



Revista de Toxicología

ISSN: 0212-7113

revista@aetox.es

Asociación Española de Toxicología
España

Vallverdú, J.

La evolución de la Toxicología: de los venenos a la evaluación de riesgos

Revista de Toxicología, vol. 22, núm. 3, cuatrimestral, 2005, pp. 153- 161

Asociación Española de Toxicología

Pamplona, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91922301>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

La evolución de la Toxicología: de los venenos a la evaluación de riesgos

Vallverdú J*

Departamento de Filosofía, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (BCN)

Recibido 14 de Marzo de 2005 / Aceptado 27 de Abril de 2005

Resumen: El artículo recorre la historia de la Toxicología a través de las diversas culturas y autores a ella asociados y a los conceptos y metodologías que han ido dándole forma. El texto no consiste en una concatenación de datos y efemérides sino más bien trata de explicar la evolución de la disciplina mediante el breve retrato de las sociedades que la posibilitaron. Más allá del veneno, se ofrecen las perspectivas que hacen de la Toxicología una de las ciencias más requeridas del siglo XX y XXI, a partir de la aparición de la sociedad del riesgo. Al final provisional de esta historia aparece la toxicogenómica, la última transformación en este campo de investigación.

Palabras Clave: historia, toxicología, veneno, riesgo, toxicogenómica.

Abstract: The evolution of Toxicology: from poison to risk assessment. This paper analyzes the history of Toxicology through the many cultures, researchers, concepts and methodologies. The text is not only a set of data and ephemerides but also represents the attempt to describe the evolution of this discipline through society's image. Given that as of the 20th and 21st centuries a risk society appeared, the role of toxicology took on greater importance; the author shows that toxicology then consisted of more the just studying poisons. At the provisional end of this history, toxicogenomics appear, the last transformation of this research field.

Keywords: history, toxicology, poison, risk, toxicogenomics.

Introducción

La historia de la toxicología es la historia de muchas otras disciplinas que la precedieron y convivieron con ella hasta su desarrollo como plena especialidad de investigación. Botánica, farmacología, medicina o química son algunas de sus más importantes compañeras de viaje, pero tampoco debemos dejar de lado las ciencias jurídicas o la actividad política. Una compleja amalgama de intereses y planteamientos metodológicos ha ido dando forma a lo que hoy en día denominamos 'toxicología'. Podemos no obstante afirmar que la toxicología fue en sus inicios y durante un largo lapso temporal el estudio de los venenos, documentados por vez primera en el Papiro Ebers, datado hacia el 1500 antes de nuestra era y perteneciente al desarrollo de la compleja

y fascinante XVIII^a dinastía. Contenía éste las instrucciones para la preparación de sustancias útiles para provocar abortos. La palabra 'toxicología' procede etimológicamente del término *toxicoz*, que significa "propio para arco o flechas; hábil en su manejo // SUBST. f. arte de manejar el arco". En realidad se refiere a la presencia de una sustancia nociva con la que se mojaban las puntas de las flechas con la finalidad de aumentar su capacidad mortífera. Encontramos registros de sustancias tóxicas en los Vedas hindúes y sabemos que los antiguos chinos utilizaban aconitina como veneno impregnado en los extremos de las flechas¹.

La toxicología es una antigua práctica consistente en el estudio de los venenos derivados de productos naturales que fueran útiles para la caza, la guerra, la medicina o el envenenamiento intencionado[1-2]. Muchos de ellos se obtuvieron a través del estudio de las plantas con finalidades alimentarias y médico-medicinales. Debemos también reconocer que los venenos juegan un papel importante en el imaginario popular desarrollado por autores como William Shakespeare (en *Hamlet*) o Agatha Christie (en sus novelas policíacas). Pero el estudio de las sustancias tóxicas va más allá de los venenos, como descubriremos a lo largo de este artículo.

2. Los albores de la toxicología

Las relaciones iniciales entre seres humanos y productos tóxicos se producen en la esfera de lo práctico, de la vida cotidiana. En las listas cuneiformes lexicográficas de la cultura mesopotámica, como la tablilla Kramer², se encuentran referencias a sustancias venenosas como el arsénico. La tablilla sumeria de Filadelfia (analizada por Martin Levey en 1951) o las traducciones de seiscientos sesenta tablillas sumerias por parte de R. Campbell Thompson en 1923 nos muestran que la cultura mesopotámica había desarrollado una potente farmacopea en la que podemos encontrar la existencia de venenos, y que tanto los productos de creación propia como los importados del valle del Indo, eran parcialmente exportados a Egipto [3].

Es en Egipto, y mediante el papiro Hearst, también de la XVIII^a dinastía, donde se relata el poder del veneno de las serpientes y de otros animales venenosos, proponiendo remedios médico-mágicos (desde nuestra actual perspectiva de la práctica médica). El papiro Berlin (XIX^a dinastía) recomienda la fumigación como tratamiento al envenenamiento, descubierto como acción habitual a través de la paleopatología.

En la India, encontramos textos médicos en el *Rigveda* y el *Atharvaveda*. Uno de los himnos del *Atharvaveda*, VIII.7, des-

*e-mail: jordi.vallverdu@uab.es. Tel. 93 581 16 18, Fax. 93 581 20 01.

cribe las virtudes de las plantas. En los textos recopilatorios (*Samhita*) védicos encontramos la colección de Sushruta, un supuesto médico del siglo IV antes de nuestra era, aunque su nombre da lugar a un texto que se amplía con el paso del tiempo. En este texto se describen numerosos remedios pero también intoxicaciones.

Y en el texto clásico chino *Che-Nong Pen-ts'ao King*, atribuido al legendario emperador Chen Nong, y referenciado por T'ao Hong-King en el siglo VI de nuestra era, encontramos algunos venenos tales como el acónito, una entre las 365 drogas descritas. El alto desarrollo farmacológico obligó a las dinastías gobernantes³ a instituir oficinas o boticas (Yao-kiu) que controlaran la calidad y efectividad de los medicamentos, algo todavía más acuciante tras las invasiones mongolas y el miedo a los envenenamientos (s. XIII).

3. El mundo grecorromano: la política de la muerte

Ya en la mitología, encontramos un interés pronunciado por el papel de los venenos. La muerte de Eurídice, esposa de Orfeo, por la mordida de una serpiente, o la referencia presente en la *Odisea* (canto X) a los brebajes de Circe nos muestran un interés claro de la cultura griega por los venenos. Incluso Sófocles recurre a la leyenda de Hércules y su utilización del veneno de la hidra de Lerna al describir un método letal de impregnar las flechas. Eurípides, con su *Medea*, centra la tragedia en torno a tres personajes y su uso de los venenos. Este texto inicia una curiosa literatura misógina que destaca el uso de venenos por parte de mujeres que mediante ellos alcanzan la libertad o la consecución de sus objetivos (el afianzamiento de sus vástagos en el poder): nace el mito de la mujer, madre y esposa oscura, antítesis alejada de la pureza de la fémica creadora de vida.

