

MATERIA
Toxicoloxía Veterinaria

TITULACIÓN
Grao en Veterinaria

unidade
didáctica
2

Avaliación toxicolóxica

María Julia Melgar Riol

Área de Toxicoloxía

Departamento de Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica,
Xinecoloxía e Obstetricia e Pediatría
Facultade de Veterinaria

unidadesdidácticas
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA





Esta obra atópase baixo unha licenza internacional Creative Commons BY-NC-ND 4.0. Calquera forma de reprodución, distribución, comunicación pública ou transformación desta obra non incluída na licenza Creative Commons BY-NC-ND 4.0 só pode ser realizada coa autorización expresa dos titulares, salvo excepción prevista pola lei. Pode acceder Vde. ao texto completo da licenza nesta ligazón: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.gl>

© Universidade de Santiago de Compostela, 2022

Deseño e maquetación
J. M. Gairí

Edita
Edicións USC
www.usc.gal/publicacions

DOI
<https://dx.doi.org/10.15304/9788419155535>

MATERIA: TOXICOLOXÍA VETERINARIA**TITULACIÓN: Grao en Veterinaria****A. PROGRAMA XERAL DE CLASES TEÓRICAS EXPOSITIVAS**

Localización da presente unidade didáctica

BLOQUE I. TOXICOLOXÍA XERAL

Unidade Didáctica 1: Introducción: desenvolvemento e evolución da Toxicoloxía. Conceptos. Clasificación das intoxicacións

Unidade Didáctica 2: Avaliación toxicolóxica (2 horas)

Unidade Didáctica 3: Toxicocinética: absorción, distribución, metabolismo e eliminación de tóxicos. Reaccións de biotransformación.

Unidade Didáctica 4: Toxicodinamia: mecanismos de acción do tóxico.

Unidade Didáctica 5: Carcinoxénese, mutaxénese e teratoxénese

Unidade Didáctica 6: Atención clínica en intoxicacións de animais I: Procedementos e Diagnóstico clínico

Unidade Didáctica 7: Atención clínica en intoxicacións de animais II: Terapéutica antitóxica e Servizos de Toxicoloxía

BLOQUE II. TOXICOLOXÍA ESPECIAL

Unidade Didáctica 8: Intoxicación por urea e nitróxeno non proteico (NNP)

Unidade Didáctica 9: Intoxicación por sodio: cloruro sódico e privación de auga

Unidade Didáctica 10: Praguicidas: concepto e clasificación. Importancia do seu uso. Mecanismos de acción dos praguicidas

Unidade Didáctica 11: Intoxicación por insecticidas organoclorados

Unidade Didáctica 12: Intoxicación por insecticidas organofosforados e carbamatos. Insecticidas de orixe vexetal: nicotina e piretroides

Unidade Didáctica 13: Intoxicación por herbicidas: clasificación. Herbicidas inorgánicos e orgánicos de síntese

Unidade Didáctica 14: Intoxicación por funxicidas: clasificación. Derivados dinitro, ditiocarbamatos, hexaclorobenceno e outros

Unidade Didáctica 15: Intoxicación por Rodenticidas: clasificación. Derivados da urea (ANTU). Fluoroacetato sódico. Estricnina. Rodenticidas anticoagulantes

Unidade Didáctica 16: Intoxicación por fungos macroscópicos (cogomelos) hepatotóxicos: detección de Amatoxinas

Unidade Didáctica 17: Micotoxinas: concepto e clasificación. Intoxicación por micotoxinas

Unidade Didáctica 18: Micotoxinas do xénero *Aspergillus*: Aflatoxinas e Ocratoxinas

Unidade Didáctica 19: Micotoxinas do xénero *Penicillium*. Micotoxinas do xénero *Fusarium*

Unidade Didáctica 20: Ecotoxicoloxía: conceptos. Ciclos ecolóxicos dos contaminantes ambientais. Parámetros de inocuidade. Concepto de tolerancia cero

Unidade Didáctica 21: Toxicoloxía de metais pesados: chumbo e outros

Unidade Didáctica 22: Reaccións adversas a medicamentos. Interaccións medicamentosas. Toxicidade de antibióticos. Toxicidade de analxésicos. Toxicidade de antihelmínticos.

Unidade Didáctica 23: Intoxicación por plantas cardiotóxicas. Intoxicación por plantas que afectan ao sistema hemático

Unidade Didáctica 24: Intoxicación por plantas nefrotóxicas. Intoxicación por oxalatos

Unidade Didáctica 25: Intoxicación por plantas que afectan ao sistema nervioso ou musculoesquelético. Latirismo

Unidade Didáctica 26: Intoxicación por plantas hepatotóxicas e fotosensibilizantes. Intoxicación por plantas que afectan ao sistema dixestivo

B. PROGRAMA DE CLASES PRÁCTICAS INTERACTIVAS

- 1.- Avaliación toxicolóxica experimental: animalario e determinación da DL_{50} en ensaios de toxicidade aguda. (Toxicoloxía OR)
- 2.- Avaliación de acordo coa Normativa vixente da perigosidade de Produtos químicos. (Toxicoloxía LB1)
- 3.- Análise Toxicolóxica Cualitativa. Análise cualitativa non dirixida e Análise cualitativa dirixida de herbicidas bupiridílicos. (Toxicoloxía LB2)
- 4.- Práctica Clínica non asistencial I: Marcha analítica xeral da investigación toxicolóxica, toma e remisión de mostras, recursos instrumentais; Servizo de Atención e Información Toxicolóxica Veterinaria (SATVe). (Toxicoloxía C1)
- 5.- Práctica Clínica non asistencial II: Diagnóstico de intoxicación por Paracetamol en pequenos animais. Análise cuantitativa mediante espectrofotometría visible. (Toxicoloxía C2)

ÍNDICE

CONTEXTUALIZACIÓN

1. Presentación
2. Xustificación

OBXECTIVOS

1. Obxectivos xerais da materia
2. Obxectivos específicos da unidade didáctica

COMPETENCIAS

METODOLOXÍA

CONTIDOS

1. Introducción da avaliación toxicolóxica
2. Conceptos e relacións
3. Relacións Dose-Resposta. Aplicacións: determinación da dose letal 50 (DL_{50}) e clasificación de substancias segundo perigo, e definición de Risco e Seguridade
4. Relacións Dose-Efecto
5. Relacións Tempo-Dose
6. Resposta a compostos esenciais. Hipersensibilidade e Hiposensibilidade
 - 6.1. Resposta a compostos esenciais para o sistema biolóxico (endóxenos)
 - 6.2. Hipersensibilidade e Hiposensibilidade
7. Outros índices ou parámetros mesurables para a avaliación da toxicidade. Concepto de pT. Índices de calidade ambiental. Factor Tempo
 - 7.1. Outros índices ou parámetros mesurables para a avaliación da toxicidade
 - 7.2. Concepto de pT
 - 7.3. Índice de Calidade Ambiental: ICA
 - 7.4. Factor tempo
8. Avaliación da toxicidade crónica
 - 8.1. Índices Biolóxicos de Exposición (IBE)
 - 8.2. Factor de cronicidade (Fc)
9. Conclusións

AVALIACIÓN

ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA

- Bibliografía básica
- Bibliografía complementaria
- Textos lexislativos
- Vídeos

CONTEXTUALIZACIÓN

1. Presentación

A unidade didáctica «Avaliación toxicolóxica» englobase dentro da materia Toxicoloxía Veterinaria que se imparte na titulación de Grao en Veterinaria da Universidade de Santiago de Compostela (Campus Terra). No plan de estudos da USC (Resolución de 17 de febreiro de 2011, BOE 3 de marzo de 2011), esta materia pertence ao MÓDULO DE CIENCIAS CLÍNICAS E SANIDADE ANIMAL, bloque 05 «Ciencias Clínicas Veterinarias», e impártese no sétimo semestre do cuarto curso. Ten unha carga lectiva de 7,5 créditos ECTS. Céntrase na identificación e no estudo de tóxicos naturais e de sínteses, así como nas súas repercusións na toxicoloxía animal e o impacto ambiental.

