

TOXICOLOGÍA
GUIA DE ESTUDIO Nº 2

Tema: PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA. CURVAS DOSIS - RESPUESTA. ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ejercicio 1: Completar el siguiente cuadro con las características de las fases de acción de un xenobiótico.

Fase	Estudia	Objetivo
	Ruta de exposición	Determinar la disponibilidad física del xenobiótico
Toxicocinética		
	Distribución	
	Mecanismos implicados entre los tóxicos y el lugar molecular de acción	Naturaleza del efecto tóxico

Ejercicio 2: Elija la opción correcta y fundaméntela.

- La cantidad de una sustancia administrada a un individuo durante un determinado periodo de tiempo o en varias dosis sucesivas individuales, se conoce como:
 - Dosis de exposición
 - Dosis absorbida
 - Dosis total
- Si una dosis total es fraccionada de modo que la cantidad se suministra durante un periodo de tiempo mayor, generalmente resulta:
 - Disminución de la toxicidad
 - Incremento de la toxicidad
- Las unidades de dosis que se emplean habitualmente para indicar cantidad de sustancia tóxica administrada y absorbida de acuerdo con el tamaño del individuo y durante un determinado período de tiempo, puede ser:
 - ppm/hora
 - mg/Kg/día
 - g/Kg/semana
- El conocimiento de la relación dosis-respuesta, permite determinar:
 - Cómo la exposición causa un efecto, el umbral del mismo, su velocidad de aparición en función de niveles crecientes de dosis.
 - El grado de metabolismo de un xenobiótico

- c- La relación entre la dosis de exposición y la dosis absorbida
- 5. El nivel de dosis al cual se encuentra el primer efecto tóxico, es conocido como:
 - a- Umbral de toxicidad
 - b- Primera dosis
 - c- Dosis tóxica media
- 6. Cómo se define usualmente el Índice terapéutico?
 - a- DT_{50}/DL_{50}
 - c- DE_{50}/DL_{50}
 - d- DL_{50}/DE_{50}
 - e- DE_{50}/DT_{50}
 - f- DL_1/DL_{99}
- 7. Qué es un órgano target?
 - a- Es un órgano que almacena al xenobiótico o sus metabolitos
 - b- Es un órgano que es dañado por el xenobiótico o sus metabolitos
 - c- Es un órgano que absorbe al xenobiótico
- 8. Los efectos tóxicos son al principio de dos tipos generales:
 - a- hepáticos y nefrotóxicos
 - b- carcinogénicos o teratogénicos
 - c- sistémicos o efectos específicos del órgano target.
- 9. El antagonismo se refiere a una interacción en la cual.
 - a- Se evidencia un incremento en la toxicidad del químico debida a la presencia de otro químico
 - b- Una reducción en la toxicidad de un químico debida a la presencia de otro químico
 - c- La toxicidad es la resultante de la exposición es igual a la suma de los efectos de dos químicos individuales
- 10. Clasifique los compuestos de la tabla en cuanto a su **potencia tóxica en función de la DL₅₀**

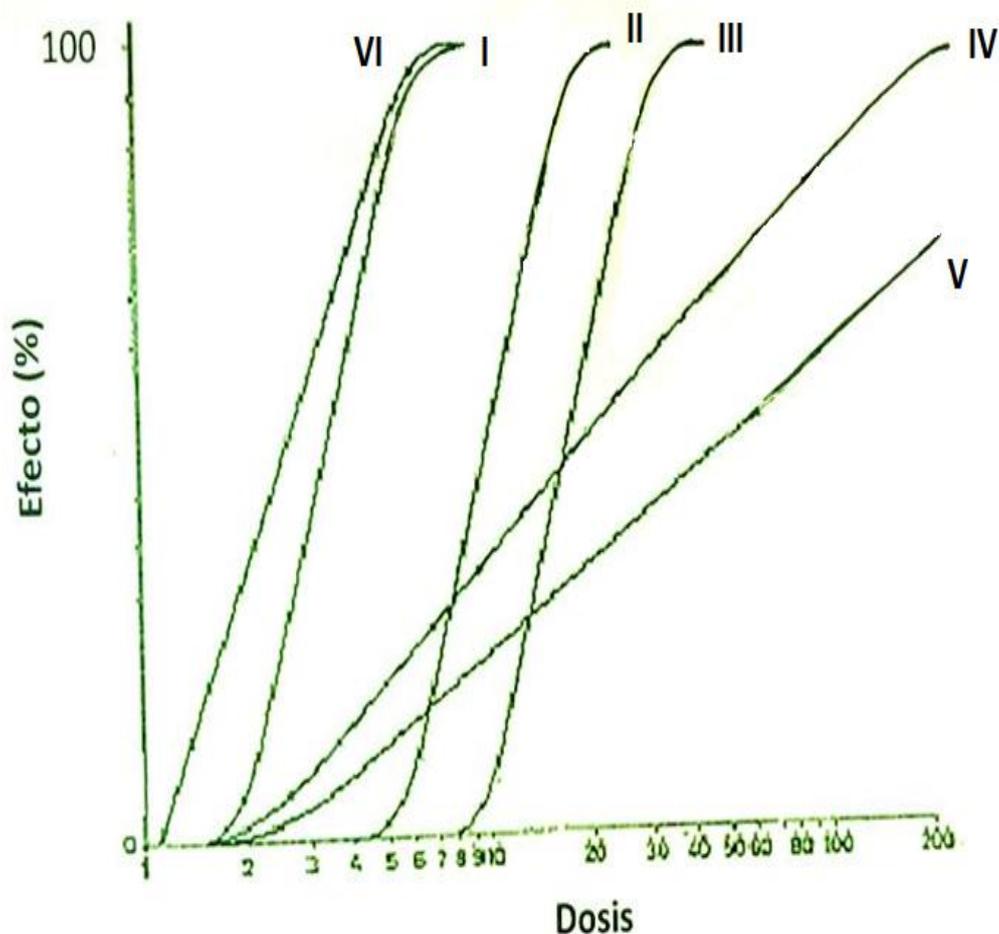
1.	Extremadamente tóxico	DL ₅₀ mg/Kg < 1
2.	Altamente tóxico	1-50
3.	Moderadamente tóxico	50-500
4.	Ligeramente tóxico	500-5000
5.	Prácticamente no tóxico	5000-15000

