

La toxicidad de diferentes muestras comerciales de tetrayodofenoltaleinato sódico

POR

J. BARBA-GOSÉ

El tetrayodofenoltaleinato sódico se utiliza en la práctica médica como auxiliar en la exploración radiográfica de las vías biliares. Administrado en inyección intravenosa o por vía oral a suficiente concentración, hace opacos a los rayos X la vejiga biliar y los conductos excretores, siendo utilizada cada día con mayor frecuencia.

En cierto número de casos se observan síntomas de toxicidad después de la ingestión o la inyección. Wilkie e Illingworth (1), inyectando dosis de 3 a 4 grs. en solución del 6 al 8 por 100, observaron náuseas y vómitos treinta y tres veces entre ciento cincuenta y ocho pacientes. Administrada por la boca, parecen ser menos frecuentes los casos de toxicidad, aunque también se observan.

Es posible que tratándose de una sustancia de tan compleja composición varíe la toxicidad de unas muestras a otras. La técnica de la preparación de la tetrayodofenoltaleína ha sido descrita por Orndoff y Mahood (2). Se obtiene pura, cristalizada, a 270-272°. Como todos los industriales productores guardan especial atención con respecto a esta característica de obtención, es difícil dependan de ello las variaciones de toxicidad: es ya más verosímil, en cambio, dependan de la existencia de compuestos de bajo contenido yodado, que no actúan de la misma manera que la tetrayodofenoltaleína, al combinarse con la sosa. Es aquí donde debe buscarse posiblemente el origen de las diferencias de toxicidad entre diversos preparados comerciales. En esta nota se exponen los resultados obtenidos, en lo relativo a toxicidad con muestras que nos han proporcionado distintos laboratorios.

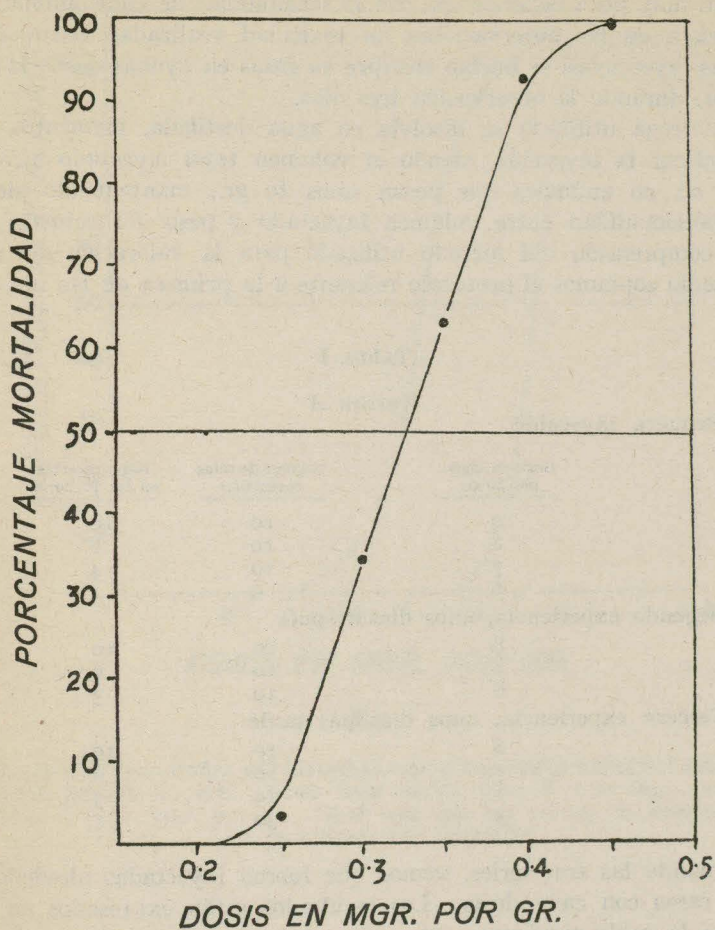


Fig. 1

Muestra A, dosis referida a la mortalidad porcentual. La toxicidad se indica por la abscisa correspondiente a una mortalidad de 50 por 100. Es de 0'325 mgr. por gr. de animal.

TÉCNICA

Se ha determinado para cada muestra la dosis necesaria para producir la muerte del 50 por 100 de las ratas observadas en cada lote, trazando una curva utilizando como ordenadas la cantidad de droga y el porcentaje de mortalidad (Trevan) (3). De esta manera se han obtenido valores que

guardan muy poca dependencia con la sensibilidad de cada animal, cosa no lograda en las observaciones de toxicidad realizadas hasta ahora.