Esta unidade didáctica está deseñada para ser desenvolvida nunhas 10 horas, divididas en sesións teóricas, prácticas (computador) e de titoría. Dedicada 2 horas presenciais expositivas a traballar os contidos teóricos, 4 horas presenciais cos contidos prácticos interactivos de ordenador por grupos, 1 hora de prácticas de encerado e 3 horas de titorías grupais por grupo.

2. Xustificación

A importancia desta materia na Titulación do Grao en Veterinaria radica en que os profesionais veterinarios aprendan, en primeiro lugar, a previr intoxicacións nos animais mediante a avaliación toxicolóxica experimental previa e de acordo coa Normativa vixente da perigosidade de Produtos químicos. E no caso de que estas se produzan, saiban como se diagnostican e se curan mediante a administración dun tratamento farmacolóxico adecuado. Por unha banda, adquirense competencias relacionadas, directamente, co coñecemento (saber) profesional do veterinario a través do estudo da toxicoloxía xeral e específica (saber facer e querer facer) e, por outra parte, estúdanse e aplícanse diversas metodoloxías (computador, laboratorio e clínica) que axuden a previr e tratar as posibles intoxicacións dos animais (saber facer).

Esta unidade didáctica «Avaliación toxicolóxica» (e a materia na que se inclúe) relaciónase, fundamentalmente, coas materias de Bioestatística, Química, Bioquímica, Histoloxía, Fisioloxía e Farmacoloxía, cursadas previamente. Estúdanse as características fisicoquímicas de diversas substancias ás que se expoñen os animais, e as propiedades biolóxicas que poden verse alteradas polas devanditas substancias, é dicir, os efectos nocivos sobre a saúde o tóxicos. Así mesmo, estúdanse os remedios farmacolóxicos que se poidan e deban aplicar. Esta unidade didáctica focaliza o carácter preventivo da toxicoloxía moderna sobre a base da avaliación con experimentación animal; apoiada na natureza química das substancias e nos estudos estatísticos, adiantase á predición de posibles efectos adversos (bioquímicos, histolóxicos, fisiolóxicos,...). Para isto, é clave facer comprender aos estudantes como se pode e como se debe traballar con animais *in vivo* de forma axeitada nun animalario e, ao mesmo tempo, buscar novas formas metodolóxicas alternativas e virtuais para alcanzar bos resultados concluíntes (saber e saber facer).

Para iso, recórrese á determinación de parámetros e índices toxicolóxicos, mediante cálculos estatísticos e utilizando programas informáticos (*excel*), como a DL_{50} que nos informan acerca do perigo (toxicidade aguda) de substancias concretas. Ao mesmo tempo, buscaranse relacións matemáticas expresadas mediante gráficas que axuden a interpretar a intervención de diversos factores que condicionen certos efectos adversos ou patoloxías (querer facer).

OBXECTIVOS

1. Obxectivos xerais da materia

1. Estudar os axentes naturais ou de síntese que poden producir intoxicación aguda ou crónica en animais
2. Identificar o mecanismo de acción tóxico, diagnosticar clínica ou experimentalmente unha intoxicación e aplicar o tratamento axeitado
3. Resolver casos clínicos
4. Determinar residuos en produtos alimenticios con posible risco para a saúde pública e os contaminantes ambientais: avaliación toxicolóxica da exposición a tóxicos
5. Coñecer as bases toxicolóxicas e legais para asegurar a inocuidade de fármacos e aditivos
6. Capacitar para poder discriminar científicamente sobre o balance beneficio/risco
7. Desenvolver as capacidades do alumno de traballo en equipo e de emprego axeitado das TIC, que lle faciliten a resolución de problemas toxicolóxicos no seu futuro exercicio profesional

Destes obxectivos xerais da materia, nesta unidade didáctica que presentamos, traballaranse máis concretamente os números «2», «6» e «7».

2. Obxectivos específicos da unidade didáctica

1. Coñecer como se avalía a toxicidade das substancias mediante a experimentación animal *in vivo*.
2. Determinar a DL_{50} das substancias químicas para a súa clasificación en orde ao seu perigo toxicolóxico agudo.
3. Realizar cálculos estatísticos utilizando programas informáticos axeitados.
4. Definir outros índices e parámetros que mostren o carácter tóxico das substancias químicas.
5. Establecer relacións matemáticas, expresadas mediante gráficas, que axuden a interpretar efectos adversos causados polas substancias e a súa prevención.

COMPETENCIAS

Xerais do Título:

- GVUSC 01. Capacidade de aprendizaxe e adaptación.
- GVUSC 02. Capacidade de análise e síntese.
- GVUSC 03. Coñecementos xerais sobre a área de traballo.
- GVUSC 04. Planificación e xestión do traballo.
- GVUSC 05. Capacidade de aplicar os coñecementos na práctica.
- GVUSC 06. Capacidade de traballar de forma autónoma e en equipo.
- GVUSC 10. Compromiso ético e asunción de responsabilidades.

Disciplinares (saber):

- CEDVUSC 07. Coñecer as alteracións da estrutura e función do organismo animal.
- CEDVUSC 08. Coñecemento e diagnóstico das distintas enfermidades animais, individuais e colectivas, e as súas medidas de prevención, con especial énfase nas zoonoses e nas enfermidades de declaración obrigatoria.
- CEDVUSC 09. Bases xerais dos tratamentos médico-cirúrxicos.
- CEDVUSC 16. Coñecer as técnicas analíticas básicas e a súa interpretación.

Profesionais específicas (saber facer):

- D1VUSC 02. Recoller e remitir mostras co seu correspondente informe.
- D1VUSC 03. Realizar técnicas analíticas básicas e interpretar resultados clínicos, biolóxicos e químicos.

Académicas (querer facer):

- CEAVUSC 02. Manter un comportamento ético no exercicio das súas responsabilidades ante a profesión veterinaria e a sociedade.
- CEAVUSC 04. Buscar e xestionar a información relacionada coa actividade do/a veterinario/a.
- CEAVUSC 08. Ser consciente da necesidade de manter actualizados os coñecementos, habilidades e actitudes das competencias profesionais mediante un proceso de formación permanente.

Transversais:

- CTVUSC 01. Capacidade para o razoamento e a argumentación.
- CTVUSC 02. Capacidade para obter información adecuada, diversa e actualizada por diversos medios, como información bibliográfica e Internet, e analízala dunha forma crítica.
- CTVUSC 03. Capacidade para elaborar e presentar un texto organizado e comprensible.
- CTVUSC 04. Capacidade para realizar unha exposición en público de forma clara, coherente e concisa.
- CTVUSC 05. Habilidade no manexo das TIC.
- CTVUSC 06. Utilización de información en lingua estranxeira.
- CTVUSC 07. Capacidade para resolver problemas mediante a aplicación integrada dos seus coñecementos.

METODOLOXÍA

Como é sabido, na nosa institución universitaria empréganse distintas tipoloxías de sesións para a impartición de contidos, tanto expositivas como interactivas (prácticas de laboratorio, seminarios, titorías, etc.). No caso desta unidade didáctica, podemos distinguir a seguinte tipoloxía de sesións:

Clases expositivas teóricas.

Titorías grupais.

Clases prácticas interactivas de encerado.

Clases prácticas interactivas de laboratorio.

