 *health claims* (declaraciones de salud). Son los *claims* que, de entre todos los que ya estaban en el mercado, consiguieron superar la evaluación científica de la EFSA y han sido autorizados en la UE. Sólo suponen cerca del 10% entre más de 2700 evaluaciones. Los *health claims* rechazados han quedado fuera de la legalidad a partir del pasado 14 de diciembre, y estas 222 declaraciones de salud o de propiedades saludables son casi las únicas que pueden usarse en la publicidad de los alimentos, y siempre que reúnan las condiciones dentro del Reglamento 1924/2006 referido. A ellas hay o habrá que añadir, un pequeño número de declaraciones autorizadas relativas a la reducción de riesgo de enfermedad, algunas referidas al desarrollo y salud de los niños, o las que, caso por caso, se han ido autorizando o puedan autorizarse en el futuro. De momento y ante conflictivos presagios, han quedado fuera de la evaluación los más de 1500 extractos botánicos, que han quedado en una especie de "limbo", pendientes de alguna iniciativa de la CE que se esperaba para los próximos meses.

PO.02- EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA DE NANOMATERIALES DE INTERÉS EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

Jos A*, Maisanaba S, Gutiérrez-Praena D, Puerto M, Pichardo S, Cameán AM*

Área de Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Un nanomaterial es, según la definición establecida en una recomendación de la Comisión Europea, un material natural, secundario o fabricado que contenga partículas, sueltas o formando un agregado o conglomerado y en el que, el 50% o más de las partículas en la granulometría numérica presente una o más dimensiones externas en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 y 100 nm.

Los nanomateriales ya se usan en centenares de aplicaciones y productos de consumo y presentan un gran potencial de progreso en ámbitos tales como la medicina, la protección del medio ambiente, la eficiencia energética o la alimentación. En la industria alimentaria las nanotecnologías pueden estar presentes en toda la cadena, desde la producción agrícola (por ejemplo en pesticidas), el procesado de alimentos (por ej. en las tecnologías empleadas para ello), su conservación (por ej. en los materiales de envasado) y en el consumo (por ej. alimentos funcionales, suplementos o aditivos). No obstante, a pesar de estas múltiples aplicaciones potenciales, se destaca que a corto plazo el uso mayoritario de los nanomateriales se centra fundamentalmente en los materiales en contacto con los alimentos, mientras que a largo plazo el uso de la nanotecnología se dirige a la liberación controlada de ingredientes alimentarios o nutrientes

nanoencapsulados.
Sin embargo, la formulación de un compuesto a escala nanométrica cambia las propiedades fisico-químicas del material. Su menor tamaño, mayor relación superficie-volumen y mayor reactividad constituyen importantes propiedades que van a permitir por un lado nuevas aplicaciones de estas sustancias, pero por otro también van a modificar el riesgo potencial para la salud y el medio ambiente. Estas diferentes propiedades fisico-químicas de los nanomateriales en comparación con sus homólogos de escala macroscópica implican que su toxicocinética y perfil de toxicidad no pueden ser inferidos por extrapolación a partir de datos de sus equivalentes no nanoestructurados.
Con el fin de aportar luz sobre las incertidumbres que aún subsisten respecto a los riesgos que entrañan, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority, EFSA) publicó en 2011 una guía para evaluar los riesgos de la aplicación de las nanociencias y nanotecnologías en la cadena alimentaria. En la misma se destaca la importancia de la caracterización del nanomaterial así como de establecer escenarios de exposición. La fase de caracterización del peligro se lleva a cabo mediante una evaluación toxicológica que incluye ensayos tanto *in vitro* como *in vivo*. Dentro de los ensayos in vitro caben destacar los de genotoxicidad, si bien también se emplean como screening o con el fin de establecer mecanismos de acción tóxica (citotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación o inmunotoxicidad). Los estudios *in vivo* tratan de identificar efectos adversos y establecer relaciones dosis-respuesta. Entre ellos destacan los de toxicocinética, los estudios de toxicidad oral a dosis repetidas de 90 días de duración y los de genotoxicidad. Se proporcionará una revisión de los resultados publicados en la literatura científica al respecto. Muchos de ellos, no obstante, utilizan vías de exposición distintas a la oral y por tanto de menor relevancia en seguridad alimentaria.
La evaluación de la exposición es aún difícil de llevar a cabo con certeza puesto que aún no es posible determinar nanomateriales en matrices alimentarias de forma rutinaria. Se opta por considerar el peor escenario de exposición y asumir que la totalidad del nanomaterial adicionado al alimento es ingerido y absorbido en dicha forma, sin sufrir ningún tipo de degradación. Finalmente, la caracterización del riesgo conjuga toda la información derivada de la identificación y caracterización del peligro y de la evaluación de la exposición. En la actualidad se está trabajando intensamente en conocer qué efectos tóxicos producen los nanomateriales y en poner a punto las técnicas analíticas adecuadas para su determinación. Con ello se pretende que el gran avance que supone el empleo de nanomateriales en la industria alimentaria vaya acompañado a su vez de la necesaria seguridad del consumidor.
Agradecimientos: Junta de Andalucía (AGR5969) y Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2010-21210).
Palabras clave: nanomateriales, seguridad alimentaria, toxicidad, industria alimentaria

PO.03- VISIÓN INTEGRADA DE LA SEGURIDAD ALIMENTARIA DESDE LA INDUSTRIA

Pinto Solano JA
GRUPO MATARROMERA.

GRUPO MATARROMERA es una empresa familiar fundada en 1988, con una actividad centrada originalmente en las áreas de viticultura y vinos. Con el paso del tiempo y empleando la I+D+i como pilar fundamental para su desarrollo, GRUPO MATARROMERA ha ido expandiendo progresivamente sus actividades a nuevas áreas de actuación como los vinos ecológicos, los licores y destilados, y novedosos productos pioneros a nivel mundial como los cosméticos de alta gama con polifenoles antioxidantes procedentes de uvas, las bebidas derivadas de vino con muy bajo contenido alcohólico (denominados comúnmente "vinos sin alcohol") o los compuestos alimenticios de alto valor añadido.
El desarrollo de la actividad de producción agroalimentaria, con la incorporación de nuevos productos y la conquista de nuevos mercados, de GRUPO MATARROMERA, y especialmente el lanzamiento de novedosísimos productos ha hecho necesaria la gestión de la seguridad alimentaria. GRUPO MATARROMERA es una empresa orientada a la calidad y la innovación, tradicionalmente con gran imagen de marca y con productos de calidad excepcional, que ha considerado necesario proteger y continuar fortaleciendo su imagen y reputación (tanto en los productos tradicionales como en los más novedosos), y desarrollarla en nuevos mercados mediante la gestión de la seguridad alimentaria.
El lanzamiento de nuevos productos muy novedosos en todos los aspectos (tecnológicos, productivos, organolépticos, de control de calidad, seguridad alimentaria, etc.) ha hecho imprescindible el desarrollo y establecimiento de un Sistema Integrado de Gestión de la Seguridad Alimentaria, la Calidad y la I+D+i.
Este Sistema Integrado de Gestión de la Seguridad Alimentaria ha sido desarrollado internamente teniendo en cuenta todas las normativas aplicables (tales como el Reglamento CE 178/2002 o el Reglamento CE 852/2004) y mejores prácticas de gestión existentes en los referenciales tanto nacionales internacionales (*Codex Alimentarius*, GMP, ISO 22000, etc.). Posteriormente, ese sistema ha ido evolucionando paulatinamente para adaptarlo a las nuevas normativas, y para certificarlo según las últimas versiones de algunos de los referenciales internacionales más exigentes tales como ISO 9001:2008, BRC v6 o IFS v6.
El Sistema Integrado de Gestión de la Seguridad Alimentaria permite formar e involucrar a todo el personal e interiorizar dicha gestión en el día a día de la empresa. Asimismo, permite asignar claramente y exigir responsabilidades a todos los partícipes en la seguridad alimentaria. También posibilita la incorporación de parámetros, indicadores y objetivos de seguridad alimentaria en el sistema de mejora continua. En el propio sistema de gestión, se lleva a cabo una vigilancia y seguimiento de los nuevos o potenciales desarrollos normativos o tecnológicos que afecten o puedan implicar una evolución del propio sistema de gestión. Las auditorías internas y externas son otra fuente de realimentación y mejora continua en la implantación y en la propia definición del sistema.
CASO CONCRETO DE GRUPO MATARROMERA: VINO SIN ALCOHOL EMINASIN/EMINAZER00
En el caso concreto del lanzamiento al mercado en 2008 de EMINASIN, la primera bebida de gama alta procedente de vino tinto de la zona del Duero desalcoholizado hasta un nivel muy bajo de alcohol (denominado comúnmente primer "vino sin alcohol tinto") de España, se enfrentaron múltiples retos de forma simultánea: la carencia de experiencias previas de producción de ese tipo de productos a nivel industrial (no solamente en España sino incluso a nivel mundial), la ausencia de tecnología desarrollada para ese tipo de producción, la complejidad del producto por tratarse de un producto de origen natural (miles de componentes presentes en el vino) y ejecutarse la eliminación de uno de sus componentes mayoritarios (etanol), las limitaciones culturales para el formato de envasado (botella de vidrio y tapón convencional), los estándares existentes en el sector vitivinícola, la carencia de legislación adecuada y las trabas burocráticas de la existente, y la propia controversia del tipo de producto.
El enfoque de GRUPO MATARROMERA (a través de su empresa SINALCOHOL S.L.) fue el siguiente:

- implantación de estándares de seguridad alimentaria en todos los productos de bajo contenido alcohólico derivados del

vino
- revisión del estado del arte de todas las prácticas y tecnologías existentes en sectores "similares" tanto desde un punto de vista de productividad, como de calidad y seguridad alimentaria
- diseño de instalaciones y conducciones para obtención de productos seguros (limpieza y desinfección), en lo referente a materiales, trazados, geometría, conexiones y racorería, dimensionado, etc.
- diseño de espacios y áreas de trabajo para facilidad de mantenimiento y limpieza.
- evaluación de tecnologías existentes para la producción y conservación de alimentos, así como el mantenimiento de propiedades organolépticas durante el periodo de consumo preferente.
- adaptación de tecnologías existentes en otros sectores y desarrollo de aplicaciones específicas para la fabricación industrial de los nuevos productos del Grupo (incluyendo el diseño y fabricación "a medida" de algunos de los equipos de producción).
- análisis de normativa existente (tanto nacional como internacional), y de referenciales y modelos de sistemas de gestión aplicables a nuestro entorno.

Actualmente, el modelo de Gestión Integrado de Seguridad Alimentaria, Calidad e I+D+i se encuentra implantado en todos los centros producción del GRUPO MATARROMERA, englobando todos los procesos de la empresa. La seguridad alimentaria se gestiona en base a un modelo de Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos, con su correspondiente planificación (planes de infraestructuras, mantenimiento, agua, limpieza y desinfección, control de plagas, proveedores, formación, trazabilidad, transportes, gestión de residuos, prevención de contaminación cruzada, etc.), ejecución, seguimiento y control.

Palabras clave: Seguridad Alimentaria, Sistema Integrado de Gestión.

PONENCIAS TOXICOLOGÍA VETERINARIA

PO.04- INTOXICACIONES POR PLANTAS EN ANIMALES DE ABASTO: DIAGNÓSTICO DE LA SITUACIÓN EN ESPAÑA.

Soler F

Área de Toxicología. Facultad de Veterinaria de Cáceres. Universidad de Extremadura.

La producción animal en régimen extensivo cuenta con la posibilidad de aparición de numerosas patologías entre las cuales se encuentran las intoxicaciones. De ellas, la mayor parte van a ser consecuencia del consumo de ciertas plantas tóxicas que crecen en los prados y terrenos donde pasta el ganado libremente. Este consumo suele estar asociado a la falta de otros vegetables comestibles en cantidad suficiente (escasez de alimento por sequía, sobrecarga ganadera, manejo deficiente…), desconocimiento de la vegetación de la zona por parte de animales nuevos en la zona, razas no autóctonas que no han desarrollado tolerancia o aprendizaje, etc. Para el veterinario clínico, el conocimiento de las plantas tóxicas existentes en su zona de trabajo es muy importante, tanto de cara al diagnóstico como de la prevención de la intoxicación. Para ello puede recurrir a la consulta de libros genéricos de patología o toxicología veterinaria o más específicos de toxicología vegetal veterinaria. Son varias las posibilidades de consulta de las que disponemos, muchas de ellas son obras anglosajonas o francesas y algunas españolas. Estas últimas están basadas en experiencias de los autores y más generalmente en recopilaciones bibliográficas de los textos extranjeros. Para un mejor conocimiento de la situación real en España de las plantas que verdaderamente producen cuadros clínicos en nuestros animales de abasto se hace necesario, por tanto, la recopilación de aquellos casos clínicos que han sido diagnosticados y que han sido publicados en distintas revistas científicas o de divulgación, así como presentados en congresos o reuniones de índole veterinaria. En esta ponencia se hace un repaso a aquellos casos clínicos diagnosticados y publicados por parte de investigadores y veterinarios españoles, estableciendo las principales plantas y especies animales afectadas, los condicionantes que habitualmente se han dado, así como una distribución geográfica de los casos. No se tienen en cuenta los trabajos experimentales con plantas tóxicas realizados en animales de laboratorio, si bien el origen de los mismos ha sido con seguridad la constancia de problemas en animales domésticos. La especie más afectada es el ovino donde se han diagnosticado casos relacionados con la ingestión de *Phalaris spp, Adonis microcarpa, Cistus ladanifer, Cistus salvifolius, Halimium viscosum, Xolantha guttata, Phalaris brachystachys. Phalaris canariensis, Thapsia villosa, Beta vulgaris* (remolacha azucarera), *Ferula communis, Oxalis acetosella, Oxalis cernua, Hypericum perforatum.* En la cabra ha sido por *Medicago sativa, Brassica oleracea y Astragalus lusitanicus.* En el cerdo por *Beta vulgaris* (remolacha forrajera) y *Erythrophleum guineense.* En vacuno: *Senecio jacobaea, Echium vulgare, Senecio vulgaris. Datura stramonium, Myoporium laetum, Quercus pirenaica, Pteridium aquilinum.* Consideración singular merece el vacuno de lidia donde se ha relacionado casos de hidroamnios posiblemente por el consumo de *Conium maculatum,* problemas renales por *Cistus spp; Senecio jacobaea.* En caballos se ha implicado a *Pteridium aquilinum, Equisetum arvense, Senecio jacobea, Centaura solsticialis, Ferula communis, Sorghum spp.*

Palabras clave: Plantas tóxicas, Intoxicación, Animales, España.

PO.05- DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS EN LA CLÍNICA DE INTOXICACIONES DE FAUNA SILVESTRE.

María-Mojica P

Profesor Asociado de Toxicología de la Universidad de Murcia y Veterinario del CRFS de Alicante (Generalitat Valenciana).

La medicina veterinaria aplicada a la fauna silvestre tiene unas particularidades que la diferencian de la clínica tradicional de especies domésticas, ya sea de pequeños animales o de animales de abasto. Entre las patologías que pueden afectar a la fauna silvestre tienen especial importancia las producidas por intoxicaciones y envenenamientos, ya que en muchos casos afectan a especies en peligro de extinción.

La práctica clínica diaria con estas especies pone de manifiesto una serie de dificultades a la hora de diagnosticar posibles casos de intoxicación. Por una parte, respecto a la historia clínica, de importancia vital para establecer un diagnóstico rápido y certero en cualquier especie, en los casos de especies silvestres suele ser muy escasa debido a que se trata de animales encontrados fortuitamente en la naturaleza, donde las circunstancias previas a la intoxicación son desconocidas. A ello hay que añadir el hecho de que el manejo de este tipo de especies no está exento de dificultades, tanto por la variedad de especies afectadas, condicionando el tipo de tratamiento aplicado, como por su carácter salvaje, lo que determina que su manipulación sea más complicada que en las especies domésticas.