Las inyecciones se hacían siempre en ratas en ayunas desde la noche anterior, durando la observación tres días.

La droga utilizada se disolvía en agua destilada, momentos antes de practicar la inyección, siendo el volumen total inyectado alrededor de 0'2 cc. en animales que pesan unos 20 gr., manteniendo siempre la proporcionalidad entre volumen inyectado y peso del animal. Para mejor comprensión del método utilizado para la valoración del efecto letal medio copiamos el protocolo referente a la primera de las muestras.

TABLA I

Muestra A

Primera inyección

| Dosis en mgrs. por 20 gr. | Número de ratas inyectadas | Ratas muertas en las 72 horas |
|--|-------------------------------|----------------------------------|
| 9 | 10 | 10 |
| 8 | 10 | 8 |
| 7 | 10 | 4 |
| 6 | 9 | 2 |
| Segunda experiencia, unos días después | | |
| 8 | 10 | 10 |
| 7 | 10 | 6 |
| 6 | 10 | 3 |
| Tercera experiencia, unos días más tarde | | |
| 8 | 10 | 10 |
| 7 | 10 | 9 |
| 6 | 10 | 5 |
| 5 | 30 | 1 |

Sumando las tres series, vemos que fueron inyectadas alrededor de treinta ratas con cada dosis. Los resultados están expresados en conjunto en la tabla siguiente:

| Dosis en mgrs. por 20 gr. rata | Dosis en mgrs. por gr. rata | Mortalidad | Porcentaje mortal |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------|----------------------|
| 9 | 0'45 | 10/10 | 100 |
| 8 | 0'40 | 28/30 | 93'3 |
| 7 | 0'35 | 19/30 | 63'3 |
| 6 | 0'30 | 10/29 | 34'4 |
| 5 | 0'25 | 1/30 | 3'3 |

Tomando como ordenadas el coeficiente porcentual de mortalidad de la última columna de la tabla anterior y como abscisas los miligramos por gramo de tetrayodofenoltaleinato sódico, resultará la curva correspondiente a la fig. 1, y la dosis mortal media será de 0'325 mgr. por gramo.

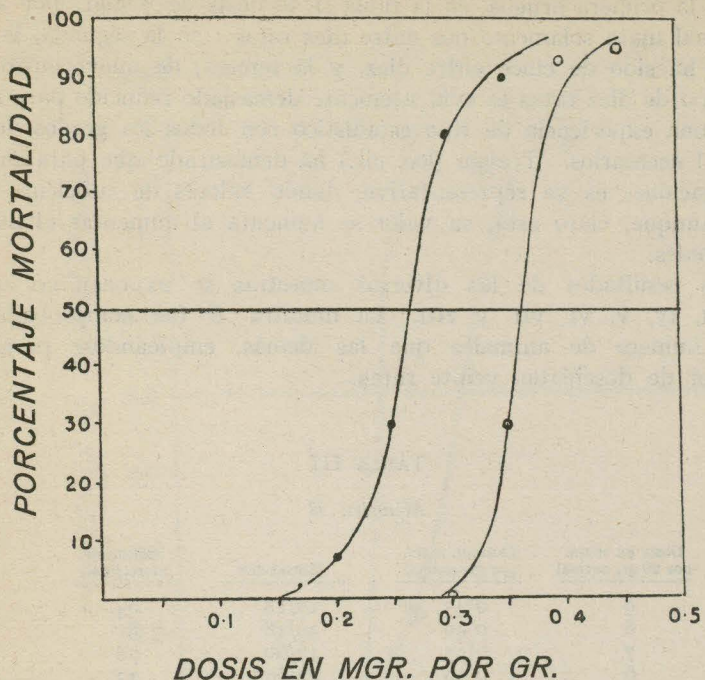


Fig. 2

Muestras F (izquierda) y C (derecha), que presentan la toxicidad máxima y mínima de la serie. Dosis letal media para F, 0'27 mgr. por gr. Para C, 0'37 mgr. por gr. Obsérvese que las curvas de mortalidad son prácticamente paralelas.

