
Nacimiento y desarrollo de la Toxicología

Resumen

En este tema se presenta el panorama actual de la Toxicología, disciplina que se inició como tal a mediados del s. XIX, pero que se ha desarrollado de manera muy rápida en los últimos años. En primer lugar se explicará qué se entiende hoy con la palabra Toxicología, a continuación haremos un breve repaso de su desarrollo histórico, diremos cuales son sus objetivos actuales, en qué otras disciplinas se basa, cuales son las posibles actividades profesionales de un toxicólogo y qué ramas aplicadas se pueden distinguir hoy día en la Toxicología.

Concepto y objetivos de la Toxicología

La definición más sencilla de Toxicología es la etimológica: ciencia de los venenos. Esta definición, además de ser demasiado simple se ha quedado anticuada porque veneno tiene una connotación peyorativa ya que se refiere sólo a aquellas sustancias muy perjudiciales para el ser humano o especies animales o vegetales que se utilizarían específicamente con el fin de acabar con el individuo.

Una definición más exacta sería la siguiente: ciencia que se ocupa de los efectos nocivos de agentes químicos sobre los seres vivos. Es decir, estudia cualquier compuesto químico en cuanto que es capaz de producir, en determinadas circunstancias, un efecto perjudicial. Este compuesto químico puede ser muy diferente en su naturaleza, origen y uso. Así por ejemplo, la toxicología se ocupa de conocer los efectos adversos que pueda producir un cosmético, un producto sanitario, un contaminante ambiental, un contaminante alimentario, un producto químico de uso restringido en un laboratorio o empresa química, etc.

En el origen de los tiempos el ser humano fue comprobando de manera empírica que algunos productos de la naturaleza resultaban beneficiosos para su salud, para su crecimiento, mientras que otros, ciertas plantas, algunos animales, eran perjudiciales. Los primeros eran los alimentos y los segundos los venenos, que se podían utilizar con la intención de provocar un daño. Así, inicialmente en los inicios de la toxicología experimental, ésta se ocupaba solamente de estos pocos compuestos, que además eran de origen natural.

Hoy día en cambio son los productos químicos en su conjunto los que son objeto de estudio por parte de la toxicología. Dicho de otra manera, la Toxicología moderna entiende como tóxico cualquier agente químico capaz de producir un efecto adverso para la salud. Entre todos ellos, unos son de origen natural otros muchos sintéticos; se estima que cada año se sintetizan aproximadamente unos 200.000 nuevos compuestos. Además, hoy día no solamente interesan los efectos adversos sobre el ser humano, sino también sobre otros seres vivos que pueblan nuestro planeta.

En sentido estricto no hay sustancias atóxicas. Cualquier producto químico, sea un fármaco, un aditivo alimentario o un producto químico industrial, puede actuar como tóxico si se alcanzan unas determinadas dosis. Ahora bien, hay sustancias que por ejercer un efecto adverso a dosis más bajas se consideran más tóxicas, más peligrosas. Por ejemplo, unos microgramos de toxina botulínica resultan mortales mientras que se necesitan varios miligramos de cafeína para que se produzca la muerte, aunque hay otros efectos adversos que se aprecian con dosis más bajas.

También influyen las condiciones de administración, tanto en lo que se refiere a la forma en que está el producto como a la vía de entrada. Así, por ejemplo el mercurio elemental, el que se utilizaba en los termómetros clásicos de vidrio, no es tóxico si se ingiere porque apenas se absorbe. En cambio el metilmercurio, que puede aparecer como contaminante del pescado, resulta neurotóxico porque se absorbe muy bien por vía oral y puede llegar al SNC.

Por último, también hay que tener en cuenta las condiciones del individuo, que puede tener algunas particularidades genéticas, de edad o situaciones patológicas, entre otras, que lo pueden hacer más vulnerable frente a la acción de los tóxicos. Así, las barreras que protegen el cerebro de los niños prematuros y recién nacidos no están completamente desarrolladas.

Por lo tanto cualquier sustancia exógena puede producir –en determinadas condiciones– un efecto tóxico; de ahí que la Toxicología actual emplee muy frecuentemente el término de xenobiótico en lugar de tóxico.

Objetivos de la toxicología

La Toxicología tiene tres objetivos que son de vital importancia para la sociedad:

- Investigar para aumentar el conocimiento respecto de las propiedades tóxicas de las sustancias químicas
- Evaluar los riesgos que los compuestos químicos tienen para el ser humano y para los demás seres vivos en determinadas condiciones de exposición.
- Aconsejar a la sociedad sobre las medidas que debe tomar para controlar y prevenir los efectos perniciosos de las sustancias químicas.