En la obra del padre de la Medicina, Hipócrates (460-377 a.C.), se nos muestra plenamente el interés profesional de los griegos por los venenos, especialmente con respecto a los tratamientos por envenenamiento mediante el control de su ingesta. Fue el primer autor en detectar la toxicidad del plomo en los mineros y decidió posicionar claramente a los médicos en contra de las prácticas envenenatorias, como nos recuerda su texto sobre el Juramento médico: “Juro por Apolo, el médico, por Esculapio... y todos los dioses y diosas de la Medicina, mantener religiosamente la promesa solemne... jamás me dejaré inducir por las súplicas de nadie a administrar a quienquiera que sea un veneno o medicamento que conduzca a la muerte o al aborto...” Un discípulo de Aristóteles, Teofrasto de Eresos (372-287 a.C.) redactó diversos tratados botánicos⁴ con referencias a intereses toxicológicos. Describe los efectos de la cicuta, el veneno que se obligó a tomar al maestro Sócrates (maestro de Platón, que a su vez lo fue de Aristóteles) tras la falsa acusación de corrupción de la juventud y la impiedad. Tras algunas figuras menores, crece Nicandro de Colofón (s. II a.C.), griego que vive ya bajo el dominio romano y que redacta dos tratados en verso sobre los venenos y sus venenos: *Theriaka* y *Alexipharmaká*.

Podemos afirmar, pues, que la toxicología encuentra sus orígenes en el uso de los venenos para el suicidio y el asesinato político⁵. El autor romano Dioscórides (90-20 a.C.), redacta *De Materia Medica*, la primera farmacopea sistemática de la historia, donde se dedica atención no sólo a los remedios sino también a los venenos. El uso extendido de los venenos con finalidades políticas⁶ o, simplemente, homicidas, propició la apari-

ción en la sociedad romana de personajes incluso célebres por su letalidad envenenadora. Locusta es un ejemplo de ello. La amplia implantación y abuso de estas prácticas condujo a la redacción de la primera ley contra los venenos, la *Lex Cornelia Maestration*⁷.

Plinio el Viejo (24-79 A.D.), recogerá gran cantidad de referencias a venenos y antidotos en su magna obra enciclopédica *Naturales Historia*, una concatenación desigual de datos no siempre fiables ni contrastados, aunque de indudable interés. Plinio nos habla de *venenum* (y *mala medicamenta* procedentes de plantas, animales y minerales⁸).

La obra de Galeno (131-201), en cambio, es producto del genio del mayor médico de la antigüedad romana. Entre muchas otras obras, tenemos *De Antidotis*, que versa sobre el tratamiento de diversas intoxicaciones. Galeno manifiesta un espíritu mucho más científico, aunque su profundidad y completitud de análisis conducirán a su posterior ensalzamiento como un maestro clásico del todo insuperable a quien sólo cabe comentar.

4. El intercambio entre musulmanes, judíos y cristianos

Tras el fin del Imperio Romano de Occidente y la clausura de las principales escuelas griegas por Justiniano en el año 529, debido al auge del cristianismo y la consideración del saber griego como pagano, el conocimiento grecorromano perdura fundamentalmente a través de las traducciones realizadas por científicos e intelectuales árabes. Del griego al siríaco, del siríaco al árabe, del árabe al hebreo (los judíos como bisagras entre el mundo musulmán y el cristiano) y del hebreo al latín, la conservación del conocimiento clásico pasa por diversas culturas aunque en manos árabes, este conjunto de datos va más allá. Más que simples traductores e intermediarios, los científicos árabes desarrollaron y ampliaron muchas de las teorías griegas del mundo, aportando además nuevas fuentes de datos y observaciones que contribuyeron al desarrollo del saber [4]. Tanto Yasuf al-Khuri (inicios s. IX) como Hunainh Ibn Isaac (840) tradujeron las principales obras de Galeno, el primero al siríaco y el segundo al árabe. Si bien el *Libro de las Drogas Simples* de Galeno era una de las obras traducidas, los autores árabes realizaron descripciones farmacológicas más elaboradas que las originales y sucintas griegas. Hamarneh-A bu Bark Muh. B. Zakariya al-Razi (865-925) otro gran médico, así como también un importante químico teórico del Islam medieval, nos legó su conocimiento toxicológico en el tratado octavo de *al Mansura* (en *Liber medicinales ad Almansorem*, para los latinos), donde enumera antidotos a la par que ideas fundamentales sobre toxicología.

Pero los árabes bebieron no sólo de fuentes griegas, sino también de las indias, como nos demuestra el fundamental libro sobre los venenos de Sanaq *Libro de venenos*, de origen indio y que probablemente sufrió diversas traducciones al persa antes de pasar definitivamente a engrosar el *corpus* árabe. Contiene cinco *maqalat* dedicadas a diversas actividades, la primera de las cuales es la de proteger la salud del rey. El libro es poco sistemático y mantiene un espíritu mágico de aproximación a los venenos, pero tal y como hemos indicado anteriormente, ejerció una gran influencia sobre autores posteriores tales como Ibn Washiya, Gamal al-Mahsumi, Gabir Ibn Haiyan (*Libro de los venenos*) o en las obras *Abulcasis* y *al-Gidahi*. En su *Paraíso de la Sabiduría*, Ibn Rabban dedica dos capítulos a la enumeración y clasificación de venenos por su procedencia (de plantas, de animales) al mismo tiempo que nos recuerda los más famosos

(acónito, cantárida, opio, hiosciamus, escorpión) y explica los antidotos (triacas). El tratado de Gabir es uno de los más extensos y rico en aportaciones personales, reflexionando sobre las dosis tóxicas, la naturaleza de los venenos (mineral, vegetal o animal) y sobre las calidades de los venenos en función de la teoría farmacéutica de los cuatro grados. El autor reconoce su deuda con las fuentes clásicas tales como Hipócrates, Platón o Galeno [3].

En su libro sobre los minerales nobles, oro y plata, Al-Hamdani dedica el trigésimo tercer capítulo a las intoxicaciones sufridas por los mineros al inhalar las emanaciones de los metales, y las afectaciones sufridas por el resto de profesionales que están en contacto con estos metales durante su proceso de fundición. Estamos ante un libro pionero en la higiene laboral y la identificación de enfermedades con actividades laborales. La obra del médico y filósofo hispanoárabe Moisés Maimónides constituye otro momento importante en el estudio árabe de los venenos, que publicó en 1198 el libro *De los venenos y sus antidotos*. Fahr ad-Din ar-Razi aporta la interesante obra *Venenos y Triacas*.

Ya en el Bajo Medievo, dos grandes figuras cristianas retoman la tradición médica y el consiguiente estudio de los venenos: Arnau de Vilanova (1238-1311) y Pietro d'Abano (1250-1316). Médico real, Vilanova redactó diversas obras que versan (tanto en parte como de forma completa) sobre los venenos y sus antidotos entre las que se sobresalen especialmente *De arti cognoscendi venena* y *De Venenis*. D'Abano es otro gran médico de su época, asimismo controvertido por sus ideas filosóficas (al igual que el heterodoxo Vilanova). Tiene un tratado, *De Venenis*⁹, de espíritu práctico, que fue ampliamente utilizado en su tiempo y en siglos posteriores. En ella d'Abano nos remite a venenos de origen animal, vegetal y mineral y a sus antidotos. Debemos también reconocer que los nuevos conocimientos árabes no siempre llegaron a los intelectuales europeos, todavía anclados en la monumental obra de Galeno. La clase médica trata los afectados por los venenos, un medio frecuente de ajuste de cuentas dentro de la lucha por el poder político de aquellos tiempos.

