

Acrónimos de organismos y agencias	11
Glosario	13
I. Nacimiento y desarrollo de la Toxicología	17
Resumen	17
Concepto y objetivos de la Toxicología	17
Desarrollo histórico	19
Periodo primitivo	19
Periodo moderno	21
Especializaciones de la Toxicología	24
La Toxicología en España	22
La Toxicología en un contexto mundial	23
Areas de actividad profesional de un toxicólogo	26
Biografía de Mateo José Buenaventura Orfila	27
II. Peligro y riesgo	29
Resumen	29
Riesgo y percepción del riesgo	29
Concepto de exposición	32
Disponibilidad física	34
Cuantificación de la exposición	35
Fuentes posibles de exposición no intencionada	37
Evaluación del riesgo	40

Minimización de riesgos tóxicos: IDA y RfD	43
Minimización de riesgos tóxicos: MoE	45
Gestión y comunicación de riesgos	46
Evaluación del riesgo en el ámbito de la I+D de medicamentos	48
Evaluación del riesgo en el ámbito de la seguridad alimentaria	49
III. Evaluación de la toxicidad general	51
Resumen	51
Principios generales	51
Ensayos toxicológicos	53
Ensayos de toxicidad general	56
Métodos alternativos en Toxicología	61
Reglamentación sobre la experimentación toxicológica	64
Principios éticos de experimentación animal.	70
Conclusiones	71
IV. Toxicidad <i>in vitro</i> y métodos alternativos	73
Resumen	73
Principios generales	73
Ensayos <i>in vitro</i> : definición y modelos	75
Ensayos <i>in vitro</i> : clasificación	80
Papel de los estudios <i>in vitro</i> en regulatoria	86
V. Hepatotoxicidad	91
Resumen	91
Introducción	91
Recuerdo de la anatomía y fisiología hepática	93
Tipos de lesiones hepáticas	95
Clasificación morfológica de la hepatotoxicidad	96
Mecanismos de hepatotoxicidad	102
Factores moduladores de la lesión hepática	103
Evaluación de la hepatotoxicidad	105
VI. Nefrotoxicidad	109
Resumen	109
Introducción	109

Recuerdo de la anatomía y fisiología renal	110
Respuestas tóxicas del riñón	113
Mecanismos de afectación renal	114
Evaluación de la nefrotoxicidad	115
Efectos de xenobióticos nefrotóxicos: algunos medicamentos	116
Efectos de xenobióticos nefrotóxicos: otros compuestos	121
VII. Hemotoxicidad	125
Resumen	125
Recuerdo de las bases morfológicas de la sangre	125
Lesiones tóxicas	127
Lesiones tóxicas sobre la hematopoyesis	127
Lesiones tóxicas sobre los eritrocitos	130
Lesiones tóxicas sobre los leucocitos	132
Lesiones tóxicas sobre plaquetas	132
Métodos de evaluación de la hemotoxicidad	133
VIII. Fases del fenómeno tóxico	135
Resumen	135
Procesos de tránsito de un xenobiótico en el organismo	135
Absorción de xenobióticos	137
Transporte de xenobióticos a través de membranas	138
Absorción a través de la piel	140
Absorción a través de los pulmones	141
Absorción a través del tracto gastrointestinal	142
Distribución	144
Fijación	147
Eliminación	148
IX. Biotransformación de xenobióticos	151
Resumen	151
Concepto de biotransformación	151
Tipos de reacciones de biotransformación	152
Localización de las reacciones de biotransformación y fracción S9	153
Reacciones de fase I	155

Reacciones de oxidación catalizadas por citocromo P450	155
Reacciones de oxidación catalizadas por monooxigenasas que contienen FAD	158
Oxidación de aminas	159
Oxidación de alcoholes y aldehídos	159
Co-oxidación por ciclooxigenasas	160
Reacciones de reducción	161
Reacciones de hidrólisis	161
Reacciones de fase II	162
X. Factores que influyen en la disponibilidad biológica	167
Resumen	167
Factores químicos y biológicos	167
Diferencias interespecíficas	168
Diferencias interindividuales debidas a factores genéticos	171
Enzimas citocromo P450	173
Diferencias interindividuales debidas a otros factores	178
Influencia de los factores ambientales: inducción e inhibición enzimática	181
XI. Mecanismos de toxicidad	185
Resumen	185
Toxicodinamia	185
Concepto de bioactivación	189
Toxicidad por la formación de compuestos electrofílicos	190
Toxicidad por la formación de radicales libres	193
XII. Carcinogénesis química	197
Resumen	197
Introducción	197
Fases de la carcinogénesis química	199
Carcinógenos genotóxicos	201
Carcinógenos inorgánicos	205
Carcinógenos no genotóxicos	205
Métodos de evaluación de la carcinogenicidad	208

Clasificación de los compuestos químicos en función de su carcinogenicidad	211
XIII. Genotoxicidad y mutagenesis	215
Resumen	215
Historia y principios generales	215
Tipos de lesiones en el DNA	217
Mutaciones	219
Enfermedades hereditarias	222
Mecanismos moleculares de las mutaciones	223
Evaluación de la genotoxicidad	226
Ensayo de mutaciones génicas en bacterias (Guía OECD nº 471)	230
Ensayo <i>in vitro</i> de mutaciones génicas en células de mamífero (Guía OECD nº 490)	231
Ensayo del micronúcleo <i>in vitro</i> (Guía OECD nº 487) e <i>in vivo</i> (Guía OECD nº 474)	232
Ensayo de aberraciones cromosómicas <i>in vitro</i> (Guía OECD nº 473) e <i>in vivo</i> (Guía OECD nº 475)	234
Ensayo del cometa alcalino <i>in vivo</i> (guía OECD nº 489)	236
Clasificación de compuestos	237
Mutagenicidad y carcinogenicidad	238
XIV. Toxicología de la reproducción	239
Resumen	239
Principios generales y terminología	239
Perspectiva histórica	240
Efectos sobre la función sexual y la fertilidad	242
Efectos sobre el desarrollo embrionario	245
Principios generales de la teratología	246
Mecanismos de acción y principales factores moduladores	247
Manifestaciones de las alteraciones en el desarrollo	252
Métodos de evaluación	254
Xenobióticos teratógenos	261
Bibliografía	267