Para desarrollar esos objetivos, la Toxicología se apoya en prácticamente todas las ciencias básicas químicas y biomédicas. Así, para conocer en profundidad el fenómeno tóxico es necesario una integración de disciplinas básicas como: Bioquímica, Biología celular, Fisiología, Patología, Química Analítica, Química Orgánica, Inmunología o Genética, entre otras. La Toxicología es típicamente una ciencia multidisciplinar que exige muchas veces la integración de personas con distinto perfil de formación en un grupo de trabajo.

Desarrollo histórico

En el desarrollo histórico de la Toxicología se pueden diferenciar dos periodos: un periodo primitivo que se alargaría hasta finales del S. XVIII y un periodo moderno desde el S. XVIII hasta nuestros días. Así lo refieren los libros de Toxicología, sin embargo, la Toxicología como una de las ramas de las ciencias experimentales, nace a mediados del s. XIX, junto con la Fisiología, experimenta el mayor desarrollo en el s. XX y se moderniza y actualiza a finales del s. XX y XXI (Tabla 1).

Periodo primitivo

El primer documento escrito en donde se relatan las propiedades curativas y tóxicas de productos naturales data del año 1500 aC. Se trata de un papiro egipcio que se conoce como Papiro Ebers, en honor al explorador alemán que lo descubrió.

Se sabe que los griegos y los romanos tenían un amplio conocimiento sobre los compuestos naturales, y que tanto unos como otros empleaban los venenos con bastante asiduidad, como por ejemplo, para ejecuciones públicas. Así Sócrates, por ejemplo, fue obligado a beber cicuta, el veneno de estado de los griegos. También se utilizaban para otros menesteres menos públicos, como acabar con la esposa o con el oponente político discretamente. Los venenos entonces resultaban realmente útiles, ya que era imposible establecer la causa de la muerte por el examen de la víctima.

Entre los griegos podemos citar a Teofrasto (307-256 aC), que fue discípulo de Aristóteles y que en su obra «De Historia Plantarum» incluye numerosas plantas venenosas. Otra figura destacable fue Dioscórides (40-90 dC), médico griego en la corte del emperador Nerón, por haber hecho el primer intento de clasificación de los venenos por su origen vegetal, animal o mineral. Su obra «De Materia Medica» como primer manual de farmacopea, alcanzó una amplia difusión y pervivió durante la Edad Media y el Renacimiento.

El uso de los venenos en la antigüedad ha sido la base de muchas leyendas. Una de ellas muy conocida es la de Mitrídates VI, rey del Ponto, que debido a su temor a ser envenenado, se dice que diariamente ingería una mezcla de varios venenos como medida de protección. Cuenta la leyenda que en una ocasión en que quiso suicidarse con un veneno, éste no le hizo ningún efecto, y tuvo que solicitar la ayuda de un soldado para que le matara con su propia espada. De ahí proviene el término de mitridato o mezcla mitridática, que hace referencia a una mezcla preventiva de muchos ingredientes.

También los árabes, que en la Edad Media era un pueblo mucho más culto y civilizado que los que poblaban Europa entonces, tenían un gran conocimiento de los venenos. Por ejemplo, el gran médico cordobés Maimónides (1135-1204), tiene una obra titulada «Venenos y antídotos», en donde describe una serie de consejos para evitar las intoxicaciones y prescribe el uso de antídotos.

Por otra parte, en la Italia del s. XV eran bastante habituales los envenenamientos criminales y a la familia Borgia se le ha considerado verdadera experta, si bien hay también mucha leyenda al respecto.

En aquellos tiempos los envenenamientos tenían a veces el carácter de verdaderos desastres ambientales o plagas. Por ejemplo el envenenamiento causado por el hongo *Claviceps purpurea* (o cornezuelo del centeno). Es un hongo que crece en el centeno y que se ingiere con el pan y causa el ergotismo. Había epidemias de lo que se llamaba fuego sagrado, mal de los ardientes o mal de San Antón. El agente tóxico que conocemos hoy día es la ergotamina, y otros alcaloides que contraen la musculatura lisa y que daban lugar a la aparición de la enfermedad gangrenosa. Hasta mucho más tarde no se supo cual era el origen de esas epidemias que se cobraban tantas vidas humanas.