5. Una nueva era: del renacimiento a la ilustración

Durante el Renacimiento, el arte del envenenamiento con fines políticos se tornó un arte sumamente elaborado. La familia Borgia desarrolló e hizo famoso su propio veneno, *cantarella* o *acquetta*¹⁰, y en el siglo XVII la siciliana Teofanía d'Adamo contribuyó al arte del envenenamiento por encargo mediante el compuesto denominado *Acqua Toffana*¹¹, conteniendo arsénico como ingrediente esencial. Estamos hablando de la aparición de la toxicología criminal, que aúna tanto los aspectos terapéuticos como los directamente criminales. Catalina de Médicis o la marquesa de Brinvilliers son ejemplos paradigmáticos de este enfoque y práctica de los tóxicos. Es también un período de descubrimiento del los clásicos sobre fuentes directas griegas. Es lo que sucede con las traducciones de Dioscórides realizadas en el siglo XVI por Pier Andrea Mattioli y Andrés Laguna.

Uno de los personajes más curiosos de historia de la toxicología es Theophrastus Phillipus Aureolus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), habitualmente denominado 'Paracelso', que desarrolla su trabajo entre los estertores de la alquimia y el surgimiento de una química científica. Se lo considera el autor de la famosa frase 'sola dosis fecit venenum', que tanta profusión recibiría en las futuras controversias toxicológicas. Pero lo que en realidad afirmó Paracelso en sus *Defensiones* (1537-38) fue:

"Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist", es decir, que "Todas las cosas son venenos y nada no es venenoso; tan sólo la dosis hace que una cosa no constituya un veneno". No sería hasta la edición de 1566, a cargo de Adam von Bodenstein, que la traducción latina incluiría el célebre *dictum*, debido a la probable mano de algún discípulo desconocido de Paracelso¹².

No obstante, pese a que algunas de las ideas que configurarían la toxicología están presentes de forma embrionaria en la obra de Paracelso, la primera referencia explícita a esta disciplina la encontramos en el año 1678, cuando Benjamin Scharff publica la obra *Toxikologia seu Tractatus physico-medico-chymicus de natura venenorum in genere... opera Benjamin Scharffii, Jenae 1678*, traducida al alemán en 1689. La obra recoge el interés por las causas de los venenos, analizadas desde una posición interdisciplinaria que abarcaba la física, la medicina y la química y que es debida a las necesidades forenses. Durante el próximo siglo, esta nueva ciencia emergente emprenderá la búsqueda 'química' del cáncer, a partir de la obra de un médico de Capri, Bernardino Ramazzini (1633-1714), que el año 1700 publica *De morbis arteficium diatriba*. Ramazzini fue el primero en descubrir no sólo el origen químico de algunos cánceres sino la relación de estos con determinadas poblaciones, que hoy denominamos 'grupos de riesgo'. El grupo en cuestión era el de las monjas, que presentaba una mayor incidencia de cáncer de pecho que el resto de población femenina. El interés de Ramazzini por la existencia de grupos de riesgo (desde nuestra perspectiva actual) tuvo sus inicios en sus estudios respecto la relación entre enfermedades de cuello de los labradores de la Toscana. Se considera al italiano, el fundador de la epidemiología, y es uno de los impulsores de la toxicología laboral.

Más tarde, Percivall Pott (...-1775), médico inglés, descubrió que los niños deshollinadores (que tan alegres aparecen en películas modernas como *Mary Poppins*), padecían graves enfermedades y cáncer de escroto, debido a las propiedades cancerígenas del alquitrán, el cual inhalaban constantemente al encontrarse adherido a las paredes de las chimeneas a resultas de la combustión del carbón. El 1785 J.J. Planck publica *Toxicologia seu doctrina de venenis et antidotis*, aunque debemos reconocer que la bibliografía se ampliaba de forma constante, como demuestra la existencia de obras tales como *Allgemeine Geschichte der Gifte*, de Johann Gmelin (1776, Leipzig) o *Liber de venenis*, de John Lindestolpe (1739). Y ya en 1795, Soemmering, profesor de Anatomía en Mainz y München iniciará un estudio en el que encontrará una relación entre el cáncer de labio y el consumo de tabaco. A finales del siglo se empiezan a efectuar los primeros experimentos con animales en Francia, que inician el establecimiento de los grandes interrogantes de los dos próximos siglos: ¿cuál es la naturaleza del cáncer y cómo se puede curar?

En el año 1800 se publica un libro en Viena de Frank Los *Handbuch der Toxicologie, oder der Lehre von Giften und Gegengiften*, un texto más en el renovado interés social por los venenos. Viktor Heinrich Leberrecht Paldamus, médico alemán, publicó en 1803 *Versuch einer Toxikologie*, en el que considera imposible que una sustancia sea beneficiosa y perjudicial a la vez, como había indicado Paracelso, dependiendo siempre a partir de la dosis administrada. Lo que defiende, es la efectividad de los venenos bajo ciertas dosis, intentando erradicar la idea de la toxicidad universal de las sustancias en función únicamente de su dosis¹³.

6. Un menorquín en París:

La explosión decimonónica de la disciplina

Mateo José Buenaventura Orfila (1787-1853), médico y químico menorquín es uno de los impulsores más importantes de la toxicología forense y se debe a su persona la introducción definitiva de la misma en el contexto judicial, cuando era profesor en la Universidad de París. Por la sistematicidad demostrada, desarrollo teórico e implementación tanto educativa como social que llevó a cabo Orfila con la toxicología, debemos considerarlo la figura histórica clave de esta disciplina. Será Orfila quien le confiera el estatuto de pleno rango científico y dé paso a una nueva era en el desarrollo y uso de la misma.

Recordemos que durante el siglo XIX saltan a la luz diversos procesos judiciales que dirimen la responsabilidad por la muerte por envenenamiento, casos que tuvieron una amplia difusión y produjeron un gran impacto en la sociedad europea [8]:174-181¹⁴. El autor, tras mantener en su época inicial de formación universitaria un encontronazo con el inquisidor general de Valencia al defender la química ‘revolucionaria’ de Lavoisier y Bertholet [9]:533, se desplazó a París siguiendo la estela del gran Proust. Tras formarse con resultados brillantes, Orfila empezó a impartir clases y, durante el transcurso de una sesión sobre las propiedades del arsénico, inició sus determinantes estudios que revolucionarían la toxicología. Mientras explicaba a sus alumnos las reacciones del arsénico en los alimentos, en aquel caso vertiéndolo en café, predijo una precipitación roja del mismo, aunque lo cierto es que apareció azul. Azorado pero intrigado a partes iguales, suspendió la lección y se retiró al estudio del fenómeno¹⁵. Tras concluir que la toxicología era una ciencia en extremo teórica y necesitada de un planteamiento empírico, diseñó la nueva disciplina y trazó un plan de estudio que redactó previendo su futura edición, por lo que buscó inmediatamente un editor para su futura obra, Mr. Crochard. El año 1814 publicó su influyente y ampliamente traducido libro *Traité des poisons tirés des regnes minéral, végétal et animal ou toxicologie*¹⁶. Orfila había mostrado que las reacciones de los venenos no se habían tomado en cuenta al ser éstos mezclados con sustancias orgánicas: había nacido la Toxicología Experimental (y Analítica). Guiándose por los trabajos de Magendie de Fisiología, Orfila impulsó el estudio de la acción de los venenos en los animales, utilizando para ello más de 800 perros, lo que le creó la reputación de perseguidor de perros, al mismo tiempo que la de gran toxicólogo. Con su metódico proceder y los buenos resultados obtenidos también en lo referente a las exhumaciones jurídicas, Orfila confirió su prestigio a la medicina legal. Al mismo tiempo fue un gran reformador educativo y un excelente impulsor de la disciplina [11].