Compuesto	DL50 (mg/kg, vía oral, rata)	Clasificación
Vitamina C	11 900	
Etanol ('alcohol')	7060	
Ácido cítrico	3000	
Cloruro de sodio	3000	
Sulfato ferroso	319	
Sulfato de morfina	461	
Sal sódica del fenobarbital	150	
Sulfato de estricnina	2,6	
Nicotina	50	
d-tubocurarina	0,5	

Tetrodotoxina	0,10	
Dieldrin	38,3	
Paratión	2	
Dioxina (TCDD)	0,02	
Toxina botulínica	0,00001	

Ejercicio N° 3: Con los datos del siguiente gráfico, establecer las siguientes relaciones:

- Suponiendo que las curvas I, II y III, corresponden a la evaluación del efecto de tres fármacos. Se observa que discurren paralelamente, a qué puede deberse?
- Las curvas I, IV y V: qué tienen en común y qué las diferencia?
- Calcular DL_{10} - DL_{50} - DL_{90} , en las curvas dosis respuesta correspondiente a las sustancias II y IV. Extraer conclusiones.
- En el desarrollo de un nuevo producto, se requiere el empleo de un aditivo alimentario antioxidante. Tecnológicamente se puede optar por los aditivos A y B, cuyos estudios toxicológicos permitieron obtener curvas dosis-respuesta correspondientes a las curvas I y IV del gráfico, respectivamente. Con cuál de los aditivos preferiría trabajar?
- Calcular el **IT** y el **MS** a partir de las curvas:
II: respuesta letal
VI: respuesta efectiva



Ejercicio N° 4: *Daphnia Magna* es un crustáceo cladóceros utilizado como bioindicador ambiental de efluentes en estudios ecotoxicológicos. A partir de los datos de un ensayo de toxicidad aguda, calcular DL₅₀ utilizando el método Probits.

Dosis (mg/L)	Log ₁₀ Dosis	Número de organismos en cada dosis	Número de organismos muertos	% de mortalidad	Probits
100		20	15		
50		20	9		
25		20	5		
12,5		20	2		
6,25		20	1		

Tabla probits

Conversión del porcentaje a probit.

Cada línea de la tabla contiene los probits correspondientes a una decena de porcentajes. Por ejemplo, para encontrar el probit correspondiente a la 23% véase en la línea marcada 20; bajo la columna con el número 3 encuéntrese que el probit es 4.26. (Adaptado de Finney,⁹⁷ tabla 1, originalmente Fisher y Yates,⁹⁸ tabla IX. Con permiso de la Cambridge University Press y de Oliver and Boyd.)

%	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	—	2.67	2.95	3.12	3.25	3.36	3.45	3.52	3.59	3.66
10	3.72	3.77	3.82	3.87	3.92	3.96	4.01	4.05	4.07	4.12
20	4.16	4.19	4.23	4.26	4.29	4.33	4.36	4.39	4.42	4.45
30	4.48	4.50	4.53	4.56	4.59	4.61	4.64	4.67	4.69	4.72
40	4.75	4.77	4.80	4.82	4.85	4.87	4.90	4.92	4.95	4.97
50	5.00	5.03	5.05	5.08	5.10	5.13	5.15	5.18	5.20	5.23
60	5.25	5.28	5.31	5.33	5.36	5.39	5.41	5.44	5.47	5.50
70	5.52	5.55	5.58	5.61	5.64	5.67	5.71	5.74	5.77	5.81
80	5.84	5.88	5.92	5.95	5.99	6.04	6.08	6.13	6.18	6.23
90	6.28	6.34	6.41	6.48	6.55	6.64	6.75	6.88	7.05	7.33

Ejercicio Nº 5: Entre la flora cubana se encuentran las especies: *Mentha spicata* L., *Mentha arvensis* L., *Mentha citrata* E., *Plantago major* L., *Mentha X piperita* L. y *Ocimum gratissimum* L., a las cuales se les han reconocido importantes propiedades farmacológicas y por lo cual se ha realizado su evaluación toxicológica. A partir de la tabla siguiente comparar DL₅₀ y pendientes de las distintas especies e indicar: cuál es la más tóxica?Cuál es la más segura?

Especie	DL50 (mg/kg)	Pendiente
<i>Mentha spicata</i> L.	3680,08	6,8
<i>Mentha arvensis</i> L.	5814,0	7,5
<i>Mentha citrata</i> E.	715,73	2,83
<i>Plantago major</i> L.	7488,6	7,2
<i>Mentha X piperita</i> L.	3646,5	2,9
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	2081,41	16,13

Ejercicio Nº 6: Lea los trabajos recibidos y a partir de ello complete el siguiente cuadro

Xenobiótico		
Tipo de ensayo		
Duración del ensayo		
Vías de administración del xenobiótico		
Especie utilizada en el experimento		
Sintomatología observada		
Variables evaluadas en el experimento		