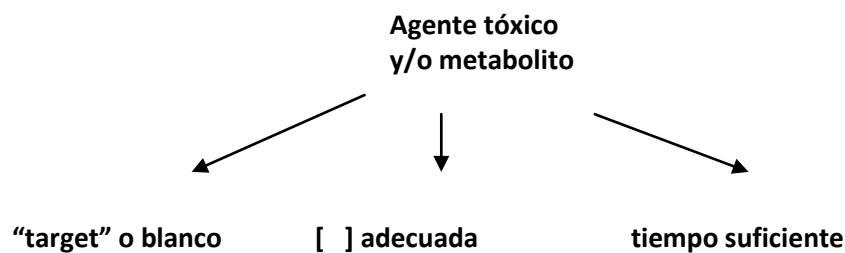


1. Concepto de intoxicación

La presencia de un agente tóxico dentro de un organismo vivo puede dar lugar a una alteración del equilibrio fisiológico de tal magnitud, que dicho organismo deja de estar sano porque desarrolla una enfermedad. Tales perturbaciones se ponen de manifiesto a través de unos síntomas, o cuadro clínico, propios de un proceso patológico.

Por consiguiente, con la palabra *Intoxicación* se hace referencia a la enfermedad consecuentemente con la injuria ejercida por un agente tóxico sobre un organismo vivo. Estas lesiones pueden variar desde unos efectos locales restringidos hasta un síndrome complejo, capaz de causar la muerte al organismo afectado.

En la práctica, toda intoxicación puede ser considerada como la suma de unos eventos que arrancan de la exposición o contacto del organismo con el agente tóxico y siguen con su penetración (absorción), su distribución, su metabolización y su excreción o su retención. En consecuencia, el agente tóxico puede suscitar un daño siempre que alcance al correspondiente receptor biológico a unos **niveles de concentración** adecuados y por un intervalo de **tiempo suficiente**.



1.1. Etiología de las intoxicaciones

Cuando se produce una intoxicación, es importante conocer su origen o motivación (su causa).

Intoxicaciones accidentales

Intoxicaciones ambientales. Se producen como consecuencia de la contaminación ambiental (aire, aguas, alimentos). Se presentan en forma epidémica cuando se producen descargas de productos químicos al ambiente (gases irritantes: lluvia ácida, puentes, edificios, monumentos dañados) (motores de explosión: óxido de plomo); plaguicidas; vertidos industriales, etc.

Intoxicaciones profesionales. Una forma de ambientales, en general, aunque se dan también por mala higiene de operarios que no se lavan las manos antes de comer o fumar en el trabajo. Químicos, ingenieros, anestesiólogos, radiólogos, etc.

Intoxicaciones medicamentosas. Por errores en la dosificación, interacciones, intolerancias.

Intoxicaciones alimentarias. - Por alimentos naturales tóxicos (setas, peces o moluscos en ciertas épocas). Por alimentos envasados que absorben sustancias tóxicas de los envases. Por contaminaciones microbianas.

Intoxicaciones domésticas. - Las más frecuentes en niños y ancianos sobre todo. Por confundir bebidas con productos de limpieza; abuso de medicamentos, etc.

Intoxicaciones voluntarias

- Uso de sustancias químicas como agentes de suicidio.
- Con fines de placer o evasión o como dopaje.
- Con fines afrodisíacos

1.2. Tipos de intoxicaciones

- En relación con la **magnitud** que alcanzan las perturbaciones clínicas en los individuos afectados, se pueden clasificar:
 - Leves
 - Moderadas
 - Severas
- **Patocrónico:** estimando evolución en función del tiempo de aparición de los síntomas: la enfermedad que caracteriza a toda intoxicación suele ofrecer un cuadro clínico, cuyos síntomas están normalmente relacionados con el tiempo de acción del tóxico (Figura 1).

Las intoxicaciones agudas se caracterizan por la aparición inmediata (por lo general, menos de 24 horas) del cuadro clínico patológico después de la absorción de una sola dosis, más o menos elevada, del agente tóxico. Su evolución puede conducir a una situación (c) de muerte, o bien otra (b) que permite una recuperación parcial (d) o total (e), según puedan quedar o no secuelas o lesiones persistentes (ver figura abajo).

En algunas ocasiones se suele hablar de intoxicaciones subagudas, que no deben ser consideradas como una intoxicación aguda de menor cuantía. Se trata de una intoxicación que sigue un curso subclínico, es decir sin que sus síntomas se presenten de inmediato de un modo aparente y claro, aunque sí se producen trastornos a distintos niveles biológicos. Son intoxicaciones que aparecen varios días después de la ingestión del tóxicos y con relación al tiempo, se origina una caída lenta y progresiva en forma de pequeñas mesetas (a', a''). Tal ocurre con el paracuat, el plomo o el talio.

Las intoxicaciones crónicas son consecuentes a la absorción repetida del agente tóxico. En muchas ocasiones, el tóxico es absorbido en cantidades muy pequeñas, pero su acumulación en el organismo permite con el tiempo alcanzar las dosis adecuadas para provocar sus efectos patológicos. En la actualidad es el tipo de intoxicación más frecuente, aunque la más difícil de detectar, porque sus síntomas van apareciendo muy poco a poco, aunque excepcionalmente también pueden surgir de modo repentino cuando el tóxico es movilizado de los depósitos en los que se acumula dentro del organismo. Normalmente son provocadas por el mal uso de medicamentos, aditivos alimentarios y plaguicidas, o por la incidencia de una contaminación ambiental, debida sobre todo a los vertidos industriales.