Una limitación importante de los centros de recuperación de fauna donde se trabaja con las especies silvestres es la limitación de recursos, por lo que el binomio coste-beneficio ante un caso de intoxicación hay que tenerlo en cuenta. En el caso de los animales domésticos, el interés del dueño en el estudio de la intoxicación de los animales afectados es el mayor condicionante, mientras

que en fauna silvestre hay que tener en cuenta otras consideraciones como pueden ser el coste de las analíticas, el valor ecológico de los animales, o el interés ante un posible delito de envenenamiento contra la fauna silvestre.
Como se ha comentado anteriormente el coste de las analíticas supone en algunos casos una dificultad importante para el diagnóstico, por lo que el diagnóstico clínico diferencial cobra especial importancia, siendo necesario descartar cualquier patología mediante la interpretación clínica precisa de los síntomas presentados, junto con la realización de pruebas diagnósticas más asequibles económicamente, como bioquímicas sanguíneas, extensiones de sangre, radiografías, etc.
El lugar donde se ha encontrado el animal es también una fuente de información importante. La presencia de otros animales muertos en los alrededores en ese momento, o con anterioridad, ayuda a dirigir la sospecha sobre una posible intoxicación. En los casos en los que el animal ingresa ya cadáver y con sospecha de envenenamiento, la necropsia cobra una especial relevancia, con máximo interés en una adecuada toma de muestras en la que la formación pericial es necesaria. Durante la realización de la necropsia, además de las posibles lesiones propias del tóxico, es importante tener muy en cuenta el estado corporal del animal y la cantidad y el tipo de comida encontrada en el estómago, ya que serán datos de gran interés a la hora de interpretar la relevancia de los resultados analíticos toxicológicos sobre el proceso tóxico.
La casuística de sustancias relacionadas en las intoxicaciones y las especies silvestres a las que afectan puede variar según el área geográfica, aunque de forma general se puede decir que dentro de los plaguicidas el aldicarb y el carbofurano, insecticidas de tipo carbámico, son las sustancias implicadas con más frecuencia en intoxicaciones y envenenamientos; si bien es verdad que las especies afectadas en mayor número corresponden a zorros y perros asilvestrados, desde el punto de vista ecológico es una pérdida incalculable cuando se ven afectadas especies en peligro de extinción, aunque sea en menor número, como pueden ser quebrantahuesos, águila imperial o buitre negro. En algunas áreas geográficas más concretas como algunas zonas húmedas, el plomo sigue siendo protagonista de la mayor parte de las intoxicaciones relacionadas con los metales pesados, por otra parte también en algunas zonas húmedas, aparentemente y a la espera de estudios más completos, se observa un aumento de las intoxicaciones por toxina botulínica.
Por último, debido a que los profesionales de los centros de recuperación tratan con un gran número de especies y se enfrentan a una gran variedad de patologías, es difícil que estén especializados en toxicología clínica, por lo que sería recomendable disponer de una base de datos sobre las intoxicaciones más frecuentes que afectan a la fauna de la zona, para determinar qué medicamentos de elección sería necesario disponer en la clínica. De igual modo, siempre debe tenerse a mano el teléfono de un laboratorio toxicológico de referencia, a ser posible especializado en fauna silvestre, ya que la rapidez de actuación en estos casos es un factor importante para un correcto diagnóstico y aplicación de medidas terapéuticas.

PO.06- ALIMENTOS DE HUMANOS QUE INTOXICAN A NUESTROS ANIMALES.

Rodilla V
Universidad CEU Cardenal Herrera, Moncada, Valencia.

Según algunas estimaciones más del 90% de las intoxicaciones en animales de compañía son accidentales y agudas. Además la mayoría de estos incidentes tienen lugar en el hogar del propietario o en las cercanías de la vivienda. En la mayoría de las intoxicaciones la naturaleza del agente causal de la intoxicación estará influenciada por aquello que está disponible en el ambiente del animal y por tanto a su alcance. En algunos casos, alimentar a los animales (sean de compañía, de abasto o animales salvajes) con ciertos alimentos que los animales de la especie humana consumimos sin ningún efecto nocivo para nuestra salud, puede ser peligroso. Algunos de estos alimentos solamente producen problemas gastrointestinales leves, pero en otros casos debido a la naturaleza de la toxina y la especie que sufre la exposición, esas intoxicaciones pueden revestir una cierta gravedad e incluso pueden producir la muerte. En muchos casos la razón de las diferencias en la susceptibilidad de ciertas especies hacia los alimentos viene marcada por diferencias en los procesos de biotransformación como sucede con la teobromina, el alcaloide responsable de la toxicidad del chocolate en perros o las intoxicaciones por cebollas y ajos en varias especies. Otros tipos de alimentos que causan intoxicaciones bien documentadas en nuestros animales a través de diferentes mecanismos que discutiremos, son las uvas y las pasas, el aguacate, o determinados tipos de nueces como las de macadamia. También revisaremos otro tipo de sustancias que podríamos considerar suplementos alimentarios y que pueden resultar nocivos para los animales de compañía. Entre ellos consideraremos el edulcorante xilitol, el lúpulo, o ciertas preparaciones a base de plantas como el café el té, el guaraná o el ma-huang, o incluso pequeñas cantidades de etanol. Asimismo revisaremos y discutiremos las intoxicaciones producidas por otros tipos de alimentos, como las nueces, los caquis, las patatas y los tomates verdes o las intoxicaciones producidas por ruibarbo en animales domésticos.
Palabras clave: Cebollas, Chocolate, Uvas, Macadamia, Xilitol.

PONENCIAS TOXICOLOGÍA FORENSE

PO.07- DROGAS EMERGENTES. CASUÍSTICA Y SITUACIÓN ACTUAL

Vinguta
Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Departamento de Barcelona. Barcelona.

En estos últimos años están apareciendo nuevos compuestos sintéticos en el mercado de las drogas. Son las denominadas "drogas emergentes". Según el sexto informe de la Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, "Las drogas emergentes constituyen un conjunto de sustancias sintetizadas de forma clandestina, con el propósito de producir, mediante variaciones en la estructura química, efectos similares o más potentes que los de las drogas clásicas y eludir el control normativo al que estas últimas están sometidas. Estas drogas aparecen, reaparecen o emergen en el mercado y en los medios de comunicación social con periodicidad recurrente". Se trata de un grupo heterogéneo de sustancias en un mercado en continua evolución. Lo que en un principio eran apariciones muy esporádicas de dichas sustancias, lo cual no disminuía su dificultad en la identificación de las mismas, se está convirtiendo en un importante problema, tanto desde el punto de vista social como judicial.
Por lo que respecta a la labor de los laboratorios judiciales, la velocidad y frecuencia de aparición de estas sustancias genera un nuevo reto. Muchas de estas drogas son comercializadas como *"legal highs"* (sustancias que no están prohibidas o sometidas a control en lo que se refiere a su consumo y comercialización) y otras son ofrecidas como sustancias con efectos similares a las drogas clásicas, pero con la ventaja de no estar bajo regulación internacional.
La poca información que disponemos sobre las características químicas de algunas de ellas, (en algunas ocasiones no han sido detectadas previamente por el laboratorio que debe realizar el análisis o, incluso, por ningún laboratorio previamente) dificulta su correcta identificación.
Posteriormente a ésta, actualmente tampoco se dispone de

información contrastada sobre los efectos y peligrosidad de su consumo, pues apenas se ha investigado sobre ellas en animales de experimentación y, mucho menos, en humanos.
Son muchas las razones por las cuales actualmente las "drogas emergentes" están tan presentes en el mercado. Entre ellas, a) la posibilidad de utilización de precursores y productos químicos no sometidos a fiscalización nacional e internacional; b) el hecho de que muchas de ellas no están prohibidas; c) que sustituyen a otras sustancias cuya disponibilidad ha disminuido (la aparición de la mefedrona y la mCPP fue consecuencia de la disminución de la producción de precursores del MDMA); d) que su compra es fácilmente realizable a través de Internet y comercios especializados; e) al desconocimiento de su peligrosidad por parte de los consumidores, aunque, de hecho, en las indicaciones sobre la utilización y finalidad de dichas sustancias, en los prospectos y publicidad asociada a su venta, se indica que no son aptas para consumo humano (sales de baño, fertilizantes de plantas, inciensos…). Estas últimas, aunque incluidas dentro de la clasificación de drogas emergentes, tienen una denominación propia. Son las denominadas "Legal Highs", algunas de ellas suelen venderse como mezclas de plantas que "colocan" y habitualmente contienen cannabinoides sintéticos, mefedrona, etc. Al tratarse de sustancias que no están prohibidas legalmente, el consumidor no percibe que se esté produciendo ningún tipo de delito ni la potencial peligrosidad de su consumo. Así, por ejemplo, en la composición de los inciensos comercializados de esta forma, que posteriormente son fumados cuando se consumen, aparecen cannabinoides sintéticos nunca probados en humanos; y por último, f) con la finalidad de crear nuevas necesidades y expectativas.
El INTCF viene detectando la aparición de un gran número de estas "drogas emergentes". Así, en el periodo 2011-2012 se han recibido 3142 muestras, procedentes de 152 aprehensiones en las que se han identificado este tipo de sustancias (64). Entre ellas: ketamina y derivados (2), derivados de la feniletilamina (32), derivados de la piperacina (4), derivados de la triptamina (10) y cannabinoides sintéticos (16).
Palabras clave: Drogas emergentes, toxicología forense.

PO.08- NOVEDADES SOBRE ESTABILIDAD Y REDISTRIBUCIÓN DE TÓXICOS EN MUESTRAS POSTMORTEM

Martínez González MA
Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Ministerio de Justicia. Departamento de Madrid. C/ José Echegaray, 4; 28232-Las Rozas de Madrid, Madrid.

La toxicología forense postmortem investiga la ausencia o presencia de drogas, tanto de abuso como terapéuticas, y de sus metabolitos, de alcohol y otros tóxicos volátiles, de monóxido de carbono y otros tóxicos gaseosos, así como de cualquier otro producto químico (metales, pesticidas,…) en fluidos y tejidos humanos, evaluando su papel determinante o contribuyente en la causa y etiología de la muerte.
La interpretación de los resultados toxicológicos constituye una de las tareas más difíciles en toxicología forense postmortem, siendo su objetivo determinar si los tóxicos han tenido algún rol en la causa de la muerte. Para ello, será necesario conocer los detalles de la escena de los hechos, la historia del caso, los hallazgos de autopsia y su relación con los resultados toxicológicos basados en el análisis del suficiente número de muestras.
De entre las muestras que habitualmente se toman en la autopsia, la sangre es la más importante objeto de cuantificación, pues lo que en ella se detecta, «podría» ser indicativo del efecto, terapéutico, tóxico o letal producido sobre el individuo. Desafortunadamente, las concentraciones de drogas detectadas en sangre postmortem no necesariamente reflejan las concentraciones antemortem, dado que pueden variar en función del origen anatómico de la muestra y de los cambios postmortem. Estas variaciones en las concentraciones postmortem dependientes del lugar y del tiempo se conocen como «redistribución postmortem». La estabilidad de la droga detectada, tanto considerada por si misma, como inmersa en la muestra postmortem donde se encuentra, es otro factor, dependiente del tiempo, de la temperatura y de otros aspectos ambientales, que también debe tomarse en consideración para interpretar los resultados toxicológicos.
Existen en la bibliografía tablas que contienen datos de concentraciones terapéuticas, tóxicas y letales de fármacos en «sangre». En algunas de ellas, figuran, sin diferenciar, datos de sujetos vivos y muertos, de sangres cardíacas y periféricas, y de concentraciones en suero/plasma y sangre. Los rangos de concentraciones terapéuticas y tóxicas aparecen, en ocasiones, solapados y los aspectos farmacológicos, fundamentales para evaluar la toxicidad, son ignorados. Al respecto, los comités de expertos internacionales en toxicología forense enfatizan sobre lo arriesgado y peligroso que puede resultar interpretar resultados toxicológicos tras una mera comparación «aislada» de la concentración de la droga en sangre con los datos de las citadas tablas.
Con relación a las concentraciones de drogas de abuso en sangre, cabe resaltar que de ellas no se puede inferir, en ningún caso, el grado afectación tóxica del individuo, no pudiendo ser olvidados los fenómenos de tolerancia frecuentemente desarrollados en los toxicómanos. En la práctica rutinaria, se observa, como concentraciones similares de drogas de abuso pertenecen tanto a sujetos vivos como a muertos. Las drogas de abuso, en su mayoría, no son fármacos, no existiendo, por tanto, de ellas, concentraciones terapéuticas «seguras» y/o tóxicas/letales, y en ausencia de otra circunstancia que justifique la causa de la muerte, su sola presencia en las muestras de autopsia es compatible con la misma, por reacción adversa.

PO.09- VISIÓN GLOBAL DE ALCOHOL Y DROGAS EN CONDUCCIÓN. CONDUCTOR. POLICÍA/FISCALÍA. LABORATORIO

Mora Font A
Institut de Medicina Legal de Catalunya.

Actualmente en seguridad vial la relación directa existente entre la mortalidad en accidentes de tráfico y el consumo de alcohol es una realidad abordada desde distintos ámbitos, ya sea de forma sancionadora o de conciencia social con campañas televisivas y anuncios. Este constante trabajo a lo largo de los años ha llevado a la disminución de muertes en carretera debidas al alcohol. Los buenos resultados son en parte debidos a la extensa y clara legislación referida al alcohol en cuanto a valores permitidos en sangre, características de los etilómetros usados en carretera y pruebas de contraste sanguíneo perfectamente definidas. Paralelamente otros factores que afectan a esta siniestralidad han sido abordados, entre estos se lleva ya años evaluando el efecto de las drogas de abuso durante la conducción. La matriz escogida en este caso para realizar la prueba indiciaria es la saliva. El motivo principal para escoger esta matriz es que la saliva proporciona una toma de muestra muy poco invasiva. En segundo término pero no menos importante es un análisis indiciario mediante técnicas de immunoensayo relativamente rápido en carretera. Los argumentos para escoger la saliva como muestra de análisis de drogas de abuso se apoyan fundamentalmente en una necesidad de trasladar las características de las pruebas con el etilómetro debido a su gran éxito. Un argumento únicamente basado en motivos científicos probablemente hubiera escogido la sangre para este tipo de determinación. Está demostrada la relación de

positividad entre sangre y saliva. Con este argumento final se optó por escoger esta matriz de análisis. El alto porcentaje de resultados positivos a consumo de drogas de abuso en las pruebas indiciarias por immunoensayo han acabado siendo el mejor argumento para la consagración de este tipo de prueba. Proyectos internacionales como el Rosita 1 y 2 o Druid han afianzado esta matriz definitivamente. Este intento prioritario de trasladar los argumentos positivos de los análisis de alcohol en aire aspirado obviando en parte que estamos frente a matrices y pruebas indiciarias distintas hacen que en este momento se produzca un estancamiento a nivel legislativo que no permite llegar a los buenos resultados obtenidos con el alcohol. Algunos de los motivos que impiden tomar decisiones legislativas paralelas con las pruebas de alcohol en aire aspirado son los siguientes: 1- la prueba indiciaria preliminar y su confirmación evidencial en el caso de la determinación de alcohol por aire aspirado en carretera se realiza mediante una combinación de técnicas tipo B i A y la prueba indiciaria de drogas en saliva se realiza mediante una técnica tipo B o C únicamente. 2- la prueba indiciaria para muestras de saliva ha de determinar un grupo de drogas de abuso en contraposición a la prueba indiciaria para el alcohol donde solo se determina una sola sustancia. 3- la relación sangre/saliva que determina la afectación de las sustancias activas en la persona no es fija para todas las drogas. Estos aspectos básicos que impiden conseguir una rápida legislación repercuten a nivel práctico en los laboratorios de análisis toxicológicos que llevan a cabo los contrastes de las muestras de saliva. La necesidad de la prueba de contraste por parte de un laboratorio cualificado es imprescindible debido al tipo de técnica indiciaria usada. Este resultado de la prueba de contraste es determinante para poder tomar cualquier decisión final ya sea sancionadora o penal en la causa iniciada. Mediante los estudios y proyectos realizados las recomendaciones en cuanto a técnicas de uso en las pruebas de contraste se centran en la espectrometría de masas ya sea acoplada a una cromatografía de gases o a una cromatografía de líquidos. Las indicaciones en los puntos de corte o cutt-off para cierto número de sustancias estudiados en estos proyectos es un valor objetivo y fácil de establecer para el laboratorio. Los puntos grises para poder fijar este tipo de análisis de contraste en el laboratorio y emitir los informes correspondientes se centran en la escasa legislación y el margen de discrecionalidad que puede dar ello al análisis y a la interpretación en un posible juicio oral. Los principales problemas detectados son: 1- la técnica de immunoensayo en carretera que limita las pruebas de contraste que llegan al laboratorio no abarca un espectro lo suficientemente amplio provocando pérdidas de positivos. 2- las diferentes formas de recogida de la muestra de contraste para el laboratorio provocan un problema de homogenización en el tratamiento de los resultados y dificultan las recomendaciones de los puntos de corte a nivel interpretativo en un juicio oral. 3- la externalización de análisis a empresas privadas provoca un problema de fondo en la única legislación existente ya que se limitan a responder a los resultados exigidos en la licitación obtenida. Los laboratorios oficiales de las distintas administraciones del estado pueden responder a una parte de estos problemas usando diferentes técnicas de barrido, de tándem de masas y incluso de extracción según la necesidad o directrices que se crean convenientes pero no pueden intervenir en las pruebas de contraste que se reciben que estarán basadas en el test indiciario de una determinada marca comercial. Entre otras medidas proponemos se establezca una legislación para diferenciar el tipo de sanción y así poder obtener unos resultados tan positivos como los obtenidos con el alcohol a nivel de seguridad vial. Esta legislación tendría que empezar en la homogeneización del test usado para la prueba indiciaria en carretera marcando las drogas obligatorias, las drogas opcionales y puntos de corte de ambos, acabar en la emisión de los informes al juez u organismos sancionadores pasando por los puntos intermedios de todo el proceso.

