

pT, un nuevo sistema para la clasificación comparativa de la toxicidad

MIGUEL ANGEL MONTOYA-CABRERA*

En el momento actual la evaluación de la toxicidad se efectúa principalmente por la dosis letal cincuenta (DL₅₀), que si bien ofrece ventajas, tiene limitaciones, de las que tal vez la más importante sea su expresión en términos de masa absoluta (mg/kg) y no de molaridad, la que daría una idea más precisa de los mecanismos intrínsecos de toxicidad. Un nuevo sistema, denominado pT (potencial de toxicidad), sobre la base de la DL₅₀, calcula la concentración molar y permite su clasificación de manera simplista en números absolutos. Se discuten las ventajas de este método, con los resultados del estudio practicado en más de cien sustancias químicas de uso frecuente en medicina, el hogar, la industria y la agricultura.

CLAVES: Potencial de toxicidad, evaluación de la toxicidad.

Por mucho tiempo se intentó contar con un sistema práctico para evaluar la toxicidad intrínseca de las sustancias químicas. Hasta principios de este siglo se utilizó para tal fin la llamada "dosis mínima letal" (DML), refiriéndose a la cantidad mínima que mataba a un animal de prueba, sin que se tomara en cuenta que otros animales sobrevivían aun a la administración de dosis mayores. Con esto se aceptaba implícitamente la existencia de una variación biológica, pero al no poder explicarla, por lo general se la ignoraba. Es hasta los trabajos de Lind van Wijngaard¹ en 1926 y Trevan² en 1928, que se observó que al administrar una droga a un gran

número de animales, la respuesta que se obtenía no era arbitraria sino que se dispersaba conforme a un patrón de distribución normal. El propio Trevan introdujo entonces el concepto de la dosis letal cincuenta (DL₅₀), a la que se definió como la cantidad mínima de una sustancia, capaz de matar a la mitad de una población de animales de experimentación. El método de este autor recibió gran aceptación y salvo algunas modificaciones que ha sufrido para hacerlo más confiable y facilitar su manejo estadístico,³⁻⁸ en el momento actual es el que más se emplea en estudios de toxicidad aguda y algunos de toxicidad subaguda o crónica. Los resultados obtenidos del estudio de las dosis letales cincuenta, se extrapolan a los seres humanos para establecer las concentraciones de los agentes químicos a las que se pueden exponer sin sufrir sus efectos tóxicos. Sobre la base de la DL₅₀ se han elaborado algunos sistemas diferentes de clasificación de la toxicidad, siendo quizás el más conocido el de Hodge y Sterner,⁹ que se muestra en el cuadro 1.

Recibido: 20 de abril de 1983.

Aceptado: 5 de septiembre de 1983.

* Departamento de Toxicología. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 1. Clasificación de la toxicidad en base a la dosis letal cincuenta (DL₅₀) expresada en mg/kg. *

Clase	Toxicidad	DL ₅₀	
1	Relativamente inocuo	> 15 000	
2	Prácticamente no tóxico	5 001	— 15 000
3	Débilmente tóxico	501	— 5 000
4	Moderadamente tóxico	51	— 500
5	Altamente tóxico	5.1	— 50
6	Extremadamente tóxico	1.0	— 5.0
7	Super tóxico	< 1	

* Dosis única por la vía bucal. Referencia 9 (modificada).

A pesar de sus grandes ventajas, la DL₅₀ tiene limitaciones importantes:

- Para lograr límites de confianza estrechos es necesario emplear un gran número de animales de prueba, lo que no siempre es posible en la práctica.
- No se puede considerar una medida absoluta de la toxicidad intrínseca, ya que bajo condiciones de experimentación similares, es posible observar variaciones importantes en las respuestas.^{10,11}
- En la actualidad se acepta que más que una simple valoración de la toxicidad referida en concentraciones de masa absoluta, como la DL₅₀ comúnmente expresada en mg/kg, en el conocimiento de los mecanismos mediante los cuales se causan los efectos tóxicos.¹² Al respecto Kumate¹³ señala: "Todos los procesos vitales, las interacciones químicas del metabolismo, los procesos físico-químicos, las reacciones entre mensajes, señales y sus receptores, las operaciones inmunológicas, los efectos farmacológicos y tóxicos, se realizan sobre bases estequiométricas, i.e.: moléculas, átomos, iones o radicales libres, son los vectores cuya participación hace posible los procesos característicos de la biología. Son en esencia fenómenos cuánticos".