En la aplicación plena de la toxicología al ámbito industrial se considera a K.B. Lehmann su máximo exponente [12]:154, a partir de sus investigaciones de la década de los años ochenta del siglo XIX respecto los niveles de tolerancia para sustancias químicas determinadas. En una sociedad altamente industrializada y con una enorme industria química, pronto aparecieron los efectos nocivos de las sustancias con las que los trabajadores tenían contacto, y se consideró necesario saber qué cantidad de un gas irritante como el amoníaco, el dióxido de azufre o un gas halógeno cualquiera podía ser tolerada por aquellos. El método experimental de Lehmann consistía en cerrar su ayudante de laboratorio durante una hora en la habitación de la colada de su ama de llaves, en la que el ayudante tenía que depositar una can-

tidad medida del fluido volátil en cuestión y tenía entonces que diseminarlo agitando unas hojas de diario. El ayudante tomaba entonces medidas de la concentración en el aire de la habitación, mientras Lehmann observaba desde una ventana exterior si el sufrido ayudante mostraba algún signo negativo. En tal caso, la concentración se consideraba ‘suficientemente tolerable para una exposición de corta duración’. El trabajo de Lehmann fue continuado por los nuevos toxicólogos alemanes, que establecieron estándares de exposición laboral a varias sustancias, sobre todo durante la 1ª Guerra Mundial, cuando fue necesario establecer criterios definitivos respecto los efectos de los gases de guerra, aplicados por primera vez en un contexto bélico¹⁷.

En los Estados Unidos, las cosas iban a otro ritmo, lento aunque constante. En 1902, el Dr. Harvey W. Wiley, director de la sección de Química del Departamento de Agricultura Norteamericano, creó el ‘poison squad’[14-15], que venía a ser la mecanización a gran escala de los métodos de Lehmann. Consistía en un grupo de jóvenes voluntarios que ingerían las diversas sustancias que hacía falta comprobar para la seguridad de los consumidores. Un método para los inicios.

7. Siglo XX:

Consolidación de la toxicología y la sociedad del riesgo

El siglo XX asiste a la consolidación y desarrollo pleno de la toxicología al mismo tiempo que al surgimiento de la preocupación social por la idea de riesgo. Analicemos la primera de las ideas expuestas. El año 1915, Katsuburo Yamagiwa (1863-1930) publicó un texto donde afirmaba haber producido carcinomas en laboratorio a partir de la aplicación de alquitrán en las orejas de conejos. Al fin se podía trabajar y estudiar los procesos químicos de la carcinogénesis en condiciones controladas. De forma paralela, durante la década de los años veinte del siglo XX, se producen los primeros intentos de crear modelos matemáticos de las relaciones entre dosis y respuesta y en la siguiente aparece el concepto de ‘umbral’ (*threshold*), pese a que se encuentren conceptos afines a finales del siglo XIX tales como el de ‘dosis tolerada’, ‘concentración máxima permitida’ o ‘nivel de seguridad’, entre otros. La idea misma de una relación estable entre dosis y respuesta tuvo que ser justificada ampliamente. Fue entonces cuando se empezó a discutir la relación entre la frecuencia, la intensidad y la duración de una exposición, a demás del desarrollo de las interacciones químicas¹⁸, intentando conseguir teorías tan pronto explicativas como predictivas, dada la importancia de la defensa de los trabajadores de las industrias productoras de unas sustancias que, poco a poco, se mostraban peligrosas. La toxicología está íntimamente relacionada con las instituciones reguladoras y la legalidad vigente, que exige un nivel de precisión creciente en los procesos de tomas de decisiones. Todo este interés es debido al aumento espectacular de sustancias tóxicas (o supuestamente tóxicas) procedentes del auge industrial y los peligros de su difusión (laboral, ambiental, médico...). Debemos también tener en cuenta el incremento del consumo de sustancias adictivas en entornos de ocio ampliamente extendidos¹⁹. Por todo ello, el sociólogo alemán Ulrich Beck denominó a nuestra sociedad actual como la *sociedad del riesgo*²⁰, una sociedad donde los efectos de la acción civilizadora producen una serie de riesgos que se propagan por doquier y nos afectan a todos. Un ejemplo clásico es el del calentamiento global o la contaminación atmosférica, fenómenos ambos que producen cambios que afectan a todos por igual (aunque la capa-

cidad de respuesta a los mismos dependa del grado de desarrollo del grupo social o de los individuos a los que nos refiramos). La realidad de los riesgos que nos envuelven ha desatado no obstante una obsesión por los peligros de los materiales, la dieta, las prácticas deportivas... hasta desembocar incluso en la aparición del fenómeno del 'hazard of the week' syndrome²¹. Una de las encarnaciones de este entorno de riesgo es el desarrollo de cáncer, otro de los ejes de la investigación biomédica de este siglo [20].

No obstante, a inicios de los años veinte la comunidad científica no consideraba que el cáncer estuviera causado por una sustancia química determinada, sino que los tumores eran resultado de una irritación general de las células, sin que el tipo de sustancia o acción que lo permitiera fuera relevante. Durante la próxima década, la búsqueda experimental sobre la carcinogénesis recibirá un nuevo impulso a partir de la investigación desarrollada en el Royal Cancer Hospital de Londres por Sir Ernest Kennaway. Fue la primera vez que se demostró que una sola sustancia, en este caso un compuesto químico sintético²², podía provocar cáncer, no como con los anteriores experimentos con la mixtura empleada por Yamagiwa. La búsqueda epidemiológica demostró también que los trabajadores de las industrias de los colorantes padecían de cáncer de vejiga, al igual que los investigadores alemanes habían descubierto casi cuarenta años antes. Aún así, la búsqueda sistemática no llegó hasta que Wilhelm C. Hueper intentó reproducir estos tumores en animales de laboratorio, en el año 1938. Hueper tuvo éxito en sus experimentos al obtener cánceres de vejiga en condiciones experimentales, debido en gran parte al hecho de escoger un tipo de animal, el perro, que era efectivamente sensible a los efectos de la 2-naftilamina al igual que los seres humanos. Si por lo contrario hubiera recurrido a las ratas, los animales típicos para los bioensayos con animales por entonces, no hubiera tenido éxito, puesto que éstas no son sensibles a la 2-naftilamina. Hueper está considerado como el pionero de los estudios sobre carcinogénesis ambiental y laboral, aun cuando recibió fuertes críticas desde posiciones industriales y gubernamentales, que retrasaron su reconocimiento por los méritos conseguidos con sus investigaciones.

