

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

DEPARTAMENTO: Química Biológica.

ASIGNATURA: Toxicología y Química Legal.

CARRERA/S: Ciencias Químicas.

ORIENTACION: Bromatología. Análisis Biológ.
Química Biológica

PLAN:

CARACTER: Obligatoria. (Para Bromatol. y Análisis Biológ.)
Optativa. Química Biol.

DURACION DE LA MATERIA: Cuatrimestral.

HORAS DE CLASE: a) Teóricas: 58 hs.

b) Laboratorio: 212 hs.

Totales: 282 hs.

ASIGNATURAS CORRELATIVAS: Química Biológica. Quím. Analítica Cuantitativa.

PROGRAMA:

1.- Toxicología: Etimología. Finalidad de la materia. Conexiones con la Farmacología.

Definiciones delimitatorias para ambas materias. Historia de la Toxicología. Breve relación. Relación y aporte de otras disciplinas. Divisiones de la materia: Toxicología Tradicional o General, Química Legal e Higiene Ambiental.

2.- Intoxicación, sustancia tóxica, definición. Aspecto íntimo ó celular del fenómeno. Antecedentes científicos; Experiencias de Langley, Ehrlich, Cook, Heller y otros. Relaciones entre estructura química y actividad de las drogas: similitudes y diferencias. Series homólogas de curarizantes, an-estésicos locales, simpaticomiméticos y colinérgicos. Gráficos, relación dosis: efectos de drogas muy activas. Adsorción drogas membrana celular Langmuir y Freundlich.

3.- Teoría de los receptores celulares. Aplicación de la Ley de Acción de Masas. Clark J. A.. Introducción Teoría de Michaelis -Menten y Lineaweaver-Burk sobre acciones enzimáticas. Ariens-Gero-Holland. Similitudes de resultados matemáticos y teorías Experiencias que justifican matemáticamente la existencia de receptores peri e intracelulares. Modelo de receptores adrenérgicos y colinérgicos. Concepto fundamental y eficacia de las drogas importancia de la configuración especial.

4.- Condiciones o características que identifican en su acción a las drogas: extensión, ataque, especificidad, velocidad, concentración (umbral) y reversibilidad. Ejemplos. ACumulación: concepto y definición. Autolimitación. Gráficos de eliminación y duración de actividad. Excreción renal. Índice de depuración.

5.- Causas endógenas y exógenas de la toxicidad de las drogas: dosis, peso, edad, sexo, estado sanitario, agentes ambientales, caracteres particulares, del sujeto, tolerancia, intolerancia, idiosincracia, alergia, anafilaxia. Caracteres endógenos de la droga: estructura molecular y atómica, enlaces químicos, propiedades físico-químicas. Interacción de las drogas: sinergia, potenciación y antagonismos. Explicación. Causas y ejemplos.

6.- Absorción de drogas, leyes que la gobiernan, constitución de la membrana celular. Influencia, polaridad molécula-drogas. Influencia del pH y pK. Red capilar-constitución y fisiología. Distribución de drogas, condiciones que la gobiernan, influencia del pH y pK. Volumen de distribución de una droga. Barrera hematoencefálica. Metabolismo de drogas: oxidación-reducción-conjugación. Excreción de drogas: renal-biliar-fecal-epidérmica y

otras vías. Excreción por los componentes del nefrón y condiciones que la regulan. Clearance-resorción tubular, mecanismos de competición-ejemplos.

7.- Determinación de la toxicidad de las drogas. Necesidad de ensayos biológicos y eventualmente clínicos. Historia. Dosis letal mínima. Ensayos de Travan y Behring. Histogramas. Curva sigmoide. Origen experimental y matemático. Nociones de probabilidad y estadística. Binomio de Bernaullie. Distribución binomial y normal: desviación standard relativa o valor Z. Método de Reed y Munch para determinar la LD50. Conveniencias y ventajas de la misma. Nociones sobre la aplicación de ensayos estadísticos de hipótesis y comprobaciones experimentales. Distribución de Student. Casos de aplicación.