En liñas xerais, establécense as seguintes orientacións metodolóxicas:

- **Clase expositiva** (2 horas). Impartiranse nun grupo grande con todos os alumnos na aula 3 do Aulario da Facultade, aproximadamente 100 alumnos. Os contidos teóricos serán expostos pola docente empregando o método expositivo, e para isto, utilizaranse como recursos didácticos, encerado e material proxectado, que será posto á disposición dos alumnos no campus virtual da USC (CV-USC). Para conseguir a atención e motivación dos estudantes, tratarase de vincular os contidos desta unidade didáctica coa realidade profesional e social do veterinario. Para isto, incorpóranse noticias de actualidade extraídas dos medios de comunicación, relacionadas co tema a tratar. Nesta clase, ademais, buscarase en todo momento a participación dos alumnos mediante controis. Inicialmente farase unha sondaxe acerca dos coñecementos previos do alumnado, mediante o método interrogativo, formulando cuestións de forma aleatoria e directa para contestar *in situ* de forma oral. Tamén se presentarán pequenas e concisas cuestións acerca dos contidos de clases expositivas precedentes; deberán ser contestadas por todos os asistentes en soporte papel, ou, actualmente, facendo uso das TIC a través do CV-USC. Deste xeito, ponse en práctica tamén a avaliación continua mediante estes controis.
- **Titoría grupal** (3 horas). Impartiranse cun grupo pequeno (10 alumnos máximo) na aula-seminario do departamento, no pavillón 2 da Facultade. A través do método de descubrimento, este pequeno grupo, máis interesado na temática desta unidade didáctica, elixirá libremente e realizará en horas non presenciais, un traballo monográfico. En tres sesións formativas (1 h por sesión), serán resoltas dúbidas e será supervisado o traballo. As competencias transversais grupais serán avaliadas. Ademais, calquera cuestión individual aparecida durante o proceso da aprendizaxe será atendida. Finalmente, proporcionarase ao alumnado bibliografía relacionada co tema.
- **Práctica interactiva de encerado** (1 hora). Impartirase nun grupo con todos os alumnos na aula 3 do Aulario da Facultade. Consiste na exposición dun tema monográfico, relacionado coa unidade didáctica, por parte dun grupo de alumnos e que foi supervisado na titoría grupal. Ao termo da exposición, aplicarase a metodoloxía interrogativa activo-participativa

por parte da profesora, que fomentará a interacción entre o alumnado suscitando cuestións ou dúbidas. Ao final, farase un resumo dos conceptos máis relevantes, que será posto á disposición dos estudantes no CV-USC, como material didáctico para a futura avaliación. Esta práctica será desenvolvida con ferramentas didácticas como a proxección de imaxes-vídeos e o emprego do encerado. A asistencia ás titorías e a participación nesta práctica será valorada pola avaliación continua.

- **Práctica interactiva de laboratorio** (4 horas). Impartirase con grupos de alumnos (20 alumnos máximo) na aula de informática 3 da Facultade de Veterinaria, provista de computadores. Esta práctica ten como obxectivo fundamental fixar e ampliar os coñecementos teóricos mediante a determinación do parámetro DL_{50} (dose letal 50) de substancias utilizando o programa *excel*, e clasificar ditas substancias segundo a súa toxicidade (perigo para a saúde) tomando como criterio o seu valor DL_{50} . Así mesmo, a práctica ten como finalidade adquirir conciencia do benestar animal no seu manexo no laboratorio experimental, mediante a visualización dun vídeo.

O método de traballo nesta clase práctica debe de ser autónomo e en equipo, e potenciarase a autoaprendizaxe do alumno. Este traballo con metodoloxía demostrativa inclúese na avaliación continua e levarase a cabo en dúas partes:

1. Exposición-visualización do animalario experimental: Normativa.

Visualizaranse os espazos e os procedementos cos que se traballa nos animalarios, conforme á normativa europea e española. Como recurso material na práctica desta unidade didáctica, empregárase un vídeo explicativo cedido pola Universidade de Córdoba (2010) e fotografías tomadas na nosa investigación.

2. Determinación da Dose Letal 50 (DL_{50}). Mediante o recurso de computadoras e do programa informático *Excel* (folla de cálculo), de forma individualizada, os estudantes resolverán o problema de determinación do parámetro toxicolóxico DL_{50} en ensaios de Toxicidade aguda. Para iso, realizarán cálculos e construírán gráficas de relacións dose-resposta (Figura 1) que lles conduzan a un valor concreto DL_{50} . A continuación con ese valor e comparando nunha táboa exposta na clase teórica, clasificarán as substancias en orde á súa toxicidade. Finalmente, en grupos de 3 alumnos, deberán resolver outros exercicios (Figura 2) e buscar bibliografía acerca de varias substancias e os seus valores DL_{50} , xustificando diferenzas (especies, vía de administración, acumulación,...), expoñendo os resultados atopados.

Figura 1. Curva da relación Dose-Resposta para a determinación da DL_{50} en ensaios de Toxicidade aguda

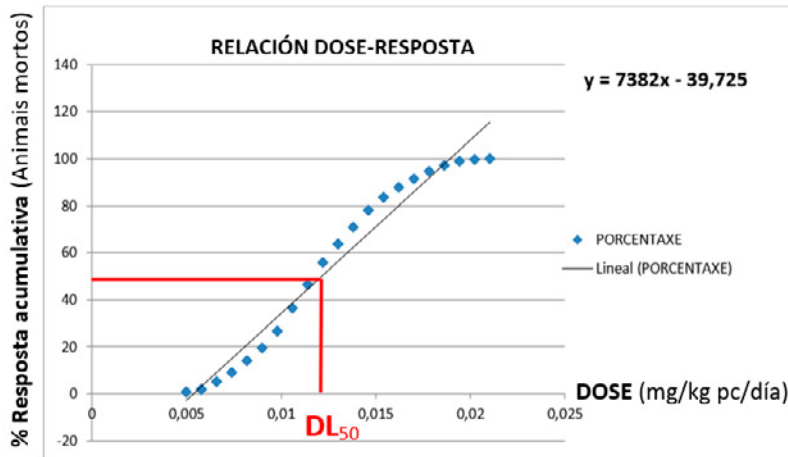


Figura 2. Busca bibliográfica da toxicidade de substancias químicas segundo a súa DL_{50}

Substancias

Búsqueda da DL_{50} (especie, vía exposición, formulación química,...):

- 1- Cadmio e Estricnina.
- 2- Mercurio e Malatión
- 3- Chumbo e Lindano
- 4- Arsénico e Warfarina (rodenticida)
- 5- Cromo e DDT
- 6- Aflatoxina B_1 e Oxalato
- 7- Ocratoxina e Carbaryl.

Citar a fonte de información.

CONTIDOS

1. Introducción da avaliación toxicolóxica

Todos os seres vivos, entre eles o home e os animais no seu ciclo vital normal nacen, crecen, desenvólvense, reproducense e despois de envellecer, morren nun ambiente que os expón constantemente á acción de substancias químicas e formas de enerxía potencialmente perigosas.

Para comprender mellor como pode manterse a vida nestas condicións, é preciso captar o concepto de «relacións doses-resposta», noutras palabras, a relación entre o nivel de exposición e a magnitude da reacción biolóxica, referido tanto á poboación (número de individuos afectados) como para o efecto (dano biolóxico causado).

Emprégase esta relación en Toxicoloxía para determinar unha marxe de seguridade adecuada no manexo de certas substancias e minimizar o risco; desta maneira na clínica e diagnósticos toxicolóxicos determínase a probabilidade de intoxicación asociada coa exposición a determinadas substancias tóxicas. É o enfoque predictivo da Toxicoloxía moderna.

2. Conceptos e relacións

O efecto tóxico defínese como «calquera resultado pernicioso ou adverso sobre o organismo vivo (alteración de calquera equilibrio fisiolóxico) reversible ou irreversible, consecuente á acción dun tóxico (que penetra no organismo)».

A dose é a que vai facer variar o efecto biolóxico, por iso é polo que se buscan as posibles relacións. É un factor importante para ter en conta no estudo da toxicidade dunha substancia, a través das relacións existentes entre:

- * a cantidade do tóxico, e
- * os efectos nocivos que causan no medio biolóxico.

PARACELSO, no S. XVI, xa dicía: *dosis sola facit venenum*, expresando que ningunha substancia é un veneno por si mesma, senón que é a dose a que inflúe no seu comportamento como tal.

Se consideramos que o efecto máximo (último) maniféstase como un efecto total, tal como a morte dun individuo (dose letal) e que unha dose mínima non produce efecto (dose inocua), debe existir un intervalo de dose no que se producirá un efecto gradual entre dous extremos; así pois, pódese falar de efectos do todo ou nada «CUANTIFICABLES» e efectos «GRADUAIS» que se poden cuantificar segundo intensidade do dano.