Ya en el siglo XVI, aparece la figura de Paracelso (1493-1541), galeno de cierto renombre que vivió en la actual Suiza/Austria y que introdujo el principio de la dosis: «*Dosis sola facit venenum*». Paracelso sugirió que lo que el denominaba toxicon, podía tener propiedades curativas o adversas en función de la dosis, si bien admitía

cierto grado de especificidad en cuanto a su efecto tóxico y terapéutico. Este principio sigue siendo válido hoy día –el efecto tóxico depende de la dosis– y por ello a Paracelso se le considera precursor o padre de la Toxicología.

Tabla 1 Algunos hitos y datos históricos en el desarrollo de la Toxicología

Paracelso: « <i>Dosis sola facit venenum</i> »	1493-1541
Mateo J.B. Orfila « <i>Tratado de los venenos extraídos de los reinos, mineral, vegetal y animal</i> » (1815)	1787-1853
s. XIX	
Desarrollo de la Química analítica	
Desarrollo de la Fisiología experimental	
Claude Bernard (estudios sobre curare, monóxido de carbono)	1813-1878
s. XX	
Desarrollo de la industria química y farmacéutica	
Desarrollo de la industria alimentaria	
Primer Congreso Internacional sobre Higiene del Trabajo	1906
Primera revista científica: « <i>Archives für Toxikologie</i> »	1930
Society of Toxicologie (SOT)	1961
European Society for the Study of Drug Toxicity	1962
Sociedad Europea de Toxicología	1974
EUROTOX	1989

Periodo moderno

El verdadero fundador de la Toxicología como ciencia experimental fue el español Mateo Orfila (1787-1853), el cual distinguió la Toxicología de otras disciplinas definiéndola como Ciencia de los venenos. Al final del capítulo se resume su biografía.

Durante el s. XIX se produce el desarrollo de la Química Analítica que aplicada a los tóxicos, marca el nacimiento de la Toxicología Forense. Se realizan experimentos con animales para averiguar los efectos de las sustancias tóxicas. Destaca por ejemplo, Claude Bérnard, fisiólogo francés, que dedujo el modo de acción del monóxido de carbono y del curare. Keller descubre por primera vez, que los tóxicos, una vez están en el interior del organismo se pueden convertir en otros compuestos y ser eliminados de esa forma. Hacia finales de siglo se publicaron un gran número de manuales, sobre todo en alemán, que describían métodos experimentales, así como efectos tóxicos de un gran número de sustancias.

Durante el s. XX se produce el desarrollo de la industria química. Ya en 1906 se celebra el Primer Congreso Internacional sobre Higiene del Trabajo, lo que quiere decir que empieza a preocupar la salud de los trabajadores.

También se desarrolla en ese siglo la industria alimentaria y farmacéutica y se introducen legislaciones sobre alimentos. Se ponen a punto ensayos para evaluar la toxicidad. Después de la II Guerra Mundial se desarrollaron ya un gran número de métodos experimentales de evaluación de la toxicidad debido al creciente número de productos químicos que iban apareciendo en el mercado.

En 1930 se publica *Archives für Toxikologie*, la primera revista científica de Toxicología experimental y que se sigue publicando hoy día. Actualmente hay una sección de Toxicología en el *Journal Citation Index*, en donde se incluyen 92 revistas del área, lo que da idea de la gran producción científica en ese campo.

Hacia mediados del s. XX surgen problemas nuevos para la Toxicología. Existe un interés creciente en proteger nuestra salud y nuestro medio ambiente, del efecto adverso de los productos químicos.

La Toxicología en España

En España, como en otros países de nuestro entorno, la toxicología ha funcionado como auxiliar de la justicia:

- En 1886 se fundan los Laboratorios de Medicina Legal dependientes del Ministerio de Justicia, los cuales en 1911 se denominaron Instituto de Análisis Químico-Toxicológico.
- En 1935 se transforman en Instituto Nacional de Toxicología, dependiente también del Ministerio de Justicia, con tres departamentos de carácter regional: Barcelona, Sevilla y Madrid.
- Desde 1967 se reorganizó en Centro Nacional Técnico en materia toxicológica mejorando su constitución e instalaciones, y abriendo la posibilidad de colaboración con los demás estamentos de la Administración. Es decir, que además de su función de auxiliar de la Justicia, se le autoriza para difundir los conocimientos en materia toxicológica, es centro de asesoramiento e información, se le faculta para evacuar informes y consultas que se le formulen en relación con la prevención y lucha contra las intoxicaciones, y la información toxicológica en general.
- Así, el 1 de febrero de 1971 comenzó a funcionar en el Departamento de Madrid el primer Servicio de Información Toxicológica por teléfono que existe en España.
- En 1989 se crea la Asociación Española de Toxicología (AET) que edita una revista titulada *Revista de Toxicología* y que tiene una página web: <http://aetox.com>

