

# Toxicología

## Tema 2. Aspectos cualitativos y cuantitativos de la Toxicología

**Bruzos Cidón, Cristina**  
**Marichalar Mendiá, Xabier**  
Departamento de Enfermería I  
Facultad de Medicina y  
Enfermería



# Tema 2. Aspectos cualitativos y cuantitativos de la Toxicología



## Índice

- Capacidad de un xenobiótico para producir daño.
- Evaluación del riesgo. Aspectos cualitativos: Tipos de efectos tóxicos.
- Evaluación del riesgo. Aspectos cuantitativos: La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica.
- Caracterización, gestión y comunicación del riesgo.
- Objetivos de la investigación preclínica en el desarrollo de nuevos medicamentos
- Estudios de toxicidad
- Fase I (Primera en humano). Cálculo de la dosis inicial máxima recomendada (DIMR)



# Capacidad de un xenobiótico para producir daño



- Esta capacidad dependerá de una serie de factores:
  - Propiedades físico-químicas.
  - Dosis de sustancia administrada o absorbida. Intensidad de la exposición.
  - **Ruta de exposición.**
  - Tipo y severidad (mecanismo de acción).
  - **Tiempo y frecuencia de exposición** (aguda (<24h -4h-), subaguda<=1mes), subcrónica (1-3 meses) y crónica (>3 meses)).
  - Naturaleza del organismo afectado (características fisiológicas-genoma-, y fisiopatológicas). Susceptibilidad individual.

Efecto = f (concentración x tiempo)



# Evaluación del riesgo



- Riesgo → Peligro x exposición

**Análisis de riesgo.** Evaluar la evidencia científica disponible sobre un peligro.

**Objetivo:** Estimar la probabilidad de aparición y sus consecuencias.

**Evaluación del riesgo.** Caracterización de los efectos adversos resultantes de la exposición a sustancias peligrosas.

**Gestión del riesgo.** Medidas para evitar los riesgos asociados a la exposición de sustancias peligrosas. Medidas de prevención.

**Comunicación del riesgo.** Informar



# Evaluación del riesgo



## Identificación del peligro

¿Cuáles son los efectos tóxicos?

## Evaluación dosis-respuesta

¿cuáles son los efectos a diferentes dosis?

## Evaluación de la exposición

¿Cuál es la dosis a la que la población se expone?

Caracterización del  
riesgo



## Aspectos cualitativos. Tipos de efectos tóxicos



- **Locales y sistémicos.** La **reacción local** se produce en el sitio de contacto tras una primera exposición al agente. Por el contrario, la **reacción sistémica** se produce cuando el agente se absorbe, se distribuye y alcanza el tejido/órgano donde se produce el efecto tóxico, alejado del lugar de exposición.

Los órganos diana más habitualmente afectados por la toxicidad sistémica son: Cerebro (SNC) > Aparato circulatorio > órganos (hígado, riñón, pulmón), piel (> musculatura esquelética > huesos: menor frecuencia de afectación por los efectos sistémicos).

- **Reversibles o Irreversibles.** Una **reacción reversible** ocurre cuando tras cesar la exposición al agente tóxico, el efecto tóxico desaparece con el tiempo, restaurándose de forma completa la funcionalidad del tejido u órgano afectado. Por otro lado, se denomina **reacción irreversible** cuando tras cesar la exposición al agente tóxico la funcionalidad afectada por el mismo no se restaura y permanece a lo largo de la vida del sistema biológico.



## Aspectos cualitativos. Tipos de efectos tóxicos



- **Inmediatos o retardados.** Se define como **reacción inmediata** a aquella en la que el efecto tóxico aparece en un periodo de tiempo muy corto tras la exposición única (minutos, segundos). La **reacción diferida** describe un efecto tóxico que aparece tras un periodo largo desde la exposición a un agente tóxico (día, mes, año). Este último tipo de reacciones supone una dificultad añadida a la identificación de la asociación “causa-efecto”. Muy importantes en el caso de los agentes tóxicos cancerígenos.
- **Hipersensibilidad o idiosincrásicos.** Se trata de los efectos tóxicos que aparecen como resultado de una respuesta inmune exagerada al agente tóxico.

	Reacción de hipersensibilidad	Reacción idiosincrásica
Exposición	Previa	Única
Sustancia	Propiedades antigénicas	Sin propiedades antigénicas



# Aspectos cuantitativos. La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica



## Gradual

- Relación entre dosis e intensidad del efecto. Escala continua ( $\uparrow$  dosis  $\rightarrow$   $\uparrow$  intensidad del efecto).
- Medida se realiza en unidades biológicas únicas.

## Cuantales

- Relación entre dosis y aparición del efecto (frecuencia).
- Escala “todo o nada” ( $\uparrow$  dosis  $\rightarrow$   $\uparrow$  frecuencia acumulada del efecto).
- Medida se realiza en poblaciones.

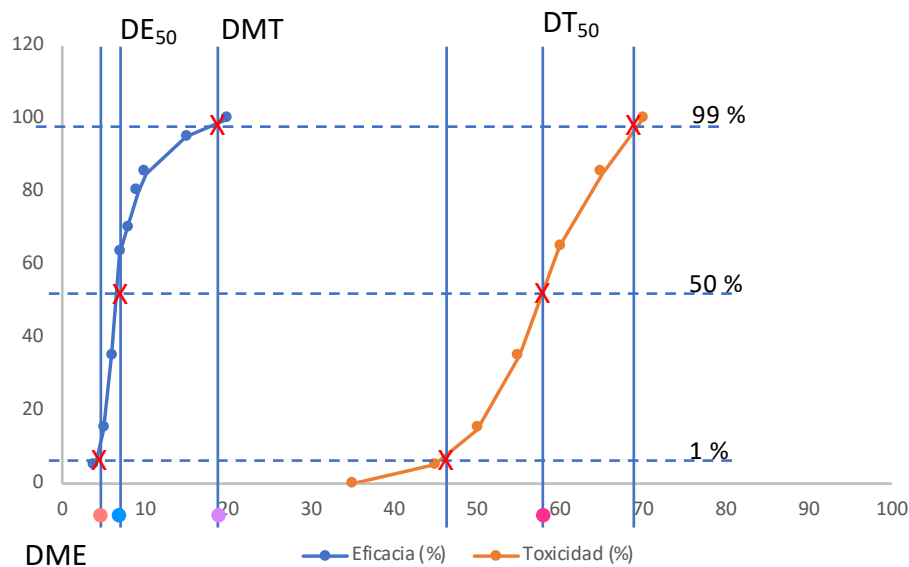




# Aspectos cuantitativos. La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica.



Y de estas curvas una serie de parámetros útiles para analizar el efecto tóxico de una sustancia.



DME

● Eficacia (%) ● Toxicidad (%)

Gráfico propio



**DME:** Dosis mínima efectiva, es la dosis que muestra efectividad terapéutica en el 1% de la población estudiada.

**DE<sub>50</sub>:** Dosis con la que se consigue la efectividad terapéutica en el 50 % de la población estudiada.

**DT<sub>50</sub>:** Dosis que produce efectos tóxicos en el 50 % de la población estudiada.

**DMT:** Dosis máxima tolerada o dosis tóxica mínima. Dosis que produce efectos tóxicos en el 1 % de la población estudiada.

## Aspectos cuantitativos. La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica



### Cálculo aproximado de la DL50

El error estándar (E.S.) de la DL50 puede calcularse de forma aproximada a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{E.S. de la DL50} = [\text{DL84} - \text{DL16}] / \sqrt{\sum N_i}$$

Siendo  $\sqrt{\sum N_i}$ : la raíz cuadrado del número total de animales incluidos entre la DL84 y la DL16

Para ello, tomando el valor 84 y 16 de la de conversión porcentajes en probits, obtendrá los valores de probits correspondientes, y con esos valores interpolar en la recta de regresión obtenida para los datos experimentales de log de dosis-probit, los valores de log DL16 y log DL84. Con el antilog de estos valores se aplicará la fórmula que le permite expresar: **DL50 ± E.S.**

Y con ello el intervalo de confianza al 95% como:

DL50 + E.S. nos proporciona el límite superior.

DL50 – E.S. nos proporciona el límite inferior.



# Aspectos cuantitativos. La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica.

## Variabilidad de respuesta en una población.



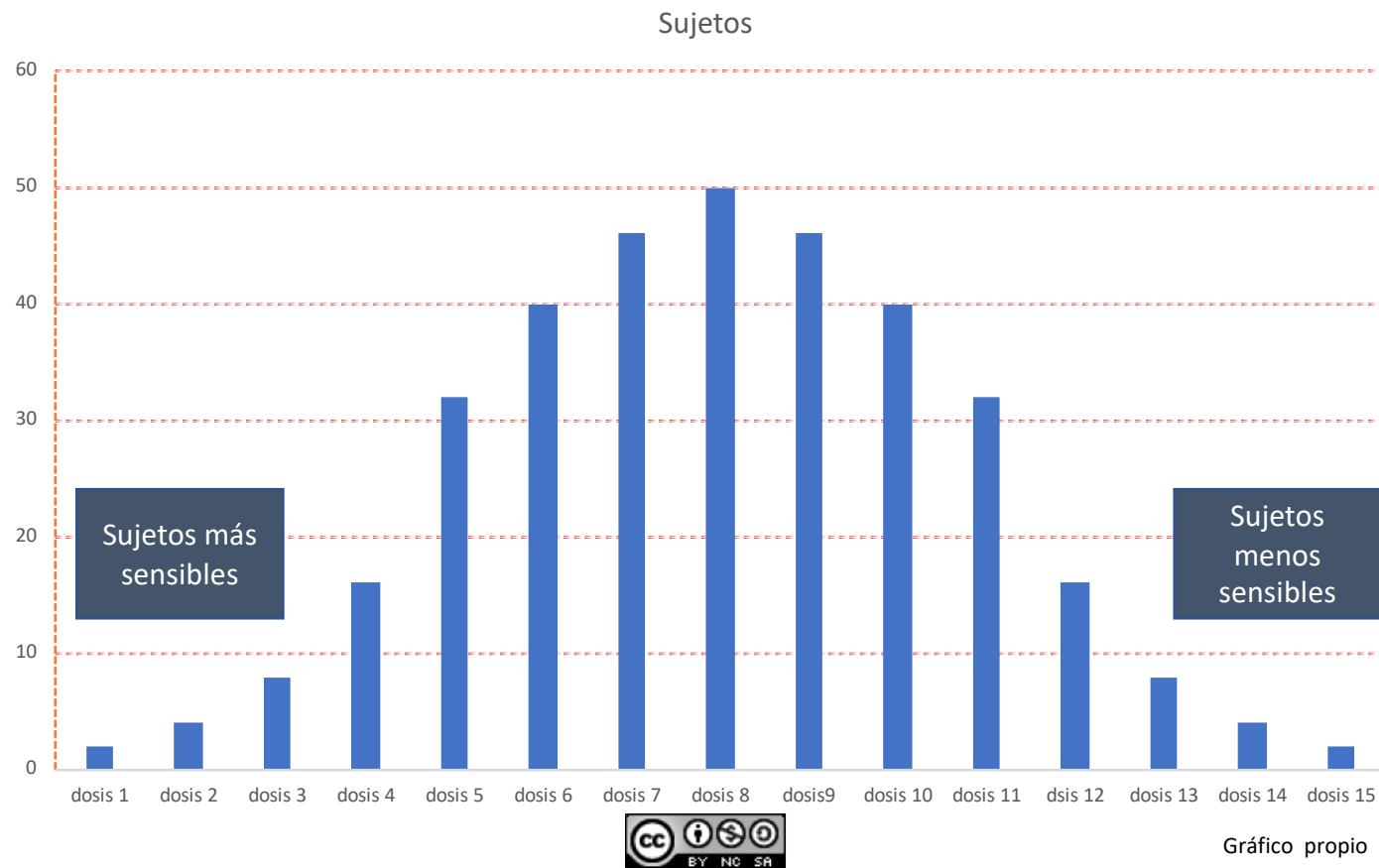
### La curva dosis-respuesta cuántica

- **Definición.** Relación entre la dosis administrada y la respuesta obtenida, que se establece como respuesta “todo o nada”, en una muestra o población de individuos.
- **Objetivo.** Conocer cuantos individuos de la muestra presentan un nivel de respuesta predeterminado con respecto a la dosis administrada.
  - Dosis muy bajas (individuos muy sensibles).
  - Dosis medias.
  - Dosis altas (individuos muy resistentes).
- La relación entre la dosis y el número de sujetos que presentan el efecto sigue una distribución normal (campana de Gauss).
- Se utilizan para generar curvas dosis-frecuencia acumulada de sujetos que responden.



# Aspectos cuantitativos. La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica

## La curva dosis-respuesta CUÁNTICA



# Aspectos cuantitativos. La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica

## La curva dosis-respuesta cuántica

Datos acumulados

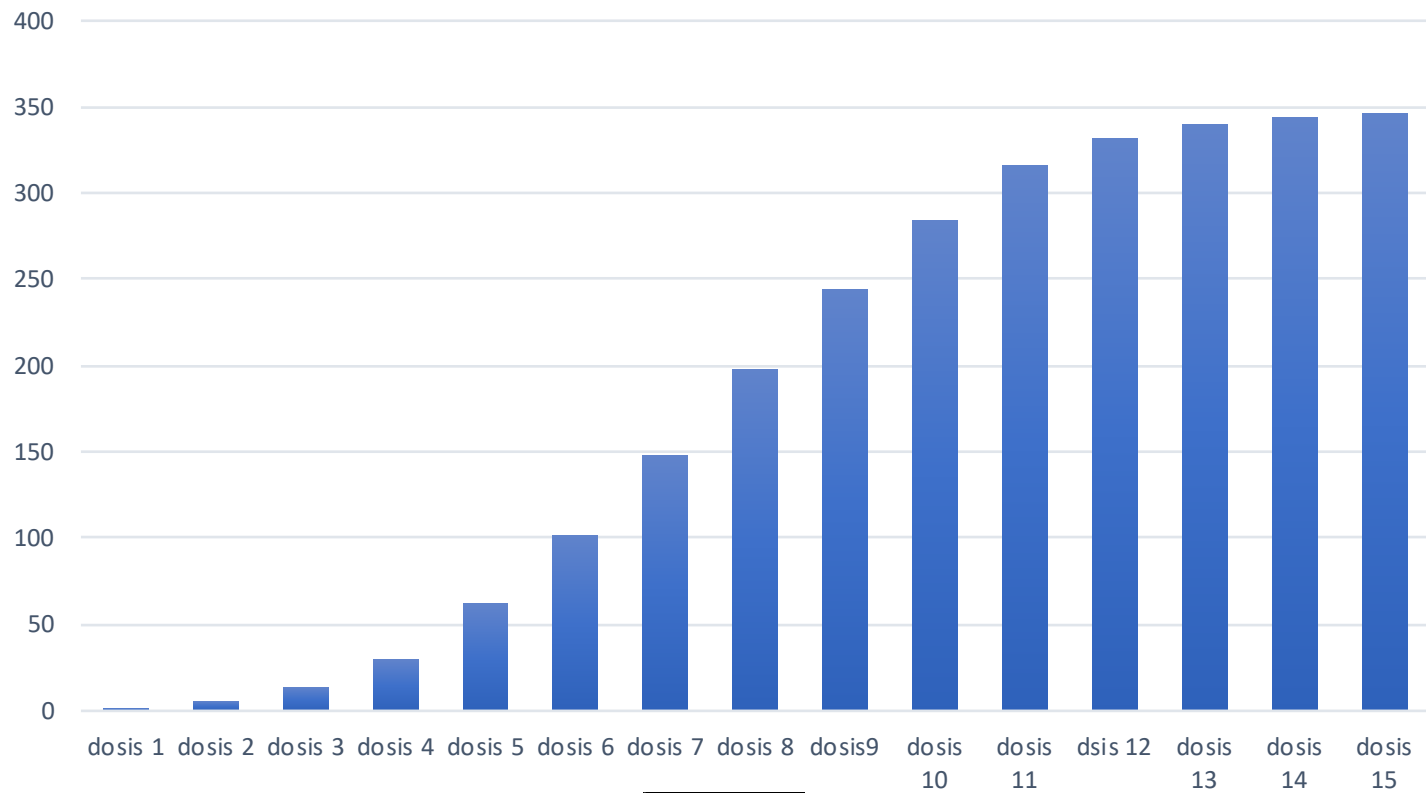


Gráfico propio

# Aspectos cuantitativos. La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica



## La curva dosis-respuesta cuántica

- Estas relaciones dosis respuesta acumulada cuánticas (porcentaje de sujetos que experimenta un determinado efecto tóxico) son fundamentales.
