

Centro Nacional de Toxicología. Marianao. La Habana, Cuba.

El Centro Nacional de Toxicología a propósito de su XXX aniversario

National Toxicology Center about its 30th anniversary

Rafael Peláez Rodríguez, Belina Capote Marrero, Yolanda Jomarrón Martín

RESUMEN

La creación de los centros antitóxicos a nivel mundial, es una directriz de la Organización Mundial de la Salud para la lucha contra las intoxicaciones, por su incremento vertiginoso en los últimos 50 años. La creación del Centro Nacional de Toxicología (Cenatox) en Cuba el 15 de noviembre de 1986 fue concebida como la vía idónea para el desarrollo de la especialidad en el país. En esta reseña se muestran los principales servicios, resultados y el desarrollo del Cenatox como centro rector de la toxicología clínica en el país. En los inicios, la estructura funcional del Centro contó con un departamento de información toxicológica telefónica, con el fin de brindar información de urgencia las 24 horas del día durante todo el año; un laboratorio de toxicología analítica y un departamento de toxicología experimental. Durante el año 1987 se autorizó a esta entidad para asumir las funciones de coordinador en Cuba de esta actividad y oficializar su incorporación a la red de cooperación a nivel regional. Dada su experiencia y posibilidades en el área clínica, además de las posibilidades ofrecidas por su infraestructura analítica, desde 1991 el Cenatox incorporó dentro de sus líneas de trabajo la conducción de estudios de bioequivalencia a medicamentos genéricos. De esta forma, se vincula a la ejecución de ensayos clínicos. También el sitio clínico del Cenatox fue certificado por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed) en el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas desde el año 2009.

Palabras clave: toxicología; centros antitóxicos.

ABSTRACT

The creation of anti-toxic centers worldwide is a guideline of the World Health Organization for the fight against poisoning, for its vertiginous increase in the last 50 years. The creation of the National Toxicology Center (Cenatox) in Cuba on November 15th, 1986 was conceived as the ideal way to develop the specialty in Cuba. This review shows the main services, results and development of Cenatox as the guiding center for clinical toxicology in Cuba. In the beginning, the functional structure of the Center had a telephone toxicological information department, in order to provide emergency information 24 hours a day throughout the year; an analytical toxicology laboratory and an experimental toxicology department. During 1987, this facility was authorized to assume the functions of coordinator in Cuba of this activity and get official its incorporation into the cooperation network at the regional level. Given its experience and possibilities in the clinical area, in addition to the possibilities offered by its analytical infrastructure since 1991 Cenatox incorporated within its lines of work the conduction of bioequivalence studies to generic medications. In this way, it is linked to the execution of clinical trials. Thus, the clinical site of Cenatox was certified by the Center for State Control of Medications, Equipment and Medical Devices (Cecmed) in compliance with good clinical practice since 2009.

Key words: Toxicology; antitoxic centers.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo científico técnico e industrial ha puesto en manos del hombre más de 12 millones de sustancias químicas orgánicas y unas 50 mil inorgánicas, esto se incrementa sin cesar con los millares de nuevos productos que se sintetizan cada año y forman parte de la vida cotidiana en forma de medicamentos, productos del hogar e industriales, plaguicidas, drogas, entre otros. Todo esto conlleva a que el número de intoxicaciones crezca de manera exponencial cada año, siendo insuficiente el conocimiento del personal médico sobre la toxicidad y conducta médica a seguir en caso de exposición a estas sustancias¹. Es por ello que en 1953 en Chicago, EE.UU., se crea el primer centro antitóxico (CAT) del mundo para brindar información toxicológica telefónica al personal médico y a la población en general².

Según las directrices para la lucha contra las intoxicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a todos los países le corresponde tener al menos un centro antitóxico y debe existir idealmente uno por cada 5 millones de habitantes³. Los CAT pueden estar estructurados solo por un centro de información toxicológica telefónica -como ocurre en la mayoría de los países- o integrado a una institución hospitalaria como complemento para la atención de los pacientes intoxicados que puede tener, además, un laboratorio de toxicología para el diagnóstico analítico de la intoxicación, con equipamiento variable en complejidad⁴.

El 31 de octubre de 1985, por la Resolución Ministerial No. 253, se crea la Comisión Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), con representantes de otros ministerios, como el Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias (MINFAR), el Ministerio del Interior (MININT) y el Ministerio de la

Agricultura; con la idea de crear un centro antitóxico en Cuba, de carácter nacional, para el diagnóstico y la atención del paciente intoxicado y desarrollar esta nueva especialidad en el país.