Palabras clave: Saliva, conducción, espectrometría, alcohol, carretera.

PO.10- LA SUMISIÓN QUÍMICA EN EL LABORATORIO DE TOXICOLOGÍA FORENSE. CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS RECIBIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE TOXICOLOGÍA Y CIENCIAS FORENSES.

Quintela O[1,2]*, Cruz Landeira A*[3]*, García Caballero C*[2]

[1]*Servicio de Química. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Las Rozas de Madrid.* [2]*Dpto. de Toxicología y Legislación Sanitaria. Universidad Complutense. Madrid.* [3]*Dpto. de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses. Universidad de Santiago de Compostela.*

La expresión "sumisión química" (en adelante SQ) deriva del equivalente francés *soumission chimique*, y fue utilizada por primera vez en 1982 para referirse a la administración de sustancias psicoactivas a una persona sin su conocimiento con el fin de provocar una modificación de su grado de vigilancia, de su estado de consciencia y de su capacidad de juicio. Actualmente existe una tendencia a ampliar dicho término a los casos en los que el agresor aprovecha la situación de debilidad de la víctima que está bajo los efectos de alguna sustancia psicoactiva voluntariamente consumida (habitualmente alcohol, drogas de abuso y ciertos psicofármacos).

En julio de 2012 el Ministerio de Justicia elabora el documento *Instrucciones de actuación en casos de agresión sexual con sospecha de intoxicación*. En dicho documento se afirma que el término SQ incluye todas las figuras delictivas asociadas a esta práctica, concretándose en robos y estafas, homicidios, delitos de índole sexual, y sedación e incapacitación de personas mayores, enfermos o niños. Sin lugar a dudas, son los delitos asociados a abusos/agresiones sexuales los más estudiados desde el ámbito toxicológico, lo que se refleja en el número de denuncias realizadas y en el número de trabajos publicados de carácter científico. En este tipo de SQ, conocida por su acrónimo en inglés DFSA (*Drug Facilitated Sexual Assault*), la víctima suele ser una mujer joven. Contrariamente a lo que se podría pensar, el escenario habitual no es tanto el de la administración subrepticia de una sustancia, sino el del consumo voluntario de alcohol, drogas o psicofármacos asociados a un uso recreativo.

Podemos afirmar sin temor a equivocarnos que la SQ es un fenómeno que acapara cada vez una mayor atención por parte de los medios de comunicación social. Sin embargo su estudio sigue siendo superficial en los ámbitos profesionales que se ven implicados: personal sanitario y del ámbito de los servicios sociales, forenses, toxicólogos, juristas, etc. Si bien en el panorama internacional podemos encontrar estudios epidemiológicos de casos de SQ, en nuestro país falta sistematizar este trabajo y plasmarlo en un documento que pueda aportarnos algo de luz sobre la situación real. Si extrapolamos los resultados que se dan en otros países europeos de nuestro entorno con datos conocidos (Francia y Reino Unido por ejemplo), resulta claro que deben existir casos de SQ en nuestro país, ya que según datos del Instituto de la Mujer se producen anualmente del orden de 6000 delitos conocidos por abuso/agresión sexual.

Uno de los profesionales implicados en el proceso de detección de casos de SQ es el toxicólogo forense. La misión de la Toxicología Analítica en estos casos es la detección (y en su caso cuantificación) de las posibles sustancias que puedan estar implicadas en un caso de SQ, e interpretar su significado a la luz de los datos que conocemos y que rodean al mismo. La orientación de la investigación se hace fundamentalmente atendiendo a las sustancias implicadas comúnmente en casos de

SQ y al tipo de matriz biológica de que dispongamos. En cuanto a las sustancias, el alcohol etílico, las drogas de uso recreacional más frecuentes y los psicofármacos (ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos sobre todo) son las sustancias más encontradas en las muestras biológicas de la víctima. En cuanto a éstas, la recomendación es la recogida simultánea de sangre y orina. En los casos donde la víctima haya tardado semanas o incluso meses en denunciar, el cabello será la única matriz a emplear, con todas las limitaciones que ello implica.

Hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de agresiones sexuales relacionados con el consumo de sustancias químicas, remitidos durante los años 2010, 2011 y 2012 al departamento de Madrid del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Los datos han sido seleccionados de la base de datos del Servicio de Química, de entre los casos registrados bajo el epígrafe de "agresiones sexuales", en función de los informes forenses aportados y de los análisis realizados. El criterio de inclusión como *probable caso de SQ* ha sido: a) Los resultados analíticos fueron positivos a alguna sustancia química, o b) El relato de la víctima, los síntomas que presentaba y las circunstancias descritas en el informe forense eran compatibles con un cuadro de sumisión química, tanto si el resultado toxicológico fue positivo como si fue negativo.

En el período 2010-2012 se han remitido al Servicio de Química del Departamento de Madrid del INTCF 306 casos de agresión sexual, de los cuales 107 cumplieron los criterios de inclusión, lo que supone el 35% del total. Las muestras biológicas remitidas para análisis toxicológico han sido mayoritariamente sangre y orina (57,1%), si bien en un 26,1% de casos se envió al laboratorio únicamente la sangre y en un 16,8% únicamente la orina. Un 73,8% de los casos probables de SQ han venido acompañados de una descripción más o menos detallada de los síntomas de la víctima, en donde se destaca la presencia de amnesia en un 55% de los mismos. En cuanto los resultados obtenidos, en un 60,7% de los casos está presente el alcohol etílico, un 29% presenta fármacos psicoactivos y un 27,1% drogas ilícitas. A partir de este estudio se puede destacar la importante relación entre el consumo de sustancias, especialmente alcohol, y las agresiones sexuales. En la adecuada toma de muestras radica gran parte del éxito de la detección de casos con SQ (si es posible antes de las 6 horas, incluyendo siempre sangre y orina). Y por último, la necesidad de seguir investigando el fenómeno de la SQ y de promocionar una adecuada información a las potenciales víctimas (prevención y actitud más adecuada en caso de agresión consumada) y del personal sanitario implicado en su diagnóstico inicial.

PONENCIAS BIOMARCADORES EN TOXICOLOGÍA

PO.11- LA BIOMONITORIZACION HUMANA COMO HERRAMIENTA DE CONTROL SANITARIO Y MEDIOAMBIENTAL

***Castaño A**, Bartolomé M, Cañas A, Cutanda F, Gómez S, González S, Huetos O, López A, Navarro C, Rosado M, Sánchez J y Esteban M.*

Área de Toxicología Ambiental. Centro Nacional de Sanidad Ambiental. Instituto de Salud Carlos III, 28220 Majadahonda, Madrid.

La biomonitorización o biovigilancia en humanos (HBM) puede definirse como la medida de la exposición a sustancias químicas mediante el análisis directo de dichas sustancias o sus metabolitos en matrices biológicas, como por ejemplo sangre y orina [CDC, Centers for Disease Control and Prevention. National Biomonitoring Program. http://www.cdc.gov/biomonitoring].

Tradicionalmente, la vigilancia de la contaminación ambiental en España se ha basado en mediciones en aire, agua o suelo, complementadas con estimaciones de niveles de contaminantes en biota. Las iniciativas desarrolladas en Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos en las últimas décadas, han mostrado la importancia de la incorporación de programas de biomonitorización humana en la vigilancia de la contaminación, como la forma más precisa de evitar las incertidumbres asociadas a la medida de la contaminación externa.

Los resultados obtenidos en los estudios de biomonitorización integran la contribución de las diferentes rutas de exposición (ingestión, inhalación y/o contacto) y tienen en cuenta las diferencias interindividuales respecto a la absorción y metabolismo, el estilo de vida y factores genéticos, entre otros.

La biomonitorización humana se ha utilizado tradicionalmente como parte de la estrategia preventiva en la vigilancia médica de los trabajadores. En la actualidad, además de en la vigilancia ocupacional, está aumentando considerablemente su utilización como herramienta en la investigación sanitaria y medioambiental, ya que permite identificar tendencias y cambios en la exposición a sustancias químicas de la población general, establecer la distribución de la exposición entre los diversos sectores, edades, sexos, regiones geográficas etc., identificar grupos vulnerables y/o poblaciones altamente expuestas e identificar zonas de influencia con riesgo para la salud de sitios contaminados. Por ello, los programas de biomonitorización humana son herramientas científicas muy útiles que aportan una base para el establecimiento de recomendaciones relevantes en las políticas de Medioambiente y Salud Pública.

El Ministerio de Medio Agricultura, Alimentación y Medioambiente (MAGRAMA), responsable de la formulación de la política nacional de prevención de la contaminación, es consciente de la necesidad de investigar y vigilar los niveles de contaminantes en la población para determinar la efectividad de las actuaciones de reducción y/o eliminación de la presencia los mismos en nuestro entorno. Con el fin de cubrir esta necesidad el Ministerio firmó en 2007 un acuerdo con el Instituto de Salud Carlos III, a través del Área de Toxicología Ambiental del Centro Nacional de Sanidad Ambiental, en forma de encomienda de gestión, para la investigación sobre la presencia y vigilancia de contaminantes persistentes y otras sustancias en humanos. Al amparo de esta encomienda se han realizado diversos estudios de biomonitorización a lo largo del territorio nacional, que han permitido obtener una imagen de la exposición a determinados contaminantes de la población española, así como comparar con algunos estudios que a nivel regional o local se habían realizado anteriormente. De esta forma se han derivado recomendaciones que se están trasladando a los responsables políticos de salud y medioambiente de nuestro país.

Sin embargo, a pesar del potencial uso de los estudios de biomonitorización para la toma de decisiones sanitario-ambientales, la interpretación de la información obtenida, sobre todo a nivel internacional, puede verse limitada por la ausencia de homogeneidad entre los diferentes estudios, lo que condiciona la posibilidad de comparar resultados entre ellos, así como la traducción y aplicación de los mismos a acciones dirigidas a disminuir y/o eliminar fuentes de exposición o a proteger a la población susceptible de exposiciones concretas. El Plan de Acción Europeo de Medio Ambiente y Salud (EHAP, 2004) reconoce ésta ausencia de homogeneidad y en su acción 3 insta al desarrollo de un enfoque coordinado de la biovigilancia en humanos en Europa en estrecha colaboración entre los estados miembros. En este entorno, y en cumplimiento del EHAP nacen dos proyectos europeos, COPHES (Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale, www.eu-hbm.info) y DEMOCOPHES (Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale). Ambos proyectos están íntimamente relacionados. En diciembre de 2009, los miembros del consorcio COPHES comenzaron a

trabajar en la definición de las bases teóricas, Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) y desarrollando un esquema de control y garantía de calidad (QA/QC) que posibilitara la realización de una acción coordinada de HBM en Europa. Unos meses después (septiembre 2010) comenzaba el estudio piloto DEMOCOPHES, cuyo objetivo era demostrar la viabilidad del concepto desarrollado por COPHES: proporcionar por primera vez datos comparables sobre los niveles de contaminantes en la población a nivel europeo. COPHES y DEMOCOPHES finalizaron en Noviembre de 2012.

En la presentación se resumirán los estudios de biomonitorización nacionales e internacionales acometidos por el área de toxicología ambiental del CNSA (ISCIII) en los últimos 5 años y las conclusiones o recomendaciones en materia de control sanitario y medioambiental derivadas de ellos.

Financiación: MAGRAMA-ISCIII (proyecto SEG 1251/07), DEMOCOPHES (EU--LIFE09 ENV/BE/000410) y COPHES (EC FPVII-- G. A. 244237-- www.eu- hbm.info).

Palabras clave: Biomonitorización humana, Exposición, Ambiental, Biomarcadores, Medioambiente y Salud.

PO.12- LA BIOMONITORIZACIÓN EN LA EXPOSICIÓN A MEZCLAS COMPLEJAS DE TÓXICOS

Gil Hernández F

Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Antropología Física. Universidad de Granada.

El ser humano se encuentra continuamente rodeado de mezclas complejas de sustancias químicas. Éstas suelen surgir a partir de diversas circunstancias como son el uso intencional de ciertos productos (p. ej. en la aplicación de plaguicidas), su aparición fortuita (p. ej. los compuestos orgánicos volátiles en el aire urbano secundarios a emisiones procedentes de fuentes múltiples), etc. Debido a procesos físicos, químicos y biológicos, la composición de una mezcla en el ambiente puede cambiar sustancialmente a lo largo del tiempo. Numerosas sustancias tóxicas tales como metales pesados, agentes tensioactivos y disolventes, pueden llegar a tener un impacto crítico sobre las membranas biológicas de los organismos. El Informe del Programa Nacional de Toxicología sobre sustancias cancerígenas recoge hasta 11 mezclas de tóxicos, destacando el alquitrán, las partículas procedentes de escapes de motores diesel, los aceites minerales, los bifenilos policlorados (PCB) y polibromados (PBB) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), entre otras.

El desarrollo de procedimientos para la evaluación del riesgo en exposiciones a mezclas complejas de sustancias tóxicas es un tema de máxima actualidad y es abordado por numerosas autoridades de referencia en el ámbito de la Toxicología entre las que destacan la Agencia Americana de Protección Medio Ambiental (EPA), la Organización Mundial de la Salud (OMS-Programa Internacional sobre Seguridad Química, IPCS) y la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas (ATSDR). Sin embargo, la información relativa a la biomonitorización en el caso de exposición combinada a tóxicos es relativamente escasa.

La exposición a mezclas de sustancias químicas de forma secuencial o bien simultánea es muy frecuente sobre todo en el ámbito de la Toxicología Ocupacional. La importancia de estudiar la toxicidad conjunta de los xenobióticos interesa cada vez más, debido a la toxicidad potencial imprevista secundaria a la interacción entre los diferentes productos químicos. Una mezcla puede definirse como la combinación de dos o más agentes tóxicos en donde los compuestos no suelen estar bien definidos y cuya toxicidad no siempre es fácil de predecir.

Hay dos principios fundamentales que señalan cómo los productos químicos individuales de una mezcla pueden relacionarse entre sí: el concepto de *adición* y el de *interacción*. La *adición* supone que los productos químicos actúan del mismo modo, lo que se traduce en la adición de la dosis o bien del efecto. Sin embargo, la *interacción* implica que los productos químicos afectan la toxicidad de uno al otro, ya sea por sinergismo o bien antagonismo. En este contexto, las variables toxicocinéticas (vía de absorción, biotransformación y/o eliminación) así como las toxicodinámicas (mecanismo de acción), influyen de forma notable. Dichas interacciones se hacen aún más relevantes cuando una (o más) sustancia presente en la mezcla es un inductor enzimático. Todos estos aspectos hacen que la evaluación de la toxicidad en el caso particular de mezclas de tóxicos conlleve una fuente considerable de incertidumbre.

Existen diversos biomarcadores empleados en el caso de mezclas complejas de sustancias químicas. Entre los *biomarcadores de exposición* destacan el 1-hidroxipireno (1-OHP) marcador frente a hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), los aductos de ADN que se consideran biomarcadores de dosis efectiva biológica, la determinación de compuestos orgánicos volátiles (VOCs) en aire alveolar o los metabolitos dialquilfosfatos en orina secundarios a la exposición a compuestos organosfosforados.