En caso de repeticiones en los cuadros clínicos, las intoxicaciones se pueden denominar recidivantes conducen al individuo a estados de deficiencia biológica, que se oponen a la recuperación cada vez con mayor intensidad, y debido a ello la restitución de en cada caso más deficiente.

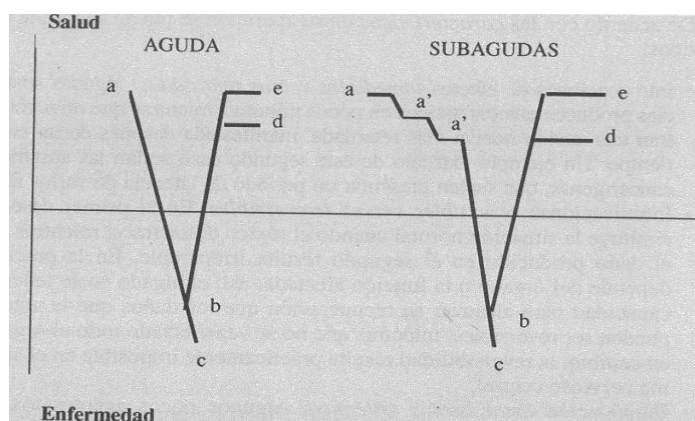


Figura 1. Clasificación de las intoxicaciones estimando evolución en función del tiempo

Factor tiempo:

El efecto de un tóxico es función de la concentración (c) del tóxico en el ambiente o en el medio interno, y del tiempo (t) de exposición o contacto: $E=f(c \times t)$. Desde que se absorbe un tóxico hasta que se manifiestan los efectos, puede transcurrir un plazo que se denomina *tiempo de latencia*, que, en cada caso es función de la *vía de administración, del individuo*, de que necesite o no su *transformación en metabolito activo*, etc. Y evidentemente el tipo de efecto que que utilicemos como signo, pues no debemos olvidar que cada xenobiótico puede desencadenar diferentes efectos (fig.2).



Fig. 2: esquema de la influencia del tiempo en la aparición de los efectos

De acuerdo con las **características** de su aparición se puede hablar:

- Intoxicaciones de *efectos inmediatos vs. retardados*:

Los *efectos tóxicos inmediatos* pueden ser definidos como aquellos que ocurren o desarrollan rápidamente después de una simple administración de una sustancia, mientras que los efectos retardados son aquellos que ocurren después de un lapso de tiempo. Los efectos carcinogénicos de los químicos generalmente tienen un largo período de latencia (20 a 30 años después de la exposición inicial), hasta que se observen los primeros tumores. Por ejemplo el cáncer vaginal producido por el dietilbestrol en mujeres jóvenes puede ser debido a su exposición en el útero al dietilbestrol consumido por sus madres para evitar el aborto. También se observa neurotoxicidad retardada luego de la exposición a algunos insecticidas organofosforados que actúan inhibiendo a la enzima acetilcolinesterasa. En contraste muchas sustancias producen efectos tóxicos inmediatos, pero no producen efectos retardados.

- Intoxicaciones *reversibles vs. irreversibles*:

En el primer caso se restituye la situación normal cuando el tóxico desaparece, mientras que el daño producido en el segundo resulta irreparable. En la práctica, depende del órgano o la función afectada así, el hígado suele tener tal capacidad para alcanzar su recuperación que los daños que le afectan pueden ser reversibles, mientras que no se vea afectado todo el órgano; en cambio, la reversibilidad resulta prácticamente imposible en el sistema nervioso central.

- Intoxicación *local vs. sistémica*

Los efectos *locales* se refieren a aquellos que ocurren en el sitio de primer contacto entre el sistema biológico y el tóxico. Los efectos locales son producidos por la ingesta de sustancias cáusticas o la inhalación de materiales irritantes. Por ejemplo el gas cloro reacciona con el tejido del pulmón en el sitio de contacto causando daño e inflamación, con la posibilidad de consecuencias fatales inclusive cuando muy poco químico es absorbido por el flujo sanguíneo.

Los efectos *sistémicos* requieren la absorción y distribución de un tóxico desde el punto de entrada a un sitio distante en el cual producirá el efecto deletéreo. La mayoría de las sustancias excepto los materiales altamente reactivos producen este tipo de efecto. Para algunos compuestos se evidencian ambos tipos de efectos. Por ejemplo el tetraetilo de plomo produce efectos sobre la piel en el sitio de absorción y luego de su transporte sistémico produce efectos en el SNC y otros órganos.

La mayoría de los tóxicos que producen toxicidad sistémica no causan un grado similar de toxicidad en todos los órganos, ellos originan su mayor toxicidad en solamente uno o dos. Estos sitios son denominados *órganos target*, *órgano blanco* u *órgano diana*, de toxicidad de un químico particular. El órgano target no es precisamente el sitio donde se encuentra la mayor concentración del químico. Por ejemplo, el plomo se concentra en los huesos, pero su toxicidad la ejerce en los órganos blandos.