EFECTO.- é calquera cambio biolóxico producido por unha substancia nun individuo.

E poden ser:

- * **CUANTIFICABLES** do todo ou da nada (+ ao -)

* **GRADUAIS** medida da intensidade ou magnitude dun efecto (por determinacións analíticas).

E débese diferenciar EFECTO e RESPOSTA, xa que ás veces se usan indistintamente como sinónimos e son conceptos diferentes.

RESPOSTA.- é a proporción da poboación que manifesta devandito efecto (% de individuos afectados).

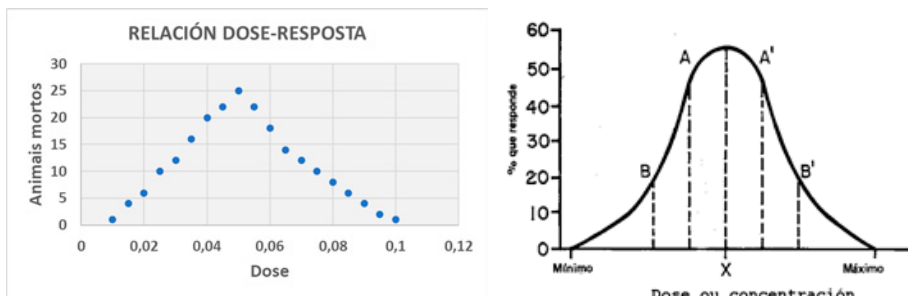
Sobre todo iso, pódense estudar certas relacións en orde á avaliación toxicolóxica:

- *Relacións DOSE-RESPOSTA*, que abarca a relación entre a dose e o número de individuos sobre os que se produce un efecto standard (efectos cuantificables, do todo ou nada: morte, tumor) e
- *Relacións DOSE-EFECTO*, que abarca a relación entre a dose e a magnitude do efecto (efectos graduais: reconto de GR, GB, Actividades encimáticas...).

3. Relacións Dose-Resposta. Aplicacións: determinación da dose letal 50 (DL_{50}) e clasificación de substancias segundo perigo, e definición de Risco e Seguridade

En realidade a relación dose-resposta trátase dunha relación entre Frecuencia e Dose (número de casos ou observacións e a dose). Representa «o intervalo de dose requirida para producir un efecto idéntico nunha poboación homoxénea». A figura 3 mostra que un gran número de animais responderán igual ao recibir unha dose x .

Figura 3. Representación gráfica Dose-Resposta segundo a distribución de tipo gaussiano



É dicir, existe unha dose (x) á cal responden a maioría dos individuos. E, por outra banda, existen desviacións con individuos moi sensibles (a baixa dose \rightarrow efecto) e outros resistentes (a doses altas \rightarrow non efecto). Se se aumenta ou se diminúe a dose, algúns animais mostrarán o mesmo efecto a doses máis baixas e outros a doses máis altas. Este feito segue unha distribución de tipo *Gaussiano* que mide a dispersión de resultados, presentado dous puntos de inflexión (AA' e BB') a cada un

dos lados do máximo. A dose x é a dose media e a suma de todos os animais que responden a doses máis altas que a dose media é igual á suma de todos os animais que responden a doses máis baixas → curva simétrica como corresponde a unha Distribución Normal.

Por definición, a área que cae baixo a curva desde A ata A' comprende a poboación total correspondente á dose media $x + 1\sigma$ (68 %) e a área baixa a curva desde B ata B' inclúe a poboación total que responde á dose media $x + 2\sigma$ (95 %).

En Toxicoloxía, o máis frecuente é relacionar a dose coa porcentaxe (%) de suxeitos que responden adecuadamente; trátase doutra forma de representar as curvas DOSE-RESPOSTA.

É unha curva acumulativa (sigmoidea) e nela a dose á que o 50 % dos individuos reaccionan úsase como media da actividade, da TOXICIDADE (DT_{50}) do composto químico. Parece claro que a pendente desta curva mostra unha orientación da distribución estatística dos valores ao redor de DT_{50} , cando se estuda un gran número de individuos. Se os valores obtidos presentan un baixo grao de dispersión (σ baixo), a curva terá unha pendente pronunciada; en cambio, se se dá unha alta dispersión (σ alto), a pendente será menor (máis plana a curva).

APLICACIÓNS.- Cando se comparan substancias con mecanismos de acción relacionados, atópanse curvas Dose-Resposta paralelas que difiren na DT_{50} ; pero, se hai diferenzas na absorción ou eliminación, poden presentarse curvas non paralelas. É dicir, ao atoparnos cun **efecto para dúas substancias, o valor DL_{50} resulta ser un criterio para definir o carácter tóxico ou non dunha substancia**. Entendendo como Dose letal 50 (DL_{50}) o parámetro universalmente aceptado que mostra «a dose capaz de matar ao 50 % dos animais de experimentación nas mesmas condicións». Así facemos referencia a «Rangos de Toxicidade» que son os límites que establecen a clasificación dunha substancia atendendo á súa toxicidade e recóllense no BOE. Utilízase como medida obxectiva a DL_{50} , conxugando o efecto letal e a resposta do 50 % dos animais a unha dose determinada.

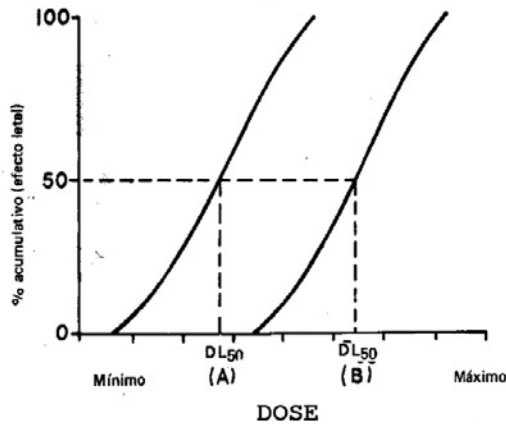
De forma sinxela, establécense as seguintes categorías:

Non Tóxica	> 2.000 mg/kg/día (NaCl)
Tóxica	250 mg/kg/día
Moi Tóxica	< 2,5 mg/kg/día (estricnina)

É unha medida relativa e depende das vías de absorción pero permítenos comparar distintas substancias.

Exemplo na figura 4: se temos a substancia A e a substancia B con dúas curvas diferentes, ao representar a % de mortalidade-log dose:

Figura 4. Comparación do perigo de dúas substancias químicas A e B, segundo a DL_{50}



Se a Dose letal 50 é a dose á cal se consegue o 50 % de mortalidade [$DL_{50} A < DL_{50} B$] o que quere dicir é que o composto A é máis tóxico ca o B porque con menos cantidade-dose consegue o efecto letal.

Unha vez demostrada a toxicidade dunha substancia, pódese chegar a concluír coa seguinte táboa:

Táboa 1. Clasificación dos axentes en orde á súa toxicidade e segundo a súa DL_{50}

CLASIFICACIÓN SUBSTANCIAS	DL_{50}
Extremadamente tóxicas	< 1 mg/kg/d
Altamente tóxicas	1-50 mg/kg/d
Moderadamente tóxica	50-500 mg/kg/d
Lixeiramente tóxica	0,5-5 g/kg/d
Practicamente atóxica	5-15 g/kg/d
Relativamente inocua	> 15 g/kg/d

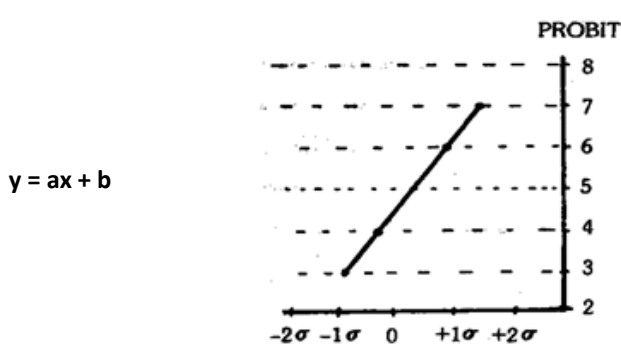
Agora ben, para o cálculo desta dose letal 50, non resulta práctica a curva sigmoidea, faise difícil extrapolar xa que para un bo trazado da curva con distintas doses, necesítanse moitos animais. Gaddun estudou un procedemento matemático de conversión para pasar as curvas sigmoideas a un sistema de liñas rectas. Trátase da análise PROBIT, pero pode obterse un resultado análogo utilizando un papel con

cuadrícula especial, para establecer as gráficas. As unidades Probits son números arbitrarios que expresan unidades de probabilidade, e correspóndense coa % acumulativa de resposta, establecéndose a seguinte correlación:

% Resposta	NED	Probits
2,3	-2	3
15,9	-1	4
50,0	0	5
84,1	+1	6
97,7	+2	7

Probit = NED + 5 (NED: desviación da media nas distintas %)

Así se obtén a ecuación dunha liña recta, onde é máis fácil determinar DT_{50} :



Destas representacións, pódense deducir os conceptos:

— **RISCO.**- é un concepto estatístico que representa a frecuencia esperada de efectos indeseables derivados da exposición a un axente tóxico (*risk, hazard*).