En relación a los *biomarcadores de efecto*, son muy numerosos y dependen del órgano o sistema que evalúen. Así, por ejemplo, unos valoran la *toxicidad respiratoria* (mediante la CC16 o proteína de las células de Clara, cuantificable en suero, líquido broncoalveolar o esputo), la *nefrotoxicidad* (a través de la α-glutation-S-transferasa, ciertas proteínas de bajo peso molecular como la proteína de unión al retinol, la β_2-microglobulina, la α_1-microglobulina o la α-amilasa), la *hepatotoxicidad* (por medio de enzimas que reflejan principalmente colestasis, tales como la fosfatasa alcalina, la 5'-nucleotidasa o la -glutamil transpeptidasa, o bien aquellas que indican primariamente necrosis hepatocelular como la alanina (ALT) y la aspartato (AST) aminotransferasas), la *neurotoxicidad* (el mejor ejemplo es el representado por la medida de la acetilcolinesterasa –AchE-eritrocitaria como marcador de la exposición a compuestos organofosforados y carbamatos y donde la AChE refleja la actividad de ésta a nivel cerebral), la *hemotoxicidad* (evaluada mediante la excreción urinaria de porfirinas como ejemplo de parámetros de afectación de la biosíntesis del hemo así como a través de recuentos de leucocitos, plaquetas y reticulocitos), la *toxicidad sobre el ADN* (gracias a aductos de ADN, aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas o sobreexpresión del oncogén ras), los *biomarcadores de daño oxidativo* (excreción urinaria de 8-hidroxiguanina, como reflejo del incremento en el número de bases de ADN modificadas, o las actividades superóxido dismutasa y catalasa, entre otras), *biomarcadores de inmunotoxicidad* (hemograma completo, subpoblaciones linfocitarias -CD3, CD3/CD4, CD3/CD8, CD19, NK-cells, CD3/HLA-DR- e inmunoglobulinas), los *biomarcadores de genotoxicidad* (formación de micronúcleos) y *biomarcadores de expresión génica* (TP53, p16, KRAS,…).

Finalmente, entre los *biomarcadores de susceptibilidad*, se han estudiado diversos polimorfismos génicos entre los que destacan el CYP1A1, CYP1B1, NAT2 y GST implicados en el metabolismo de los PAHs. También se ha examinado como biomarcador de susceptibilidad a metales la expresión génica de metalotioneína en linfocitos.

Por todo ello, dentro de la investigación de mezclas complejas de sustancias tóxicas es necesario identificar las posibles interacciones y tratar de comprender los mecanismos de acción implicados. Los avances en biología molecular abren nuevos horizontes de aplicación en el control biológico de las mezclas químicas.

PO.13- IMPACTO DE LOS BIOMARCADORES Y EL

DIAGNOSTICO EN LAS ESTRATEGIAS DE INVESTIGACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS

Gargallo-Viola D
Responsable Farmacología y Seguridad. Laboratorios Ferrer. Barcelona.

En los últimos años la biomedicina ha alcanzado cuotas de conocimiento difíciles de imaginar hace unas décadas, con repercusiones muy importantes en el perfil terapéutico de los nuevos fármacos y en el abordaje terapéutico de los pacientes. Podemos utilizar como ejemplo en ámbito de la oncología, donde en pocas décadas hemos pasado de utilizar moléculas citotóxicas poco específicas con mecanismos de acción muy conservados en los distintos tipos de líneas celulares y con efectos secundarios importantes a moléculas con mecanismos de acción específicos dirigidas a tratar problemas oncológicos muy concretos. Estos nuevos medicamentos suelen ser más selectivos y en general más seguros desde el punto de vista toxicológico. Sin embargo, este cambio de paradigma que nos ha permitido introducirnos en el mundo de la medicina personalizada, no hubiera sido posible sin los avances alcanzados en torno a los biomarcadores y a las técnicas de diagnóstico. Las técnicas de diagnóstico, cada vez más robustas, rápidas y abordables económicamente, permiten una caracterización exhaustiva de las patologías y por lo tanto la posibilidad de abordarlas con fármacos selectivos, más eficaces, menos tóxicos, con una mejor ventana terapéutica, con las esperadas ventajas para los pacientes. Los avances en el conocimiento molecular y bioquímico de las enfermedades, ha permitido en numerosas ocasiones identificar diversas patologías antes desconocidas, que estaban englobadas en un único problema médico, ahora tenemos que descubrir fármacos para tratar problemas de salud más específicos. Sin embargo, la medicina personalizada que sin lugar a dudas supone un avance en el mundo de la medicina y un beneficio incuestionable para los pacientes, se enfrenta a un reto que no es precisamente técnico: la sostenibilidad económica. Los medicamentos personalizados inciden sobre poblaciones de enfermos reducidas, comprometiendo la viabilidad económica de este tipo de proyectos. Nos enfrentamos a un nuevo paradigma, que exige una visión flexible e innovadora por parte de todos los actores implicados en el desarrollo de nuevos fármacos: la industria farmacéutica, las agencias reguladoras, la administración, los pacientes y la sociedad en su conjunto. Es un reto importante que debemos superar con imaginación y de forma coordinada.

Palabras clave: Biomarcadores, Diagnóstico, Productos Selectivos, Medicina Personalizada, Nuevo Paradigma

PO.14- MARCADORES GENÉTICOS EN TOXICOLOGÍA: HACIA UNA PREVENCIÓN PERSONALIZADA

Sanz J
Servicio de Medicina del Trabajo y Prevención de Riesgos Laborales, Deloitte.

Desde el origen de la Medicina se ha intentado aplicar el conocimiento generado por esta área del saber humano a aliviar, curar o prevenir las distintas enfermedades que pudiera tener el hombre. En el caso concreto de la Medicina del Trabajo el conocimiento del entorno laboral era la clave para poder prevenir los diversos efectos que el mismo pudiera tener sobre el organismo, sobre todo y de forma especial aunque no excluyente en lo referido a la enfermedad profesional, para ello se han ido articulando poco a poco marcadores ambientales que pudieran ser una referencia para poder establecer márgenes de seguridad ante exposiciones a sustancias nocivas presentes en el medio ambiente laboral, estos marcadores conocidos popularmente como TLVs (de sus siglas en inglés "Threshold Limit Value") y posteriormente en el tiempo las guías españolas conocidas como VLAs (Valores Límite Ambientales) publicadas por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Estos marcadores ambientales si bien han supuesto una aportación muy valiosa para conseguir ambientes de trabajo más seguros y salubres, no garantizan en ningún momento la seguridad individual, ya que como dice la propia American Industrial Hygiene Association existen personas que por sus propias características individuales, como carga genética, estado físico en determinado momento (gestación, procesos de enfermedad…), edad, hábitos tóxicos como el consumo de tabaco o alcohol y un largo etcétera pueden hacer que lo que puede constituir una zona de seguridad en un trabajador no lo sea en su compañero, esto hace que tuviéramos que volver la vista a confiar en la *vis medicatrix naturae* hipocrática, hecho que siendo siempre necesaria supone retroceder 25 siglos.. (en este sentido debemos considerar lo especificado en la Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos laborales en su artículo 16.2, modificado por la Ley 54/2003, que establece que en la evaluación de riesgos se tendrá en cuenta *las características de los puestos de trabajo existentes y de los trabajadores que deban desempeñarlos*. Desconozco si el legislador en ese momento tenía en su mente el concepto de medicina predictiva, pero es obvio que hoy adquiere plena vigencia y aplicación. De igual forma se han desarrollado marcadores biológicos de exposición que contribuyen a mejorar el conocimiento individual.

Jean Dausset definió la medicina predictiva como la "identificación de individuos sanos que tienen especial predisposición a desarrollar una determinada enfermedad", en el momento actual existen ya herramientas que nos pueden ayudar a conocer más acerca de la predisposición de un individuo que se vea sometido a la acción de un xenobiótico, sea este un medicamento o un tóxico laboral. Es por ello que en los momentos actuales los médicos del trabajo debemos comenzar a utilizar de forma rutinaria esta nueva arma preventiva. De hecho deberíamos empezar a plantearnos si es correcto desde la óptica de la calidad - y en definitiva de la ética - hacer medicina del trabajo preventiva sin aplicar la medicina predictiva, sobre todo en los casos donde el conocimiento de unos polimorfismos concretos de un gen determinado puede hacer más susceptible a una persona a los efectos adversos de un tóxico laboral.

En la presente ponencia exponemos la experiencia acumulada en el análisis de polimorfismos genéticos, especialmente de los genes que intervienen en la fase I del metabolismo y su implicación en el metabolismo de los xenobióticos así como la predicción fenotípica en función de los mismos. Se analizan los resultados obtenidos en el análisis de los alelos de los genes CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CY3A4 y CYP3A5, así como genes de fase II en concreto el NAT2, GSTM1, GSTM3, GSTP1 y GSTT1.

En definitiva de la adecuada coordinación de los VLAs, los marcadores biológicos de exposición y los marcadores genéticos se podrán obtener una adecuada prevención toxicológica en el medio laboral.

PO.15- HACIA UN DIAGNÓSTICO PREVENTIVO E INDIVIDUALIZADO DE LA NEFROTOXICIDAD. NUEVOS BIOMARCADORES

López Hernández FJ
Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL) – Instituto de Investigación Biosanitaria de Salamanca (IBSAL).

La nefrotoxicidad de los fármacos y de los tóxicos ambientales es un gran problema sanitario y socioeconómico en todo el mundo, ya que es una causa importante de fracaso renal agudo (FRA). Por este motivo, la nefrotoxicidad limita muy seriamente la aplicación y la eficacia terapéutica de muchas familias de

fármacos. Aproximadamente, el 25% de los 100 fármacos más usados en las unidades de cuidados intensivos es nefrotóxico. La nefrotoxicidad es también una causa muy importante de abandono de candidatos durante el proceso de desarrollo de fármacos. El FRA es una enfermedad con alta incidencia y, en determinados nichos de población, de gran gravedad. Entre estos últimos destacan los enfermos críticos y los enfermos con fallo multiorgánico, en los que la mortalidad por FRA asciende al 50-80% de los casos. En la mayoría de los pacientes, no obstante, el FRA se limita a un episodio pasajero de disfunción renal (con o sin daño tisular renal), que se revierte con relativa facilidad. Sin embargo, el FRA no está exento de consecuencias nocivas para la salud. Algunos de los pacientes de FRA no recuperan la función renal normal. Y, entre ellos, un cierto número necesita recibir diálisis durante periodos prolongados, o durante el resto de su vida. Incluso, algunos pacientes progresan hacia un deterioro crónico e irreversible de la función renal, especialmente después de varios episodios de FRA. Más aún, los pacientes que han sufrido un episodio de FRA reversible tienen mayor incidencia de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo, y menor esperanza de vida. El FRA tiene también importantes consecuencias socioeconómicas derivadas del absentismo laboral y de los elevados costes sanitarios asociados. Estos últimos se derivan del incremento del periodo de estancia hospitalaria, de la intensificación de la monitorización y de la aplicación de diálisis. La diálisis consume el 2% del gasto sanitario total de los países desarrollados. En 2003, la organización US Renal Data System estimó que un episodio de FRA costaba, por término medio, entre 9.000 y 33.000 dólares (dependiendo del nivel de aumento de la creatinina).

El manejo clínico del FRA tiene dos obstáculos importantes: no tiene un tratamiento ni una forma de prevención clara, y su diagnóstico se hace relativamente tarde. Así pues, mejorar el diagnóstico es una necesidad urgente. En la actualidad, el FRA se diagnostica cuando se pueden medir las consecuencias funcionales del daño renal, típicamente cuando se incrementa el valor plasmático de la creatinina de acuerdo con criterios bien establecidos de estratificación de la gravedad, como las escalas internacionales AKIN y RIFFLE. Sin embargo, para que esto ocurra, y debido a la gran reserva funcional de los riñones, es necesario que una gran parte de la masa renal esté deteriorada, lo que hace que el diagnóstico se practique mucho más tarde de lo deseable. Por ello, en la última década se ha descubierto y desarrollado una nueva generación de marcadores que detectan el daño tisular renal antes de que este dé lugar a disfunción del órgano, lo que permitirá hacer un diagnóstico precoz. Entre ellos destacan el KIM-1 y el NGAL, que están comenzando a introducirse en la práctica clínica. Sin embargo, la mejora del diagnóstico no acaba con este logro. Es necesario mejorar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico precoz, mediante nuevos marcadores o combinaciones de los existentes. Además, en nuestro grupo de investigación estamos desarrollando dos nuevos conceptos diagnósticos que contribuirán a manejar el FRA de forma preventiva y personalizada, a través del diagnóstico. El primero de ellos es la detección o diagnóstico preventivo de la predisposición adquirida al FRA. Se trata de un concepto diferenciado de y complementario al diagnóstico precoz. Algunas familias de fármacos nefrotóxicos con las que hemos trabajado, como los antineoplásicos platinados o los antibióticos aminoglucósidos, y algunas toxinas ambientales como el uranio, son capaces de hacer más sensibles al FRA a los animales de experimentación, incluso en regímenes de exposición que no causan ningún síntoma ni signo de daño renal. Así, los animales predispuestos desarrollan un FRA con más facilidad que los no predispuestos cuando son expuestos a una segunda causa de daño renal (incluso en dosificación subnefrotóxica también). Y esta sensibilización o predisposición al FRA se relaciona con la aparición en la orina de determinados marcadores que hemos identificado, y que podrían servir en el futuro para estratificar a los pacientes de forma preventiva y personalizada de acuerdo con su riesgo individual, y así tratarlos individualmente de la forma más conveniente. De esta manera se podrían evitar, retrasar, modificar o sustituir tratamientos o procedimientos diagnósticos o terapéuticos potencialmente dañinos para los riñones en aquellos individuos con riesgo elevado, y practicarlos con seguridad en los que tuvieran bajo riesgo, de acuerdo con parámetros objetivos y mesurables.

El segundo concepto desarrollado en nuestro grupo es el diagnóstico etiológico diferencial del FRA. Actualmente, con la tecnología disponible, es imposible determinar el origen del FRA en aquellas situaciones en las que diversas causas potenciales convergen al mismo tiempo en un paciente. Es el caso paradigmático de los enfermos polimedicados. Sería muy útil poder conocer cuál de los fármacos que está recibiendo es el responsable del efecto tóxico, para poder tomar decisiones terapéuticas (cambios posológicos o de medicamento, etc.) fundamentadas en criterios objetivos más que en la prueba y error. En este sentido, hemos identificado marcadores urinarios que son capaces de discriminar diferentes causas de daño renal, e incluso de diferenciar la nefrotoxicidad de un fármaco de la de otro. Estos marcadores nos deberían permitir llevar a cabo un diagnóstico más preciso y más personalizado.

Palabras clave: nefrotoxicidad, fracaso renal agudo, diagnóstico, predisposición, medicina preventiva y personalizada.

PONENCIAS MÉTODOS ALTERNATIVOS

PO.16-LA REALIDAD DE LOS METODOS ALTERNATIVOS EN LA EVALUACIÓN DE SEGURIDAD DE INGREDIENTES COSMÉTICOS

Vinardell MP

Dep. Fisiología, Facultad de Farmacia, Universitat de Barcelona. Av. Joan XXIII s/n 08028 Barcelona, email: mpvinardellmh@ub.edu

El artículo 3 del Reglamento de Cosméticos señala que todo producto cosmético puesto en el mercado tiene que ser seguro para la salud humana en las condiciones de normales o previsibles de uso. En Europa la seguridad de los cosméticos se basa en la evaluación de la seguridad de cada uno de sus ingredientes. Los responsables de la fabricación y puesta en el mercado de los productos cosméticos tienen que garantizar la seguridad de dichos productos basándose en los informes proporcionados por el asesor de seguridad. Este asesor debe tener una serie de conocimientos toxicológicos básicos para poder interpretar los resultados de los diferentes ensayos que se recopilan en el dossier de cada producto.

Entre los valores que se utilizan para determinar la seguridad de una sustancia se debe considerar su toxicidad sistémica por una posible absorción dérmica del producto. Pare ello se utiliza el margen de seguridad (MoS de las siglas en inglés) que se define como la relación entre la dosis conocida no tóxica (NOAEL) y la cantidad diaria absorbida que pasa a la circulación. Cuanto mayor sea esta relación se considera el producto más seguro y se establece un valor de 100 teniendo en cuenta las diferencias entre especies (ensayos realizados con animales) y la variabilidad de la población (sexo, edad, estado de salud, etc.) (Renwick 1998, Renwick y col. 2000)

Pero no se tiene que considerar exclusivamente este valor del MoS, si no que existen otros efectos nocivos que pueden provocar los ingredientes cosméticos derivados de su aplicación tópica, como es la irritación dérmica y ocular, la capacidad se sensibilización cutánea o su posible efecto fototóxico.

Los cosméticos en la práctica no provocan serios problemas de salud, pero ello no significa que sean seguros. Aquellas substancias que puedan presentar algún tipo de riesgo para la salud humana aparecen recogidas en los anexos del Reglamento. En dichos anexos se incluyen aquellos ingredientes que están prohibidos, los que están permitidos pero con restricciones, los colorantes, los conservantes y los filtros UV. En estos casos la responsabilidad de la evaluación de su seguridad es a nivel de la Comisión Europea, concretamente de la Dirección General de Salud y Consumidores (DG SANCO) y la realiza el Comité Científico de Seguridad del Consumidor (SSCS, siglas en inglés). El Comité está formado por expertos independientes que asesoran a la Comisión.