El *órgano target* de toxicidad más frecuentemente involucrado es el sistema nervioso central (SNC). En orden de frecuencia le sigue el sistema circulatorio; la sangre y el sistema hematopoiético; órganos viscerales como hígado, riñones, pulmones y piel. Los músculos y huesos son los tejidos target menos frecuentes. En resumen podemos definir:

Tóxicos locales: son aquellos que producen el daño en el sitio del primer contacto entre el tóxico y el sistema biológico. En general se produce como consecuencia de la ingestión, inhalación o contacto con sustancias cáusticas, corrosivas o irritantes.

Tóxicos sistémicos: luego de ser absorbidos producirán su efecto en lugares distintos del sitio de absorción.

2. Duración y Frecuencia de la Exposición

Otro factor relacionado con el tiempo que es importante en la caracterización temporal de la exposición es la frecuencia de administración. La relación entre la velocidad de eliminación y la frecuencia de exposición se ve en la fig. 3. Un químico que produce efectos adversos con una simple dosis puede no producir efectos si la misma dosis total es suministrada a distintos intervalos de tiempo. Por ejemplo para el químico dibujado identificado por la línea B, de la figura, el cual tiene una **vida media de eliminación** (tiempo necesario para que el 50% del químico sea removido del flujo sanguíneo), aproximadamente igual a la frecuencia de la dosis, para alcanzar una concentración tóxica teórica de 2 unidades requiere de 4 dosis de administración.

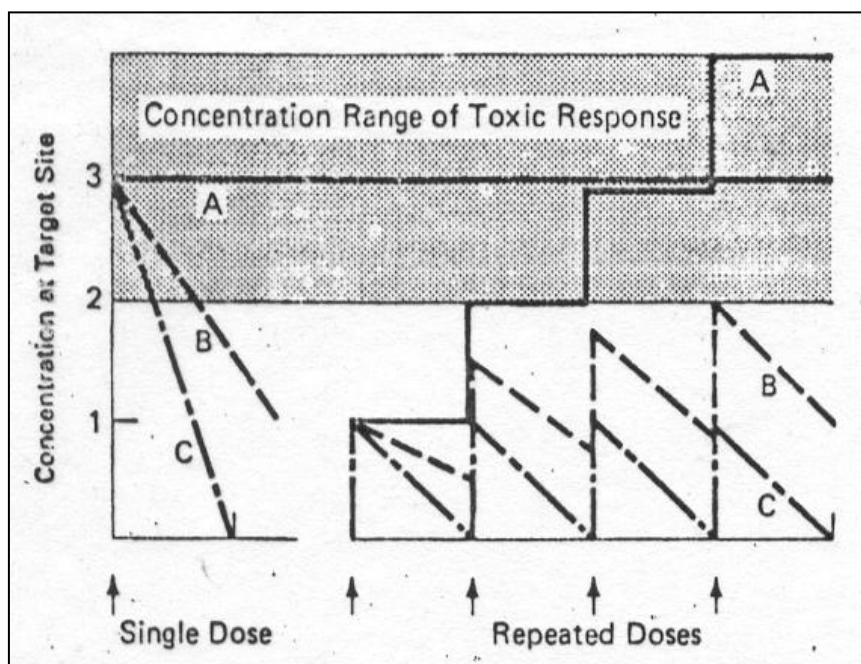


Fig. 3: relación entre dosis y concentración en el sitio target, bajo diferentes condiciones de frecuencia de dosis y velocidad de eliminación.

Línea A: químico de muy lenta eliminación (ej. vida media de un año); B un químico con una velocidad de eliminación igual a la frecuencia de la dosis (ej. un día); C velocidad de eliminación más rápida que la frecuencia de la dosis (ej. 5 horas)

3. Interacciones entre los químicos

La exposición simultánea a dos tóxicos puede producir una respuesta que sea simplemente aditiva de sus respuestas individuales, o puede ser mayor o menor que la esperada como adición de sus respuestas individuales. El efecto que un químico tiene sobre el efecto tóxico de otro es denominado *interacción*. Los tipos de efectos pueden ser:

Efectos aditivos: son aquellos en los cuales los efectos combinados de dos sustancias químicas es igual a la suma de los efectos que cada agente produciría por separado ($3+1=4$)

Efectos sinérgicos: es el caso en el cual la combinación de efectos de dos sustancias químicas es mayor a la suma de los efectos que cada agente produciría por separado ($3+1=9$)

Potenciación: es la situación donde una sustancia no tiene efectos tóxicos sobre un órgano o sistema, pero cuando se adiciona con otra sustancia esta se hace más tóxica que cuando se administra sola. ($0+3=12$)

Antagonismo: en este caso, la exposición es a dos agentes químicos que son administrados de una manera simultánea o consecutiva y uno de ellos interfiere con la acción del otro. Los efectos antagónicos son muy deseados en toxicología y son la base de muchos antidotos. Se definen cuatro tipos de antagonismos:

1-Funcional: los dos agentes ejercen efectos contrarios sobre la misma función fisiológica

Dra. Alejandra B. Camargo

2-Químico o por inactivación: los agentes reaccionan entre sí y dan como resultado un producto menos tóxico.

3-Antagonismo por disposición: en este caso la absorción, biotransformación, distribución, o excreción del agente químico están alteradas, de tal forma que la concentración del tóxico en el órgano blanco disminuye.

4-Antagonismo por receptores: este tipo ocurre cuando dos agentes químicos compiten por el mismo receptor y producen un efecto menor que si se hubieran administrado por separado.