8.- La pericia toxicológica. Análisis Médico-químico-legal. Reconocimiento del cadáver, toma de muestras en base de órganos y material tóxico. Verificación del contenido y división del material para su posterior análisis. Criterio para la división de tóxicos, a) por su origen, b) por su acción, c) por sus propiedades analíticas. El análisis toxicológico. Ensayos preliminares: propiedades externas, papeles reactivos, láminas metálicas, etc. Factores que influencia la elección del método de aislamiento. Métodos de aislamiento de tóxicos destilables, metálicos, dializables, orgánicos fijos y misceláneos.

9.- Analítica toxicológica y su aplicación pericial para la investigación de tóxicos minerales. Ensayos preliminares: láminas metálicas- Reinsch y otras. Diálisis y electrodiálisis. Destrucción de materia orgánica: métodos de calcinación simple y con óxidos y oxidantes, métodos por vía húmeda al cloro y sulfonítrico: crítica comparativa. Acción y papel de cada reactivo usado. Utilización de métodos físicos basados en espectrofotometría de absorción atómica en frío y caliente. Precisión, sensibilidad y especificidad. Toxicidad, etiología, antidotismo y prevención de las intoxicaciones por arsénico, mercurio, talio, antimonio y bismuto.

10.- Definición de tóxicos volátiles. Su aislamiento por destilación simple y con arrastre, microdifusión, cromatografía en fase gaseosa. Distintas clases de anoxia. Acido cianhídrico y cianuros: intoxicación cianhídrica: propiedades físicas y químicas, etiología, dosis tóxicas, mecanismos de acción, tipo de intoxicación, tratamiento, antidotismos, método para su determinación. Alcohol etílico: definición, bebidas alcohólicas, acciones farmacológicas del etanol, sistémicas y locales. Intoxicaciones alcohólicas: agudas y crónicas. Absorción y distribución. Metabolismo: sistemas involucrados y productos obtenidos en su degradación. Vías de excreción: intoxicación aguda: sus hallazgos clínicos. Intoxicación crónica: alcoholismo, modificaciones físico-patológicas que derivan de su ingesta crónica. Teorías que relacionan la ingesta y tolerancia o con la formación de compuestos similares o narcóticos y alucinógenos, interaccionando con los caminos metabólicos normales de las aminas biógenas. Importancia forense de la ingesta alcohólica: interpretación legal de lo que constituye su hallazgo en distinto tipo de delitos., su interpretación de acuerdo a la curva de alcoholémica y los factores de Widmark. Métodos de determinación en medios biológicos (aire expirado, sangre, orina, saliva, humor vítreo). Alcohol metílico: intoxicación por metanol, etiología, mecanismos de acción, absorción destino y excreción, hallazgos clínicos, secuelas y antidotismos.

11.- Tóxicos orgánicos fijos (extraíbles con solventes orgánicos). Métodos de aislamiento: a) por extracción directa i) en ampolla ii) extracción continua, b) obtención de un filtrado acuoso libre de proteínas i) método de Sta. Otto ii) método de Curry iii) método por saturación con $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ iv) método de digestión ácida. Obtención de los extractos denominados ácidos fuertes, ácidos débiles, drogas neutras, drogas alcaloídicas y su subdivisión en anfotéricas y extraíbles en solventes orgánicos. Purificación de los mismos. Métodos de identificación y determinación para distintos tóxicos y metabolitos. Alcaloides: opio (morfina y derivados), cocaína y similares, extricina, atropina, nicotina. Etiología de intoxicaciones, mecanismos de acción, sistemas enzimáticos involucrados, absorción, destino, excreción, metabolismo. Toxicomanías. Barbitúricos origen y clasificación, mecanismo de acción y toxicidad, metabolismo.

Drogas simpaticomiméticas, antihistamínicas, tranquilizantes, antipiréticas, alucinógenas y anéscicas locales; mecanismo de acción y toxicidad. Pesticidas organoclorados y organofosforados. Estructura química. Nomenclatura. Ejemplos. Etiología de las intoxicaciones. Vías de ingreso. Absorción Distribución. Mecanismo de acción. Metabolismo y excreción. Sistemas enzimáticos involucrados. Sintomatología. Acción residual.