La evaluación de seguridad de estos ingredientes incluidos en los anexos se basa en los datos contenidos en dosieres que la industria a través de Cosmetic Europe (antes Colipa) proporciona a la Comisión y esta a su vez al Comité. El Comité tiene establecido unos protocolos en cuanto a la manera de realizarse la evaluación de seguridad que se van actualizando cada año en función del progreso científico y de las consideraciones respecto a seguridad (SCCS/1501/12).

El Comité una vez realizada una evaluación de seguridad elabora un dictamen u opinión que se publica en la página web de DG SANCO y que está un tiempo para consulta y comentarios públicos. El Comité valora los comentarios realizados y en base a ellos se modifica o no dicho dictamen. La función del Comité es exclusivamente asesora y de evaluación del riesgo de los ingredientes cosméticos y es la Comisión la responsable de gestionar dicha información que puede ser traspuesta a la legislación prohibiendo o reduciendo la concentración máxima permitida de determinados ingredientes en las formulaciones cosméticas.

La implantación de la Directiva 2003/15/EC relativa a los productos cosméticos estableció la prohibición desde marzo de 2009 de la evaluación de seguridad de ingredientes utilizando animales, así como la comercialización de productos que se hubieran ensayado en animales, siendo necesaria la utilización de métodos alternativos validados.

En la práctica el SCCS basa sus evaluaciones en datos de estudios realizados con animales, previos a la prohibición y muy pocos estudios recientes *in vitro*. Se ha analizado la proporción de métodos *in vitro* respecto a métodos *in vivo* evaluados por el SCCS desde marzo de 2009 hasta la actualidad para evaluar la seguridad de ingredientes cosméticos, y que aparecen reflejadas en los diferentes dictámenes u opiniones. Uno de los principales problemas relativos a la utilización de métodos *in vitro* en los ensayos de seguridad de cosméticos es que no todos están validados. En algunos casos los métodos están validados pero han sido desarrollados para productos químicos en general y son de difícil aplicación con los ingredientes cosméticos. En este sentido, existen ensayos validados de irritación ocular *in vitro*, pero que solo discrimina entre productos corrosivos y severamente irritantes de los no irritantes (OECD437), no permitiendo una evaluación de productos moderada o ligeramente irritantes como son la mayoría de ingredientes cosméticos. De entre los métodos *in vitro* analizados y contenidos en los dosieres que evalúa el SCCS, se encuentran los estudios de absorción dérmica, que son mayoritarios, métodos *in vitro* de estudios de mutagénesis y genotoxicidad y en menor proporción ensayos de irritación dérmica y ocular.

Referencias

Renwick A.G. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. Food Additives and Contaminants Suppl. 15, 17-35 (1998).

Renwick A.G**.,** Dorne J.L., Walton K. An analysis of the need for an additional uncertainty factor for infants and children. Regulatory Toxicology and Pharmacology 31: 286-296 (2000).

SCCS/1501/12. The SCCS's Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 8th revision. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-437-bovine-corneal-opacity-and-permeability-test-method-for-identifying-ocular-corrosives-and-severe-irritants_9789264076303-en;jsessionid=2630kfd2v3pjb.x-oecd-live-01

PO.17- ESTUDIOS DE TOXICOLOGÍA PRELIMINAR COMO HERRAMIENTA DE DECISIÓN EN LAS FASES MÁS TEMPRANAS DE INVESTIGACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS

Ferrer S

Departamento de Farmacología. Centro de Investigación Diseases of Developing World (DDW), GlaxoSmithKline I+D S.L.

La existencia de efectos adversos ha sido clásicamente el mayor motivo de fracaso en el desarrollo de nuevos medicamentos. A pesar de la relevancia del perfil toxicológico para el éxito de cualquier nuevo fármaco en investigación, probablemente debido a su gran relevancia desde el punto de vista regulatorio, los estudios de seguridad se han concentrado en las fases preclínicas avanzadas y en el desarrollo clínico. En esta parte del proceso de I+D las características del nuevo potencial fármaco (candidato) ya están fijadas, con lo que los estudios toxicológicos sólo pueden indicar si es seguro continuar el desarrollo o por el contrario este debe ser detenido. Resulta paradójico que en las fases tempranas de la investigación, conocidas como *Drug Discovery*, cuando existe aún la posibilidad de modificar las cualidades de los potenciales nuevos fármacos mediante programas de modificación química, los estudios toxicológicos se hayan realizado de forma muy limitada impidiendo con ello un mayor impacto de las características de seguridad en la selección de aquellos compuestos que realmente merece la pena progresar hacia la clínica.

La aproximación que aplicamos en el Centro de Investigación de Enfermedades de Países en Desarrollo (*Diseases of Developing World,* DDW) de GlaxoSmithKline en Tres Cantos, ilustrada en varios ejemplos, se basa en la identificación temprana de los factores riesgo mediante la evaluación de selectividad de las dianas terapéuticas, la valoración de alertas de seguridad asociadas a las estructuras químicas de los compuestos en investigación y baterías de ensayos *in vitro* de alto rendimiento (celulares y sub-celulares) que informen sobre la capacidad de los compuestos de ejercer efectos biológicos asociados a toxicidad. Estos resultados se complementan en ocasiones con estudios exploratorios *in vivo*, de diseño simplificado y número de animales muy reducido, orientados a poner en contexto las alertas identificadas *in vitro.* El uso de técnicas y ensayos de alta capacidad en *drug discovery*, cuando los programas de modificación química están activos y se realizan síntesis de decenas a centenares de variantes de las estructuras químicas de los potenciales nuevos fármacos, permite además el establecimiento de relaciones estructura-actividad e, incidentalmente, identificar variantes que eviten o minimicen los riesgos de seguridad identificados. Integrar los estudios de toxicología en las fases más tempranas de investigación, permite la progresión de moléculas con mejor balance terapéutico y anticipar efectos adversos a monitorizar en el desarrollo pre-clínico y clínico, agilizando la toma de decisiones y permitiendo un uso más efectivo de los recursos y, en último término,

acelerando el proceso, reduciendo la aparición de problemas en fases más avanzadas y costosas del Desarrollo y aumentando las posibilidades de éxito final.
Todos los estudios se han llevado a cabo de acuerdo con la Política de GSK sobre uso, cuidado y bienestar de los animales de laboratorio y han sido evaluados por el correspondiente Comité Ético de Investigación Animal.

PO.18- EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE NANOPARTÍCULAS BIOADHESIVAS PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

López de Cerain A
Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra. Pamplona.

Una de las tecnologías más revolucionarias surgidas en la segunda mitad del siglo XX es la nanotecnología, que ha sido posible gracias a la convergencia de distintos campos científicos, como la química, la biología, la física o la ingeniería, y al desarrollo de herramientas para estudiar el comportamiento de los materiales a niveles de nano-escala. De la convergencia de la nanotecnología y la medicina ha surgido el campo interdisciplinar de la nanomedicina, que aparece en la literatura científica a finales del siglo XX. Las aplicaciones de la nanotecnología a la salud humana son muy variadas. Las nanopartículas se pueden formular a partir de muy distintos materiales con propiedades únicas que pueden servir, por ejemplo, para la creación de soportes para la regeneración de tejidos o de dispositivos en los que se integran sistemas nanoelectrónicos sensoriales que se implantan en el organismo; también se diseñan nanoestructuras para diagnóstico e imagen, o estructuras químicas multifuncionales para identificación de dianas o liberación de fármacos. Sin embargo, la mayoría de las aplicaciones comerciales actuales están orientadas a mejorar la biodisponibilidad y disminuir la toxicidad de fármacos ya existentes, considerándose el uso de nanopartículas para la liberación de fármacos como uno de los más prometedores en el campo de la biomedicina.
Sin embargo, a pesar de la amplia y creciente explotación de estos nanosistemas, no existe una estrategia de evaluación de la toxicidad que haya sido consensuada por la comunidad científica y aprobada por las autoridades regulatorias, que incluya una serie de métodos predictivos *in vitro* e *in vivo* y sus correspondientes protocolos. Ello es debido, posiblemente, a que el campo de aplicación es muy amplio, la casuística también muy variada y a que la tecnología avanza a mayor velocidad que la ciencia toxicológica. Sin embargo, son numerosos los estudios de toxicidad publicados sobre diversos materiales y sistemas, si bien la información está muy fragmentada y es difícil extraer conclusiones que permitan identificar los puntos críticos que afectan a la toxicidad.
La utilización de nanopartículas para la liberación de fármacos tiene los siguientes potenciales efectos beneficiosos: (a) proteger el fármaco de su degradación; (b) aumentar la absorción del fármaco facilitando su difusión a través de las barreras biológicas; (c) modificar el perfil farmacocinético y la distribución tisular del fármaco y/o (d) mejorar la penetración intracelular y distribución del fármaco. Las nanopartículas diseñadas para esta aplicación, se pueden preparar a partir de una gran variedad de materiales, simples o complejos, organizados estructuralmente o no, que en un sentido amplio se pueden clasificar en nanomateriales inorgánicos y orgánicos. Entre estos últimos destacan los polímeros, muy investigados por su enorme potencial como sistemas de liberación de fármacos. Las nanopartículas poliméricas son transportadores coloidales sólidos con un tamaño de entre 10 y 1000 nm aproximadamente, que dependiendo del método de preparación, pueden dar lugar a nanoesferas o nanocápsulas, en las cuales el fármaco puede disolverse, quedar atrapado, encapsulado o unido a la matriz polimérica. Entre los diversos polímeros que se pueden utilizar, destacan los bioadhesivos por lo que suponen de estrategia de futuro para la dispensación oral de fármacos, y en concreto, los poli(anhidro).
A pesar de una intensa investigación sobre las aplicaciones biomédicas y farmacéuticas de las nanopartículas poli(anhidro), son escasos los estudios que evalúan la interacción de este tipo de nanopartículas a nivel celular. Se presentan los resultados de toxicidad de tres tipos de nanopartículas poli(anhidro): nanopartículas convencionales (NP), nanopartículas que contienen 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (NP-HPCD) y nanopartículas recubiertas con poli(etilenglicol) 6000 (PEG-NP). Las nanopartículas se prepararon por el método de desolvatación, se caracterizaron por su tamaño (homogéneo de aproximadamente 175 nm), carga superficial negativa (potencial zeta) y morfología, y se marcaron con BSA-FITC. Los estudios de citotoxicidad de reducción de MTS y liberación de LDH en células HepG2 y Caco-2, demostraron que las nanopartículas convencionales y las NP-HPCD produjeron citotoxicidad significativa a las concentraciones más elevadas (1 y 2 mg/mL), en HepG2, a tiempos de incubación de 48 y 72 h. Los estudios de discriminación de cito-adhesión y cito-invasión en células Caco-2 utilizadas como modelo intestinal, mostraron que las nanopartículas presentaban adherencia celular sin penetración celular. Por citometría de flujo se demostró que las nanopartículas PEG-NP eran las más bioadhesivas, seguidas por NP-HPCD y NP. Por microscopía confocal de fluorescencia se pudo confirmar la asociación de estas nanopartículas a la superficie celular. Por lo tanto, *in vitro*, quedaba demostrada la seguridad de este tipo de nanopartículas, así como sus propiedades bioadhesivas. *In vivo,* se evaluó la toxicidad aguda y subaguda por vía oral de los tres tipos de nanopartículas en ratas Wistar. Los estudios se realizaron según las guías OCDE 425 y 407, respectivamente. Se realizaron asimismo estudios de biodistribución con nanopartículas marcadas con Tecnecio99. La DL50 de los tres tipos de nanopartículas fue superior a 2000 mg/kg pc. En los estudios de toxicidad subcrónica a 30 y 300 mg/kg pc, no se encontraron signos de toxicidad. Los estudios de biodistribución mostraron que las nanopartículas permanecen en el intestino sin que se haya observado traslocación o distribución a otros órganos. Por lo tanto, las nanopartículas poli(anhidro), tanto las convencionales como las modificadas con ciclodextrinas o con PEG6000, no mostraron toxicidad, por lo que pueden considerarse seguras para su utilización en la estrategia de liberación oral de fármacos.
Palabras clave: nanopartículas bioadhesivas, poli(anhidro), toxicidad *in vitro*, toxicidad *in vivo*

PONENCIAS TOXICOLOGÍA AMBIENTAL

PO.19-PRESENCIA DE CONTAMINANTES EMERGENTES (DROGAS DE ABUSO Y BENZODIACEPINAS) EN EL AGUA FLUVIAL Y POTABLE DE LA ZONA CENTRO DE ESPAÑA

Mendoza A[1]*,* ***Valcárcel Y***[2]
Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid). [2]*Grupo de Investigación ToxAmb (Ecotoxicología y Salud Pública). Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos.*

En los últimos años, se ha experimentado un gran interés por los llamados "contaminantes emergentes" (CCEE), figurando entre las líneas de investigación prioritarias de los principales organismos dedicados a la protección de la salud pública y

medioambiental, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Americana de Protección Medioambiental (EPA) o la Comisión Europea. Bajo esta denominación se engloban multitud de sustancias químicas, con un origen exógeno, que tienen cierta persistencia en el medio ambiente (no son eliminados completamente en las estaciones de agua residual) y que son capaces de alterar la actividad metabólica de los seres vivos y la salud humana en particular. Muchas de estas sustancias pueden entrar en el ciclo del agua, alcanzado el agua subterránea o estar presente en el agua potable de nuestras casas.

Entre los principales contaminantes emergentes figuran los fármacos y sus metabolitos, disruptores endocrinos y drogas de abuso. Ternes fue el primer investigador que analizó la presencia de fármacos de uso humano y metabolitos en el agua residual (Ternes 1998) y evaluó el porcentaje de eliminación que presentaban estas sustancias en las depuradoras. Más tarde se han publicado numerosos estudios en la misma línea (Heberer 2002).

En cuanto a las drogas de abuso, estos estudios tienen dos objetivos. Por un lado**,** determinar la presencia, el destino y los posibles efectos de las drogas más consumidas y sus principales metabolitos en el medio acuático (Bartelt-Hunt et al. 2009; Boleda et al. 2007; Castiglioni et al. 2006; Gheorghe et al. 2008; Huerta-Fontela et al. 2008; Hummel et al. 2006; (Kasprzyk-Hordern et al. 2008; Postigo et al. 2008; Zuccato et al. 2008; Postigo et al. 2010) y por otro, estimar, a partir de los datos obtenidos en influentes de las depuradoras, el consumo de drogas en las áreas investigadas (Zuccato et al. 2008; Zuccato et al. 2005; Postigo et al. 2010) creando así un sistema de vigilancia de consumo, complementario a los sistemas de vigilancia epidemiológicos que existen ya actualmente.

Los estudios realizados en España, se han centrado en la Comunidad Valenciana (Albufera Valenciana), en Cataluña (cuenca del río Ebro y LLobregat) y recientemente la Provincia de Toledo (río Tajo) y en Madrid (ríos Jarama y Manzanares). También en España (Huerta-Fontela et al. 2008; Valcárcel et al. 2012a; Valcárcel et al. 2012b) se ha detectado la presencia de drogas de abuso y benzodiacepinas en muy bajas concentraciones en el agua potable (noreste y centro de España), tras los tratamientos convencionales para su potabilización.

En España, la cocaína es la segunda droga ilegal de consumo más extendida según la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES 2011-2012). La tasa de prevalencia de consumo de cannabis es del 38,6%, lo que la sitúa como el cuarto país europeo con mayor consumo de cannabis, tras Dinamarca, Francia y el Reino Unido. Otros estimulantes como el éxtasis (MDMA) o las anfetaminas (speed) se estima que son consumidas por más del 2.2% de la población española (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Ministerio de Sanidad y Consumo, 2011).

Los datos comentados anteriormente se basan en encuestas; sin embargo, estudios como los que se están realizando desde el CSIC (Dr. Barceló) y como el que presentamos aquí, podrían ser una alternativa más rápida, económica y fiable que los indicadores que se utilizan en la actualidad para evaluar el consumo de drogas, pudiendo ofrecer información adicional a los mismos. Aspectos como la identificación de nuevas tendencias en el consumo de drogas o variaciones de consumo en un espacio corto de tiempo son dos aspectos novedosos de esta metodología epidemiológica.

Los resultados que vamos a presentar son los del último estudio realizado en la Comunidad de Madrid (Proyecto Financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología en su convocatoria FIS 2010). La elección de esta región se basó en su gran densidad de población, la más alta de España y una de las más elevadas de Europa, con una población estimada de 6.489.680 habitantes (INEbase, 2009). Los objetivos planteados en esta primera fase del estudio fueron, analizar la presencia de drogas de abuso y benzodiacepinas en los ríos Jarama y Manzanares (río que cruza la ciudad de Madrid) en dos estaciones diferentes: verano/invierno, así como evaluar la variación diaria puntual en dos días, como fueron el domingo (representativo del fin de semana) y el jueves (representativo de día de diario). Así mismo se evaluó la presencia de dichas DAs y benzodiacepinas en el agua de grifo de diferentes puntos representativos en la Comunidad de Madrid.