Tolerancia:

Es el proceso mediante el cual se genera una menor respuesta al efecto tóxico de una sustancia como resultado de la exposición previa a ella o a sustancia relacionada químicamente. Generalmente se debe a la disminución de la cantidad de tóxico que alcanza el sitio en donde ejerce su toxicidad (tolerancia a la disposición) o bien la respuesta reducida del organismo al agente químico.

Las interacciones descritas pueden ser categorizadas por sus mecanismos químicos o biológicos:

- reacciones químicas entre los químicos,
- modificaciones en la absorción, metabolismo, o excreción,
- Interacciones con sitios de unión y receptores
- cambios fisiológicos

4. Concepto de toxicidad

La toxicidad es una cualidad a la vez intrínseca y relativa de todas las sustancias que, depende de un conjunto de condiciones y circunstancias, como son los procesos de biotransformación, los mecanismos de defensa del individuo, todo lo cual está determinado por características genéticas de cada uno; también influyen otros factores internos y externos como las circunstancias fisiológicas del individuo y la participación concomitante de otros compuestos químicos.

Para aludir a la toxicidad de las sustancias era clásico referirse a las dosis precisas para producir la muerte tras una sola absorción, es decir para originar una intoxicación aguda letal. Fig.4

Rango de toxicidad	Denominación usual	Vía oral Dosis única, rata DL50	Vía cutánea, Dosis única, conejo DL50	Inhalación vapor 4 h. CL50, ratas ppm	Posible dosis letal hombre
1	Extremadamente tóxico	< 1 mg/kg	< 5 mg/kg	10	1 gota, 1 grano
2	Altamente tóxico	1-50 mg/kg	5-50 mg/kg	10-100	1 cucharilla (4 ml)
3	Moderadamente tóxico	50-500 mg/kg	50-350 mg/kg	100-1.000	30 g
4	Ligeramente tóxico	0,5-5 g/kg	0,35-3 g/kg	1.000-10.000	250 g
5	Prácticamente no tóxico	5-15 g/kg	3-25 g/kg	10.000-100.000	1 litro
6	Relativamente inocuo	> 25 g/kg	> 25 g/kg	> 100.000	> 1

Figura 4: Rangos de toxicidad. Vías de administración

Pero estas clasificaciones no consideran el riesgo que supone la toxicidad por absorción crónica. Además sólo considera las dosis que "matan". Sería más lógico entonces utilizar como indicadores otros efectos menos dramáticos y que permitieran reversibilidad. Por ejemplo:

- a) *Coefficiente de acción tóxica aguda:* cociente entre la DL50 y la dosis umbral (DU), que tras una absorción única, causa modificaciones en los indicadores biológicos, rebasando las capacidades fisiológicas de adaptación al tóxico.

Coefficiente de acción tóxica aguda: DL50 / DU

- b) *Coefficiente de acción tóxica crónica:* cociente entre la citada dosis umbral para una exposición (DU) y la dosis umbral que causa efectos nocivos como consecuencia de una absorción crónica.

Coefficiente de acción tóxica crónica: DU (1 exposición) / DU (exp. Crónica).

Conforme a estos coeficientes, las anteriores clasificaciones corresponderían a Fig 5.

Clase de sustancia	Coeficientes de acción tóxica	
	Aguda	Crónica
1. Sumamente tóxica	< 6	> 10
2. Muy tóxica	< 18	> 5
3. Moderadamente tóxica	< 50	> 2,5
4. Ligeramente tóxica	> 50	< 2,5

Figura 5. Clasificación de toxicidad en función de los coeficientes de acción tóxica

5. Criterios aplicables al estudio de la toxicidad

Para llevar a cabo los estudios sobre las actividades tóxicas de las diversas sustancias químicas, la Toxicología ha tenido la necesidad de precisar una serie de conceptos con el fin de hacer posible la interpretación adecuada de los resultados obtenidos en los diversos métodos de evaluación aplicados, y deducir conclusiones que puedan ser conceptuadas como correctas.

En primer lugar, hay que hacer referencia a los términos *efecto* y *respuesta*.

Efecto: se denomina a cualquier cambio producido por una sustancia química sobre un sistema biológico concreto.

Una misma sustancia puede dar lugar a efectos muy diversos, desde subclínicos hasta mortales, siempre en función de las dosis a las que actúe. De acuerdo con esta gradación de la nocividad se distinguen dos calificaciones diferentes:

Efecto tóxico gradual: el que aumenta de modo progresivo con el incremento de la dosis hasta llegar a una dosis (Dm) en la que se alcanza un efecto máximo.

Efecto tóxico cuántico: es aquel en el que un individuo puede manifestar una alteración, que será la máxima posible, o bien no experimentará modificación alguna. Es decir, responde a la ley del "todo o nada".

Efecto adverso, aquellos que provocan una disminución en niveles normales de funciones anatómicas, fisiológicas o conducta del individuo.

Efecto tóxico: cualquier desviación del funcionamiento normal del organismo que ha sido producida por la exposición a sustancias tóxicas. Varía según la dosis. Pueden ser clasificados como:

-Reversibles: consecuencia de un enlace débil estructura tóxica- receptor. Depende de la presencia de tóxico. Desaparece al eliminar tóxico

-Irreversibles: consecuencia de enlace covalente tóxico-receptor. Daño persiste aun cuando tóxico desaparece.

Respuesta: este concepto debe ser interpretado como la proporción de individuos de una población que manifiestan los efectos nocivos.