É a probabilidade de que apareza unha intoxicación e está en función de:

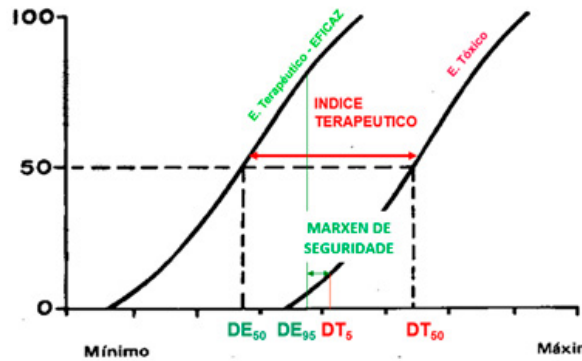
- as características F-Q da substancia.
- a potencialidade tóxica (inversa da dose).
- a probabilidade de que o individuo o absorba (contacto).

— **SEGURIDADE.**- é o contrario, a probabilidade de que non se produza un dano en condicións determinadas (*Safety*).

Nunca se vai presentar na vida real o risco 0%, nin a seguridade ao 100%.

Outra aplicación de relación Dose-Resposta refírese á comparación de dous efectos provocados por unha mesma substancia nunha poboación, por exemplo, o efecto terapéutico ou Dose-Eficaz (DE) e o efecto tóxico ou Dose-Tóxica (DT) dun medicamento (Figura 5).

Figura 5. Representación gráfica do Índice Terapéutico e do Índice de Seguridade para unha substancia



Neste caso, a relación entre DE_{50} e DT_{50} é unha medida da toxicidade:

$$\text{ÍNDICE TERAPÉUTICO} = DT_{50}/DE_{50}$$

En termos xerais, cúmprese que: **a menor Índice Terapéutico, maior Toxicidade**. Un fármaco potente caracterízase por unha dose eficaz baixa, pero se a dose tóxica é baixa tamén, a marxe de seguridade pode ser por completo inadecuada (=1). Por tanto, o Índice Terapéutico é unha aproximación inicial basta do seguro que poida ser un fármaco.

Cabería preguntarse:

- A que dose se inicia a toxicidade?... DT_5
- A que dose se consegue o máximo Terapéutico?... DE_{95}

Nestas circunstancias é máis útil outro parámetro:

$$\text{ÍNDICE DE SEGURIDADE} = DT_5/DE_{95} \text{ ou } \text{MARXE DE SEGURIDADE}$$

Xa foi definido o concepto de seguridade que fai alusión a unha hipotética certeza de que unha substancia ou exposición non será pernicioso baixo unhas condicións e doses determinadas. Outros autores emprégana para referirse a riscos «aceptables».

Pódense comparar gráficas entre substancias (medicamentos) buscando a de maior marxe de seguridade. É dicir, que o intervalo de dose que corresponde á zona intermedia dalgúns efectos tóxicos, sexa maior para unha substancia (B) que para outra (A).

Este estudo é aplicable á **IDA** (Inxesta diaria admisible) para cada substancia, e que se define como **«a máxima cantidade total dunha substancia (contaminante, exposición, etc...) que, segundo os coñecementos actuais, pode inxerirse diariamente sen que se produzan efectos tóxicos a longo prazo»**.

Deben incluírse aquí non só as substancias que se **engaden** a un alimento (aditivos), senón tamén **contaminantes** dos alimentos (residuos de pesticidas, antibióticos) e posibles substancias que se atopan de forma natural nos mesmos.

Ás veces úsanse as expresións: «IDA temporal», «IDA provisional», «IDA especificada», cando non se estableceu oficialmente.

4. Relacións Dose-Efecto

Unha das aplicacións da relación dose-efecto recae sobre os efectos adversos que son cambios que producen diminución das capacidades normais anatómicas, fisiolóxicas, bioquímicas ou de comportamento. Unha mesma substancia pode orixinar moi diversos efectos, xa sexa a doses altas ou baixas, ou en distintos órganos ou tecidos. Hai unha ampla gradación de efectos, desde inapreciables (subclínicos) ata efecto máximo (morte).

Esta curva Dose-Efecto pode ser vista como unha curva Dose-Resposta xa que graficamente responde, tamén, a unha curva sigmoidea cunha nube de puntos ao redor pola variabilidade biolóxica, pero que pode transformarse nunha recta mediante a aplicación dos Probits. Así se distinguen 4 zonas (Figura 6):

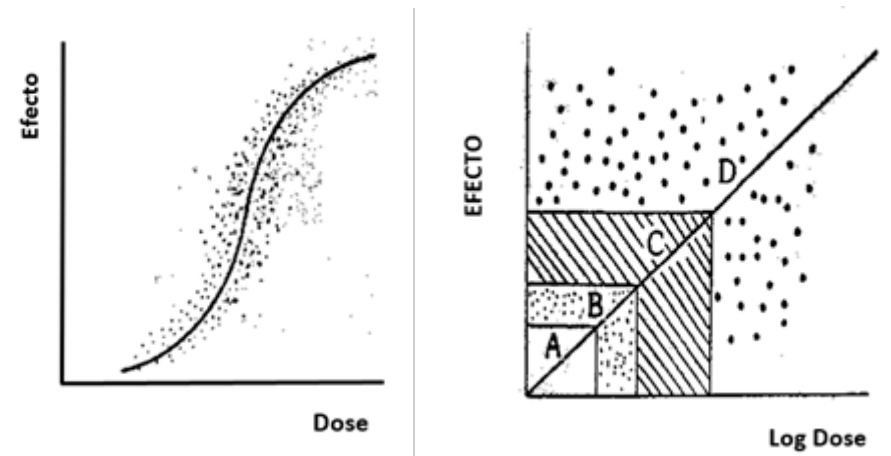
- A.- Inicialmente, con doses baixas, non hai efecto apreciable (subclínico).
- B.- Proporcionalidade de efectos que van aparecendo.
- C.- Efectos tóxicos transitorios.
- D.- Efectos tóxicos irreversibles.

Sobre esta recta pódese considerar, por exemplo, o efecto do 50% cando participan a metade dos receptores (DT_{50}).

Dependen de:

- * A cantidade de complexo xenobiótico-receptor (Dose).
- * A fracción de receptores ocupados (Afinidade por receptores).

Figura 6. Representacións gráficas da relación Dose-Efecto

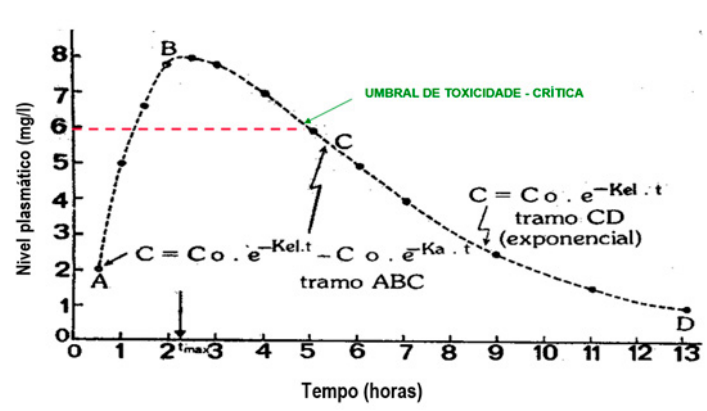


5. Relacións Tempo-Dose

Nos casos de intoxicación aguda por dose única, a curva concentración-tempo e a curva dose-efecto a distintas doses (Figura 7), teñen unha 1ª pendente positiva e dependente especialmente da velocidade de absorción; despois unha 2ª pendente negativa, dependente da velocidade de eliminación.