Las drogas de abuso y metabolitos que se analizaron pertenecen a los principales grupos de drogas más consumidos en España: cocaínicos, ansiolíticos, anfetamínicos, opiáceos, LSD y cannabionoides. Las drogas por su amplio consumo, no necesitan ser sustancias persistentes en el agua para detectarlas, ya que su eliminación al medio es contínuo.

El análisis de las drogas y sus metabolitos utilizado es una variante del método descrito y automatizado por el grupo del Dr. Barceló (IDAEA-CSIC-ICRA), basado en SPE-LC-MS/S. (Postigo et al., 2008).

Los resultados obtenidos confirman la presencia de DAs y benzodiacepinas en los ríos Jarama y Manzanares. Cocaína y sus metabolitos BE y CE, compuestos de la familia de las anfetaminas como efedrina, metanfetamina y MDMA, opioides como la morfina, la metadona y su metabolito EDDP, el THC-COOH, metabolito del cannabis, y las benzodiacepinas alprazolam, diazepam y lorazepam se encontraron en concentraciones entre 3,1 y 206 ng/L, en el muestreo de invierno. En el muestreo de verano, como diferencia, no se detectó CE y los rangos de concentración variaron entre 4,7 y 122 ng/L.

El porcentaje de detección fue del 100% para BE, EPH, MOR, METH, EDDP, ALP, DIA y LOR en invierno. Como diferencia, en verano no se detectó un porcentaje del 100% para MOR pero si para el MDMA.

El punto más contaminado por estas sustancias durante la estación de invierno fue el de la depuradora de Butarque, que vierte al río Manzanares (ciudad de Madrid), con un concentración total, teniendo en cuenta los dos días de muestreo, de 2,5 µg /L, principalmente debido a las contribuciones de BE (el principal metabolito de la cocaína) y de efedrina. Durante el verano, el punto más contaminado fue el de la depuradora de Rejas, que vierte al río Jarama, con una concentración total de 1,3 µg /L, principalmente por las contribuciones de EDDP y LOR.

En relación a las concentraciones obtenidas en agua potable, solamente se detectó cocaína y efedrina, ambas en concentraciones muy bajas 1,61 y 0,29 ng/L respectivamente. En un estudio previo, donde analizamos únicamente la presencia de las benzodiacepinas, lorazepam y diazepam, en los mismos puntos de muestreo, no se detectaron ninguna de las dos sustancias (Valcárcel et al. 2012b). Sí se detectaron concentraciones muy bajas de cocaína y de su metabolito (2,11 y 2,47 ng/L respectivamente) y efedrina en el agua potable de Talavera de la Reina, y metadona en el de la ciudad de Toledo, aunque éstas últimas a nivel de trazas (Valcárcel et al., 2012a).

Aunque los resultados aquí expuestos son muestreos puntuales, evidencian la presencia de estos contaminantes en el agua fluvial de la RM, no siendo suficientemente eliminados en las estaciones de agua residual. Consideramos que sería necesaria implementar una vigilancia continua de los mismos, ya que si bien las concentraciones obtenidas son bajas, estos compuestos son sustancias farmacológicamente activas, y normalmente van acompañas de otras sustancias químicas, por lo que no conocemos el efecto sinérgico que pueden tener en los ecosistemas acuáticos. La segunda parte del estudio, sería la realización de bioensayos con especies vegetales y animales, exponiéndoles a las concentraciones que hemos obtenido en el medio natural, para valorar su toxicidad, y estimación de

consumo y tipo de droga a partir de análisis de drogas y benzodiacepinas en agua de influente.
Los sistemas de potabilización de agua, parece que eliminan prácticamente estas sustancias, por lo que no consideramos en modo alguno que haya un riesgo para la salud pública de la población. A pesar de ello, necesitaríamos realizar un muestreo continuado para poder corroborar este aspecto, así como un muestreo representativo de las diferentes zonas de abastecimiento de la zona Sur de la Comunidad de Madrid, donde la población ya está consumiendo agua del río Tajo tras los tratamientos de potabilización necesarios.

PO.20- INICIATIVA DE INVESTIGACIÓN A LARGO ALCANCE, LRI

Anta ME
Federación Empresarial de la Industria Química Española (FEIQUE).

Con los años, ha ido creciendo la conciencia y preocupación por el posible impacto de la actividad humana y las sustancias que fabricamos en el medio ambiente y la salud humana. La industria química es consciente de estas preocupaciones sociales y asume la responsabilidad de estudiar los impactos a largo plazo de sus productos y procesos.
La iniciativa LRI comenzó en los Estados Unidos en 1996, con el objetivo de responder a las preocupaciones públicas y partes interesadas a través de la investigación científica.
El enfoque de la iniciativa se centra en lagunas del conocimiento y en la comprensión de las etapas de la evaluación del riesgo que son críticas para la industria. El objetivo general se logra creando una infraestructura validada por un asesoramiento científico de alto nivel, el apoyo de la industria entera y organismos reguladores, que permita responder más rápidamente y con precisión a las preguntas del público. LRI subvenciona investigaciones que aborden algunas de las prioridades de la estrategia europea de salud pública:

- ·Mejorar la evaluación de riesgos de productos químicos; y más concretamente biomonitorización de los efectos de productos químicos en la salud;
- ·Entender los factores ambientales sobre la salud humana;
- ·Establecer referencias de disrupción endocrina; y
- ·Coordinar la investigación, información y actividades a nivel europeo.

LRI también aborda muchos de los objetivos vinculados al medio ambiente de la UE, incluyendo:

- ·Vincular factores ambientales con efectos sobre la salud;
- ·Comprensión y reducción de riesgos químicos en el medio ambiente; y
- ·Mejorar los ensayos con animales en la evaluación del riesgo (Principio 3Rs).

Con el paso del tiempo han surgido otras áreas como la aceptación de nuevas tecnologías, ya que es un factor determinante para su éxito. La industria química no sólo proporciona soluciones a los problemas de la sociedad moderna a través de sus tecnologías y productos, también asume la responsabilidad de éstos: el programa de la Industria Química respecto iniciativa de investigación de largo alcance (LRI) sirve para aumentar la comprensión del impacto potencial de los productos químicos en la salud humana y el medio ambiente y mejorar los métodos de evaluación de riesgos.
Las actuales áreas de investigación que se están abordando con especial interés:
- Desarrollo de pruebas inteligente (incluyendo alternativas a los experimentos con animales).
- Comprender los efectos de productos químicos en entornos complejos.
- Aceptación pública de las nuevas tecnologías.

Se prevé obtener una base de información de calidad para una formulación de políticas y una detección temprana de problemas emergentes. LRI también ayuda a la industria en su propia toma de decisiones, especialmente durante el proceso de innovación, ofrece los recursos necesarios a las empresas para entender mejor los asuntos relacionados con la introducción en el mercado de nuevos productos o tecnologías.
Y, porque la industria no puede actuar solo, LRI trabaja en estrecha colaboración con muchos jugadores. Se hace todo esfuerzo para construir relaciones con programas de investigación, agencias gubernamentales, académicos y organizaciones no gubernamentales para apoyar el desarrollo de una regulación efectiva para la gestión racional de productos químicos.
Más información en: www.cefic-lri.org www.feique.org

PO.21- MODELOS BIOLÓGICOS PARA LA EVALUACIÓN DEL IMPACTO MEDIOAMBIENTAL DE CONTAMINANTES EMERGENTES

García Cambero JP
Área de Toxicología Ambiental. Centro Nacional de Sanidad Ambiental. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

El grupo de contaminantes emergentes está integrado por una gran variedad de sustancias, entre las que destacan algunos productos farmacéuticos, productos de cuidado personal, drogas psicoactivas, hormonas y esteroides, PBDEs, PFOs, nanomateriales, etc…
La presencia de tales contaminantes en el medioambiente se considera un gran problema medioambiental y de salud humana. De forma genérica, estos compuestos y sus metabolitos pueden producir efectos imprevistos y desconocidos en diferentes organismos tras la exposición a largo plazo a bajas concentraciones (Hernando *et al*., 2011, Lapworth *et al*., 2012).
La principal preocupación para investigadores y legisladores reside en el desarrollo de una estrategia para la evaluación del impacto de estos contaminantes emergentes. En dicha estrategia, se han identificado aspectos, como la necesidad de implementar métodos para el análisis e identificación de tales compuestos, valorar el impacto medioambiental y efectos adversos sobre la salud, incorporar metodologías para su remoción y generar una mayor concienciación sobre el control de la producción de los compuestos emergentes.
En España, el estudio de la distribución de varios de los compuestos emergentes ha comenzado (Huerta-Fontela *et al*., 2008; Alonso *et al*., 2010; González *et al*., 2011; Valcárcel *et al*., 2012; Boluda *et al*., 2013). Sin embargo, el estudio de los efectos adversos para el medioambiente aún no ha empezado a despegar. Partiendo de la base de que existe poca información toxicológica, los pocos estudios realizados están basados en exposiciones agudas a un solo compuesto, evaluando generalmente la mortalidad como efecto crítico. La falta de información de efectos subletales e información basada en exposiciones crónicas es evidente. Pero además, se une la apreciación de que los ensayos estandarizados actualmente utilizados para la evaluación de riesgo ambiental de sustancias químicas pueden no ser apropiados para la evaluación de algunos de estos compuestos emergentes (ej. nanopartículas), o pueden no tener suficiente alcance en la evaluación de los efectos adversos potenciales de otros (ej. drogas psicóticas).
Por consiguiente, uno de los retos toxicológicos actuales consiste en la investigación métodos, provistos de herramientas adecuadas, para evaluar el alcance real de los efectos potenciales de compuestos emergentes. En este sentido, el objeto de esta charla, integrada en la mesa redonda "Compuestos emergentes", será el de realizar una puesta al día sobre algunos de los modelos biológicos útiles en la valoración de efectos sobre la salud y el

medioambiente de estos nuevos compuestos emergentes.
Palabras clave: contaminantes emergentes, modelos biológicos, toxicología, zebrafish

PONENCIAS SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO

PO.23- APLICACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACOGENÉTICA EN EL USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA CON LOS PACIENTES CON VIH

***Cabrera Figueroa S*[1,2]**
[1]Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile. [2]Unidad de Pacientes Externos, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca.

Cuando se administra un fármaco en una misma dosis a un grupo de pacientes, existen grandes diferencias en la respuesta, tanto en términos de eficacia como de toxicidad, lo que obedece a un concepto denominado variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Si bien es cierto esta variabilidad existe para todos los fármacos, ello es especialmente importante cuando éste tiene un margen terapéutico estrecho. Por ello, la nueva era de la medicina que estamos viviendo, recurre a estrategias como la monitorización terapéutica de fármacos (TDM) y la farmacogenética para lograr individualizar los tratamientos farmacológicos, prescribiendo a cada paciente en particular, el fármaco que necesita, a la dosis correcta.

La enfermedad provocada por el VIH, como actualmente se conoce, hace sólo un par de décadas era denominada SIDA y estaba asociada inexorablemente a una muerte prematura. Afortunadamente y gracias al enorme esfuerzo realizado por la investigación científica, esta enfermedad ya no es mortal sino crónica, lo cual se debe fundamentalmente a la terapia antirretroviral, conocida popularmente como triterapia. Sin lugar a dudas, esto nos muestra un enorme avance en el campo de la medicina y la farmacología, pero lamentablemente aún quedan otros muchos caminos en los que poco se ha avanzado. Entre ellos, un aspecto importante a destacar es el de la toxicidad asociada al tratamiento, tanto aguda como crónica; aunque es esta última la que más interés está despertando, porque han transcurrido más de 15 años desde la introducción de la triterapia y por lo tanto están comenzando a manifestarse, cada vez con mayor frecuencia, las consecuencias de una exposición prolongada de los pacientes a los agentes farmacológicos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales puede desempeñar un papel importante en la optimización de los tratamientos, al existir una evidencia emergente sobre la relación entre la exposición al fármaco y su eficacia antiviral y/o su toxicidad. El primer objetivo de la monitorización de antirretrovirales es individualizar la posología para cada paciente buscando el mayor beneficio del tratamiento farmacoterapéutico instaurado. Para algunos pacientes se persigue, fundamentalmente, minimizar la probabilidad de toxicidad; para otros, se trata de incrementar la posibilidad de conseguir los efectos terapéuticos deseados.

De los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento antirretroviral, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN/ITIANt) no cumplen las condiciones a priori exigibles para ser monitorizados, fundamentalmente porque sólo la determinación intracelular en su forma fosforilada podría relacionarse con la actividad, lo que añadido a su elevada variabilidad intraindividual, no aconseja en la actualidad su TDM. Sin embargo, los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) cumplen la mayoría de los criterios exigidos por la TDM, lo que les hace candidatos idóneos para la aplicación de esta estrategia en la práctica clínica.

A la luz del conocimiento actual, existe una evidencia creciente en relación a la importancia que tiene la raza, y en consecuencia la genética de poblaciones, en la farmacocinética de los antirretrovirales. Ello queda de manifiesto con los estudios farmacocinéticos/farmacogenéticos realizados a la fecha, que aunque aún escasos en número, evidencian cómo las covariables de tipo genéticas en un estudio farmacocinético poblacional son capaces de explicar un porcentaje importante de la variabilidad interindividual observada entre los pacientes (un solo SNP's puede explicar más del 20% de dicha variabilidad), porcentaje considerablemente mayor que el observado en cualquier variable demográfica o clínica que logra entrar en un modelo poblacional, las cuales difícilmente logran explicar más del 10% de dicha variabilidad.

De esta manera, parece cada vez más clara la existencia de factores genéticos que afectan a las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales y/o a su eficacia y toxicidad. Este es el caso de variaciones en genes que codifican las proteínas trasportadoras o enzimas metabolizadoras de estos fármacos, o de factores relacionados con el huésped que influyen en la respuesta antiviral, como las interleucinas y el complejo mayor de histocompatibilidad. Por ello, se está evaluando la utilidad clínica de la farmacogenética en el campo de los antirretrovirales, planteándose como objetivos: correlacionar el genotipo con el fenotipo clínico, identificar los pacientes con mayor riesgo de tener una respuesta diferente al tratamiento, individualizar la terapia y mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos.

En lo referido a la toxicogenética de antirretrovirales y su aplicación clínica, uno de los avances más importantes es la identificación de marcadores genéticos asociados con el riesgo individual de desarrollar determinados efectos adversos debidos al tratamiento antirretroviral. Así, se han identificado marcadores genéticos relacionados con el riesgo de desarrollar neurotoxicidad con efavirenz, reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad con nevirapina, hiperbilirrubinemia con atazanavir e indinavir, neuropatía periférica y acidosis láctica con ITIAN y toxicidad renal con tenofovir. A pesar del gran avance que suponen los resultados obtenidos en estas investigaciones, aún son necesarios un mayor número de estudios farmacogenéticos para poder aplicar estos conocimientos en la práctica clínica

Finalmente, no cabe duda que la implementación conjunta de la TDM y la farmacogenética de fármacos antirretrovirales es un campo de investigación de interés internacional, como se pone de manifiesto por los numerosos estudios y publicaciones realizadas sobre el tema. Es previsible que este campo esté abierto a la exploración de nuevas posibilidades, por su contribución a la optimización de la terapia, que se traduce finalmente en una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.

Palabras claves: VIH/SIDA, antirretrovirales, monitorización terapéutica de fármacos, farmacogenética, toxicidad.

PO.24- EL USO SEGURO DEL MEDICAMENTO, UN RETO PARA LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Rubio C
Profesora Titular de Toxicología de la Universidad de La Laguna.