6. Relación dosis – respuesta:

Toma: es la cantidad de una sustancia que se ingiere en una sola vez

Dosis: cantidad (en g o en mg) que se absorbe en 24 horas por unidad de peso corporal (generalmente en Kg) y que puede estar fraccionada en varias tomas.

Podemos definir tipos de dosis:

Dosis de exposición	Es la cantidad de un xenobiótico encontrada en el ambiente
Dosis absorbida	Es la cantidad real de la dosis de exposición que ingresa al organismo
Dosis administrada	Es la cantidad de dosis administrada, puede ser oralmente o por alguna vía parenteral.
Dosis total	Es la suma de las dosis individuales
Nivel sin efecto observable (NISEO)	Es la máxima cantidad de sustancia a la que todavía no se detecta ningún tipo de actividad
Dosis terapéutica (Dt)	La cantidad mínima de sustancia que careciendo de efectos tóxicos presenta, en cambio, una acción medicamentosa
Dosis tóxica (DT)	Aquella cantidad de una sustancia capaz de manifestar un efecto tóxico. Cuando se trata de la más baja con capacidad tóxica se le conoce con el nombre de <i>Dosis tóxica mínima</i> (DTm)
Dosis letal (DL)	Aquella cantidad de sustancia que resulta mortal al ser administrada. Cuando se trata de la dosis más baja a la que se consigue la muerte recibe el nombre de <i>Dosis letal mínima</i> (DLm)

La dependencia de los efectos de una sustancia química en relación con la dosis administrada se pone de manifiesto con bastante claridad cuando se trata de estudiar las aplicaciones medicamentosas de una sustancia.

De acuerdo con lo expuesto en la figura de abajo, se pueden distinguir para los efectos observados cuatro áreas perfectamente delimitadas en función de las dosis administradas:

- A: Zona sin efectos observables
- B: Zona de aplicación terapéutica
- C: Zona de efectos tóxicos reversibles o transitorios
- D: Zona de efectos tóxicos irreversibles

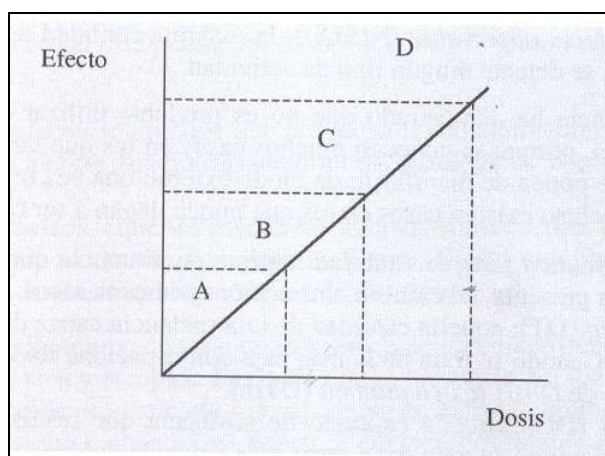


Fig. 6: representación gráfica de la relación entre dosis y efecto de un medicamento

Como cualquier sustancia presenta una dosis tóxica y otra inocua, resulta de interés el estudio de los efectos que se evidencian a dosis intermedias. De hecho la intensidad de la respuesta biológica es proporcional a la dosis del compuesto al que está expuesto el organismo.

La cuantificación de la toxicidad de una sustancia sólo resulta fácilmente medible cuando se comprende muy bien los mecanismos de su toxicidad, de modo tal que sea posible diseñar un sistema modelo para llevarla a cabo. Sin embargo, esta situación no es la habitual en los estudios toxicológicos, donde la mayoría de las veces se conoce únicamente la estructura química del tóxico. Bajo estas circunstancias, el tratamiento dado al problema

toxicológico puede quedar reducido a una determinación de la dosis capaz de provocar efectos tóxicos sobre los seres vivos con los que contacta. En la mayoría de los casos no interesa obtener el dato de una toxicidad absoluta, sino el dato “relativo” que permita comparar los efectos tóxicos de esa sustancia con otros ya conocidos.

Para realizar los experimentos de dosis-respuesta, se someten lotes de animales en experimentación a distintas dosis de la sustancia a estudiar, y se define la respuesta o efecto a observar.

Los resultados obtenidos se pueden mostrar de diversas formas. Se obtiene una *gráfica de frecuencias de respuestas* representando el porcentaje de individuos con una respuesta definida específica en función de la dosis. Esta se obtiene a partir de la serie de datos toxicológicos en los que se mide una respuesta cuantificable, registrando simplemente el porcentaje de individuos que responden a cada dosis menos el porcentaje de los que responden a dosis menores. La curva obtenida presenta la forma típica de una distribución gaussiana y por lo tanto sus datos responden a las leyes estadísticas de tales distribuciones (fig. 7). Hay técnicas estadísticas que definen matemáticamente la distribución normal, la cual es muy común en la respuesta fisiológica hacia un agente xenobiótico. Cuando una dosis se aplica a una población, la respuesta observada queda definida como un parámetro estadístico de variabilidad del grupo de estudio, denominado desviación estándar (σ). Se estima que dos terceras partes de la población estudiada, responden dentro de la dosis media \pm una desviación estándar. Por otro lado, dicha población quedará definida entre el 95 % y 99 %, o sea el equivalente a 2 y 3 desviaciones estándar de la media. Sobre la misma distribución podemos anotar que las colas de esta, indican casos extremos y particulares a una gente xenobiótico y que corresponde a los individuos *hipersensibles* e *hiposensibles*; que como se observa son la proporción extrema minoritaria de dicha población.