Un buen ejemplo del peligro de utilizar pocos animales para determinaciones de esta índole son los resultados obtenidos con la muestra E, cuyos resultados se exponen en la tabla siguiente:

TABLA II

Muestra E

| Dosis en mgrs. por 20 gr. rata | Mortalidad primera prueba | Mortalidad segunda prueba | Mortalidad tercera prueba |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 8 | 6/10 | 9/10 | 10/10 |
| 7 | 2/10 | 5/10 | 9/10 |
| 6 | 1/10 | 5/10 | 3/10 |

En la primera prueba, en la tabla II, la dosis de 7 mgr. por 20 gr. de animal mata solamente dos entre diez ratas : en la segunda, la mortalidad ha sido de cinco entre diez, y la tercera, de nueve entre diez. Un grupo de diez ratas es evidentemente demasiado reducido para representar una experiencia de tipo estadístico con todos los grados de sensibilidad necesarios. Trevan (loc. cit.) ha demostrado que para muchas investigaciones es ya representativo, dando valores de suficiente exactitud, aunque, claro está, su valor se aumenta al aumentar el número de animales.

Los resultados de las diversas muestras se exponen en las tablas III, IV, V, VI, VII y VIII. La muestra B fué comprobada con mayor número de animales que las demás, empleándose para ello alrededor de doscientas veinte ratas.

TABLA III

Muestra B

| <u>Dosis en mgrs. por 20 gr. animal</u> | <u>Dosis en mgrs. por gr. animal</u> | <u>Mortalidad</u> | <u>Porcentaje mortalidad</u> |
|---|--|-------------------|----------------------------------|
| 9 | 0'45 | 17/18 | 94 |
| 8 | 0'40 | 39/48 | 81 |
| 7 | 0'35 | 47/60 | 78 |
| 6 | 0'30 | 13/60 | 22 |
| 5 | 0'25 | 2/30 | 7 |

TABLA IV

Muestra C

| <u>Dosis en mgrs. por 20 gr. animal</u> | <u>Dosis en mgrs. por gr. animal</u> | <u>Mortalidad</u> | <u>Porcentaje mortalidad</u> |
|---|--|-------------------|----------------------------------|
| 9 | 0'45 | 18/19 | 95 |
| 8 | 0'4 | 29/31 | 93'5 |
| 7 | 0'35 | 9/30 | 30 |
| 6 | 0'3 | 0/14 | — |

TABLA V

Muestra D

| <u>Dosis en mgrs. por 20 gr. animal</u> | <u>Dosis en mgrs. por gr. animal</u> | <u>Mortalidad</u> | <u>Porcentaje mortalidad</u> |
|---|--|-------------------|----------------------------------|
| 8 | 0'4 | 10/10 | 100 |
| 7 | 0'35 | 27/30 | 90 |
| 6 | 0'3 | 27/30 | 90 |
| 5 | 0'25 | 1/30 | 3 |
| 4 | 0'2 | 0/10 | — |

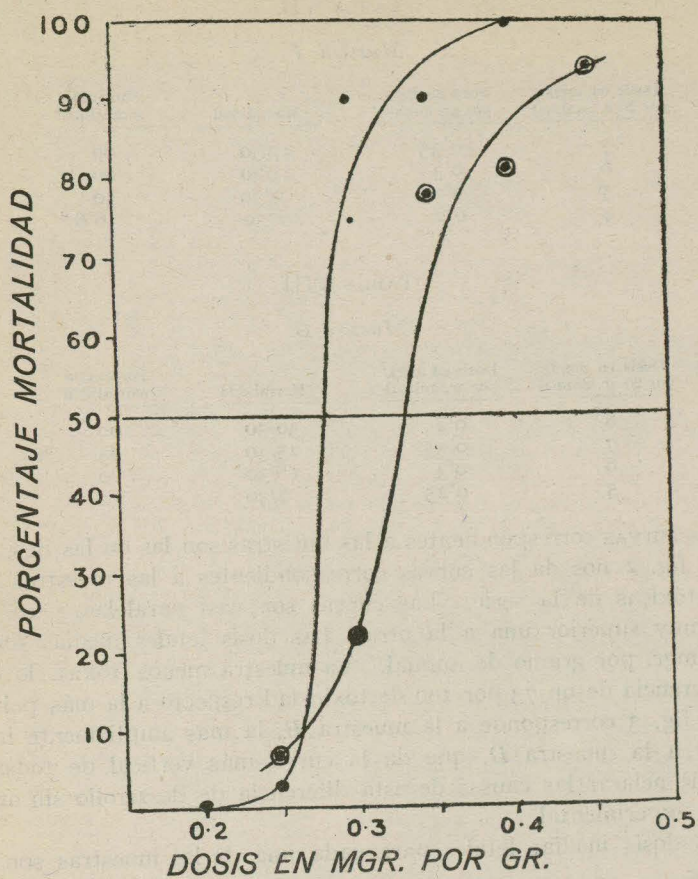


Fig. 3

Muestras D (izquierda) y B (derecha). La muestra B fué la sometida a más cuidadoso estudio. Las mortalidades correspondientes a dosis de 0'30, 0'35 y 0'40 mgr. por gr., se calcularon sobre resultados en 50-60 ratas. La muestra D da una curva más vertical que las demás.