No se puede perder de vista que por razones de

elemental ética fuera de toda discusión, los estudios acerca de la toxicidad de las sustancias químicas deben llevarse al cabo en animales de experimentación, tal como sucede con la DL₅₀, pero que es también necesario conjugar en estos estudios la expresión de la toxicidad en términos de molaridad. Una opción al respecto la ofrecen Luckey y Venugopal,^{14,15} quienes combinan tales variables en un nuevo sistema de clasificación de la toxicidad en el que, emulando el concepto del pH, obtienen una escala positiva en la que cada incremento de una unidad absoluta significa un incremento de diez veces la toxicidad para un producto dado. Así, una sustancia clasificada con el número 2 significa que es diez veces más tóxica que una clasificada con el número 1. A este sistema se le designó como "potencial de toxicidad" y su fórmula es la siguiente: $pT = -\log [T]$ en donde pT es la toxicidad potencial y $-\log [T]$, es la función inversa calculada en logaritmo de base 10, de la concentración molar de la sustancia en estudio.

El valor de $[T]$ se obtiene al convertir una DL₅₀ conocida, de mg/kg, a gramos y de dividir el resultado entre el peso molecular, los resultados finales son en mol/kg.

Con el método señalado se llevó al cabo el estudio cuyo objetivo fue conocer la toxicidad comparativa de distintas sustancias de uso frecuente en medicina, el hogar, la industria y la agricultura.

Cuadro 2. Clasificación de la toxicidad de 36 medicamentos por pT (DL₅₀ en ratas, vía bucal, en mg/kg).

Substancia	Peso molecular	Toxicidad		pT ₅₀	Clase
		DL ₅₀	mol/kg		
Epinefrina	183.30	4	2.18×10^{-4}	4.66	4
Amfetamina	135.20	5	3.69×10^{-5}	4.33	4
Propanolol	259.34	40	1.54×10^{-4}	3.81	3
Hexaclorofeno	406.92	66	1.62×10^{-4}	3.78	3
Dinitrofenol	184.11	30	1.62×10^{-4}	3.78	3
Nitroglicerina	227.09	100	4.40×10^{-4}	3.35	3
Difenoxilato	452.57	221	4.88×10^{-4}	3.31	3
Loperamida	340.93	185	5.42×10^{-4}	3.26	3
Meperidina	283.79	170	5.99×10^{-4}	3.22	3
Cafeína	194.19	200	1.02×10^{-3}	2.98	2
Teofilina	456.46	540	1.18×10^{-3}	2.92	2
Codeína	299.36	427	1.42×10^{-3}	2.84	2
Difenhidramina	255.35	500	1.95×10^{-3}	2.70	2
Imipramina	280.40	625	2.22×10^{-3}	2.65	2
Efedrina	165.23	400	2.42×10^{-3}	2.61	2
Atropina	289.38	750	2.59×10^{-3}	2.58	2
Paromomicina	615.65	1625	2.63×10^{-3}	2.57	2
Fenobarbital	232.23	660	2.84×10^{-3}	2.54	2
Hidrato cloral	165.42	500	3.02×10^{-3}	2.51	2
Rifamicina	697.80	2120	3.02×10^{-3}	2.51	2
Morfina	285.33	905	3.17×10^{-3}	2.49	2
Homatropina	370.29	1400	3.78×10^{-3}	2.42	2
Eritromicina	1056.43	6450	6.10×10^{-3}	2.21	2
Antipirina	288.22	1800	6.24×10^{-3}	2.20	2
Aminopirina	231.29	1700	7.35×10^{-3}	2.13	2
Aspirina	180.20	1750	9.71×10^{-3}	2.01	2
Isoniacida	137.15	1400	1.02×10^{-2}	1.99	1
Dicloxacilina	492.33	5000	1.01×10^{-2}	1.99	1
Etosuximida	141.17	1820	1.28×10^{-2}	1.88	1
Acido nalidixico	232.23	3300	1.42×10^{-2}	1.84	1
Gentamicina	543.00	9050	1.66×10^{-2}	1.77	1
Carbamacepina	236.26	4025	1.70×10^{-2}	1.76	1
Vioformo	305.52	6000	1.96×10^{-2}	1.70	1
Sulfisoxazol	367.30	10000	2.72×10^{-2}	1.56	1
Disulfiram	296.54	8600	2.90×10^{-2}	1.53	1
Piperazina	232.28	11400	4.90×10^{-2}	1.30	1

Cuadro 3. Clasificación de la toxicidad de 28 disolventes orgánicos por pT
(DL₅₀ en ratas, vía bucal, en mg/kg).