- Desde el año 1995 la Toxicología es área de conocimiento independiente en la Universidad Española
- En 2006, se crea la Red Iberoamericana de Toxicología y Seguridad Química (RITSQ) bajo la iniciativa conjunta de la AETOX, la Universidad de Sao Paulo (Brasil) y diferentes miembros de la International Union of Toxicology (IUTOX) con el objetivo de fortalecer las relaciones entre países iberoamericanos.

La Toxicología en un contexto mundial

A nivel europeo la Federación Europea de Toxicólogos y Sociedades Europeas de Toxicología (EUROTOX) tuvo su origen a partir de la Sociedad Europea para el Estudio de la Toxicidad de Fármacos (ESSDT por sus siglas en inglés, European Society for the Study of Drug Toxicity), creada en Zurich en 1962. En 1974, y debido al creciente interés hacia la toxicología por otras áreas diferentes a la del medicamento, pasa a ser la Sociedad Europea de Toxicología (EST por sus siglas en inglés, European Society of Toxicology). EUROTOX tal y como se conoce hoy en día se crea en 1989 en Leipzig. Desde entonces su función ha sido la de liderar la Toxicología a nivel europeo agrupando a las sociedades nacionales mediante la organización anual de un congreso, otorgando premios a toxicólogos distinguidos y organizando actividades en áreas más específicas (inmunotoxicología, toxicología molecular, carcinogénesis, evaluación de riesgos, etc). Así mismo desde 1994, promueve estándares de calidad y reconocimiento mutuo entre las diferentes formaciones recibidas en toxicología mediante el Registro Europeo de Toxicólogos (ERT, por sus siglas en inglés, European Registered Toxicologists). Con ese mismo objetivo, EUROTOX organiza de forma continuada cursos en Toxicología tanto fundamental como avanzada. En 2006, debido a la estrecha relación que hay entre la Toxicología y el mundo de la empresa que tiene como obligación asegurar la seguridad de los productos que se comercializan, se crea el «Corporate Program» para fomentar una relación más estrecha entre la industria y la comunidad científica de toxicólogos. Su revista oficial es «Toxicology Letters», que es una revista de gran impacto internacional. En su página web se pueden ver las últimas actualizaciones en el mundo de la Toxicología (<http://www.eurotox.com/>)

La Sociedad de Toxicología (SOT por sus siglas en inglés) es la sociedad americana creada en 1961. Es la sociedad científica más grande, con más de 8000 miembros que trabajan tanto en la industria como en la academia y organizaciones gubernamentales. Organiza una gran variedad de eventos (congresos, reuniones, cursos de formación, premios y ayudas económicas). Su revista oficial «Toxicological Sciences», es de gran impacto en el área de Toxicología. Toda la información está publicada en su página web: <https://www.toxicology.org/>.

Ambas sociedades EUROTOX y SOT colaboran de forma continua mediante la organización de actividades conjuntas. Fruto de dicha colaboración se creó en 1980 la International Union of Toxicology (IUTOX) (<https://www.iutox.org/>).

Especializaciones de la Toxicología

El desarrollo industrial y tecnológico ha generado nuevos problemas y escenarios en los que resulta necesario establecer las condiciones de seguridad de uso de los compuestos químicos. Asimismo, la preocupación por el medioambiente y la economía sostenible que permita preservar nuestro planeta para las futuras generaciones está creciendo. En paralelo, se ha producido un gran avance de conocimiento y tecnológico en las ciencias experimentales y biomédicas. Por todo ello, se han ido desarrollando ramas de especialización dentro de la toxicología y han ido surgiendo otras nuevas. A continuación se señalan algunas.

Toxicología forense: se ocupa de proporcionar información toxicológica como apoyo a las actividades judiciales: establecer la cause de la muerte en una investigación post-mortem; análisis de drogas y alcohol en sangre etc.

Toxicología clínica: se ocupa del diagnóstico y tratamiento de la intoxicación; evaluación de los métodos de detección y tratamiento tanto en el hombre como en los animales. A los toxicólogos clínicos les competen las enfermedades asociadas con la exposición aguda o crónica a tóxicos. Frecuentemente son intensivistas que están familiarizados con la sintomatología de las intoxicaciones y conocen el tratamiento más adecuado para cada caso.