Por baixo de certas concentracións plasmáticas, fálase de *niveis subtóxicos* e por encima, fálase de *niveis tóxicos*. A parte da curva que está por encima do nivel tóxico dá unha idea da duración do efecto. En principio hai tres formas de prever os efectos tóxicos con aplicación en Terapéutica:

Figura 7. Representación gráfica da relación Tempo-Dose/Concentración, cinética



- 1.- Diminuindo a absorción ou a velocidade de absorción (antídotos adsorbentes, baleirado gástrico ou administración de laxantes).
- 2.- Aumentando a velocidade de eliminación do tóxico e a formación dun composto inactivo (variación do pH dos ouriños).
- 3.- Diminuindo a sensibilidade do medio biolóxico para o efecto. Nesta situación, a concentración plasmática non está influenciada, pero o límite crítico (umbral) é aumentado (administración de antagonistas).

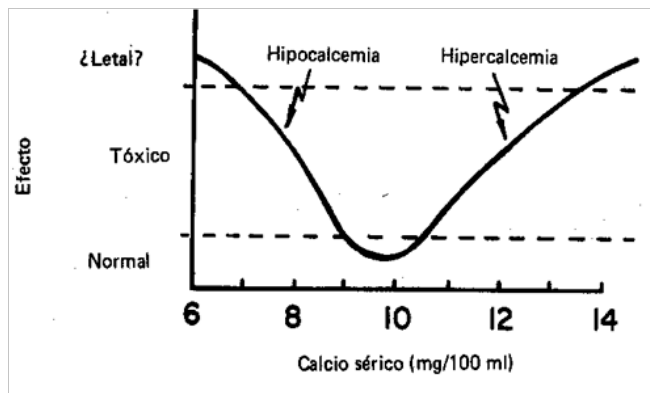
6. Resposta a compostos esenciais. Hipersensibilidade e Hiposensibilidade

6.1. Resposta a compostos esenciais para o sistema biolóxico (endóxenos)

Mentres que para os compostos xenobióticos maniféstanse relacións concentración (dose)-efectos sinxelas e esencialmente lineais, para os compostos endóxenos esenciais (nutrientes e auga, elementos minerais esenciais e vitaminas) móstranse unhas relacións concentración-efecto BIFÁSICAS.

Iso é debido a que, en ausencia destes compostos, así como en presenza dun exceso dos mesmos produciranse efectos indesexables tanto no home como nos animais. Serán toxicamente efectos distintos pero prexudiciais en ambos os casos.

Figura 8. Representación gráfica Bifásica da relación Concentración/Dose-Efecto



Exemplo do calcio (Figura 8): $[Ca^{2+}]$ total en soro (home). O calcio intervén en múltiples funcións como a contracción muscular, ósos, coagulación sanguínea...

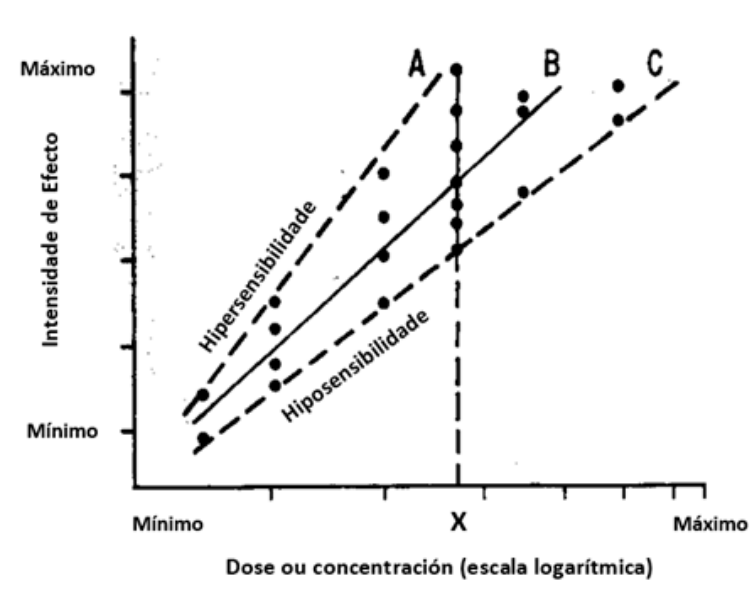
- A niveis baixos → Hipocalcemia (morte ou efecto tóxico)
- Ao incrementar o nivel → 10 mg/100 ml → Normal
- Ao seguir aumentando o nivel → Hipercalcemia (tóxico)

Outros exemplos son as Vitaminas liposolubles (A e D).

6.2. Hipersensibilidade e Hiposensibilidade

Ao referirnos á distribución gaussiana, falabamos de individuos (porcentaxe moi pequena) que eran ou moi sensibles ou moi resistentes. Isto débese a diferenzas individuais pola variabilidade biolóxica que existe. Por iso, podemos clasificar os individuos en hipersensibles, normais e hiposensibles, segundo a relación Dose-Efecto que presenten. Ao representar Efecto (intensidade) fronte ao logaritmo da dose (Figura 9):

Figura 9. Representación gráfica da relación Dose-Efecto segundo sensibilidades



- 1º Establécese a intensidade dos efectos: mínimo e máximo (E), fronte á dose mínima e máxima (X) que representan os individuos **NORMAIS (B)**. A dose X produce un efecto que é o **NORMAL**.
- 2º Nos **HIPERSENSIBLES (A)**: coa mesma dose X, alcánzase o efecto maior (máximo).
- 3º Nos **HIPOSENSIBLES (B)**: coa mesma dose X, maniféstase o efecto con menor intensidade (mínimo).

7. Outros índices ou parámetros mesurables para a avaliación da toxicidade. Concepto de pT. Índices de calidade ambiental. Factor Tempo

7.1. Outros índices ou parámetros mesurables para a avaliación da toxicidade

Van considerar en relación á **Dose** e ao **Tempo**.

DOSES LETAIS: DL_{50} , DL_1 , DL_{99} ,...

DOSE DOSES LIMIARES: DTm , DLm , CTm , CLm ,...

DOSES MÁXIMAS PERMITIDAS: MAC , TLV ,...

I.- Dentro das Doses letais, a máis utilizada é a DL_{50} que causa a morte ao 50 % dos individuos que a reciben.

II.- Dose limiar con dous sentidos: na zona de toxicidade e na zona de acción letal. Denomínanse xenericamente limiares porque sinalan un límite a partir do cal aparece algún dos efectos sinalados (toxicidade ou letalidade). Son dous:

Dose Tóxica mínima DTm: a máis baixa dose dunha substancia que se coñeza producise algún efecto tóxico, administrada por calquera vía.

Dose Letal mínima DTm: a máis baixa dose que se saiba producise morte, administrada nunha ou máis tomas.

Ás veces, utilízase o termo **Concentración:** CTm, CLm, no canto de dose, e a diferenza está en que ao falar de concentración facemos referencia á proporción de tóxico no medio (aire, auga, alimento ou tecido ou fluídos dun intoxicado). É de grande utilidade en Ecotoxicoloxía e Medio Ambiente.

III.- Doses Máximas Permitidas, que son importantes en Toxicoloxía Industrial e Ambiental.