Substancia	Peso molecular	Toxicidad		pT ₅₀	Clase
		DL ₅₀	mol/kg		
Benceno	78.11	5.7	7.29×10^{-5}	4.13	4
Metanol	32.042	10.5	3.27×10^{-4}	3.48	3
Furfural	96.09	50	5.20×10^{-4}	3.28	3
Dibromuro metileno	187.88	146	7.77×10^{-4}	3.10	3
Alcohol alílico	58.08	64	1.10×10^{-3}	2.95	2
Formaldehído	30.00	100	3.3×10^{-3}	2.47	2
Alcohol B. terciario	74.124	300	4.04×10^{-3}	2.39	2
Nitrobenceno	123.11	640	5.19×10^{-3}	2.28	2
Alcohol butílico	74.12	790	1.06×10^{-2}	1.97	1
Propilen glicol	76.09	1300	1.70×10^{-2}	1.76	1
Tetralin	132.20	2860	2.16×10^{-2}	1.66	1
Acetilacetona	114.14	2700	2.36×10^{-2}	1.62	1
Benzoato de metilo	136.14	3450	2.51×10^{-2}	1.59	1
Metilbutil cetona	100.16	2590	2.58×10^{-2}	1.58	1
Alcohol bencílico	108.141	3100	2.06×10^{-2}	1.54	1
Alcohol propílico	60.09	1870	3.11×10^{-2}	1.50	1
Etil benceno	106.16	3500	3.29×10^{-2}	1.48	1
Metiletilcetona	92.06	3300	3.58×10^{-2}	1.44	1
Xileno	106.16	4000	3.76×10^{-2}	1.42	1
Acetaldehído	44.05	1930	4.38×10^{-2}	1.35	1
Tetracloruro carbono	153.84	7500	4.87×10^{-2}	1.31	1
Acetato amilo	86.09	4950	5.74×10^{-2}	1.24	1
N butil éter	130.22	7400	5.68×10^{-2}	1.24	1
Dioxan	88.10	5170	5.86×10^{-2}	1.23	1
Butanol	74.124	4360	5.88×10^{-2}	1.23	1
Acroleína	56.06	4570	8.15×10^{-2}	1.08	1
Propilen glicol monoéter	104.1	8930	8.57×10^{-2}	1.06	1
Acetona	58.08	5340	9.19×10^{-2}	1.03	1

**Cuadro 4. Clasificación de la toxicidad de 32 plaguicidas por pT
(DL₅₀ en ratas, vía bucal, en mg/kg).**

Substancia	Peso molecular	Toxicidad		pT ₅₀	Clase
		DL ₅₀	mol/kg		
Fluoracetato de sodio (2)	78.04	0.22	2.81×10^{-6}	5.54	5
Tetraetilpírofosfato (1a)	290	1.1	3.79×10^{-6}	5.42	5
Verde de París (3)	1013.71	10	7.86×10^{-6}	5.0	5
Alfa-naftiltiourea (2)	202.27	3	1.48×10^{-5}	4.82	4
Estricnina (2)	334.40	5	1.49×10^{-5}	4.80	4
Paration (1a)	291.27	5	1.71×10^{-5}	4.76	4
Endrin (1b)	380.93	10	2.62×10^{-5}	4.58	4
Talio (2)	380.93	16	4.20×10^{-5}	4.37	4
Metilparation (1a)	263.23	14	5.31×10^{-5}	4.27	4
Nicotina (1c)	162.23	10	6.15×10^{-5}	4.21	4
Warfarina (2)	308.82	20	6.47×10^{-5}	4.18	4
Aldrin (1b)	364.93	39	1.06×10^{-4}	3.97	3
Piretrina (1c)	856.96	100	1.16×10^{-4}	3.93	3
Dieldrin (1b)	380.93	46	1.20×10^{-4}	3.91	3
Dinitrocresol (3)	198.13	30	1.51×10^{-4}	3.81	3
Fosforo de zinc (2)	258.09	45.7	1.77×10^{-4}	3.75	3
Endosulfan (1b)	406.95	100	2.53×10^{-4}	3.59	3
Rotenona (1c)	394.41	100	2.53×10^{-4}	3.59	3
Heptaclor (1b)	373.25	100	2.67×10^{-4}	3.57	3
Lindano (1b)	290.85	88	3.02×10^{-4}	3.51	3
D. D. T. (1b)	354.50	113	3.18×10^{-4}	3.49	3
Diclorvos (1a)	220.90	80	3.62×10^{-4}	3.44	3
Diazinon (1a)	304.56	108	3.54×10^{-4}	3.44	3
Clordano (1b)	409.80	335	8.17×10^{-4}	3.08	3
Diquat (3)	344.07	400	1.16×10^{-3}	2.93	2
Captan (3)	300.61	480	1.59×10^{-3}	2.79	2
Clorotion (1a)	297.68	880	2.95×10^{-3}	2.52	2
Acido cacodílico (3)	209.96	700	3.33×10^{-3}	2.47	2
Malation (1a)	330.36	1375	4.16×10^{-3}	2.38	2
Paradiclorobenceno (3)	147.01	1000	6.80×10^{-3}	2.16	2
Borax (4)	201.27	2660	1.32×10^{-2}	1.87	1
Acido bórico (4)	153.84	7500	4.87×10^{-2}	1.31	1

(1a) Insecticida orgánico-fosforado

(1b) Insecticida orgánico-clorado

(1c) Insecticida botánico

(2) Raticida

(3) Herbicida

(4) Cucarachicida

Cuadro 5. Clasificación de la toxicidad de siete compuestos metálicos y seis plásticos por pT (DL50 en ratas, vía bucal, en mg/kg)

Substancia	Peso molecular	DL ₅₀	Toxicidad mol/kg	pT ₅₀	Clase
METALES:					
Arsenito de potasio	253.93	14	5.51×10^{-5}	4.25	4
Cloruro de mercurio	271.52	37	1.36×10^{-4}	3.86	3
Cloruro de cadmio	183.32	88	4.80×10^{-4}	3.31	3
Trióxido de arsénio	197.82	138	6.97×10^{-4}	3.15	3
Trióxido de molibdeno	143.95	125	8.72×10^{-4}	3.05	3
Arsenato de plomo	347.13	800	2.30×10^{-3}	2.63	2
Cloruro de zinc	136.29	350	2.56×10^{-3}	2.59	2
PLASTICOS Y PLASTIFICANTES:					
Etilenclorhidrin	80.52	71.3	8.81×10^{-4}	3.05	3
Acronitrilo	53.06	93	1.75×10^{-3}	2.75	2
Acrilamida	71.08	150	2.11×10^{-3}	2.67	2
Acrilato de metilo	86.09	280	3.25×10^{-3}	2.48	2
Dimetilcarbato	210.22	1000	4.75×10^{-3}	2.32	2
Dimetilftalato	194.19	2400	1.23×10^{-2}	1.90	1

Material y métodos

Se estudiaron 109 compuestos químicos. En la literatura científica se investigó para cada uno de ellos, su peso molecular (PM) y la dosis letal cincuenta (DL₅₀). De manera arbitraria, pero con objeto de hacer uniforme el estudio, se seleccionó la DL₅₀ para ratas, calculada en mg/kg, para la vía bucal.¹⁶⁻²⁵ El cálculo de pT se hizo con la fórmula antes señalada y los resultados obtenidos se expresaron en números absolutos, i.e.: a un compuesto dado con pT de 1.97 se le colocó en la clase 1, otro con pT de 2.28 en la clase 2 y así sucesivamente. Por realizarse los cálculos mediante logaritmos de base 10, la diferencia entre una unidad y la que le sigue significa, como ya se mencionó, un incremento de diez veces la toxicidad.

Resultados

De las sustancias estudiadas, 36 eran medicamentos, 28 disolventes orgánicos, 32 plaguicidas diversos, 7 compuestos metálicos y 6 plásticos y plastificantes. De acuerdo al sistema pT todos quedaron incluidos dentro de las clases 1 a la 5, tal como se muestra en los cuadros 2, 3, 4 y 5.

Comentarios

Las sustancias estudiadas constituyen una muestra de los numerosos compuestos químicos a los que el ser humano se expone de manera cotidiana y que bajo determinadas condiciones son capaces de causar intoxicaciones. El sistema pT permitió establecer la toxicidad comparativa de tales sustancias combinando el conocimiento de la DL₅₀ con el cálculo de la concentración molar, que en última instancia es la responsable de la toxicidad intrínseca. La expresión final en números absolutos es simplista y corresponde directamente a los efectos de la sustancia para una población dada, en este caso las ratas que pertenecen a la especie más empleada en estudios experimentales de toxicidad. Al señalar la toxicidad en términos de molaridad, se evita el uso del dato poco exacto de las concentraciones en masa absoluta (mg/kg), con márgenes muy amplios en su clasificación y en términos tan vagos o subjetivos como: "débilmente tóxico", "moderadamente tóxico", "extremadamente tóxico" o "super tóxico".

El sistema pT tiene otras ventajas como son el poder realizar estudios comparativos con el empleo de otras especies, vías de administración de los tóxicos y variedades en las dosis letales como la DL₇₅ o la DL₁₀₀ por ejemplo. Además se puede aplicar al estudio de toxinas biológicas o bacterianas con los mismos propósitos del estudio de los tóxicos.

Así pues, a pesar de las desventajas que tiene el intentar introducir un nuevo concepto en contraposición a uno ya aceptado, están las ventajas de las

bases molares que lo fundamentan y de la simplicidad de su expresión final.

REFERENCIAS

1. Morrison, J.K.; Quinton, R.M. y Reinert, H.: *The purpose and value of LD50 determinations*. En: *Modern trends in toxicology*. Londres, Butterworths & Co. 1968, p. 1.
2. Trevan, J.W.: *The error of determination of toxicity*. Proc. Roy. Soc. 101: 483, 1927.
3. Bliss, C.I.: *The calculation of the dosage-mortality curve*. Ann. Appl. Biol. 22: 134, 1935.
4. Bliss, C.I.: *The determination of the dosage-mortality curve from small numbers*. Q. J. Pharm. 11: 192, 1938.
5. Miller, L.C. y Tainter, M.L.: *Estimation of ED50 and its error by means of logarithmic probit graph papers*. Proc. Soc. Biol. Med. 57: 261, 1944.
6. Litchfield, J.T. y Wilcoxon, W.F.: *A simplified method of evaluating dose-effect experiments*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99, 1949.
7. Weil, C.S.: *Tables for convenient calculation of median effective dose (LD50 or ED50) and its instructions in their use*. Biometrics 8: 249, 1952.
8. Horn, H.J.: *Simplified LD50 (or ED50) calculations*. Biometrics 12: 311, 1956.
9. Hodge, H.C. y Sterner, J.H.: *The skin absorption of triorthocresyl phosphate as shown by radioactive phosphorus*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 79: 225, 1943.
10. Terhaar, C.J.; Vis, E.; Roudabusch, R.L. y Fassett, D.W.: *Protective effects of low doses of cadmium chloride against subsequent high oral doses in the rat*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 7: 500, 1965.
11. Zbinden, G.: *Experimental and clinical aspects of drug toxicity*. En: *Advances in pharmacology* 2. Garattini, S. y Shore, P.A. (Eds.). Nueva York, Academic Press. 1963, p. 1.
12. Morrison, J.K. y col.: *Op. cit. en 1*.
13. Kumate, J.: *Razón y conveniencia del sistema internacional de unidades clínicas*. En: *Simpósio: El Sistema Internacional de Unidades en la práctica médica*. GAC. MED. MEX. 117: 493, 1981.
14. Luckey, T.D. y Venugopal, B.: *Metal toxicity in mammals 1. Physiological and chemical basis for metal toxicity*. Nueva York, Plenum Press. 1977, p. 19.
15. Luckey, T.D. y Venugopal, B.: *pT, a new classification system for toxic compounds*. J. Toxicol. Environ. Health. 2: 633, 1977.
16. Browning, E.: *Toxicity of industrial metals*. 2a. ed. Londres, Butterworth & Co. 1969.
17. Browning, E.: *Toxicity and metabolism of industrial solvents*. Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1965.
18. Schaumburg, H.H. y Spencer, P.S.: *Chloquimol*. En: Schaumburg, H.H. (Ed.). *Experimental and clinical neurotoxicology*. 1980, Baltimore, The Williams & Wilkins Company. 1980, p. 395.
19. *The Merck index*. 8a. ed. Rahway Merck & Co., Inc. 1968.
20. Niemegeers, C.J.E.; Lenaerts, F.M. y Jansen, P.A.J.: *Loperamide (R-18553), a novel type of antidiarrheal agent*. Arzneim. Forsch. 24: 1633, 1974.
21. Gaines, T.B.: *Acute toxicity of pesticides*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 14: 515, 1969.
22. Hayes, W.J. Jr.: *Insecticides, rodenticides and other economic poisons*. En: *Drill's pharmacology in medicine*. Di Palma, J.R. (Ed.). 4a. ed. Nueva York, Mc Graw Hill Book Co., 1971, p. 1256.
23. Frear, H.E.D.: *Pesticide index*. 4a. ed. State College, Penn. College Science Publishers. 1969.
24. Hologgita, J.; Ullici, P. y Drissoll, J.: *Thallium elimination and kinetics in acute thallotoxicosis*. J. Anal. Toxicol. 18: 979, 1981.
25. Lawrence, W.H.; Turner, J.E. y Autian, J.: *Toxicity of ethylene chlorohydrin. I. Acute toxicity studies*. Environ. Health Perspect. 4: 3, 1973.