Toxicología ocupacional, industrial o laboral: se ocupa de los efectos tóxicos de las sustancias químicas en los ambientes profesionales. Combina la Toxicología con la medicina ocupacional y la higiene ocupacional, lo que en España se denomina Medicina Preventiva.

Toxicología alimentaria: aspectos toxicológicos de los alimentos y de los hábitos nutricionales. Durante el procesado de los alimentos se pueden añadir numerosas sustancias para variar la apariencia, sabor, textura u olor de los alimentos: colorantes, edulcorantes, acidulantes etc. Todos estos aditivos alimentarios deben estudiarse para saber si producen efectos adversos y a qué dosis.

Otra área de interés lo constituye el estudio de las alergias alimentarias ya que un gran porcentaje de la población muestra alergias a distintos alimentos.

Los plaguicidas son compuestos químicos con los que se tratan los cultivos para mejorar el rendimiento y que pueden permanecer en los suelos y vegetales. Asimismo algunos metales pueden estar presentes en el suelo de manera natural (plomo,

cadmio, arsénico). El toxicólogo alimentario debe determinar los niveles de ingesta diarios admisibles para dichos compuestos.

También le conciernen al toxicólogo alimentario los problemas que se derivan de la contaminación biótica de los alimentos, bien sea directamente por microorganismos (*Salmonella*, *Clostridium* etc) o por productos derivados de su metabolismo (micotoxinas).

Por último, las nuevas variedades de plantas construidas por ingeniería genética ha abierto un nuevo campo de trabajo para los toxicólogos.

Toxicología veterinaria: que se ocupa de la evaluación de la seguridad de medicamentos veterinarios tanto para los animales como para el ser humano, mediante el estudio de los residuos de medicamentos veterinarios.

Toxicología ambiental o Ecotoxicología: se ocupa de los efectos tóxicos de las sustancias químicas tanto en el medio físico como en el medio biológico. Los toxicólogos ambientales estudian las interacciones de las sustancias tóxicas con todos los elementos del ecosistema. Actualmente a los plaguicidas que van a ser comercializados se les exige unos estudios de ecotoxicidad muy completos que anteriormente no eran requeridos.

Toxicología molecular: se ocupa de elucidar los mecanismos de acción de los xenobióticos. Se trata de una rama muy importante y de gran actualidad ya que permite entender las bases moleculares del fenómeno tóxico y por lo tanto aporta información de gran interés para realizar extrapolaciones de los resultados obtenidos en el laboratorio a la evaluación de riesgo para la salud humana.

Toxicología regulatoria: es la rama de la Toxicología que usa el conocimiento científico generado para desarrollar guías y estrategias para reducir o controlar la exposición a sustancias peligrosas.

Desarrollo de métodos alternativos: se ocupa de desarrollar y validar métodos que reduzcan, refinen o reemplacen el uso de animales de experimentación. La toxicología es una ciencia que necesita muchos datos generados en animales de experimentación, sin embargo, es una ciencia que también está muy concienciada con la estrategia de las 3Rs (ver capítulo 4).

Inmunotoxicología, toxicología genética, carcinogénesis: la toxicología como todas las ciencias está cada vez más especializada y surgen cada vez más ramas específicas.

Toxicología computacional: es la disciplina que integra información y datos de diferentes fuentes para desarrollar modelos matemáticos e informáticos para elucidar

mecanismos de acción y predecir efectos adversos. Se pueden utilizar herramientas QSAR, estadísticas o de «machine-learning» entre otras.

Áreas de actividad profesional de un toxicólogo

La actividad profesional de un toxicólogo puede enmarcarse en tres áreas de trabajo.

Actividad de toxicología descriptiva

El toxicólogo diseña ensayos y procedimientos para evaluar la toxicidad de productos químicos. Puede ser utilizando animales de experimentación o procedimientos *in vitro* o *ex vivo* o de QSAR. Obtiene una información que podrá ser usada para caracterizar la peligrosidad de esa sustancia y para evaluar el riesgo que supone para el hombre o para el medio ambiente la exposición a ese compuesto químico en concreto.

Se realiza en universidades, centros de investigación, importantes industrias químicas, farmacéuticas, alimentarias.

En algunos casos interesan sobre todo los efectos en el hombre, como en el caso de los medicamentos o aditivos alimentarios. Por ejemplo, cuando se presenta a registro un nuevo medicamento, para que la autoridad sanitaria apruebe su comercialización, se presenta una documentación relativa a calidad, eficacia y seguridad. En el dossier de seguridad es necesario incluir todos aquellos estudios e información relativa a la toxicidad del medicamento, tanto en la fase preclínica, como en la clínica.