TABLA VI

Muestra E

| Dosis en mgrs. por 20 gr. animal | Dosis en mgrs. por gr. animal | Mortalidad | Porcentaje mortalidad |
|----------------------------------|-------------------------------|------------|-----------------------|
| 8 | 0'4 | 25/30 | 83 |
| 7 | 0'35 | 16/30 | 53 |
| 6 | 0'3 | 9/30 | 30 |

TABLA VII

Muestra F

| Dosis en mgrs. por 20 gr. animal | Dosis en mgrs. por gr. animal | Mortalidad | Porcentaje mortalidad |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------|--------------------------|
| 7 | 0'35 | 27/30 | 90 |
| 6 | 0'3 | 24/30 | 80 |
| 5 | 0'25 | 9/30 | 30 |
| 4 | 0'2 | 2/30 | 6'6 |

TABLA VIII

Muestra G

| Dosis en mgrs. por 20 gr. animal | Dosis en mgrs. por gr. animal | Mortalidad | Porcentaje mortalidad |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------|--------------------------|
| 8 | 0'4 | 30/30 | 100 |
| 7 | 0'35 | 25/30 | 83 |
| 6 | 0'3 | 18/30 | 60 |
| 5 | 0'25 | 8/30 | 72 |

Las curvas correspondientes a las muestras son las de las figs. 2 y 3a

La fig. 2 nos da las curvas correspondientes a las muestras más y menos tóxicas de la serie. Las curvas son casi paralelas, pero en un grado muy superior una a la otra. Las dosis letales medias son 0'27 y 0'37 mgr. por gramo de animal. La muestra menos tóxica lo es con una diferencia de un 73 por 100 de toxicidad respecto a la más peligrosa.

La fig. 3 corresponde a la muestra B, la más ampliamente investigada, y a la muestra D, que da la curva más vertical de todas. Es imposible aclarar las causas de esta diferencia de desarrollo sin ampliar la serie experimental.

Las dosis medias letales para cada una de las muestras son las siguientes:

| | Miligramos por gramo rata |
|----------------|------------------------------|
| Muestra A..... | 0'325 |
| Muestra B..... | 0'330 |
| Muestra C..... | 0'370 |
| Muestra D..... | 0'275 |
| Muestra E..... | 0'345 |
| Muestra F..... | 0'270 |
| Muestra G..... | 0'285 |

Las diferencias entre estas cifras son pequeñas si se comparan con las diferencias de toxicidad que se observan, por ejemplo, entre diversas muestras de arsenobenzoles. La conclusión puede ser la siguiente: utilizando tetrayodofenoltaleinato sódico procedente de laboratorios bien reputados, la diferencia de toxicidad entre diferentes muestras es muy pequeña.

SUMARIO

1.º La toxicidad de siete muestras de tetrayodofenoltaleinato sódico, procedentes de distintos laboratorios comerciales, se ha determinado por inyección intravenosa en ratas.

2.º El peso de la droga, calculado por gramo de rata, capaz de causar una mortalidad del 50 por 100 en setenta y dos horas, ha sido tomado como índice de toxicidad.

3.º La dosis letal media varía entre 0'37 mgr. para la dosis menos tóxica y 0'27 para la más tóxica.

4.º Las variaciones de toxicidad, relativamente pequeñas, indican que procediendo la droga de un fabricante acreditado, estas diferencias pueden ser negligibles en la práctica.

Estas investigaciones han sido llevadas a cabo por encargo de la «Pharmacopoeia Commission» de la Gran Bretaña.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Wilkie e Illingworth*, Brit. Med. Journ., I, 613; 1927.
2. *Orndoff y Mahood*, Journ. Amer. Chem. Soc., XI, 941; 1928.
3. *Trevan*, Proc. Royal Soc. Serie B, CI, 483; 1927.

Publicado en *Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. II, n.º 3 (1929), y en *Anales de la R. S. E. de Física y Química* n.º 271, vol. XXVIII (1930).