Otra información que se puede extraer de este estudio es la dosis o nivel sin efecto observado, en inglés “*non observed effect level*” (NOEL), que representa la mayor dosis suministrada que no manifiesta respuesta.

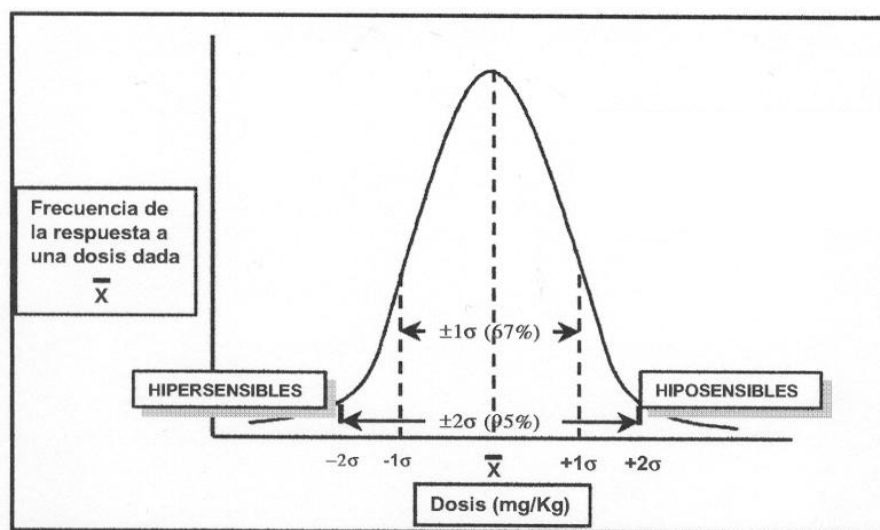


Fig. 7: curva de frecuencia dosis – respuesta (variación intraespecie)
(adaptada de Williams and Burson, 1985)

Los datos de dosis-repuesta y en particular la información sobre toxicidad aguda, se indican a menudo como *respuesta acumulativa* frente a la dosis. En este caso se suministra a grupos de individuos varias dosis de la sustancia y se anota el porcentaje de los mismos que responden positivamente. A medida que se aumenta la dosis, el porcentaje de individuos de cada grupo experimental que responde sigue aumentando hasta que alcanza una dosis a partir de la cual responde el 100% de los miembros del grupo.

Al representar los resultados de dosis administradas en las abscisas y el porcentaje de respuesta en las ordenadas, se obtiene una curva ascendente como la mostrada en la Fig. 8; la cual implica, que al incrementar dosis la respuesta inicial es rápida, pero a dosis mayores los incrementos son más moderados y tienden a ser asintóticos.

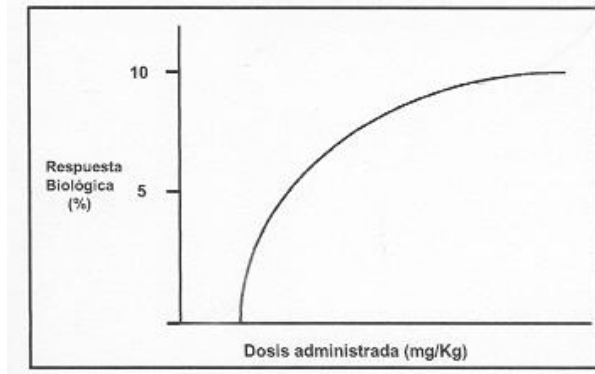


Fig. 8: curva dosis – respuesta sin transformación

La primera modificación a esta representación fue la transformación de la dosis a valores logarítmicos, con lo cual se obtuvo una curva sigmoide simétrica, también conocida como "S". De dicha curva (como se observa en la Fig. 9), hay una parte media donde el trazado es lineal y por consiguiente se tiene una mayor precisión en su cálculo. Si se mide como efecto la muerte el valor de la dosis correspondiente al 50 % de la respuesta es el que se le denomina **dosis letal media (DL₅₀)**. Este valor se adoptó en los primeros estudios cuantitativos de toxicología, para caracterizar el grado de toxicidad de una sustancia. Por lo general, se determinaba la toxicidad aguda representada por la DL₅₀ en mg de sustancia por Kg de peso corporal.

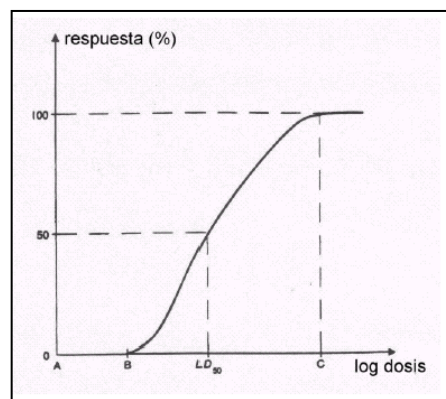
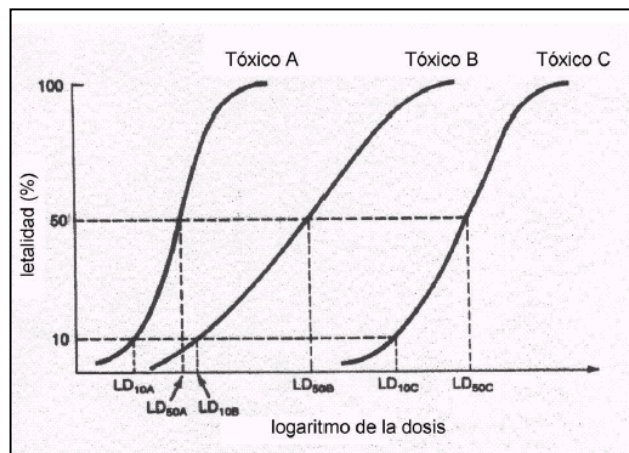


Fig.9: perfil de una curva tipo Dosis- Respuesta

Fig. 10: Graficando las curvas dosis-respuesta de diversos compuestos uno puede clasificar a los tóxicos de acuerdo a la potencia relativa (ej. Comparando las DL₅₀) para un efecto determinado que se está monitoreando.