En una sociedad informada y formada destaca la preocupación por alcanzar el bienestar en todos los aspectos relacionados con el concepto de salud. El medicamento constituye un insumo de alta complejidad asistencial en el que confluyen múltiples factores e intervenciones susceptibles de ser mejorados. Además, la morbilidad relacionada a la utilización de medicamentos supone

un coste en recursos sanitarios y sociales. Tanto los profesionales de la salud como las Autoridades Sanitarias comparten la misión de garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los medicamentos.
Los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), como elementos de proceso del uso de los medicamentos, son aquellas situaciones en el que el proceso de uso de medicamentos causa o puede causar la aparición de un resultado negativo a la medicación (RNM). Los RNM (de necesidad, efectividad o seguridad) son los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.
La prevalencia de los RNM entre los pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias de los Hospitales es elevada, representando en torno a un 30-35%, es decir, 1 de cada 3 pacientes que acude a un Servicio de Urgencias lo hace por un RNM. Ante cualquier sospecha de RNM se debe investigar si el problema es cuantitativo o cualitativo, si es clínicamente significativo, si es potencial o real y por qué ocurre (identificar la causa). Los RNM de efectividad son los que más urgencias relacionadas con los medicamentos ocasionan seguidos de los RNM de necesidad. Sin embargo, un 2,3 % de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias lo hace por un RNM de seguridad. La gravedad severa tiene, por lo general, mayor prevalencia en la dimensión de seguridad (17%). El nivel de gravedad moderada suele ser del 75% en la dimensión de efectividad, del 67% en la dimensión de necesidad y del 49% en la dimensión de seguridad (49,1%). El grupo farmacoterapéutico implicado con más frecuencia en la aparición de RNM es el de los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso (grupo N).
Los RNM son un problema de salud pública con importantes repercusiones clínicas, sociales y económicas. Sin embargo, se estima que el 70% de las consultas a los Servicios de Urgencias debidas a RNM son evitables.
Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de RNM son la edad, ser mujer, padecer alguna enfermedad de base, la polimedicación (por cada fármaco de más consumido aumenta el riesgo de presentar RNM) y una mayor comorbilidad definida según el Índice de Charlson. El Índice de Charlson resulta mayor en los pacientes con RNM siendo los RNM de seguridad los que mayores Índices de Charlson alcanzan. La automedicación también se asocia con RNM lo que pone de manifiesto la necesidad de acciones informativas y programas de educación desde múltiples ámbitos asistenciales. La Información Personalizada sobre el Medicamento (IPM) es la información que el farmacéutico aporta al paciente sobre su tratamiento, en el proceso de dispensación, con el objetivo de alcanzar un uso efectivo y seguro del mismo. Las pautas de comunicación verbal y escrita para mejorar la información de medicamentos deben consolidarse en el ámbito asistencial y se debe analizar y revisar la información de medicamentos que requieren los pacientes para mejorar los resultados en términos de salud, así como, el impacto de las nuevas tecnologías en dicho proceso.
La Atención Farmacéutica es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. La Atención Farmacéutica abarca la Dispensación (actitud activa del farmacéutico en la provisión de medicamentos), la Indicación Farmacéutica (implica la ayuda al paciente en la correcta toma de decisiones para el autocuidado de su salud) y el Seguimiento Farmacoterapéutico (implicación del farmacéutico con la monitorización y registro sistemático de la terapia que recibe el paciente). La experiencia práctica avala la Atención Farmacéutica y ha demostrado ser de utilidad en la prevención y corrección de problemas relacionados con medicamentos y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.
Es necesario involucrar a las autoridades sanitarias, a todos los profesionales sanitarios, a los pacientes y a los gestores sanitarios para conseguir que se creen políticas sanitarias que, aplicadas en todos los ámbitos sanitarios, estén orientadas a conseguir una mejor utilización de los medicamentos y una prevención de los RNM. Asimismo, resulta de especial importancia, identificar aquellos pacientes o medicamentos que requieren un mayor grado de información o conocimiento, para garantizar el uso correcto y seguro de la especialidad farmacéutica. En la postcomercialización de los fármacos resulta vital la vigilancia de la seguridad del uso de los fármacos tal es el caso actual de la isotretinoina (Estudio: EVITA).
La Atención Farmacéutica es un proceso clave en la detección y prevención de RNM y debe desarrollarse en todos los ámbitos asistenciales: oficina de farmacia, atención primaria y farmacia hospitalaria. La Atención Farmacéutica contribuye a disminuir significativamente los PRM y el gasto sanitario en medicamentos, ayuda a mejorar el cumplimiento, la efectividad, y en consecuencia, el uso racional de los medicamentos. Además, la Atención Farmacéutica al tiempo que optimiza el potencial sanitario del farmacéutico permite que el paciente obtenga el máximo beneficio de los medicamentos y limita los riesgos asociados a su uso.

PONENCIAS TOXICOLOGÍA CLÍNICA

PO.25- THE POTENTIAL TOXICITY OF NEW PSYCHOACTIVE DRUGS

Carvalho F
REQUIMTE, Laboratory of Toxicology, Department of Biological Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Portugal. felixdc@ff.up.pt

The worldwide *status quo* on drug abuse has changed dramatically in recent years with the appearance of a wide range of licit psychoactive substances, collectively known as “legal highs”, produced and marketed with the explicit aim of circumventing the legislation applied to well-known controlled drugs. Hundreds of different “legal high” products are sold via the internet or at “smart shops” or “head shops”. Some of these new drugs derive from structure modifications of illicit drugs, including cathinone, other amphetamines, cocaine, and ketamine. Several others correspond to new substances, with novel structures, but with pharmacological effects similar to those of well-known psychoactive drugs. It is the case of synthetic cannabinoids and opiates, some cocaine analogs or piperazine derivatives. Finally, the use of psychoactive natural products derived from plants or fungi have also increased steadily. The consumer's quest for legal psychoactive drugs is frequently motivated by their subjective misperception that these are more likely to be of higher purity than street drugs, and carry a lower health risk. This biased thinking is aggravated by the unprecedented speed in which new drugs appear and are distributed throughout the world, which hampers and sometimes fully prevents the timely assessment of the dangers to public health and social risks of the consumer. Additionally, the interaction effects of “legal highs” with other illicit and licit psychoactive substances have not been thoroughly researched. Therefore the potential harm of these substances remains unknown, posing challenges to health providers and hindering legislation initiatives. In this presentation, the assessment of the potential toxicity of new psychoactive drugs, based on the prediction of their pharmacokinetic and pharmacodynamic effects, will be addressed, and the effective results of this type of approach on the development of risk prevention measures will be

presented.
Keywords: New psychoactive drugs, “legal highs”, toxicity, risk prevention measures.

PO.26- SUMISIÓN QUÍMICA. ASPECTOS CLÍNICOS

Bajo A
Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Salamanca.

El término «sumisión química» (SQ) deriva del francés *soumission chimique* y puede definirse como la administración de sustancias psicoactivas a una persona, sin su conocimiento, con fines delictivos o criminales. Los principales delitos cometidos mediante esta técnica son la agresión sexual (drug-facilitated sexual assault (DFSA)) para los ingleses, el robo, controlar a los niños, acciones policiales, etc.
La OMS en el informe anual de la Reunión de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes celebrada en Mayo/2010 en Viena alerta de la extensión del fenómeno DFSA e insta a los gobiernos a tomar medidas específicas.
El consumo de sustancias psicoactivas provoca mayor debilidad, al ofrecer una menor resistencia física al tiempo que se muestra más desinhibida. La mayoría de las víctimas son mujeres jóvenes a las que el agresor administra una sustancia a fin de disminuir su resistencia al acto sexual. Según distintos estudios internacionales el 15-20% de las agresiones sexuales estarían facilitadas por sustancias psicoactivas.
Estas se desarrollarían es tres situaciones:
Ingestión involuntaria de sustancias incapacitantes, es decir sin conocimiento de la víctima.
Ingestión voluntaria e involuntaria de sustancias incapacitantes: Existe un consumo voluntario de alguna sustancia, como alcohol y/o drogas, pero a este consumo voluntario se suma el consumo involuntario de alguna sustancia extra añadida a la bebida o a la comida por una tercera persona.
Consumo voluntario de sustancias incapacitantes, que el agresor aprovecha para su beneficio. A diferencia de los 2 casos anteriores, no existe administración maliciosa de ninguna sustancia a la víctima. Serían los casos que se podrían llamar oportunistas.
La alarma social ha sido el origen de estudios epidemiológicos a mayor o menor escala. Estos estudios, que intentaban establecer la magnitud del problema, fundamentalmente de los casos de administración maliciosa de drogas (casos de SQ, propiamente dicha), han puesto de manifiesto datos muy interesantes sobre la asociación entre el uso de sustancias psicoactivas y las agresiones sexuales. Estos estudios se han realizado en Francia, Reino Unido, EEUU, Canadá, etc., no teniendo datos epidemiológicos en España.
Aunque de todos los casos de agresiones sexuales estudiados solo el 15 - 20% se pueden catalogar como casos de Sumisión Química propiamente dicha, en más del 50% de los casos estaba presente el alcohol y/o una droga de abuso o fármaco voluntariamente consumidos por la víctima.
Los elementos implicados son la Víctima, el Agresor y la Sustancia Química.
Dicha sustancia tiene que tener una serie de características:

- ·De acción rápida y corta duración.
- ·Escasa detección en laboratorio por su cinética.
- ·Producen síntomas poco característicos.
- ·Fáciles de obtener (internet).
- ·Administración vía oral, discreta, sin sabor o enmascarado.
- ·Difícil detección por parte de la víctima
- ·Activo a dosis bajas

Con una serie de efectos:
Amnesia anterógrada, Confabulación, Sedación, Efectos alucinógenos con desorientación temporoespacial de la víctima, Desinhibición
Las **sustancias** que presentan estas características son principalmente:
Alcohol Etílico, Benzodiacepinas, Gammahidroxibutirato, Ketamina, Burundanga (escopolamina), Otros: cannabinoides, cocaína, zopiclona, éxtasis, etc.
El cuadro clínico que presentan es el siguiente:
En una fiesta, empieza a sentirse muy borracha, desorientada y con problemas de coordinación.
La sensación de encontrarse mal es bastante rápida tras ingerir la bebida, y a partir de ahí los recuerdos son confusos.
Desproporción entre cantidad bebida y sus efectos.
Posterior confusión sobre lo ocurrido, dudas sobre el consentimiento, culpabilidad, gran ansiedad.
Tardará en acudir a la policía, o al sistema sanitario (<20 horas)
Para el diagnóstico es imprescindible la sospecha clínica.
Las víctimas suelen llegar tarde, tanto por el episodio como por la cinética de las sustancias implicadas
Los test cualitativos y semicuantitativos no suelen incluir todos los tóxicos (No GHB).
Según los distintos protocolos de actuación francés como americano es necesario para las Técnicas de espectrometría de masas, acopladas a sistemas cromatográficos:
4 tubos de sangre (2 con EDTA y 2 con fluoruro), refrigerados.
2 de orina, refrigerados.
1 mechón de pelo (nuca desde la raíz, Ø de un lápiz
2 mechones al cabo de 3-5 semanas.
Parche de sudor ¿? (protocolo americano)
Informar a la víctima de la posible existencia de agentes tóxicos favorecedores de la sumisión química, para disminuir su ansiedad, realizar la correspondiente denuncia (obligados los sanitarios a realizar un Parte Judicial) e iniciar el protocolo de atención a víctimas de agresión sexual (profilaxis de embarazo, de ETS, etc.)
En resumen proceder al tratamiento médico, social y policial de la víctima.

PO.27- VALORACIÓN DE DROGAS DE ABUSO EN TRIPULACIONES AÉREAS: PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN

Camacho T
Medical Director MD, PhD. Laboratorio Lema&Bandín. Fellow of the American College of Medical Toxicology. Coordinador nacional del área de Toxicología Clínica (AETOX). C/Lepanto, 5 Bajo 36201 Vigo, Spain. atcamacho@lemabandin.com www.lemabandin.com

El abuso de drogas implica a todos los aspectos de la sociedad. Afecta a comunidades, colegios y lugares de trabajo. En estos últimos, el impacto que genera en las economías nacionales es alarmantemente alto. Frente a trabajadores sin problemas de drogas, los trabajadores que abusan del alcohol y otras drogas tienden a ausentarse del trabajo 16 veces más de lo normal, incurrir en mayores gastos médicos, presentar 5 veces más cobros de indemnización laboral, y tener casi 4 veces más accidentes en el trabajo.
Si bien el coste económico es importantísimo y se cifra en millones de euros en pérdida de productividad cada año, es difícil asignar un coste a la baja moral y malas decisiones causadas por el abuso de drogas. Esa es la razón por la que se debe desarrollar una política contra el abuso de drogas, puesto que la salud y el bienestar son la base para desafiar el problema.
El consumo de un cigarrillo de cannabis produce alteraciones del ánimo, la memoria, la coordinación motora, la capacidad cognoscitiva, el sensorio, el sentido del tiempo, y la autopercepción. Procesos complejos, como la atención y el procesamiento de información necesarios para conducir vehículos o pilotar un avión, se alteran con dosis equivalentes a

uno o dos cigarrillos de cannabis. Esta alteración persiste durante cuatro a ocho horas, aunque estudios en pilotos demuestran como el manejo de un simulador de vuelo se ve claramente afectado hasta veinticuatro horas después de haber fumado un cigarrillo de cannabis, mucho tiempo después de que cualquier efecto subjetivo haya desaparecido. Como problema de salud y, particularmente, como factor de riesgo causante de accidentes de trabajo, parece claro que la cuestión del consumo de drogas debe ser afrontada por todos los implicados en la actividad laboral: trabajadores, empleadores, autoridades laborales, sindicatos, técnicos de prevención y, en tanto en cuanto no deja de ser un problema sanitario, por los médicos del trabajo.

Entre los tipos de programas a considerar cabe distinguir dos tipos fundamentales: programas de prevención y programas de intervención. Los primeros son, en general, considerados útiles, pero no suficientes; la aportación de información no resulta bastante por sí misma para modificar las tasas de consumo de sustancias de abuso. Es por ello que son necesarios programas de intervención; en estos últimos es posible distinguir dos fases claramente diferenciadas; una primera, de identificación o detección de las personas con problemas relacionados con las sustancias de abuso, y una segunda, de valoración, tratamiento y rehabilitación de dicho problema.

Bajo este prisma, nuestro objetivo de lucha contra el consumo de drogas es a través de programas de intervención que permitan la detección precoz de consumidores con el fin de posibilitar su posterior tratamiento y rehabilitación, evitando los accidentes.

PONENCIAS DOCENCIA EN TOXICOLOGÍA

PO.28– FORMACIÓN PARA TOXICÓLOGOS CANDIDATOS A PUESTOS DE TRABAJO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

Avilés PM

Toxicología y Farmacología Preclínica. Área I+D. PharmaMar S.A.

La misión principal de la Industria Farmacéutica es la Investigación, Desarrollo (I+D) y posterior comercialización de nuevos medicamentos. Un medicamento (o fármaco) se define como aquella "*sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta*" (22ª edición del Diccionario de la Lengua Española; www.rae.es). El modelo habitual mediante el cual se realiza el descubrimiento de nuevos fármacos, se puede desglosar en: Investigación, Desarrollo Preclínico, Desarrollo Clínico (Fase I-III) y, Aprobación. Estas etapas culminan con la Comercialización del medicamento (etapa durante la cual pueden ejecutarse otros ensayos clínicos: Fase IV). Las etapas de Investigación y Desarrollo Preclínico tienen duraciones variables y difíciles de estimar. Sin embargo, y en función del área terapéutica, la duración de la etapa de Desarrollo Clínico se puede calcular que oscila entre los 5 y 8 años. El tiempo para la evaluación por parte de las Autoridades Sanitarias, previa a la Aprobación, puede calcularse en, aproximadamente, 1 año. Por último, la tasa de éxito clínico (definida como la probabilidad de que un compuesto que inicia el Desarrollo Clínico supere la Aprobación) se calcula en el entorno del 16 %. Es decir, el descubrimiento de nuevos medicamentos es un proceso largo y de baja probabilidad de éxito. Las razones por las cuales se explican los fracasos en el proceso de I+D de un medicamento son problemas asociados con la toxicología del compuesto, con la seguridad del compuesto en el paciente o, con la falta de eficacia terapéutica en ensayos clínicos. En este entorno, el toxicólogo resulta de importancia capital como miembro integrante de cualquier equipo de I+D de un medicamento. La Toxicología está representada como disciplina en los equipos de trabajos en todas las etapas mencionadas anteriormente aunque, como es lógico, la formación y experiencia necesaria es muy diferente en cada una de ellas. Así, en la etapa de Investigación se seleccionan candidatos mediante, fundamentalmente, la optimización de la actividad farmacológica. Este proceso de selección, habitualmente se realiza mediante métodos in vitro que deben ser robustos, reproducibles, de fácil realización y económicos. Sin embargo, es imprescindible que sean informativos; es decir, que permitan descartar aquellos compuestos con posibilidades de fracasar en el ensayo o fase posterior. En esta fase es necesario detectar toxicidades muy graves, como cardiotoxicidad, toxicidad hepática, genotoxicidad. El toxicólogo debe tener una formación en la ejecución de estos ensayos in vitro, algunos en cultivos celulares (perpetuados, primarios), otros en microorganismos, algunos miniaturizados o robotizados, etc. En la siguiente fase, el Desarrollo Preclínico, los posibles compuestos candidatos seleccionados en la fase anterior, son evaluados en estudios más complejos, más informativos. Así, se realizan los estudios de Toxicología General en animales, de complejidad creciente y, en el último periodo, los estudios se ejecutados cumpliendo, en todas las fases de su realización, las Buenas Prácticas de Laboratorio. Además, estos estudios son muy heterogéneos, evaluándose los efectos producidos por el compuesto en supervivencia, funciones vitales (cardiaca, respiratoria, neurológica), otros sistemas/órganos, en reproducción, etc. Asimismo, se generan datos bioquímicos, hematológicos, histopatológicos, toxicocinéticos, etc. Los hallazgos de estos estudios son interpretados, resumidos y compartidos con los equipos de Desarrollo Clínico, para diseñar, de forma adecuada, los protocolos de ensayos clínicos. En esta etapa es en la que se exige más de la figura del Toxicólogo que actúa como responsable del diseño, ejecución (o coordinación en la ejecución) e interpretación de los experimentos y su translación al humano. La formación deseada es muy compleja: anatomía y fisiología (animal y comparada), farmacología, bioanálisis, farmacocinética y metabolismo, normativas y, por qué no, conocimientos de Desarrollo Clínico. Durante esta etapa, el Toxicólogo adquiere un conocimiento importantísimo sobre las propiedades toxicológicas del compuesto con una continuidad importante durante la etapa de Desarrollo Clínico. Aquellos hallazgos en los pacientes, que no se han descrito previamente en los estudios de Toxicología General, han de ser clínicamente interpretados y, en función de cada caso, estudiados más específicamente en estudios preclínicos. La correcta interpretación de los hallazgos preclínicos y clínicos es fundamental para la fase de Aprobación. Y, finalmente, el seguimiento de la seguridad de un medicamento es un proceso continuo en el cual, en función de los perfiles de seguridad en pacientes, el concurso del Toxicólogo es más o menos relevante.