El año 1942, W.C. Hueper indicó que las ratas no eran adecuadas para la investigación de tumores vesicales, puesto que padecían espontáneamente papilomatosis vesical debido a gusanos (*Trichomoldes crassicauda*), consideración que recogieron más tarde Stolts y Barker, en 1970²³. En 1954, Lehman y Fitzhug establecieron la primera guía para determinar el nivel seguro de exposición a los productos químicos presentes en los alimentos. Se trataba del margen de seguridad de factor-100, pese a que los autores no lo expusieron explícitamente bajo estos términos. Afirmaban que: "The chemical additive should not occur in the total human diet in a quantity greater than 1/100 of the amount that is the maximum safe dosage in long-term animal experiments"²⁴. Al mismo tiempo, ambos investigadores advirtieron que existía cierta variabilidad entre las diferentes especies que formaban parte de los estudios, de manera que se justificaba encara más la necesidad del margen de seguridad de factor 100. A finales de la década este margen de seguridad se denominaba 'safety factor', y se consideró su posible reducción hasta un margen de 10 o 20 en los casos en que se dispusieran de datos humanos. Fue el Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR), en 1965, que lanzó esta propuesta, y tres años

más tarde la norteamericana JEFCA adoptó este criterio al incluirlo en la elección del *No Adverse Effect Level* (NOAEL).

La conjunción de ambos criterios dio paso en 1961 al concepto de ADI (Acceptable Daily Intake, o 'Ingestia Diaria Aceptable'), que consistía en la cantidad diaria de una sustancia dada que cualquier individuo podría tomar durante toda su vida sin advertir efectos nocivos. Podemos encontrar sus antecedentes en el convulso período de los años posteriores al fin de la segunda guerra mundial, cuando se promueve una política internacionalista que busca una unitariedad de pareceres respecto diversas opciones de la gestión social, entre las cuales debemos incluir las de la política alimentaria²⁵. A finales de los años setenta, la JEFCA buscaba una categoría que determinase la dosis inocua²⁶ de una sustancia para los seres humanos, mientras que ya en el año 1957 René Truhaut, considerado el creador y promotor²⁷ del concepto de ADI lo había presentado a la propia JEFCA. El concepto se expresaba en términos de peso corporal (o body weight, 'b. wt')²⁸, aunque el comité de la JEFCA decidió que esta medida no representaba con precisión la exposición de animales de diverso tamaño, como si que lo hacía la idea de masa metabólica, que equivale a Wb 0.75. Sin embargo, el método de expresar la dosis en términos de mg/kg de peso corporal demostró ser satisfactoria en un nivel práctico. En posteriores momentos, comprendidos entre 1961 y 1989, la JEFCA discutió nuevamente la noción de ADI, intentando incrementar su precisión. En 1987 fue definida por un comité de expertos de la JEFCA/WHO (JMPR) como 'Acceptable daily intake: an estimate by JEFCA of the amount of a food additive expressed on a body weight basis that can be ingested daily over a lifetime without appreciable health risk (standard man = 60 kg)'²⁹.

Para calcular la ADI, se busca el nivel de efecto adverso no observable (NOAEL), es decir, la dosis máxima que podría administrarse a los animales de estudio cada día de sus vidas sin que se observara un efecto tóxico, y se divide por un factor de seguridad (fs), normalmente fs = 100³⁰. Mediante este procedimiento se pretende resolver los problemas de la extrapolación entre especies diversas, a demás de contemplar las variedades de la heterogenicidad humana. Una de las primeras referencias a la utilización del fs (100) se debe a la obra de Lehmann y Fitzhug, ambos pioneros durante los años cincuenta del siglo XX en el estudio y análisis de las propiedades de los edulcorantes artificiales [34].

Pero el asentamiento definitivo de la disciplina es debido a la institucionalización y regulación de la misma a través de la creación de la primera revista toxicológica especializada, la publicación del primer texto académico moderno y la creación de la primera sociedad de toxicología (Society Of Toxicology, SOT), en los Estados Unidos, sucesos fechados entre los años 1959 y 1961 [36-37]. Ello condujo a la fundación inmediatamente posterior de la contrapartida europea, la European Society for the Study of Drug Toxicity (ESSDT), en el año 1962 [38]³¹. Tanto los científicos académicos, como los procedentes de las agencias reguladoras, las industrias o los laboratorios contratados compartieron este espacio común de debate a través de encuentros anuales u otras actividades científicas. El primero de los congresos internacionales en toxicología (Internation Congreso of Toxicology, ICT) se celebró en Toronto en el año 1977, al que siguieron otros tantos cada tres años. El primero había sido posible gracias a los esfuerzos del EST por organizar un Simposio sobre la Educación de la Toxicología, celebrado en Montpellier

en el mes de junio de 1975. Allí se reunieron los comités ejecutivos del EST y SOT, lo que permitió dar lugar a los primeros pasos en la internacionalización de la toxicología. Y en el año 1980 se fundó en Bruselas la Internacional Union of Toxicology (IUTOX) uniendo bajo su paraguas a toxicólogos de la SOT y la EST. Al mismo tiempo, la aparición a lo largo de los años de múltiples revistas reforzó la creación de una sociedad internacional toxicológica fuerte, coordinada e informada³².

En estos momentos, y siguiendo las pautas de investigación decimonónicas, la disciplina se enfrenta antes a la caracterización química y la evaluación de seguridad, como hemos visto hasta el momento, antes que a la toxicodinámica y toxicocinética, si bien encontramos indicios de análisis de estas últimas en la ingente obra de Orfila. La disciplina continúa estrechamente ligada a las exigencias y requerimientos legales y reguladores.

Las nuevas áreas desarrolladas de forma plena son la toxicología clínica (la curación del intoxicado), la toxicología ambiental (análisis de productos tóxicos en el medio ambiente), la toxicología farmacológica (medicamentos y efectos secundarios) y la toxicología experimental (estudio científico experimental de los tóxicos).

8. Siglo XXI: Nuevas fronteras

Como toda disciplina científica, la toxicología continua evolucionando, sufriendo transformaciones que determinan su forma y objetivos. La última y más acorde con los tiempos es la de la aparición de una nueva especialidad: la toxicogenómica. Se trata de una subdisciplina que combina la toxicología con la genómica y que tiene un gran interés comercial³³, debido a la drástica disminución implícita de los costes en la investigación sobre la toxicidad de una sustancia [16]. En los Estados Unidos, el National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) crearon en noviembre de 2002 el *National Center for Toxicogenomics*³⁴. El desarrollo de la bioinformática está empezando a desarrollar la toxicología *in silico*, es decir, en el estudio sobre la toxicidad bajo entornos virtuales computerizados que permiten un gran ahorro de tiempo y recursos económicos, lo que está impulsando esta nueva rama de investigación toxicológica y creando la esperanza firme en el desarrollo de una toxicología predictiva. Al mismo tiempo, la potente capacidad de computación y calidad en la programación de nuestros días está dando lugar a una toxicología computacional que permite estudios de *Structure Activity Relationship* (SAR) de gran calidad y excelente capacidad predictiva³⁵. Los sistemas expertos aplicados al mundo de la toxicología están ofreciendo buenos resultados³⁶. También la existencia de bases de datos en red y coordinadas [44] está dando lugar a una dinámica de trabajo mucho más rápida y precisa. Ya en 1971 la National Library of Medicine (NLM) estrenó su versión electrónica de su base de datos biomédica, MEDLINE que hoy en día contiene más de once millones de citaciones de más de 4500 revistas. Dentro de las bases de datos electrónicas de la NLM, los toxicólogos disponen de TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov>), un grupo de bases de datos que han mejorado sustancialmente el desarrollo de las investigaciones toxicológicas en todo el mundo³⁷. Los datos son fáciles de localizar y de cruzar entre ellos, mejorando la rapidez, calidad y coordinación de las investigaciones toxicológicas de la comunidad internacional.