12.- Tóxicos dializables: ácidos y bases fuertes, aniones tóxicos. Distintas técnicas para su aislamiento, a) por filtrado b) por diálisis, c) desproteinización con $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ y metanol. Clasificación de los tóxicos que se aíslan en medios neutros, básicos y ácidos. Ácidos y bases fuertes: etiología, dosis tóxicas, mecanismo de acción, alteraciones, locales y sistémicas, tratamiento.

Aniones tóxicos: oxalatos, fluoruros, nitritos, nitratos, cloratos, bromatos, boratos, hipocloritos, etc.: etiología, dosis tóxicas, mecanismos de acción, alteraciones locales y sistémicas, tratamiento.

Identificación de tóxicos dializables.

13.- Intoxicaciones de origen alimenticio. Influencias ajenas al alimento en sí. Sustancias tóxicas normales en ciertos alimentos y las provenientes de condiciones anormales de los mismos: vegetales con glucósidos cianogénicos: habas, lentejas, semillas, frutos, hongos, proteínas tóxicas. Animales con sustancias tóxicas: peces, moluscos. Contaminación microbiana. Putrefacción: tomáinas. Contaminaciones inorgánicas e orgánicas de etiología normal y accidental por metales, metaloides y sales. Restos de pesticidas. Aditivos utilizados en los alimentos.

14.- La pericia química. Disposiciones legales de los Códigos: penal, civil, comercial y laboral referentes a actuaciones judiciales en la pericia. Nombramientos de peritos. Aceptación de cargo Excusaciones y recusaciones, número de peritos. Obligaciones y derechos de los peritos. Realización de la pericia Características legal de una pericia química. Informe pericial: exigencias legales. Informe escrito; redacción del mismo. Los honorarios profesionales.

15.- Pericias químicas referentes a manchas de sangre. Selección y conservación de la muestra. Traslado de las manchas. Reacciones preliminares y de confirmación. Determinación de la especie a la cual pertenece la mancha: ensayo de las precipitinas en tubos por difusión y por electroforesis. Determinación del grupo sanguíneo: técnicas de absorción-inhibición y de absorción-elución para aglutinógenos: determinación del sistema ABO, Sistema MN y Rh, Otros sistemas para tipificación. Proteínas polimórficas, isoenzimas. Paternidad discutida.

16.- Manchas de semen. Importancia en química legal. Ensayos preliminares y de certificación. Técnicas microscópicas, cromatográficas, enzimáticas. Determinación de la fosfatasa ácida. Interferencias por contaminantes. Investigación de especie. Grupo sanguíneo ABO. Otro sistema para tipificar: Isoenzimas.

17.- Pericias sobre pelos. Importancia legal. Examen pericial de los pelos. Estudio morfológico-físico y químico para la determinación de las siguientes características:

a) determinación de especies b) parte del cuerpo a la que pertenece c) caído o arrancado d) teñido o natural. e) temperaturas a las que fue expuesto f) edad aproximada g) raza h) ocupación del individuo i) presencia de tóxicos metálicos j) otros indicios.

18.- Pericias sobre explosivos. Características de los explosivos. Condiciones que influyen sobre las explosiones. Clasificación de los explosivos. Causas desencadenantes de una descomposición explosiva. Onda explosiva. Onda mecánica. Explosiones por simpatía. Efecto Munroe -Neumann. Dispositivos explosivos. Investigación sobre restos de una explosión.

19.- Pericias sobre incendios. Pericias propias del químico. Dispositivos y sustancias incendiarias. Análisis de restos de incendios.

Ed
RGM

20.- Pericias referentes a armas de fuego. Armas cortas. Sus características más importantes. Papel del perito balístico y del químico en pericias sobre armas. Pruebas dérmicas para restos de nitratos. Su valor. Detección de nitritos.

21.- Pericias químicas referentes a la identificación personal. Desarrollo de impresiones digitales. Polvo ocupacional. Tratamiento preliminar del mismo. Análisis químico.