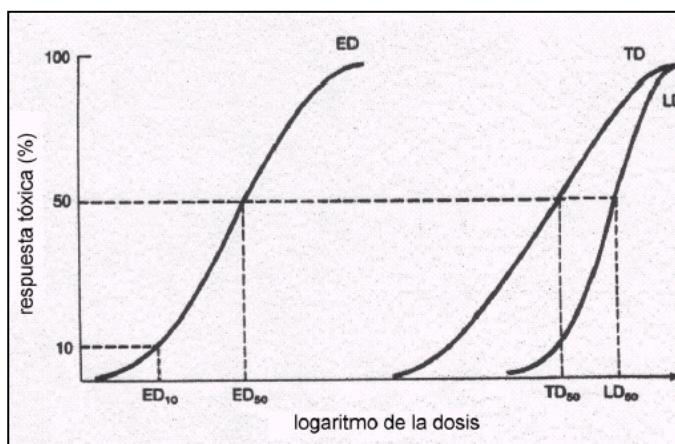


Fig. 11: graficando y comparando varias curvas D-R para un mismo tóxico, uno puede observar la relación existente entre distintas respuestas que una sustancia tóxica puede producir. Por ejemplo la respuesta efectiva (curva ED) podría representar una toxicidad aguda relativamente segura, tal como una irritación respiratoria u ocular. La respuesta tóxica (curva TD) podría representar una toxicidad seria, tal como el daño a un órgano o el coma. La respuesta letal (curva LD) representa la dosis que produce la muerte. Es decir el hallazgo de síntomas de toxicidad en una población pequeña a una dosis efectiva ED_{10} podría ser alerta suficiente para prevenir una exposición peligrosa a la sustancia en cuestión

Índice terapéutico (IT): aunque este índice fue definido específicamente para la comparación entre sustancias con actividad biológica deseada, este concepto puede ser extrapolado a cualquier otra área donde se quiera comparar la toxicidad entre dos sustancias químicas. Por ejemplo, en alimentos es importante distinguir el efecto benéfico de un aditivo respecto a un potencial daño que pueda causar su ingesta. En sí, el IT se define como la relación o cociente entre la dosis tóxica o letal sobre la dosis deseada o benéfica (terapéutica) por lo que se tiene:

$$IT = DL_{50} / DE_{50}$$

Para $IT \gg 1$, se puede afirmar que tienen un índice terapéutico adecuado. El IT tiene la importancia de que puede ser comparativo y a medida que el valor sea mayor, indica que hay un menor riesgo de su uso, ya que indica que el efecto tóxico y benéfico están más separados entre sí. Sin embargo, cuando se trabaja con sustancias con alto grado de toxicidad es conveniente manejar el siguiente concepto:

Margen de seguridad: para calcular este margen en lugar de hacer una comparación puntual entre las curvas de toxicidad y efecto benéfico, se compara el comportamiento de ambas (o sea la pendiente de la representación lineal). Para poder obtener el MS es necesario determinar tanto la dosis efectiva 99 (DE_{99}), como la dosis no deseable o tóxica 1 (DT_1 o DL_1), y por lo tanto su cálculo es como sigue:

$$MS = DL_1 / DE_{99} \quad \text{ó} \quad MS = DL_5 / DE_{95}$$

Contando con los índices anteriores, se está en la posibilidad de relacionar aquellas sustancias que tengan mejores valores, ya sea de IT ó MS.

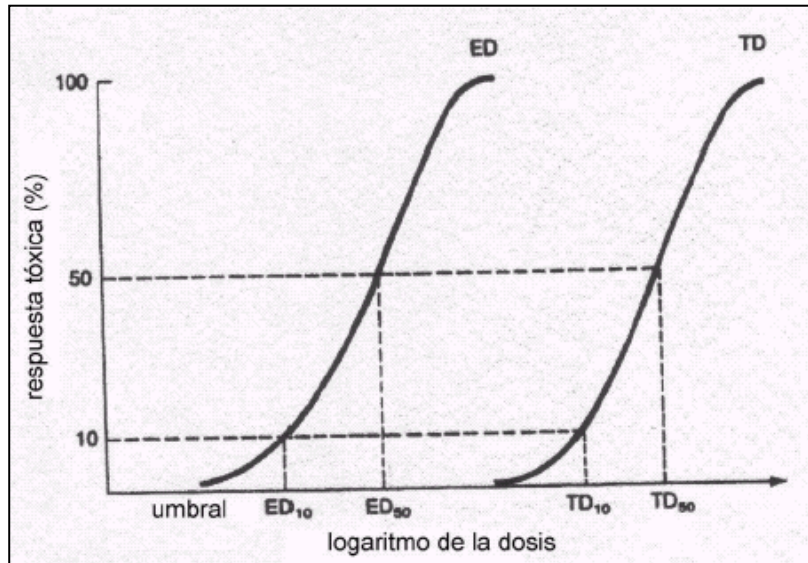


Fig. 12: Graficando una curva de efecto (no necesariamente tóxico contra una dosis letal o una curva dosis – toxicidad uno puede calcular el margen de seguridad que existe entre ambos niveles de exposición y así evitar respuestas indeseables.