El 15 de noviembre de 1986 fue inaugurado el Centro Nacional de Toxicología (Cenatox), en áreas del Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay, adscrito al MINFAR, constituido por un grupo de especialistas en toxicología y terapia de campaña, formados en la Unión Soviética y Bulgaria.

El objetivo de este trabajo es exponer los principales servicios, resultados y el desarrollo del Cenatox como centro rector de la toxicología clínica en el país.

ANTECEDENTES

En los inicios, la estructura funcional del centro contó con un departamento de información toxicológica telefónica, con el fin de brindar información de urgencia las 24 horas durante todo el año; un laboratorio de toxicología analítica y un departamento de toxicología experimental.

En consideración a la importancia del Cenatox como centro de referencia nacional para el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas y ser la vía idónea para el desarrollo de la especialidad, el entonces Ministro de Salud Pública, doctor Julio Tejas Pérez, solicitó el 12 de abril de 1987 al General de Ejército Raúl Castro Ruz, entonces ministro de las Fuerzas Armadas Revolucionarias (FAR), la autorización para que esta entidad asumiera las funciones de coordinador en Cuba de esta actividad y oficializar su incorporación a la red de cooperación a nivel regional. El 20 de mayo del propio año se aprobó la propuesta de las nuevas funciones del centro.

El 15 de febrero de 1991 el Cenatox participó en la reunión de centros de investigación presidida por el Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz, donde se expresó la voluntad de que dichas entidades integraran el polo científico del oeste de La Habana. En el segundo punto del orden del día se acordó crear el comité asesor y la red de laboratorios, encargados de la evaluación toxicológica de nuevos medicamentos de la biotecnología cubana. El trabajo y la interrelación debían ser coordinados por el Cenatox, así como la creación del centro especializado en toxicología preclínica con alto nivel científico, para lo cual se orientaron varias medidas, entre ellas, la creación del área de toxicología experimental (vivario y laboratorio de toxicología preclínica) en la institución.

El 20 de febrero de 1991 se produjo la visita del Comandante en Jefe, especialmente al área que tendría la misión de desarrollar las evaluaciones toxicológicas preclínicas a nuevos medicamentos priorizados de la industria farmacéutica y biotecnológica cubana, de inmediato se inició la remodelación de esta área, que permitió el inicio de las investigaciones toxicológicas preclínicas. Estas hicieron posible el registro de un número importante de medicamentos priorizados, dentro de los que se destacan: la vacuna antimeningocócica Va-Mengoc-BC®, vacuna Vax-Spiral®, Trofin®, Cartilade - C, Melagenina loción® y Melagenina cálcica®, entre otros.

En el año 1992, con la ocurrencia de la neuropatía epidémica en Cuba, que afectó a miles de personas. El Cenatox tuvo un papel protagónico en la investigación de esta enfermedad y en el desarrollo de la hipótesis tóxico-nutricional como explicación

etiopatogénica. Esta investigación obtuvo el premio Nacional de Salud Pública y el de la Academia de Ciencias de Cuba.

El 19 de octubre de 1992, por Resolución Ministerial No.18/92 se autorizó la constitución de la asociación denominada Sociedad Cubana de Toxicología (Soctox). El acto de constitución se realizó el 2 de febrero de 1993. Su objetivo principal es agrupar a todos los especialistas que trabajan la Toxicología en el país, y contribuir al desarrollo de la especialidad.

En el año 2004 se creó la Red Nacional de Centros Antitóxicos, integrada por el Cenatox, el Centro para la Salud, Desarrollo e Información Toxicológica de Ciego de Ávila (Censad), el Centro de Toxicología de Villa Clara (Centox) y el de Santiago de Cuba (Toximed).

GRUPO DE ENSAYOS CLÍNICOS

En la década de los años noventa del pasado siglo la industria farmacéutica y biotecnológica de Cuba, experimentó un significativo desarrollo y como consecuencia de esto, el surgimiento de un número importante de nuevos medicamentos. Dada su experiencia y posibilidades en el área clínica, su infraestructura analítica y por contar con un grupo de farmacocinética, desde 1991 el Cenatox incorporó dentro de sus líneas de trabajo la conducción de estudios de bioequivalencia a medicamentos genéricos. De esta forma, se vinculó a la ejecución de ensayos clínicos. En el período comprendido entre 1992 y el 2005 el grupo de bioequivalencia realizó un total de 12 estudios a productos, tanto de origen biotecnológico (biosimilares) como de síntesis química, entre los que se destacan tabletas de carbamazepina, labetalol, labenzaret disódico, diclofenaco, lobenzanít retard, lobenzanít disódico, teofilina de acción sostenida y otros.