- * **Máxima Concentración Admisible MAC** que é a concentración máxima que non debe excederse en ningún momento (xeral).
- * **Valor Umbral Límite TLV** (*Threshold limit value*), refírese a niveis permisibles de axentes químicos ou físicos no ambiente laboral, propostos pola *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*. Actualmente inclúe 3 tipos de limiares (segundo condicións e tempo de exposición):
 - a) **TLV-TWA** (*Time weighted average*): **Media ponderada no tempo.** Concentración media a que pode estar exposto un traballador durante 8 horas diarias ou 40 horas semanais, sen sufrir efectos adversos.
 - b) **TLV-C Valor teito** (*ceiling*): concentración ambiental que non debe ser excedida en ningún momento.
 - c) **TLV-STEL** (*short*): **Límites para períodos curtos de tempo** (15 min), sen que exceda o TWA diario, e sen que se repita máis de 4 veces ao día nin con menor intervalo de 1 hora.

7.2. Concepto de pT

O pT mide o «potencial de toxicidade», e exprésase:

$$pT = -\log D$$

sendo D = dose en moles/kg.

Exemplo: A con $DL_{50} = 0,01$ è $pT = 2$

B con $DL_{50} = 0,0001$ è $pT = 4$

deducíndose que a menor pT, menor toxicidade.

Das táboas de toxicidade aguda ou das MAC poden extraerse conclusións erróneas se se pretende aplicar os datos á toxicidade crónica, xa que en ocasións unha substancia con alta DL_{50} ou MAC (pouco tóxica) pode resultar perigosa a longo prazo con dose moito máis baixa, por acumulación de tóxico ou os seus efectos, sensibilización, etc... (ex. a sensibilización do miocardio aos haluros de carbono).

7.3. Índice de Calidade Ambiental: ICA

Na toxicoloxía actual, é moi importante definir a calidade ambiental porque é unha forma de resumir as características do medio ambiente para avaliar as súas condicións en relación coa saúde da poboación. En síntese, sería o impacto sobre a saúde. Considéranse 4 graos ou niveis:

I.- Admisible- Representa un estado ambiental saudable, con proporcións de contaminantes ás que non aparecen alteracións fisiolóxicas nin reaccións de protección ou adaptación (defensa).

II.- Alerta- (percepción) preséntanse reaccións de molestia ao ser percibidas polos órganos dos sentidos (limiar de percepción) e indúcense respostas fisiolóxicas reflexas (lagrimeo, tose, esbirro). Supón unha necesidade o limitar os efluentes.

III.- Alarma- o ambiente contén concentracións capaces de producir ou agravar patoloxías crónicas, con previsible aumento de morbilidade e mortalidade, especialmente para enfermos cardio-respiratorios-asmáticos.

IV.- Perigo- son valores aos que se producirán, probablemente, patoloxías agudas na maior parte da poboación. É situación de emerxencia (Chernobil, Seveso, Basilea- Sandoz, Petroleiros –Prestige–,...)

7.4. Factor tempo

É un parámetro ao que frecuentemente non se daba a consideración que merece en Toxicoloxía. Desde que se absorbe un tóxico ata que se manifestan os efectos, pode transcorrer un prazo que se denomina: «Tempo de latencia» que, en cada caso, é en función de:

- * a vía de administración,
- * o individuo,
- * a necesidade ou non da súa transformación nun metabolito activo, e evidentemente,
- * o tipo de efecto que utilizemos como signo, xa que non podemos esquecer que cada xenobiótico pode desencadear diferentes efectos.

Cando nos interesa rexistrar a indución de morte, manexamos o chamado «Tempo Letal» e «Tempo Letal medio» (TL) que é a «media do transcorrido nos diferentes individuos, desde a aplicación do tóxico ata a súa morte»; maior exactitude posúe o TL_{50} , referido ao 50 % dos individuos experimentados. Outros prazos ou tempos de interese son os de «aparición de efecto», «efecto máximo» e «desaparición dos efectos tóxicos» (Reversibles).

Por outra banda, na avaliación da Toxicidade, a consideración do parámetro tempo é fundamental no estudo da **intoxicación crónica** e na **evolución da intoxicación**.

Todos estes conceptos foron adquirindo grande importancia desde que se comprobou o interese dos efectos que non aparecen inmediatamente á absorción, senón máis tarde.

En termos da contaminación ambiental, ao considerar as concentracións dos tóxicos no medio (aire ou auga), é preciso ter en conta, tamén, o tempo

de permanencia no ambiente, porque a dose recibida será en función tanto da concentración como do tempo (tempo de exposición ao aire, frecuencia no caso da auga de bebida...).

8. Avaliación da toxicidade crónica

Para avaliar a toxicidade crónica, fanse precisos outros parámetros que valoren a toxicidade específica de acordo coa evolución de certos parámetros biolóxicos e coa acumulación de substancias químicas nos organismos vivos. Entre eles, pódense destacar unha serie de Índices Biolóxicos de Exposición (IBE) e o Factor de cronicidade (Fc).

8.1. Índices Biolóxicos de Exposición (IBE)

Estes IBE son parámetros actualmente utilizados para poñer de manifesto a «absorción e acumulación» dun xenobiótico por un ser vivo; poden servir como criterios para valorar o grao de afectación. Defínense como «a expresión numérica dun parámetro biolóxico en relación coa incidencia dun xenobiótico sobre a saúde do individuo».

Normativas de distinto rango poden establecer os IBE como Valores Límites Biolóxicos (BLV ao BTL). Hai varios tipos:

- a) **Químicos.-** concentración do tóxico, ou os seus metabolitos, nos fluídos ou tecidos biolóxicos;
- b) **Bioquímicos.-** modificacións de parámetros bioquímicos (metahemoglobina, ións - Na⁺, K⁺-, glicosa, glicóxeno, actividades encimáticas - LDH, GOT, GPT,...);
- c) **Funcionais.-** alteracións obxectivas de funcións fisiolóxicas (capacidade respiratoria, volume-minuto circulatorio - ECG, Presión arterial-, condutividade nerviosa, reflexos, reacción muscular, diurese,...);
- d) **Histolóxicos.-** lesións tisulares;
- e) **Hematolóxicos.-** células: recontos celulares, coagulación, valor hematocrito, volume corpuscular...

8.2. Factor de cronicidade (Fc)

Hayes en 1967 desenvolveu un método experimental para medir o efecto acumulativo de compostos administrados por vía oral. Denominouno factor de cronicidade e exprésase matematicamente como a proporción ou o cociente entre:

$$Fc = \frac{DL_{50-1}}{DL_{50-90}}$$

(única dose)

(90 doses tratamento)

No intervalo dos 90 días, parte dos animais deben morrer, e ao resto obsérvaselles durante 2 semanas despois do período dos 90 días. É un método comparativo entre unha soa administración, e o tratamento ao longo de 90 días.

Se o Fc fose 90, significaría que o composto é absolutamente acumulativo, é dicir, que a DL_{50-90} en mg/kg/día é igual a 1/90 da DL_{50-1} (con 1/90 da DL_{50-1} chegaríase ao mesmo efecto en 90 días porque se iría acumulando).

Hayes determinou o Factor de cronicidade para varios compostos e calculou que é superior a 2,0 se os seus efectos son relativamente acumulativos, e menor de 2,0 en compostos con escasos efectos acumulativos.

Como exemplos, a **Warfarina** (medicamento anticoagulante e raticida) presenta $Fc = 20$; o Fc do **Cianuro potásico** mesturado con alimentos é de 0,04, daquela a presenza de alimentos protexe notablemente o animal fronte ao cianuro potásico.

9. Conclusións

1. Na Toxicoloxía moderna, coa finalidade de previr o risco no manexo de axentes físicos e químicos, existe a necesidade de coñecer as relacións «Dose-Resposta» e «Dose-Efecto».
2. Para establecer esas relacións, é preciso recorrer a metodoloxías biolóxicas a través da experimentación animal e outros métodos alternativos. Sempre tendo presente as leis e protocolos actuais que permitan obter resultados fiables.
3. Os métodos estatísticos estudan estes resultados e relacións mediante cálculos e representacións gráficas, e definen certos índices e parámetros que determinan os límites de Risco-Seguridade no manexo dos devanditos axentes.
4. Estes Índices e parámetros clasifican os devanditos axentes en orde ao seu perigo e á sensibilidade dos suxeitos expostos.
5. Os Índices de Calidade Ambiental (ICA) resumen as características do medio ambiente en relación coa saúde da poboación.
6. Finalmente, é preciso comprender as diferenzas esenciais que existen entre a Toxicidade aguda e a Toxicidade crónica, sendo esta última a preponderante na actualidade e requirindo a definición de parámetros específicos a longo prazo.