En resumen, la formación de un Toxicólogo de una Industria Farmacéutica debe ser compleja y completa, tanto desde el punto de vista teórico como, y más importante, práctico. Desde el punto de vista teórico es importante conocimientos detallados de áreas muy diferentes como anatomía y fisiología (*inter*-animal y comparada), biología celular, metabolismo (animal y comparado), etc. Obviamente, un nivel de conocimiento básico y general adecuados permitirían al candidato la elección de las especialidades que más se ajusten a su perfil: farmacología, reproducción, toxicología en *juvenile*, etc. Pero, además, es imprescindible incorporar, lo antes posible, el aspecto práctico. El Toxicólogo de la Industria Farmacéutica realiza su actividad profesional en un entorno muy corporativo, multidisciplinar, sujeto a presiones de todo tipo, muy regulado interna y externamente. Por ello, el paso como "residente en formación" por departamentos de Desarrollo Preclínico de Industrias

Farmacéuticas es un objetivo que, en última instancia, debería transformarse en realidad.
Palabras claves: Formación, Medicamento, Seguridad, Experimental.

PO.29– LOS PERFILES ACADÉMICO E INVESTIGADOR EN CENTROS BIOTECNOLÓGICOS

Balaña-Fouce R
CU Toxicología ULE, Instituto de Biotecnología de León (INBIOTEC).

Una de las cuestiones más candentes en el panorama actual de la investigación en España es la cooperación entre los Centros de Investigación y las Empresas y cómo se obtiene la financiación para poderla realizar. En un momento de crisis económica en la que el Estado tiende a recortar todo tipo de fondos públicos que erróneamente considera superfluos, la colaboración entre centros de investigación, sean o no OPIS con el tejido productivo se convierte en una prioridad. Las empresas han incrementado sus gastos de I+D+i en los últimos años gracias a ayudas y préstamos estatales (CDTI, INNPACTO, EUREKA y otros) a muy bajo interés y con largos periodos para devolver la financiación. Sin embargo en este momento ni siquiera dichos Programas resultan atractivos para fomentar la relación con los Centros de Investigación. Para sobrevivir, los Centros Biotecnológicos tienen que obtener nuevas fuentes de financiación que van desde la colaboración con las Empresas a las fuentes tradicionales, subvenciones regionales, estatales e internacionales. Todas estas premisas deben ser conocidas por los miembros que integran los Centros Tecnológicos, desde la dirección, personal administrativo, investigadores y técnicos. Para ello la transversalidad de conocimientos entre sus miembros es un requisito imprescindible ya que no es suficiente una formación académica determinada, sino que se deben valorar especializaciones no sólo técnicas – cursos de especialización, máster o doctorados – sino también en el marco de la legislación alimentaria, farmacológica o medioambiental. La formación intramural del personal debe servir no sólo para orientar y capacitar técnicamente a sus trabajadores, sino para que reciban una formación orientada al mercado empresarial. En esta presentación se discutirá la experiencia acumulada durante los últimos años en el Instituto de Biotecnología de León (INBIOTEC), un Centro Biotecnológico de Excelencia en Castilla y León que está evolucionando para ser una pieza clave en el sector productivo de esta región.

PO.30- LAS REDES SOCIALES COMO HERRAMIENTA EN LA FORMACIÓN EN COMPETENCIAS

Prieto M, *Pescador M, Vicente-Vicente L, Morales AI*
Unidad de Toxicología, Unidad de Fisiopatología Renal y Cardiovascular. Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

El Espacio Europeo de Educación Superior (EEES) ha supuesto un cambio en el modelo de enseñanza universitaria, que se basa en la formación en competencias (conocimientos teóricos y aplicados que debe adquirir el alumno) y en el papel clave del estudiante en su propio aprendizaje. En este contexto, el profesor debe facilitar dicho proceso de aprendizaje utilizando metodologías activas que potencien la iniciativa del alumnado y la adquisición de competencias. Las nuevas Tecnologías de la Información y de la Comunicación (TICs), ofrecen muchas posibilidades en este sentido. Concretamente, las herramientas de la web 2.0, como Wikis, portafolios digitales, Blogs y redes sociales, tienen gran interés desde el punto de vista educativo, pues permiten la participación e interacción con el entorno virtual y no sólo la mera observación, como sus predecesoras 1.0.
Las redes sociales han creado un espacio de comunicación único hasta la fecha que permite a los individuos establecer o mantener sus relaciones sociales. Así, permiten interaccionar con individuos ya conocidos *off line* o con individuos que se conocen *on line* a través de la red. Existen en la actualidad numerosas redes sociales, que fueron creadas con diferentes objetivos. Por ejemplo, LinkedIn.com está orientada a fomentar las relaciones en el ámbito laboral, Friendster.com fue creada para facilitar las relaciones sentimentales y MySpace.com pretende conectar a personas con los mismos intereses, como la música o la política. Facebook.com nació como medio de comunicación entre grupos de estudiantes, pero en la actualidad es una red social generalista, asociada al ocio y la de mayor implantación. Además es una de las herramientas informáticas más utilizada por los universitarios (junto al correo electrónico y el buscador Google) y no necesita ciclo de aprendizaje. Facebook permite a los usuarios crear un perfil propio, que sirve de presentación para el resto de usuarios. También permite hacer "amigos" *on line*, los cuales pueden visitar los respectivos perfiles, enviar mensajes públicos, privados o chatear. Además, los miembros de Facebook pueden unirse a grupos virtuales creados en base a intereses comunes.
La capacidad de comunicación que ofrecen las redes sociales en general, y Facebook en particular, tiene aplicación práctica en el EEES como recurso, no solo para fomentar el contacto profesores-alumnos y alumnos entre sí, sino para favorecer la adquisición de competencias. Facebook nos permite crear un espacio en el que los alumnos pueden ir añadiendo contenidos diversos en relación a la asignatura. Cada alumno se beneficia, no solo de los contenidos que el mismo aporta, sino de las contribuciones del resto de compañeros, generándose un proceso de retroalimentación muy positivo para el aprendizaje. Además de la adquisición de competencias específicas de la asignatura, las características de la actividad favorecen la iniciativa del alumno, el aprendizaje autónomo, la capacidad de argumentación y comunicación, el trabajo colaborativo, la responsabilidad individual y el análisis crítico, competencias trasversales claves del EEES. El éxito de esta herramienta se basa en el impacto e interés que Facebook suscita sobre los alumnos, y que hace que se conecten, no como actividad docente, sino como actividad social ligada a su vida privada. Los docentes podemos aprovechar esta situación para conectar con los alumnos de forma sencilla y eficaz, motivarlos e involucrarlos en el autoaprendizaje característico del EEES.
Por los motivos expuestos, los profesores del Área de Toxicología de la Universidad de Salamanca, decidimos utilizar Facebook® como herramienta docente en las asignaturas "Toxicología", del Grado de Farmacia, y "Toxicología Ambiental y Salud Pública", de la Licenciatura de Ciencias Ambientales. El Grado de Farmacia lleva instaurado en nuestra Universidad cinco cursos académicos, mientras que la Licenciatura en Ciencias Ambientales se encuentra en proceso de transformación a Grado. Nuestros objetivos específicos con esta actividad han sido: 1) implicar a los alumnos en el proceso de elección de contenidos de interés social relacionados con la Toxicología e 2) introducirlos en una cultura toxicológica, que permita el análisis del balance riesgo/beneficio en el uso de medicamentos y la exposición a sustancias químicas y medioambientales. Para el desarrollo de la actividad se creó un grupo en Facebook denominado "Toxicología de la USAL", que en la actualidad cuenta con 250 miembros. Los alumnos cuelgan noticias, vídeos, links de interés y artículos científicos, que a su vez son comentados. Para valorar la eficacia de esta actividad se diseñó una encuesta, cuyos resultados han indicado que la propuesta es aceptada por la mayoría de los alumnos. Sin embargo, los alumnos de Grado participan más activamente (aportando información) que los de Licenciatura. Además, la actividad resultó más eficiente en la adquisición de competencias específicas, que transversales y fue

más beneficiosa para los alumnos que participan de forma activa, que para los que lo hacen de forma pasiva (sin aportar información).
En conclusión, nuestra experiencia durante los dos cursos académicos que lleva implantada esta actividad, avala la utilidad de las redes sociales como herramienta docente en las asignaturas de Toxicología. Por tanto, proponemos la realización de esta actividad como complemento a la adquisición de competencias que se alcanzan con el resto de actividades: otras TICs (blogs, wikis), seminarios, prácticas, clases magistrales y tutorías.
Palabras clave: redes sociales, Facebook, docencia, TIC, Toxicología

COMUNICACIONES ORALES Y PÓSTERS

SEGURIDAD ALIMENTARIA

CO.001- EFECTOS ESTROGÉNICOS INDUCIDOS POR LA EXPOSICIÓN A SULFONATO DE PERFLUOROOCTANO

***Lafuente A**, Pereiro N, Gómez-Limia L*
Laboratorio de Toxicología, Universidad de Vigo, Facultad de Ciencias, Campus de Orense, Las Lagunas s/n. 3204-Orense.

Los compuestos organofluorados son compuestos orgánicos persistentes y están considerados como disruptores endocrinos debido a su actividad estrogénica. Entre estos compuestos, el más conocido es el sulfonato de perfluorooctano (PFOS), al ser también el producto final de degradación de muchos de ellos. Por este motivo, se ha utilizado como molécula modelo en estudios toxicológicos de estos compuestos. El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar las posibles alteraciones que induce PFOS en la expresión génica de los receptores alfa y beta de estrógenos (ERα y ERβ) en el eje hipotalámico-hipofisario-testicular en rata macho adulta. Para ello se ha administrado mediante sonda intragástrica a ratas macho adultas Sprague-Dawley, PFOS (disuelto en Tween 20 al 2,5%) a las dosis de 0,5; 1,0; 3,0 y 6,0 mg/Kg/día durante 28 días. Tras el tratamiento, se han sacrificado los animales y se ha extraído el hipotálamo, adenohipófisis y testículo. En estos tejidos se extrajo el ARN, se hizo la retrotranscripción y seguidamente se determinó la expresión génica de ERα y ERβ mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) cuantitativa o a tiempo real. En hipotálamo, disminuye la expresión génica del ERα en los animales tratados con PFOS excepto en los que recibieron la dosis de 6,0 mg/Kg/día. En esta misma región, disminuyó la expresión génica de ERβ tras la administración de 0,5 y 3,0 mg de PFOS/Kg/día. La expresión génica de ambos receptores no varió en hipófisis en los animales tratados con el xenobiótico, al igual que la expresión relativa de ERα en testículo. No obstante, en este último órgano, aumentó de forma significativa la expresión génica de ERβ tras la exposición a PFOS. Estos datos evidencian efectos estrogénicos de PFOS en hipotálamo y testículo a nivel de la expresión génica de estos receptores hormonales.
Palabras clave**:** Endosulfan, Receptores de estrógenos, Expresión génica

CO.002- ARCILLAS MODIFICADAS EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA: ¿SEGURIDAD O RIESGO?

***Maisanaba S**[1], Gutiérrez-Praena D[1], Puerto M[1], Llana Ruíz-Cabello M[1], Pichardo S[1], Jordá M[2], Aucejo S[2],Moyano R[3], Blanco A[4], Cameán AM[1], Jos A[1]*
[1]Área de Toxicología, Dpto. de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla. (angelesjos@us.es).[2]Área de Materiales y Sistemas de Envasado. Línea de Desarrollo de Nuevos Materiales. ITENE. Valencia.[3]Departamento de Farmacología, Toxicología, Medicina Legal y Forense, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba.[4]Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Edificio de Sanidad Animal. Universidad de Córdoba, Campus de Rabanales. Córdoba, España.

Los polímeros nanocompuestos se presentan en el mercado como un producto novedoso destinado al envasado de alimentos. La estructura nanométrica que presentan estos materiales se consigue por la incorporación de arcillas modificadas, dotándolos de mejoras mecánicas, térmicas y de barrera. Actualmente existe poca información en cuanto al perfil de toxicidad que presentan dichas arcillas, requiriéndose una exhaustiva evaluación. En el presente trabajo se estudió la citotoxicidad basal de la arcilla comercial no modificada, Cloisite®Na+, y de las arcillas comerciales modificadas, Cloisite®20A y Cloisite®30B, así como de arcillas en fase de desarrollo, Clay 1 y Clay 2, ambas sintetizadas por ITENE, durante 24 y 48h. Se seleccionó la línea celular intestinal humana Caco-2 como modelos experimentalin vitro representativo de una exposición oral. Los biomarcadores ensayados fueron la captación de rojo neutro (NR), el contenido proteico total (PT) y la metabolización de la sal tetrazolio MTS. Tras la exposición a las arcillas se observaron exclusivamente daños celulares en el caso de Cloisite®30B y Clay 2, por lo que se estudiaron sus posibles mecanismos de acción tóxica. Una vez evaluada la toxicidad *in vitro* de cada arcilla se procedió a la selección de la arcilla de mejor perfil, tanto tecnológico como ausencia de toxicidad, para la realización del ensayo *in vivo* de toxicidad subcrónica (90 días). Para ello se dispusieron dos grupos de ratas Wistar (n=10): un grupo control y un grupo de exposición a Clay 1 (40mg/kg/día). Finalizada la exposición, los animales fueron sacrificados y se evaluaron las posibles alteraciones histopatológicas así como la bioquímica clínica del suero sanguíneo. Los resultados obtenidos no mostraron alteraciones en comparación con el grupo control, indicando la ausencia de toxicidad de la arcilla en las condiciones ensayadas.
Agradecimientos: A la Junta de Andalucía (AGR5969) y Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2010-21210) la financiación de este proyecto, al Servicio de Biología del CITIUS por la asistencia técnica ofrecida y a la Unidad de Gestión de Bioquímica clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena por la realización de los ensayos clínicos.
Palabras clave: seguridad alimentaria, toxicidad, arcillas modificadas, *in vivo.*

CO.003- NUEVOS DATOS PARA LA ACTUALIZACION DE LA SEGURIDAD DEL ADITIVO ALIMENTARIO NATAMICIN

***Martínez MA**, Ares I, Castellano V, Martínez M, Romero A, Martínez- Larrañaga MR, Anadón A.*
Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid.

Natamicin, fungicida del grupo de antibióticos macrólidos poliénicos, producido por cepas naturales del *Streptomyces natalensis* y *Streptococcus lactis* tiene amplio uso en la industria alimentaria como conservante en el procesado de alimentos. Natamicin fué aprobado por la Directiva 95/2/EC (Anexo III) para el tratamiento superficial de quesos en el secado, y en el curado de salchichas. JECFA revisó la seguridad de natamicin en 1968, 1976, y 2002 asignando una IDA de 0,3 mg/kg p.c./día. Natamicin también se usa como antifúngico para prevenir el crecimiento de hongos en frutas tales como en fresas. Recientemente, se ha utilizado para inhibir el crecimiento de mohos y hongos durante la fermentación natural de aceitunas. El mecanismo de acción es su unión a esteroles (principalmente