22.- Pericias sobre documentos. Documentos cuestionados. Pericias propias del químico. Análisis de tintas. Tintas fluidas y de bolígrafo. Ensayos químicos, físicos y cromatográficos. Determinación de la edad de la tinta. Distintos métodos. Borrado físico y químico. Empleo de la fotografía. Luz U.V e I.R. Impresiones sobre el reverso, etc.

23.- Toxicología Industrial o laboral. Definición. Antecedentes históricos. Intoxicaciones crónicas por inhalación de contaminantes del aire respirable según los procesos industriales. Enfermedad profesional, concepto, etiología y tratamiento. Su capacidad laboral, permanente y reversible. Legislación. Leyes de protección al trabajador (9688 sobre Medicina del Trabajo: Dcto. Ley 15588, etc.)

24.- Tóxicos industriales. Definición, clasificación según su estructura química, su acción fisiológica y su estado físico. Concepto de límites tolerables de contaminación atmosférica. Valor Umbral Límite (VUL) equivalente al TLV (Threshold Limit Value) consagrado internacionalmente. Alcances de la fijación de los valores VUL desde el punto de vista de la evaluación higiénica de un ambiente laboral. Efectos acumulativos de los tóxicos industriales. Introducción a la metodología especializada para la toma de muestras y determinación de contaminantes del aire. Expresión de resultados.

25.- Vías de introducción de los contaminantes del aire al organismo. Inhalación de partículas: polvos, humos, nieblas, gases y vapores. Efectos locales y sistémicos. Ejemplos.

26.- Contaminantes al estado de partículas sólidas (polvos). Conceptos sobre sistemas dispersos en el aire. Efectos sobre el sistema pulmonar: retención en el aparato respiratorio. Neumoconiosis: fibróticas y no fibróticas. Silicosis. Relación entre la intensidad del efecto con la naturaleza del polvo, con el tamaño de las partículas y con el grado de exposición. Concentración de partículas de contaminantes sólidos en el aire; Diversos métodos de toma de muestra, impactación vía húmeda y seca, filtración por medios especiales, electroprecipitación y termoprecipitación. Técnicas analíticas. Recuentos microscópicos. Determinación por distribución de tamaños de partículas. Etiología de la Neumoconiosis. Neumoconiosis en general.

27.- Contaminantes tóxicos al estado gaseoso. Generalidades sobre absorción, distribución, metabolismo, y excreción. CO, NO_x, SH₂, SO_x, halógenos, O₃, Cl₂, CO, AsH₃. Etiología de la intoxicación, efectos, valores VUL. Determinación de la concentración. Técnicas de toma de muestra y absorción del gas para evaluación por métodos químicos. Técnicas instrumentales para la evaluación directa y por monitores.

28.- Contaminantes metálicos y no metálicos y sus compuestos. Pb, Hg, Cr, Cd, Mn, Tl, As, Be. Etiología de la intoxicación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Relación del efecto con la variación de parámetros bioquímicos en medios biológicos de los individuos expuestos. Metodología analítica. Métodos de toma de muestra. Discusión sobre expresión de resultados en relación con los VUL en cada caso. Enfermedades profesionales más comunes, SATURNISMO e HIDRARGIRISMO. Importancia del laboratorio clínico en el diagnóstico de las mismas.

29.- Tóxicos orgánicos más comunes como contaminantes del aire ambiental de los lugares de trabajo. Solventes industriales, en particular: los hidrocarburos alifáticos, aromáticos y poliaromáticos, derivados alogenados, fosforados y nitrogenados, incluyendo pesticidas, alcoholes, aldehídos y cetonas, productos de descomposición de materiales sintéticos, etc. Absorción, metabolismo y excreción. Efectos fisiológicos. Determinaciones

especiales en fluidos biológicos relacionados con el grado de exposición de los individuos a diversos vapores de tóxicos orgánicos. Metodología aplicada al medio ambiente y al individuo.

20.- Contaminación del aire atmosférico en áreas urbanas. Fuentes de emisión de contaminantes, fijos y móviles. Grados de contaminación según concentraciones y factores meteorológicos y topográficos. Tipos de contaminación. Interacciones atmosféricas: producción de sustancias tóxicas secundarias a partir de las primarias emitidas por las diversas fuentes. Prevención y control de la contaminación atmosférica. Importancia del establecimiento de valores umbrales límites relacionados con la "cantidad de aire". Tendencia a legislar sobre los mismos (en nuestro país el Dcto. Ley 20284/73 establece algunos valores tentativos.).

Métodos analíticos. Toma de muestras. Aparatos de registro continuo de algunos contaminantes sólidos y gaseosos. Efecto del aire contaminado sobre las personas, animales y los materiales.

BIBLIOGRAFIA

- CLARK A. J. APPLIED PHARMACOLOGY, 1942.
 SOLLMANN T. A MANUAL OF PHARMACOLOGY 8° ED. 1957.
 YOUNGKEN H.W. TRATADO DE FARMACOLOGIA , 1959.
 ARIENS E.J. MOLECULAR PHARMACOLOGY 1964.
 CLARK A .J. THE MODE OF ACTION OF DRUGS ON CELLS 1933.
 COOK R.P. THE ANTAGONISM OF ACETYL COLYNE BY METHYLENE BLUE. J. Physiol. 1926, 62, 160.
 CADDUM J.H. PHARMACOLOGY 1959.
 BORMANN RAUD Y WEST FARMACOLOGIA
 LITTER M. FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA. 1969.
 LITTER M. FARMACOLOGIA.
 VAN RASSUM J.M. RECEPTOR THEORY IN ENZYMOLOGY.
 MURRAY R? SPIECAL: ESTADISTICA.
 H. BANCROFT: INTRODUCCION A LA ESTADISTICA. EUDEBA
 MATHER. STADISTICAL ANALYSIS IN BIOLOGY.
 SNEDECOR G.W.: METODOS ESTADISTICOS.
 ALDER AL.-ROESSLER E.B.: INTRODUCTION TO PROBABILITY AND STADISTICS.
 BURN H.: PHARAMCOLOGY.
 SUSPECT DOCUMENTS, WILSON R., HARRISON, 1966. Maxwell lted.
 KIRK P. CRIME INVESTIGATION. Inter Science Pb. 1960.
 O'HARA C., ASTERBURG J.: AND INTRODUCTION TO CRIMINALISTICS. J. The Mc. Millian Co. N.Y. 1949
 LUDQUIST F.: METHODS OF FORENSIC SCIENCE. Tomos I y II, 1963. Intescience Pub.
 SAFERSTEIN R.: CRIMINALISTICS. Prentice Hall, Englewood N. Jersey. 1977.
 WALLS H.J.: FORENSIC SCIENCE, Maxwell, London, 1974.
 THE EXAMINATION AND TYPING OF BLOOD STAINS IN THE CRIME LABORATORY. Department of Justice Law. Enforcement Assistance Administration. 1979.
 THE PRINCIPLES OF HUMAN BIOCHEMICAL GENETICS. H. HARRIS. Calton Lab. Univ. College. London.
 R.R. RAU and SANGER RUTH: BLOOD GROUPS IN MAN. Blackwells Sci. Pub. London 1975.
 PATTY F.A. INDUSTRIAL HYGIENE TOXICOLOGY. Intersc. Pub.
 STERN A.C. AIR POLUTION? Volume I, II y III. Academic Press. N.Y. and London.
 DREISBACH R.H. HANDBOOK OF POSONING. Lange Medical Pb. Los Altos California.
 R. Wegler Ed. CHEMIE DER PFLAZENSCHUDTZ UND SCHADLINGSBEKAMPFUNCSMITTEL. Springer. Alemania.
 BARBERA C. PESTICIDAS AGRICOLAS. Ed. Omega. 1967.
 SUNSHINE I.: METHODOLOGY FOR ANALYTICAL TOXICOLOGY. CRC. Press. Cleveland. Ohio.. 1975.
 ELKINS, HERVER: THE CHEMISTRY OF INDUSTRIAL TOXICOLOGY. N.Y. Wiley.
 THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTIC. GOODMAN AND GILMAN. 1970.
 KOHNE., ABREST. PRECIS DE TOXICOLOGIA. Tomos I y II. G. Doin e Cie.
 FABRE R. Y TRUHAUT R. COMPENDIO DE TOXICOLOGIA. Imprenta Universitaria, Venezuela. 1962.
 KAYE S.: MANUAL PRACTICO DE TOXICOLOGIA DE URGENCIA. Ed. Bibliográf. Argentina. 1962.
 STEWART C.P. AND STOLMAN A. TOXICOLOGY. Vol. I y II, 1964, 1961. Academic Press. Inc.
 FRANCONI M.P. TOXICOLOGIA. Med. Panamericana. 1963.
 CASIER N., DELANUOIS A.L.: L' INTOXICATIONN PAR L'ALCOOL ETHYLIQUE. Masson et Cie, Ed.