Al mismo tiempo, la nueva capacidad de disponer de canales de comunicación propios de bajo coste y absoluto control tales

como las páginas electrónicas ha aumentado el alcance de las funciones de una asociación como IUTOX, que en el año 1996 estrenó página electrónica³⁸, desde la que informa tanto a sus socios como a los medios de comunicación y lleva a cabo una función de alfabetización toxicológica de la sociedad civil.

Una de las disciplinas que más está aportando a los nuevos modos de diseñar el análisis toxicológico es la de la biología molecular. Al disponer de herramientas para analizar los cambios inducidos en la expresión genética de un organismo, como las tecnologías proteómicas o las tecnologías de microarray [45], la toxicología contemporánea es mucho más precisa de lo que lo sido hasta el momento y permite el análisis científico toxicológico de los resultados procedentes de las biotecnologías. Estos métodos están confiriendo una mayor sensibilidad de los estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. Pero al mismo tiempo, las investigaciones sobre los mecanismos toxicológicos han permitido una mejor comprensión y un avance en el conocimiento de fisiología celular y la bioquímica.

Nuevas tecnologías y entornos de práctica del estudio toxicológico están transformando un interés milenario por la naturaleza de los eventos que afectan a nuestras vidas, persiguiendo el aumento del control sobre el entorno, lo que debería traducirse en una mayor seguridad. En el fondo, parece que la toxicología puede reducirse al intento por conocer de antemano aquello que pueda resultar perjudicial, para decidir más tarde qué hacer con ello. Por ello, las controversias científicas en las que la toxicología (en sus múltiples vertientes) aparece implicada son muchas. Es el área del saber, junto con la biotecnología, que más preocupa a la ciudadanía de nuestros tiempos. Desde el clásico *Silent Spring* de Rachel Carson (1962) hasta *Toxic Deception: How the Chemical Industry Manipulates Science, Bends the Law, and Endangers Your Health* (1995)³⁹, la sociedad civil ha aumentado su implicación en los procesos de toma de decisiones del ámbito científico [46] que tiene que ver con la toxicología y el análisis de riesgos, como por ejemplo reconoce el punto 16.2.8. del texto sobre el principio precautorio elaborado por la EEA en el 2001 [47]. El conocimiento se ha vuelto más abierto al debate [48], lo cual es beneficioso siempre y cuando los participantes tengan un conocimiento claro y preciso del tema a debatir.

La historia de la toxicología es la historia misma de las preocupaciones y los ideales de la humanidad. Su estudio nos aproxima a lo que somos y nos ofrece una magnífica perspectiva para proyectar el futuro y afrontarlo con garantías de forma compartida.

Agradecimientos

Deseo agradecer a la profesora Victoria Carrera (Universidad Miguel Hernández) sus amables sugerencias y certeros comentarios críticos, los cuáles habrán contribuido a la mejora sustancial del artículo. Al mismo tiempo, mi agradecimiento a la amable revisora/al amable revisor del texto por las exigencias reclamadas, que habrán mejorado sin duda alguna la calidad final del texto. El conocimiento tan sólo progresa mediante un espíritu humilde, crítico, objetivo, fresco y tenaz.

Bibliografía

1. Borzelleca J (2001) The Art, the Science and the Seduction of Toxicology: An Evolutionary Development. En: Hayes A (ed.)