En otros casos en cambio, importan no sólo los efectos en el ser humano sino también en el medioambiente, en el agua, tierra, aire, fauna, flora, como por ejemplo en el caso de los plaguicidas

Actividad de toxicología mecanística

Se ocupa del estudio del mecanismo de acción de tóxicos. Es un área muy importante que concentra los esfuerzos investigadores. Se desarrolla por tanto en universidades, centros de investigación, importantes industrias químicas y farmacéuticas fundamentalmente.

Esta actividad es muy importante e impulsa el desarrollo de la toxicología como ciencia. Algunos de los objetivos conseguidos con esta actividad son:

- Contribuir al conocimiento de la fisiología, bioquímica, farmacología etc. Así por ejemplo, el mecanismo de acción del DDT facilitó el conocimiento de la regulación de los gradientes iónicos en las membranas de los axones nerviosos.

- Permitir el desarrollo de tests más sensibles para predecir la toxicidad.
- Facilitar el desarrollo de modelos alternativos o complementarios a la utilización de animales de experimentación.
- Permitir el desarrollo de análogos estructurales más seguros.
- Desarrollar nuevas terapias para combatir los síntomas tóxicos.
- Mejorar la extrapolación de los datos generados en animales a humanos o entre especies.

Actividad de toxicología reguladora

Sobre la base de los datos proporcionados por la toxicología descriptiva y que se incluyen en el dossier sobre seguridad que se presenta a la correspondiente agencia u organismo administrativo, nacional o internacional, el toxicólogo debe decidir si un medicamento u otro compuesto químico puede ser comercializado para un determinado uso sin riesgo para la salud. Esta actividad se realiza generalmente en agencias reguladoras o entidades inter-gubernamentales.

También es competencia de las agencias reguladoras mediante la realización de evaluaciones de riesgo establecer valores de referencia basados en salud para productos químicos (denominados en inglés como «health-based guidance values») y las cantidades estándar de producto permitidas en aire, agua, alimentos o ambientes laborales, en función de los datos de toxicidad y exposición conocidos en el momento.

En cualquier ámbito de trabajo o de vida todas las personas deberían de tener una cierta preocupación, una cierta sensibilidad por los temas toxicológicos y de riesgo.

Biografía de Mateo José Buenaventura Orfila

Mateo JB Orfila nació en Mahón (Menorca) en 1787. Pertenecía a una familia de comerciantes y recibió una instrucción superior a la que era habitual en la época para las personas de su clase social. A los 15 años hizo un viaje de 9 meses por el Mediterráneo en un barco fletado por su padre, en el que se embarcó como ayudante. A la vuelta decidió estudiar Medicina, para lo que se trasladó primero a Valencia (1805) y luego a Barcelona (1806). Por recomendación de su maestro se le concedió una beca para estudiar en Madrid con Joseph Louis Proust, químico francés de gran renombre, considerado como uno de los padres del análisis químico (en 1806 enunció la ley de las proporciones definidas). Este fue profesor de Química en la academia de artillería de Segovia, y dirigió en Madrid el laboratorio del rey Carlos IV. Cuando Orfila fue a Madrid, Proust ya había regresado a Francia, por lo que Orfila fue auto-

rizado a ir con la beca a París. Allí se dedicó al estudio de la Química con Gay-Lussac y Vauquelin y se doctoró en 1811.

En 1813 aparece la primera parte de su «Tratado de los venenos extraídos de los reinos, mineral, vegetal y animal» o «Toxicología General,» que completó en 1815. Se puede considerar este texto como el primero de la ciencia toxicológica, ya que en él se considera la Toxicología como una ciencia aparte.

Recibió una carta del Primer Ministro de Fernando VII nombrándole Prof. de Química en Madrid, pero al condicionar su vuelta a un plan de estudios en Química que no fue aceptado, quedó frustrado su regreso a España y desarrolló toda su carrera científica en Francia. Así, en 1818 adquirió la ciudadanía francesa, y fue Catedrático de Medicina Legal (1819) y de Química (1823) por la Universidad de la Sorbona en París. En 1831 fue nombrado Decano de Medicina, puesto que ocupó durante 17 años y desde el que ejerció una notable influencia sobre la clase médica, y en 1851 fue nombrado Presidente de la Academia de Medicina.