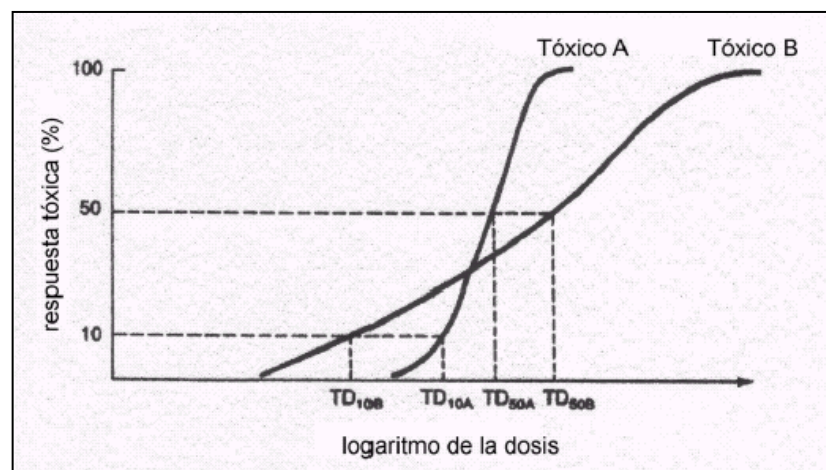


Fig. 13: la forma de la curva, también es importante, sería erróneo considerar aisladamente los valores de LD₅₀ de dos sustancias para evaluar toxicidad relativa. Si se compararan directamente los valores de LD₅₀ de A y B en una tabla, se asumiría erróneamente que A es más tóxico (siempre) que B. La fig. demuestra que no es cierto en dosis bajas.

Curvas dosis - respuesta en unidades PROBITS

Con la representación sigmoidea donde se hace uso de logaritmos para expresar la dosis administrada, se puede calcular la dosis media con cierta precisión, pero requiere de por lo menos 6 a 7 puntos, lo cual implica ensayar un número significativo de animales, y además para predecir los valores de dosis efectivas en los extremos, se tienen errores en la estimación.

Como observamos en la figura 3. Vemos que la relación cuántica dosis respuesta como letalidad exhibe una distribución normal o gaussiana. Por lo tanto podemos decir que en una población normalmente distribuida, la media ± 1 SD representa el 68 % de la población; la media ± 2 SD, representan el 95.5 % de la población y la media ± 3 SD representan el 99,7 % de la población. Por lo tanto se puede convertir el porcentaje de respuestas en unidades de desviaciones estándar (NEDs). Tal que un NED para el 50% de respuesta es = 0; y un NED de +1 es

Dra. Alejandra B. Camargo

equivalente a 84.1 % de respuesta. Posteriormente (Bliss1957) propuso que las unidades NEDs podrían convertirse en otras unidades por adición de 5 al valor NED para evitar el empleo de números negativos y que aquellas unidades convertidas podrían llamarse “probits” (de la contracción de *probability unit*). La principal ventaja de esta última transformación, es que nuestra representación “dosis – respuesta” será lineal y por consiguiente se obtendrá una sustancial reducción en el número de animales a ensayar (Fig. 15).

PORCENTAJE DE RESPUESTA (%)	DISTRIBUCIONES EQUIVALENTES NORMALES (DEN)	UNIDADES PROBIT
0.1	-3	2
2.3	-3	3
15.9	-3	4
50.0	0	5
84.1	+1	6
97.7	+2	7
99.9	+3	8

Figura 14: unidades probits según Bliss

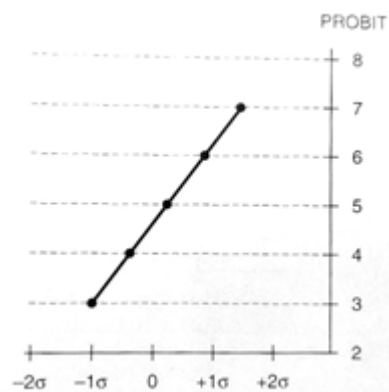


Figura 15: Expresión de la respuesta en probits

Bibliografía

- BELLO GUTIÉRREZ, J. Y LÓPEZ SALSAMENDI, A. *Fundamentos de Ciencia Toxicológica*. 2001. Ed. Díaz de Santos, S.A. Págs. 349.
- CASTRO, G. y col. 2003. Apuntes del curso: *Conceptos Fundamentales de Toxicología I*. CEITOX-CITEFA-CONICET.
- KLAASSEN, C. 1996. *Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons*. Ed. McGraw-Hill. Págs. 1111.
- VALLE VEGA, P. 2000. *Toxicología de Alimentos*. Méjico. Instituto Nacional de Salud Pública.
- REPETTO, M. 1997. *Toxicología Fundamental*. Ed. Díaz de Santos. Págs. 405.
- SHIBAMOTO, T y BJELDANES, L. 1996. *Introducción a la Toxicología de Alimentos*. Ed. Acribia. Págs. 195.