Producto del programa batalla de ideas, se inauguran en el año 2005, las nuevas instalaciones del Cenatox. Al tomar en consideración el desarrollo y las necesidades de la industria farmacéutica y biotecnológica cubana, se decidió aprovechar la nueva infraestructura del centro, así como la experiencia y capacitación alcanzada por los investigadores vinculados a estos estudios. Se destinó la sala de hospitalización exclusivamente para realizar ensayos clínicos y se creó un grupo con la misión de realizar estudios de bioequivalencia a medicamentos genéricos y ensayos clínicos a nuevos productos farmacéuticos (tradicionales y biotecnológicos).

Desde entonces, además de los estudios de bioequivalencia, se han realizado otros ensayos clínicos, básicamente con productos derivados de la biotecnología. Resulta importante mencionar cinco ensayos clínicos realizados con el Heberprot-P®, único producto de su tipo en el mundo para el tratamiento de las úlceras del pie diabético, como parte de la estrategia de su desarrollo clínico y con vistas al registro y comercialización en países del primer mundo (América del Norte y Europa). También se han evaluado candidatos vacunales profilácticos y terapéuticos contra la hepatitis B, el neumococo y meningococo, un péptido con actividad antitumoral para el tratamiento de lesiones provocadas por cáncer cérvico-uterino y la eritropoyetina humana recombinante, con bajo contenido de ácido siálico (NeuroEPO) para el tratamiento de las deficiencias neurológicas provocadas por el ictus o accidente cerebrovascular.

Los resultados alcanzados permitieron que el sitio clínico del Cenatox fuera certificado, desde el año 2009, por el Centro para el Control Estatal de

Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed) en el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas.⁵

EVALUACIONES TOXICOLÓGICAS Y DEL MEDIO AMBIENTE

A solicitud de la máxima dirección del Polo Científico, en el año 2000 se cambió la línea de investigaciones toxicológicas preclínicas de novedosos medicamentos, por la de estudios ecotoxicológicos a nuevos productos genéticamente modificados, bioplaguicidas y biofertilizantes del Programa Nacional Agropecuario, para lograr su registro nacional e internacional.

La estimación del impacto de los contaminantes sobre los organismos se realiza a través de las evaluaciones de las perturbaciones a diferentes niveles de organización biológica: basado en el modelo de "cascada", a partir del cual una alteración inicial sobre el nivel primario de organización bioquímica, desencadena una serie de alternaciones a nivel fisiológico, poblacional o de ecosistemas, a medida que la exposición se incrementa. La ecotoxicología establece el estudio de la relación dosis o concentración/efecto de los tóxicos liberados al ambiente sobre los sistemas bióticos. Es una ciencia de síntesis, conformada a través de la interacción de múltiples disciplinas, que se encarga del estudio de las relaciones directas e indirectas entre las causas, los impactos sobre los individuos y las alteraciones finales sobre las poblaciones y las comunidades.

Dicho campo multidisciplinario, se ha convertido en uno de los aspectos más importantes a evaluar, cuando se trata de contaminación de un ecosistema, y su objetivo es predecir alteraciones producidas en este. Para ello la comunidad científica ha establecido guías que consideran los disímiles impactos de los productos tóxicos en la ecología de la flora y la fauna, así como la presencia de contaminantes microbiológicos y de otra índole en las diferentes partes del ambiente.

Los ensayos ecotoxicológicos comprenden varias especies de animales y plantas, conocidas como bioindicadores, representativas de diferentes niveles tróficos, que permiten reducir la incertidumbre y realizar una mejor estimación de las cualidades del ambiente y puede ser afectado por elementos bióticos, abióticos y xenobióticos.

Desde el año 2000 el Cenatox ha asumido la evaluación ecotoxicológica e impacto ambiental de productos químicos, biológicos y cultivos genéticamente modificados que se liberan al medio ambiente. El centro cuenta con experiencia en cuanto a la aplicación de protocolos estandarizados de reconocidas instituciones a nivel internacional como la *International Standard Organisation*, la *Organisation for Economic Co-operation and Development*, y la *Environmental Protection Agency*, para el registro y posterior comercialización de estos productos.