AVALIACIÓN

Os contidos e autoaprendizaxe do estudante nesta unidade didáctica avaliaranse a través dunha avaliación continua e un exame final, cunha puntuación do 40 % e 60 % da cualificación final, respectivamente.

Para poder superar a materia requírese que o estudante realice todas as prácticas e alcance unha puntuación mínima no exame final dun 50 %, para os efectos de sumar o resto das puntuacións da avaliación continua.

A avaliación continua farase tendo en conta as competencias:

- Controis das clases expositivas, cunha proba obxectiva, valorando a adquisición de coñecementos teóricos parciais (saber) sobre Toxicoloxía Veterinaria. A avaliación será cualificada mediante unha lista de cotexo.
- Traballos e exercicios propostos nas clases prácticas de laboratorio (xa sexan realizados individualmente polos alumnos ou en grupos). Deberán demostrar con probas obxectivas como se traballa tecnicamente (saber facer). Primeiramente, na memoria, redactarán un resumo sobre a normativa esixida para traballar con animais de experimentación *in vivo*. Na segunda parte, deberán determinar a DL_{50} dunha substancia sobre os datos fornecidos de dose administrada e o número de animais mortos (resposta). Aplicarán o programa estatístico Excel para calcular a resposta acumulativa e a porcentaxe de resposta acumulativa. Obtidos os resultados, realizarán representacións gráficas co mesmo programa, e sobre a gráfica de dose-porcentaxe de resposta acumulativa obterán a ecuación da liña recta que máis se axuste, inferindo a DL_{50} correspondente. Segundo o valor DL_{50} obtido, clasificarase a substancia desde o punto de vista toxicolóxico. Finalmente, propónse un exercicio de procura bibliográfica de DL_{50} para 2 substancias por grupo de 3 alumnos/as. Ademais, como criterios de avaliación, considéranse outros índices relativos á actitude (ser/estar) como puntualidade na asistencia, vestimenta, trato cos compañeiros, traballo en equipo, orde e trato das memorias, etc. Esta práctica será avaliada mediante probas obxectivas: a resolución dos exercicios propostos, e unha exposición oral coa interpretación dos resultados obtidos; finalmente, avaliaranse os outros criterios (ser/estar) de acordo cunha táboa de indicadores.
- Nas prácticas de encerado, con dúas modalidades, o nivel de aproveitamento (en termos de aprendizaxe), ben mediante a realización voluntaria dun traballo monográfico sobre a temática da unidade docente, ou no caso de non facer traballo, avaliarase a participación nas mesmas mediante un cuestionario sobre os resumos dos traballos doutros compañeiros. En conxunto, avalíase a participación activa e as achegas do alumno na aula, nas titorías ou nas actividades desenvolvidas a través da aula virtual. O traballo monográfico será avaliado mediante unha táboa de indicadores: contido axeitado, presentación formal escrita e expresión oral.

O exame final realizarase, segundo o calendario de exames da titulación, mediante un cuestionario tipo test, con respostas de *verdadero* e *falso* que puntuarán tanto positivo como negativo (saber). A avaliación farase mediante unha lista de cotexo das respostas do alumnado.

Táboa 2. Distribución do peso porcentual de cada parte da avaliación e as súas correspondentes probas

CUALIFICACIÓNS	100 %			
TIPOS	Proba test	Controis Expositivos	Práctica de Laboratorio	Práctica de Encerado
AVALIACIÓN CONTINUA (40%)		20 %	10 %	10 %
EXAME FINAL (60%)	60 %			

Cando o alumno non supere a avaliación continua, nin teña realizadas prácticas, nin exame final, obterá a cualificación de «Non Presentado».

Para os casos de realización fraudulenta de exercicios ou probas será de aplicación o establecido na «Normativa de avaliación do rendemento académico dos estudantes e de revisión das cualificacións».

ANEXOS

Recomendacións para ter en conta, polos estudantes, para o estudo da unidade didáctica:

- Asistencia a todas as actividades presenciais programadas para a materia.
- Participación activa, construtiva e respectuosa nas sesións expositivas, prácticas e titorías.
- Preparar e complementar os contidos que se vaian traballando na materia coa bibliografía básica e complementaria recomendada.
- Desenvolver hábitos de busca autónoma de información científica.
- Aproveitar os recursos dispoñibles para o alumno da biblioteca universitaria.
- Seguir o ritmo de estudo e traballo que se vaia marcando dunha forma continua.
- Utilizar axeitadamente as titorías para coñecer en detalle as recomendacións do profesorado e aclarar calquera dúbida que xurda no proceso da autoaprendizaxe.
- Consultar con regularidade a aula virtual da materia e facer uso da mesma.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía básica

- BUCK WB, OSWEILER GD, VAN GELDER GA. *Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica*. Ed. Acribia. Zaragoza, 1981.
- JURADO COUTO R. *Toxicología Veterinaria*. Ed. Salvat. 2ª ed. Madrid, 1989.

- KLAASSEN CD, WATKIN JB CASARETT y DOULL. *Fundamentos de Toxicología*. Edición en español revisada por M López-Rivadulla. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Madrid. 2005.
- LOOMIS TA. *Fundamentos de Toxicología*. Ed Acribia. Zaragoza, 1982.
- MARTÍNEZ GONZÁLEZ MA, Sánchez Villegas A, Toledo Atucha E, Faulin Fajardo J. *Biostatística amigable*. Elsevier. Madrid, 2020.
- MILTON JS. *Estadística para Biología y Ciencias de la Salud*. Mc Graw-Hill, 3ª ed ampliada. Madrid, 2014.
- PÉREZ GARCÍA CC, GARCÍA PARTIDA P, DÍEZ PRIETO MI. *Principios éticos de la experimentación animal*. En Pérez García CC, Partida P, Díez Prieto MI. Introducción a la experimentación y protección animal. Serv. Public. Univ. León. León, 1999: 1-9.

Bibliografía complementaria

- FAN AM, CHANG LW. *Toxicology and risk assessment. Principles, methods, and applications*. Ed. Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1996.
- GUPTA R. *Veterinary Toxicology: Basic and clinical principles*. 2nd. Elsevier-Academic Press. Amsterdam, 2012.
- HODGSON E. *A Textbook of Modern Toxicology*. 3ª ed. Ed. Wiley-Interscience, New York, 2004.
- KLAASSEN CD. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Ed. McGraw-Hill. 9ª ed. New York, 2019.
- MELGAR RIOL MJ. Unidade Didáctica 17 «Experimentación Animal: Principios xerais, aspectos éticos e legais» da materia de Ética, Bioética e Lexislación Veterinaria, no Grao de Veterinaria da Universidade de Santiago de Compostela (USC). Servizo de Publicacións e Intercambio Científico da Universidade de Santiago de Compostela, 2022. <https://www.usc.gal/libros/gl/categorias/1078-experimentacion-animal-333613-.html#/27-transaccion-venda/29-formato-pdf>

Textos lexislativos

- Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2010, DOUE L 276, de 20 de octubre de 2010.
- Good Laboratory Practice (GLP): www.glp.admin.ch/> (consulta: 28/03/22).
- Real Decreto 53/2013 de 1 de febrero. BOE nº 34 de 8 de febrero de 2013.
- Regulamento do Comité de Bioética da Universidade de Santiago de Compostela, aprobado no Consello de Goberno da USC do día 14-2-2011.

Vídeos

- Animalario Universidade de Córdoba: <http://www.uco.es/sae/v2/index.php/video-del-sae-canalur>



Unha colección orientada a editar materiais docentes de calidade e pensada para apoiar o traballo do profesorado e do alumnado de todas as materias e titulacións da universidade

unidadesdidácticas
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA