UNIVESIDAD DEL SURESTE

MEDICINA VETERINARIA Y ZOTECNIA

CAMPUS TUXTLA

FARMACOLOGIA I

PRESENTAN:

LUIS EDUARDO ESCOBAR ZAMBRANO

2° CUATRIMESTRE

DOCENTE:

MVZ ADRIÁN BALBUENA ESPINOSA

TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS.24 de julio, 2025

**¿Qué es la DL50?**

La **Dosis Letal Media (DL50)**, del latín *Dosis Letalis 50%*, es una medida estandarizada de la toxicidad aguda de una sustancia. Representa la cantidad de una sustancia (droga, químico, toxina o radiación) que se requiere para causar la muerte del 50% de una población de animales de prueba (generalmente ratones o ratas) bajo condiciones experimentales controladas y por una vía de administración específica (oral, dérmica, inhalación, intraperitoneal, intravenosa, etc.).

La DL50 se expresa típicamente en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal del animal (mg/kg). Un valor de DL50 bajo indica que una sustancia es altamente tóxica, ya que se necesita una pequeña cantidad para ser letal para la mitad de la población de prueba. Por el contrario, un valor de DL50 alto sugiere que la sustancia es menos tóxica, requiriéndose una mayor cantidad para producir el mismo efecto.

Es fundamental entender que la DL50 es una medida de toxicidad *aguda* y no proporciona información sobre los efectos crónicos (a largo plazo) de una exposición a una sustancia, ni sobre los efectos subletales (aquellos que no causan la muerte, pero sí daño o enfermedad). Además, la DL50 es específica para la especie animal utilizada en la prueba, la vía de administración y las condiciones experimentales, lo que significa que no se puede extrapolar directamente a los seres humanos o a otras especies sin considerar factores metabólicos y fisiológicos.

Históricamente, la DL50 ha sido un pilar en la clasificación de sustancias químicas y farmacéuticas por su peligrosidad, siendo un requisito en muchos procesos regulatorios para la aprobación de nuevos productos. Sin embargo, debido a las consideraciones éticas sobre el uso de un gran número de animales y la extrapolación limitada a humanos, su uso ha sido objeto de debate y se han desarrollado y promovido métodos alternativos que reducen o reemplazan el uso de animales (los principios de las 3R: Reducir, Refinar, Reemplazar).

**¿Cómo se Realiza la Determinación de la DL50?**

La determinación de la DL50 se realiza mediante estudios de toxicidad aguda en animales de laboratorio, siguiendo protocolos estandarizados establecidos por organismos como la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) o la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA). Aunque los métodos han evolucionado para reducir el número de animales, el principio subyacente sigue siendo el mismo:

1. **Selección de la Especie Animal:** Generalmente se utilizan roedores (ratones, ratas) de cepas específicas y genéticamente homogéneas para minimizar la variabilidad. Los animales deben ser de edad, peso y sexo uniformes.
2. **Preparación de la Sustancia:** La sustancia a probar se prepara en una forma que pueda ser administrada de manera precisa y consistente, a menudo disuelta o suspendida en un vehículo inerte (agua, aceite, solución salina).
3. **Vía de Administración:** Se elige la vía de administración más relevante para la exposición humana o animal (por ejemplo, oral si es un medicamento que se ingiere, dérmica si es un pesticida, inhalación si es un gas).
4. **Grupos de Dosis:** Se establecen al menos 3-5 grupos de dosis, más un grupo de control que recibe solo el vehículo. Las dosis se eligen para abarcar un rango que cause desde ninguna muerte hasta el 100% de mortalidad. Idealmente, al menos dos grupos de dosis deberían causar una mortalidad entre el 10% y el 90%.
5. **Administración y Observación:** La sustancia se administra a los animales de cada grupo. Los animales son monitoreados de cerca durante un período de tiempo definido (típicamente 14 días para toxicidad aguda), observando signos de toxicidad, inicio y curso de los síntomas, y la ocurrencia de muertes. El momento de la muerte es crucial.
6. **Registro de Datos:** Se registra la dosis administrada a cada grupo y el número de animales que mueren en cada grupo.
7. **Análisis Estadístico:** Los datos de mortalidad se grafican en relación con las dosis administradas. Se utilizan métodos estadísticos (por ejemplo, análisis probit o logit) para calcular la dosis que se estima que causaría la muerte del 50% de la población de animales. Este cálculo implica transformar los porcentajes de mortalidad en unidades de probit y las dosis en logaritmos, permitiendo una relación lineal.