- Principles and Methods of Toxicology. Taylor and Francis. London. 1-22.
2. Gallo M (1996) History and Scope of Toxicology. En: Klaassen C D (ed.) Cassarett & Doull Toxicology. The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill. NY. 3-11.
 3. Folch G (ed.) (1986) Historia General de la Farmacia. El medicamento a través del tiempo. 2 vol. Ediciones Sol. Madrid.
 4. Benoit P, Micheau F (1998) ¿El intermediario árabe? En: Serres M. (ed.) Historia de las Ciencias. Cátedra. Madrid. 175-201.
 5. Suárez Solá ML, González-Delgado, FJ, González Weller D, Rubio Armendáriz C, Hardisson de la Torre A (2004) Análisis, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones arsenicales. Cuad. Med. Forense. 35: 5-14.
 6. Amberger-Lahrman M, Schmähl D (eds.) (1987) Gifte. Geschichte der Toxikologie. Springer Verlag. Heidelberg.
 7. Müller RK, (1986) Dokumente zur Entwicklung der Toxikologie im 19. Jahrhundert. Akademische Verlagsgesellschaft. Leipzig.
 8. Corbella J, (1998) Historia de la Toxicología. Del Escorpión a las Dioxinas. Publicaciones del Seminario Pere Mata. Universitat de Barcelona. Barcelona.
 9. Simarro L, (1885-1886) 25ª Conferencia: Mata y la Medicina legal. Orfila y la Toxicología. La ciencia médica y las teorías modernas ante los tribunales y la ley, En: Ateneo de Madrid. La España del Siglo XIX. Colección de conferencias históricas celebradas durante el curso de 1885-1886. Tomo II. Ateneo de Madrid. Madrid. 521-560.
 10. Roberts RM (1992) Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia. Alianza. Madrid.
 11. Fernán Pérez J (1953) Celebration of the first centenary of Orfila by Spain and France, Clin Lab (Zaragoza). 55 (327): 466-470.
 12. Proctor RN (1995) Cancer Wars. How Politics Shapes What We Know & Don't Know About Cancer. BasicBooks. USA.
 13. Olby R (1991) El camino hacia la doble hélice. Alianza. Madrid.
 14. Hutt P, Hutt P. (1984) A History of Government Regulation of Adulteration and Misbranding of Food. Food Drug Cosmet Law J 39: 2-73.
 15. Wiley H (1907) Influence of Food Preservatives and Artificial Colors on Digestion and Health. USDA Bureau of Chemistry Bull 84:3.
 16. Bliss CI (1939) The Toxicity of Poisons Applied Jointly. Annals of Appl Biol 26: 585-615.
 17. Escotado A (1989) Historia de las Drogas. 3 vol. Alianza. Madrid.
 18. Mayo D, Hollander RD (eds.) (1991) Acceptable evidence: science and values in risk management. Oxford University Press. USA.
 19. Kenneth R, Foster D, Bernstein P, Huber W (eds.) (1999) Phantom Risk. Scientific Inference and the Law. The MIT Press. Cambridge (MA).
 20. Weinberg RA (1996) Racing to the Beginning of the Road. The Search for the Origin of Cancer. W.H. Freeman & Company. USA.
 21. Young RR (2002) Genetic toxicology: Web resources. Toxicology 173: 103-201.
 22. Burin GJ, Saunders D R (1999) Addressing Human variability in Risk Assessment - The Robustness of the Intraspecies Uncertainty Factor. Regul Toxicol Pharmacol 30: 209-216.
 23. Oser BL (1987) Toxicology then and now. Regul Toxicol Pharmacol, 7(4): 427-443.
 24. Levidow L (1979) Three Mile Island: The Ideology of Safe Level as a Material Force. Radical Science J 82-92.
 25. Brickman R, Jasanoff S, Rickman TL (1985) Controlling Chemicals. The Politics of Regulation in Europe and the United States. Cornell University Press. USA.
 26. Truhaut R (1991) The concept of the acceptable daily intake: an historical review. Food Addit Contam 8(2): 151-162.
 27. Fan A, Chang L (eds.) (1996) Toxicology and Risk Assessment: principles, methods and applications. Marcel Dekker. USA.
 28. Yang R (1994) Introduction to the Toxicology of Chemical Mixtures En: Yang R (ed.) Toxicology of Chemical Mixtures. Academic Press. NY. 1- 10.
 29. Kroes R, Munro I, Poulsen E (1993) "Workshop on the scientific evaluation of the safety factor for the acceptable daily intake (ADI) : editorial summary", Food Addit Contam 10(3): 269-273.
 30. Catalunya. Direcció General de Promoció de la Salut (1985) Informe. Els Additius Alimentaris. 2 vol. Generalitat de Catalunya. Barcelona.
 31. Oser BL (1969) Much Ado About Safety. Food Cosmet Toxicol 7: 415-424.
 32. Renwick AG (1990) Acceptable daily intake and the regulation of intense sweeteners. Food Addit Contam 7(4): 463-475.
 33. Renwick AG (1991) Safety factors and establishment of acceptable daily intakes. Food Addit Contam 8(2): 135-150.
 34. Renwick AG (1993) A data-derived safety (uncertainty) factor for the intense sweetener, saccharin. Food Addit Contam 10(3): 337-350.
 35. Lehman AJ, Fitzhugh OC (1954) 100-fold margin of safety. Assoc. Food Drug. Off. U.S.Q. Bull. 18:33-35.
 36. Doull J (2001) Toxicology Comes of Age. Annu Rev Pharmacol Toxicol 41: 1-21.
 37. NRC (1997) The National Research Council's Committee on Toxicology: The First 50 Years 1947-1997. NAS Press. Washington.
 38. Shou JS, Hodel CM (2003) The Internacional Union of Toxicology (IUTOX): history and its role in information on toxicology. Toxicology 190: 117-124.
 39. Christian M (2004) History of the Journal of the American College of Toxicology. Int J Toxicol 23(5): 281-284.
 40. Editorial (2003) Thirty years TOXICOLOGY: a biography of a journal, introducing the 'Backfiles'. Toxicology 189: 167-172.
 41. Gil LD, Adonis M (2002) Toxicogenómica: Una nueva disciplina para evaluar el riesgo de la contaminación ambiental. Revista Ambiente y Desarrollo XVIII (2,3,4): 49-54.
 42. Gershon D (2002, January 17th) Toxicogenomics gains impetus. Naturejobs 415:4 - 5.
 43. Schultz TW, Cronin MTD, Walker JD, Aptula AO (2003) Quantitative structure-activity relationships (QSARs) in toxicology : a historical perspective. J Mol Struct: Teochem 622: 1-22.
 44. König A, Cockburn A, Crevel RWR, Debruyne E, Grafstroem R (2004) "Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops", Food Chem Toxicol 42: 1047-1088.
 45. Hamadeh HK, Bushel P, Paules R, Afshari CA (2001) Discovery in Toxicology: Mediation by Gene Expression Array Technology. J Biochem Mol Toxicol 15(5): 231-242.
 46. Vallverdú J (2002) Marco teórico de las controversias científicas: el caso de la sacarina, Universitat Autònoma de Barcelona [Tesis Doctoral]. Bellaterra.
 47. EEA (2001) Late Lessons from early warnings: the precautionary principle 1896-2000. Environmental issue report No.22, European Environment Agency. Copenhagen.
 48. Vallverdú J (2003) La gestión social del conocimiento. Interscios 8 (19/2003): 71-88.

NOTAS

¹La aconitina es un alcaloide sólido y cristalino, extraído de las raíces y hojas del acónito (*Aconitum napellus*), y produce efectos sedantes o mortales en función de la dosis aplicada. En latín, el vocablo *aconitum* designa la hierba acónito a la par que a un veneno.

² En realidad la tablilla se denomina *El más antiguo texto de medicina*, y fue enterrado hace más de cuatro mil años en Nippur. Se trata del texto médico conocido más antiguo. Fue presentada en 1956 por Samuel S. Kramer, sumerólogo norteamericano, por lo que recibió su nombre.

³Especialmente a partir de la dinastía Sui (589), que reorganizó la práctica médica. En el año 1311 se prohíbe la venta de drogas tóxicas, entre las que se enumeran: *Euphorbia pekinensis*, *Euphorbia sieboldiana*, *Daphne genkwa*, *Veratrum nigrum*, *Aconitum fischeri*, *Aconitum variegatum*,... Obviamente, la nomenclatura utilizada para describirlas es la binomial latina lineana, no la original china.

⁴*De Historia Plantarum*.

⁵Recordemos el caso del rey griego Mitridates IV Eupator (1221-63 a.C.) quien, temeroso de ser envenenado, ingirió dosis continuadas de veneno a lo largo de su vida con tal de habituarse a los peligros de los mismos, dando lugar al concepto de ‘mitridatismo’. La leyenda nos dice que en el momento de su muerte, deseando morir por su propia mano, no consiguió envenenarse y tuvo que recurrir a un soldado para que lo privara de la vida mediante la espada.

⁶Recordemos las muertes de los emperadores romanos Germánico, Británico o Claudio. Consúltese los *Anales* de Tácito, libros XII-XIII, para una descripción más detallada de estos casos.

⁷Leemos en un texto clásico de Séneca, L. ANNAEI SENECAE MAIORIS EXCERPTA CONTROVERSIARUM LIBRI TER-TII, 9: *‘Lex Cornelia, te appello: ecce erus iubet quod tu vetas.’ Ne quis illum displicuisse domino putet, tunc huic parari iussit crucem, cum sibi venenum. Plura servi crimina confitemur: intempestivas potiones, inutiles cibos desideranti negavit; quid enim ille non voluit, qui venenum petivit? ‘Malui crucem pati quam mereri.’ Si vincitur, periturus est, si non vincitur, serviturus ei, a quo in crucem petitur.*

⁸Enumera venenos de animales (áspid, oso, camaleón, puerco marino), insectos (araña, hormiga, escorpión), vegetales (acónito, cicuta), minerales (mercurio, sulfuro, yeso), incluyendo a partes iguales descripciones reales con sucesos mitológicos e historias populares.

⁹En este caso, la originalidad de los títulos es tan secundaria como lo fue para los primeros físicos jonios y los diversos *Peri Physeon* por ellos escritos.

¹⁰Se trataba de un veneno corriente en la época, la *Acquetta di Perugia*, un compuesto de arsénico y vísceras de cerdo putrefactas (ptomáinas), [5].

¹¹Denominada también *Acqua di Napoli*.

¹²Según el criterio de [6]: 48.

¹³§4 “(...) Die Nahrungsmittel wirken auch chemisch; allein zur Erhaltung des thierischen Körpers, die Gifte hingegen auf zerstörung desselben; mithin können Nahrungsmittel als solche nie Gifte werden, indem ein Ding nicht zugleich erhalten und zerstören kann” [7]: 29.