BUZZO A. Y SORIA M.F. TOXICOLOGIA. López Libros. Edit. S.R.L. Buenos Aires. 1960.
LITTER. FARMACOLOGIA. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1973.

PUBLICACIONES:

- JOURNAL THE FORENSIC SCIENCE SOCIETY. Published by The Forensic Science Soc. London.
- JOURNAL OF FORENSIC SCIENCE. The official publication of the American Academy of Forensic Science.
- BRITISH MEDICAL BULLETIN. Vol 29, 2, marzo 1976.
- ANNALES NEW YOR ACADEMY OF SCIENCE 1973.
- SCIENTIFIC AMERICAN. Vol 234. N°3 marzo 1976.
- LITE SCIENCE vol. 15, pag. 167. 1975.
- SCIENCE Vol. 162. pag. 917, 1968.
- CHEMICAL ABSTRACTS-BIOLOGICAL ABSTRACTS-ANALITICAL ABSTRACTS.
- RESIDUE REVIEWS.
- JOURNAL OF AGRICULTURAL & FOOD CHEMISTRY.
- FEDERATION PROCEEDINGS.
- SCIENTIFIC AMERICAN.
- CLINNICAL ABSTRACTS.
- PUBLICACIONES DEL U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE.
- INDEX MEDICUS.
- AMERICAN INDUSTRIAL HYGIENE ASSOCIATION JOURNAL.
- ARCHIVES OF ENVIROMENTAL HEALTH.
- ANNALS OF OCCUPATIONAL HYGIENE.
- POLLUTION ATMOSPHERIQUE.
- ENVIROMENTAL SCIENCE AND TEEHNOLOGY.
- BRITISH JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE.
- ATMOSPHERIC ENVIROMENT.
- STAUB
- CHEMOSPHERE.
- JOURNAL OF THE AIR POLLUTION CONTROL ASSOCIATION.
- ANALYTICAL CHEMISTRY.
- PUBLICACIONES DE LA ENVIROMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA)
- PUBLICACIONES ESPECIALIZADAS DE LAS NACIONES UNIDAS.
- FEDERAL REGISTER.
- ESPECIFICACIONES ASTH DOBRE CONTAMINANTES AMBIENTALES.
- PESTICIDE ANALYTICAL MANNUAL-FOOD & DRUG ADMINISTRATION.
- METHODS OF FORENSIC SCIENCE, CORRY A. 3 Tomos III y IV-1964-1965. Interscience Pbs.

-----ooo000ooo-----

Firma Profesor:..... *Rosa S. Graells de Kempny* Firma Director:..... *Dr. Carlos E. Cardini*

aclaración de firma: ROSA S. GRAELLS DE KEMPNY PROFESORA ASOCIADA TOXICOLOGIA Y QUIMICA LEGAL DEPARTAMENTO DE QUIMICA BIOLOGICA aclaración de firma:..... DIRECTOR DEPARTAMENTO DE QUIMICA BIOLOGICA.....

Fecha:..... 19 MAR. 1981