- No sería ético intentar valorar las relaciones dosis-respuesta graduales (intensidad del efecto tóxico).
- En el estudio de un fármaco en una población de sujetos, se pueden generar dos curvas dosis-respuesta acumuladas.
  - Efecto terapéuticos
  - Efecto tóxico



## Aspectos cuantitativos. La relación dosis-respuesta farmacológica y/o tóxica.

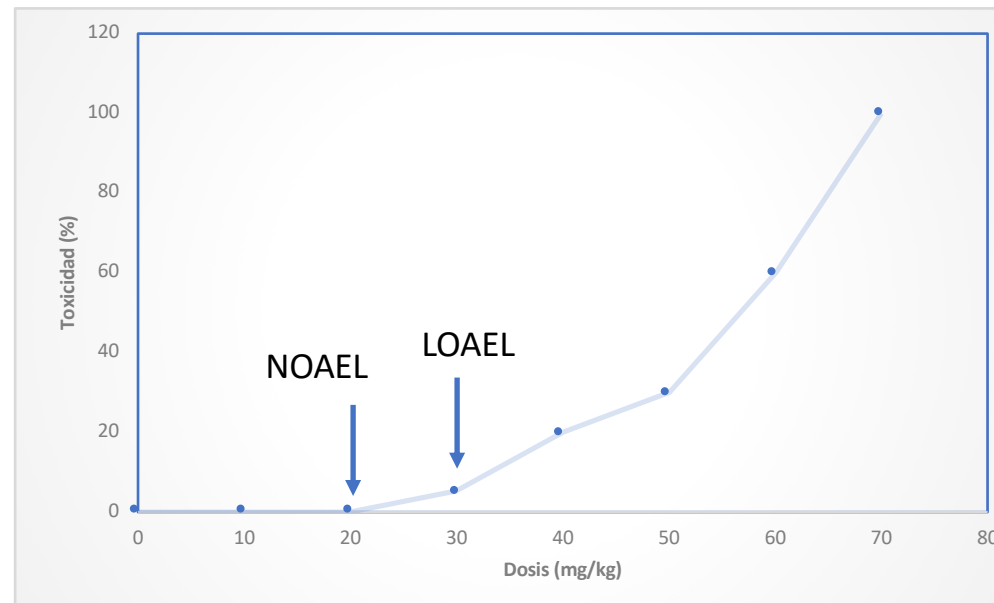


Gráfico propio

**NOAEL** se define como el nivel de dosis más alta ensayada experimentalmente que no produce efectos adversos o tóxicos observables.

**LOAEL** se define como el nivel de dosis mínima ensayada experimentalmente que produce efectos adversos o tóxicos observables.



# Evaluación, caracterización, gestión y comunicación del riesgo.





# Objetivos de la investigación preclínica en el desarrollo de nuevos medicamentos



- Las principales características que se exigen a un fármaco son **Eficacia y Seguridad (ausencia de toxicidad)**.
- El objetivo principal es estudiar y caracterizar el perfil de efectos biológicos potencialmente beneficiosos y **adversos** de forma que se pueda evaluar el balance favorable beneficio/**riesgo** y su paso a evaluación en humanos.
- La investigación de los efectos biológicos adversos corresponde a la Toxicología.
- Estudios fuertemente regulados legalmente y estrictamente preceptivos en la Unión Europea (Directiva 75/318/CEE, Directiva 83/571/CEE Anexo 1 y Anexos posteriores)



# Estudios de toxicidad



Las distintas áreas de estudio toxicológico. La mayoría de estos ensayos deben realizarse obligatoriamente en dos especies animales distintas, un roedor (rata, ratón) y otro no roedor (perro, mono).

- Los estudios de toxicidad general son:
  - De única dosis
  - De dosis repetidas: 28 días (subagudo), 3 meses (subcrónica), 6-9 meses (crónica).
  
- Los estudios de toxicidad específica:
  - Sobre la reproducción y desarrollo (fertilidad, teratogenia, prenatal y posnatal).
  - Tumorigénesis (genotoxicidad, carcinogénesis)
  - Otros (tolerancia e irritación local, sensibilización, fototoxicidad y fotosensibilización).



# Fase I (First-in-Human)

## Cálculo de la dosis inicial máxima recomendada (DIMR)



- Se realiza a partir de los datos obtenidos de los **estudios preclínicos** toxicológicos y farmacológicos.
  - **Fármacos biológicos** (anticuerpos, proteínas humanizadas), se estudian generalmente en monos (Cynomologous).
  - **Fármacos** (moléculas químicas sencillas) – generalmente en roedores y perros.



# Fase I (First-in-Human)

## Cálculo de la dosis inicial máxima recomendada (DIMR)



- Se utiliza la dosis más alta obtenida en los estudios preclínicos de toxicidad a la cuál no se observan efectos adversos relevantes (**No observed adverse effect level, NOAEL**).
- Sin embargo, EMEA recomienda el uso de **Minimum anticipated biological effect level (MABEL)** para el cálculo de la dosis inicial en humanos cuando se trata de fármacos biológicos. Esta es la dosis más baja de la curva dosis-respuesta para el efecto biológico buscado.



# Fase I (First-in-Human)

## Cálculo de la dosis inicial máxima recomendada (DIMR)

- 1. Calcular la dosis equivalente en humanos (DEH) a partir de NOAEL mediante el Factor de extrapolación .** Ecuación que relaciona la variable en función del tamaño corporal (área de superficie corporal), y permite relacionar todas las especies animales incluido el ser humano.
- 2. Aplicar un factor de seguridad a la DEH.** Es un valor empírico y variable que pretende asegurar la variabilidad interindividual observada en humanos.
- 3. Dosis inicial recomendada.**

$$\text{DHE} / \text{factor de seguridad} = \text{dosis inicial máxima recomendada (DIMR)}$$

### Lectura recomendada.

- ✓ Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers [en línea] 2005. [Consulta: 23-9-2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/72309/download>.
- ✓ European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products [en línea] 2017. [Consulta: 23-9-2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf)

