



GUÍA DE TRABAJO – UNIDAD 2: TOXICOLOGÍA – TÓXICO – TOXICIDAD

Tema: Principios de toxicología. Curvas dosis - respuesta. Ensayos biológicos

Actividad 1: De acuerdo a los principios de tóxico y toxicidad presentados en la unidad realice, en forma individual, un caso de intoxicación hipotético. El caso debe estar determinado por un tóxico ideal en un organismo que Usted determine. Deberán incorporarse a la descripción la mayor cantidad de elementos vistos en esta unidad. Su presentación no deberá exceder una carilla.

Actividad 2: Elija la opción correcta y fundaméntela.

1. La cantidad de una sustancia administrada a un individuo durante un determinado periodo de tiempo o en varias dosis sucesivas individuales, se conoce como:

- a- Dosis de exposición
- b- Dosis absorbida
- c- Dosis total

2. Si una dosis total es fraccionada de modo que la cantidad se suministra durante un periodo de tiempo mayor, generalmente resulta:

- a- Disminución de la toxicidad
- b- Incremento de la toxicidad

3. 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:

- a- ppm/hora
- b- mg/Kg/día
- c- g/Kg/semana

4. El conocimiento de la relación dosis-respuesta, permite determinar:

- a- Cómo la exposición causa un efecto, el umbral del mismo, su velocidad de aparición en función de niveles crecientes de dosis.
- b- 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- DT50/DL50
- b- DE50/DL50
- c- DL50/DE50
- d- DE50/DT50
- e- DL1/DL99

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

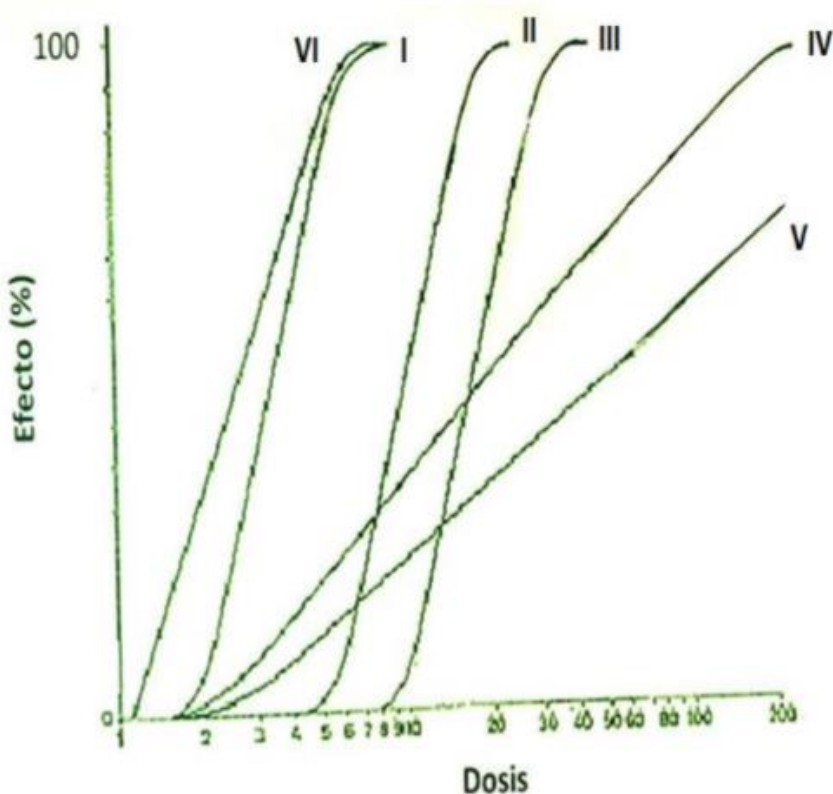
10. Clasifique los compuestos de la tabla en cuanto a su potencia tóxica en función de la DL50

| | DL₅₀ mg/kg |
|--------------------------------|------------------------------|
| Extremadamente tóxico | < 1 |
| Altamente tóxico | 1 – 50 |
| Moderadamente tóxico | 50 – 500 |
| Ligeramente tóxico | 500 – 5000 |
| 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 | |

Actividad 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 DL10-DL50-DL90, 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?

Actividad 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 DL_{50} utilizando el método Probits.

| Dosis (mg/L) | Log10Dosis | Número de organismos en cada dosis | Número de organismos muertos | % de mortalidad acumulada | 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 |

Actividad 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 DL_{50} y pendientes de las distintas especies e indicar: ¿cuál es la más tóxica? ¿Cuál es la más segura?

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