Como ejemplo de productos evaluados están variedades de maíz y soya transgénicos; bioplaguicidas (Hebernem®, Nemacid® y Glutucid®) y biofertilizantes (Bioenraiz®, Biojas®, Biomat, y Fertimang).

Los estudios se efectúan a nivel de laboratorio y se desarrollan en especies acuáticas y terrestres. Además, el Cenatox cuenta con un sistema de cría y mantenimiento que suministra los bioindicadores con la calidad requerida⁶.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA DE URGENCIA

En ciertos lugares del mundo este servicio constituye de por sí un centro antitóxico. Está destinado a brindar información y asesoramiento toxicológico al personal de salud pública, a otras instituciones del país y a la población en general sobre la toxicidad, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de las exposiciones a sustancias químicas. Lo ofrecen especialistas en toxicología clínica y otros profesionales afines, debidamente capacitados, las 24 horas del día, durante todo el año.

A través de los estudios de toxicovigilancia se definen aquellas sustancias químicas más frecuentemente involucradas en intoxicaciones individuales o masivas, como es el caso de los accidentes químicos, que constituye un termómetro para medir la situación química del país.

A partir de la guardia de información toxicológica, todos los pacientes consultados a este servicio, con intoxicaciones graves, son evolucionados diariamente por vía telefónica, mientras que la intoxicación ponga en peligro la vida del paciente. Esto diferencia este servicio de la mayoría de los centros de información en el mundo.

Además, existe un vínculo estrecho con los puestos de mando del Minsap y el Estado Mayor Nacional de la Defensa Civil en los casos de reportes de intoxicaciones masivas o desastres químicos para la ejecución de acciones conjuntas.

En estos 30 años de servicio, se han recibido más de 72 000 solicitudes de consulta, provenientes principalmente de instituciones de salud. Según consta en la base de datos del Servicio de Estadísticas del Cenatox los agentes causales de intoxicación más frecuentes fueron los medicamentos, productos del hogar y plaguicidas.⁷

LABORATORIO DE TOXICOLOGÍA ANALÍTICA

Este laboratorio tiene como función principal el diagnóstico analítico en fluidos biológicos (sangre, orina, contenido gástrico), así como en el agua, alimentos y otros productos; de la causa de la intoxicación y para ello, especialistas del centro forman parte del equipo de guardia las 24 horas del día. El laboratorio desarrolla técnicas analíticas sencillas como la cromatografía de capa delgada y los test de color, hasta técnicas de espectrofotometría ultravioleta, cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa.

Otro servicio de gran valor es el monitoreo de medicamentos anticonvulsivantes en sangre, que permite el reajuste terapéutico de dichos medicamentos en pacientes epilépticos.⁸

BANCO NACIONAL DE ANTÍDOTOS

La indicación del Minsap para la actualización del módulo de botiquín antitóxico en el Sistema Nacional de Salud del 20 de abril de 2001, responsabiliza al Viceministerio de Asistencia Médica, a la Dirección de Defensa y Defensa Civil y al Centro Nacional de Toxicología con el cumplimiento de la política de antídotos en el

país y el mantenimiento de un banco de antídotos en el Centro Nacional de Toxicología, que posea aquellos antídotos de utilidad, más costosos y de uso menos frecuente como reserva del país, según las directrices de la OMS.

Entre estos antídotos se incluyen el dimercaprol para las intoxicaciones por arsénico y otros metales pesados, el Kelocyanor para la intoxicación por cianuro y el fomepizol para la intoxicación por etanol; entre otros⁹.

BRIGADAS MÉDICAS TOXICOLÓGICAS

La Resolución 136 del Ministro de Salud Pública del 12 de diciembre de 2001 estableció la creación de las Brigadas Médico Toxicológicas (BMT) a nivel provincial, para el tratamiento de intoxicados por sustancias químicas peligrosas en caso de desastres.¹⁰

El Cenatox creó dos BMT móviles y una estacionaria para la respuesta médica en caso de desastres químicos, que poseen los medios de protección individual y medicamentos necesarios para actuar en conjunto con el sistema de urgencias médicas, en caso de producirse un evento de este tipo. La estructura de la brigada consta de tres especialistas en toxicología y un especialista de laboratorio.

DOCENCIA Y BIBLIOTECA

El Cenatox tiene la misión de formar y capacitar al personal que trabaja en temas de toxicología en el país, a través de cursos de superación, diplomados, y la especialidad en toxicología clínica, esta última con una duración de dos años. Se destaca el desarrollo del primer curso de fortalecimiento del liderazgo de centros de toxicología en centro américa y el curso latinoamericano de toxicología clínica, con la participación de especialistas de 15 países del área, así como el taller internacional para la protección contra el arma química, el cual estuvo presidido por el director general de este organismo.

Durante estos años, en el centro se han formado más de 100 másteres de todas las provincias del país y 25 especialistas de toxicología clínica. Se han impartido más de 80 cursos y talleres nacionales en las temáticas de intoxicaciones por drogas de abuso, desastres químicos, armas químicas, plaguicidas y toxinas marinas¹¹. En este período y conjuntamente con la Sociedad Cubana de Toxicología, el centro, ha organizado tres eventos científicos internacionales y 16 jornadas científicas de la especialidad.

La biblioteca especializada posee libros, revistas y otras publicaciones impresas, así como documentos en formato digital y estaciones de trabajo con acceso a Infomed, garantizando el aseguramiento informativo a los residentes de la especialidad de toxicología clínica, a los especialistas del centro y otros usuarios externos.

Además, desde marzo del año 2001 el Cenatox administra la Lista Nacional de Toxicología (Linatox), medio que facilita la comunicación entre los especialistas interesados en la temática de toxicología. Actualmente la lista cuenta con 80 suscriptores de todas las provincias del país, provenientes de diferentes instituciones afines.¹²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Repetto Jiménez M, Repetto Kuhn G. Toxicología fundamental. 4ta. edición. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2009.
2. Burda AM, Burda NM. The nation's first poison control center: taking a stand against accidental childhood poisoning in Chicago. *Vet Human Toxicol.* 1997;39(2):115-9.
3. Organización Mundial de la Salud. Directrices para la lucha contra las intoxicaciones. Ginebra: OMS; 1998. p. 4-19.
4. Capote Marrero B, González Machín D, Rodríguez Durán E. La gestión de información como herramienta fundamental en el desarrollo de los centros toxicológicos. *ACIMED [Internet]*. 2003 [citado 15 ago 2016]:11(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1024-94352003000200003&script=sci_arttext&tlng=en
5. Centro Nacional de Toxicología. [Internet]. La Habana: CENATOX; c1986-2016 [actualizado 23 may 2009; citado 24 sep 2016]. Grupo de Ensayos Clínicos; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.cenatox.sld.cu/EnsayosClinico/Ensayos.html>
6. Centro Nacional de Toxicología. [Internet]. La Habana: Cenatox; c 1986-2016 [actualizado 5 dic 2016; citado 7 dic 2016]. Ecotoxicología; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://especialidades.sld.cu/toxicologia/ramas-de-la-toxicologia/ecotoxicologia/>
7. Centro Nacional de Toxicología. [Internet]. La Habana: Cenatox; c 1986-2016 [actualizado 5 dic 2016; citado 7 dic 2016]. Servicio de Información Toxicológica de Urgencia; [aprox. 1 p.] Disponible en: <http://especialidades.sld.cu/toxicologia/servicio-de-informacion-toxicologica-de-urgencia/>
8. Centro Nacional de Toxicología. [Internet]. La Habana: Cenatox; c 1986-2016 [actualizado 5 dic 2016; citado 7 dic 2016]. Toxicología Analítica; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://especialidades.sld.cu/toxicologia/ramas-de-la-toxicologia/toxicologia-analitica/>
9. Centro Nacional de Toxicología. [Internet]. La Habana: Cenatox; c 1986-2016 [actualizado 23 may 2009; citado 24 sep 2016]. Antídotos; [aprox. 2 p.]. La Habana: Centro Nacional de Toxicología; 2012 [citado 15 ago 2016]. Disponible en: <http://www.cenatox.sld.cu/Antidotos/Antidotos.html>
10. Resolución Ministerial No. 228, Ministerio de Salud Pública, Cuba. (2003).
11. Docencia [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Toxicología; 2012 [citado 15 ago 2016]. Disponible en: <http://www.cenatox.sld.cu/Docencia/Docencia.html>
12. Capote Marrero B, Rodríguez Durán E, Crespo Molina I. Lista Nacional de Toxicología, un reto al debate. *Rev Cubana Toxicología [Internet]*. 2012 [citado 15 ago 2016]:1(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/anu/vol_1_1_12/tox12111.htm

Recibido: 15 de abril de 2017.
Aprobado: 15 de junio de 2017.

Rafael Peláez Rodríguez. Centro Nacional de Toxicología. Calle 114 y Ave 31.
Marianao. La Habana. Cuba. Correo electrónico: cenatox@infomed.sld.cu