¹⁴Remito a los casos de Madame Lafarge (1840, el gran caso de Orfila), el conde Hyppolyte Visard de Bocarmé (1850), el

doctor Couty de la Pommerais (1863), el general Gibbone (1870).

¹⁵Respecto el papel de la serendipia en la investigación científica remito a [10].

¹⁶En la 3ª edición alemana de la obra (1839), encontramos la siguiente afirmación: “Man nennt jede Substanz Gift, welche, auf irgend eine Weise einem lebendem Körper beigebracht, die Gesundheit stört oder selbst das Leben ganz vernichtet”, según [7].

¹⁷El año 1912, el Kaiser Wilhelm II estableció la fundación “Kaiser Wilhelm-Gesellschaft für Förderung der Wissenschaft”, ampliada en 1914 con tres institutos: el químico (Beckmann era el director), el de Química-Física y Electroquímica (Haber) y el de Biología (Correns). Para la creación de este Instituto, durante la primera asamblea se reunieron 16 representantes del capital monopolístico y 4 científicos, para dibujar las líneas de actuación, siempre en beneficio de la inversión privada nacional. El instituto de química fue el que desarrolló el famoso gas mostaza utilizado en la gran contienda europea. El motivo de este fuerte interés residía en la agresividad industrial de las otras naciones desarrolladas, que contaban con sus propias instituciones de investigación y desarrollo. Los USA tenían los Institutos Carnegie, Rockefeller y Henry Phipps, conjuntamente con los laboratorios Thompson y Yales; el Reino Unido contaba con la Royal Institution, el Museo Británico de Historia Natural y el Lister Institute; Francia, los dos Institutos Pasteur. El año 1920 se creó en Alemania el “Institut für Fasserstoffchemie”, dirigido por Herzog, con la pretensión de replicar el éxito de los laboratorios ingleses en los estudios de investigación textil, a los que superaron ampliamente, mediante los análisis de fibras mediante difracción de rayos X, [13]: 62. Entramos de pleno en la ciencia industrial, deviniendo pronto los Estados Unidos la nueva potencia mundial gracias a la ciencia promovida públicamente, premisa incluso recogida en su constitución, Artículo I, Sección 8 de la *Constitución de los Estados Unidos de Norteamérica* (1787): “The Congress shall have the power (...) To promote the progress of science and useful arts, by securing for limited times to authors and inventions the exclusive right to their respective writings and discoveries”. La nación nacía protegiendo conscientemente su futura industria y la ciencia que estaba irremediamente ligada a ella.

¹⁸[16] identifica por vez primera relaciones de (1) *independent joint action*, (2) *similar joint action* y (3) *synergistic action*.

¹⁹Opio, cannabis, cocaína, heroína, LSD y psicofármacos son algunos ejemplos de ello. Al respecto remito a la excelente obra [17].

²⁰El autor partió de su concepto de *Risikogesellschaft* en su clásica obra *La sociedad del riesgo*, editada por Paidós, Barcelona, en 1998. De hecho la teoría de la “sociedad del riesgo” es una de las más exitosas para comprender las sociedades contemporáneas junto con la de la “era de la información”, de Manuel Castells.

²¹[18]: 9. Lo que tampoco es cierto es que “natural” sea equivalente a “seguro”, como muestran los estudios del controvertido Bruce Ames. Remito a su contundente capítulo 7 “Environmental Pollution and Cancer: Some Misconceptions”, pp. 153-182, en [19].

²²El dibenz[a,h] anthracene.

²³[21] Describe en la página 104 con un buen aparato bibliográfico los diversos tipos de organismos utilizados en la toxi-

- cológia genética y las técnicas empleadas para medir la genotoxicidad.
- ²⁴ [22]: 209. Bajo este concepto desaparecía la defensa de la idea de ‘riesgo cero’ que se había mantenido bajo la *Delaney Clause* aprobada en 1958, [22].
- ²⁵ Entre 1950 y 1962 nacen el EUROTOX (European Committee for the Protection of the Population Against the hazards of Chronic Toxicity), la FAO (Food and Agriculture Organization), la WHO (World Health Organization), la JEFCA (Joint Committee of FAO/WHO), entre otras.
- ²⁶ Siempre existirá polémica sobre los ‘safe levels’, [24].
- ²⁷ [25]: 137: “The case of René Truhaut in France is even more exceptional. This dominant figure of French Safety evaluation has served on the most important science advisory committees in all four regulatory areas, and he is typically the French delegate to the major scientific committees at the international level. When a new evaluation committee was created to implement the 1977 chemicals law, Truhaut was not just made a member, he was also appointed <<senior scientific adviser>> to the Ministry of the Environment”.
- ²⁸ [26]. El autor deseaba establecer mediante este nuevo concepto un marco teórico útil para la investigación toxicológica, disciplina de la que era profesor en la Universidad de París. Según el autor: “The problem with toxicology is not the practicing toxicologists, but chemists who can detect precisely toxicologically insignificant amounts of chemicals”, [27]: V. Esto ya había sido reconocido por los reguladores científicos, como un antiguo director de la FDA, el Dr. Alexander M. Schmidt, cuando se desató la polémica en torno a la posible carcinogenicidad de la sacarina, a mediados de marzo de 1977: “our scientific capacities to detect chemical residues have in many cases outstripped our scientific ability to interpret their meaning”, *The New York Times*, March 13th 1977.
- ²⁹ [26]: 155. En [28] se precisa que el 95% de los estudios toxicológicos se dedica al estudio de sustancias químicas simples.
- ³⁰ Los debates sobre el factor de seguridad 100 los encontramos aunados y desarrollados en el [29]. Véase también [30-32].
- ³¹ La ESSDT pasó en 1974 a denominarse European Society of Toxicology (EST), y como EUROTOX en 1989.
- ³² Algunas de las mismas son: *International Journal of Toxicology, Toxicology, Toxicology Sciences, Comments on Toxicology, Critical Reviews on Toxicology, Cell Biology and Toxicology, Archives of Toxicology, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, Ecotoxicity and Environmental Safety, European Journal of Genetic & Molecular Toxicology, Food Additives and Contaminants...* hasta completar una larga lista que abarca todos los aspectos relacionados con la toxicología contemporánea. Para ver la evolución de una de estas nuevas revistas remito a [39-40].
- ³³ Existe una gran cantidad de empresas dedicadas a ello, como ChemOvation, Exom Hit Therapeutics, GeneLogic, GenTest, Mergen, NoAb, BioDiscoveries, Xenometrix, Xenopharm. Ver [41].
- ³⁴ <http://www.niehs.nih.gov/nct/home.htm>, [42]
- ³⁵ [42] argumenta en esta línea al mismo tiempo que reconoce la transdisciplinariedad de los estudios de modelos toxicológico-estructurales, a caballo entre la biología, la química y la estadística.
- ³⁶ Véase por ejemplo el software producido por MultiCase Inc, CASETOX, TOXALERT y MULTICASE, u otros programas como TOPKAT.
- ³⁷ Entre las bases de datos presentes en TOXNET tenemos HSDB, IRIS, CCRIS, GENE-TOX, TOXLINE, DART/ETIC, TRI, CHEMIDPLUS, HSD Structures o NCI-3D.
- ³⁸ <http://www.iutox.org>.
- ³⁹ Escrito por D. Faqin y M. Lavelle, del Center for Public Integrity.