**Evolución de los Métodos (Reducción del Uso de Animales):**

Tradicionalmente, los métodos de DL50 requerían un gran número de animales (decenas por grupo de dosis). Sin embargo, debido a preocupaciones éticas y científicas, se han desarrollado métodos alternativos y mejorados que utilizan menos animales, como:

* **Método de Clases Fijas de Toxicidad Aguda :** Utiliza un número muy reducido de animales (3 por grupo de dosis en la primera etapa) y se basa en la observación de signos de toxicidad y mortalidad para clasificar la sustancia en una de varias "clases de peligro" predefinidas, en lugar de calcular una DL50 precisa.
* **Método de Dosis Única Ascendente:** Es un método secuencial que utiliza un solo animal a la vez. La dosis para el siguiente animal depende del resultado del animal anterior (si sobrevive, se aumenta la dosis; si muere, se disminuye). Esto permite estimar la DL50 con un número significativamente menor de animales

**5 Medicamentos (o Sustancias Farmacológicamente Relevantes) con Valores de DL50 Conocidos**

Es importante recordar que los valores de DL50 son muy específicos de la vía de administración y la especie. Los valores que se presentan aquí son solo a modo de ejemplo y pueden variar ligeramente según la fuente y las condiciones del estudio. La mayoría de los medicamentos tienen valores de DL50 establecidos durante su fase de desarrollo.

1. **Paracetamol (Acetaminofén):**
	* **DL50 oral en ratas:** Aproximadamente **338 mg/kg**.
	* **Contexto:** Un analgésico y antipirético común. Su DL50 relativamente baja en roedores indica que, aunque es seguro en dosis terapéuticas, una sobredosis puede ser gravemente tóxica, especialmente para el hígado.
2. **Cafeína:**
	* **DL50 oral en ratas:** Aproximadamente **192 mg/kg**.
	* **Contexto:** Un estimulante común presente en café, té y refrescos. Su DL50 es moderadamente baja, lo que demuestra que altas dosis pueden ser tóxicas y potencialmente letales.
3. **Aspirina (Ácido Acetilsalicílico):**
	* **DL50 oral en ratas:** Aproximadamente **200 mg/kg**.
	* **Contexto:** Un analgésico, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. Similar al paracetamol, su uso generalizado no significa que sea inofensivo en dosis excesivas.
4. **Digoxina:**
	* **DL50 oral en ratas:** Aproximadamente **4.0 mg/kg**.
	* **Contexto:** Un medicamento utilizado para insuficiencia cardíaca y arritmias. Su DL50 extremadamente baja en comparación con los ejemplos anteriores resalta que es un fármaco con un índice terapéutico estrecho, lo que significa que la dosis efectiva es muy cercana a la dosis tóxica. La sobredosis es muy peligrosa.
5. **Penicilina G (Bencilpenicilina):**
	* **DL50 oral en ratones:** Generalmente reportada como **>2000 mg/kg** o incluso **>10000 mg/kg**.
	* **Contexto:** Un antibiótico. Su DL50 muy alta indica una toxicidad aguda muy baja. Esto significa que es extremadamente seguro en términos de dosis única letal, aunque aún puede causar reacciones alérgicas o efectos secundarios en dosis terapéuticas. La alta DL50 es una de las razones por las que los antibióticos betalactámicos son considerados muy seguros en términos de toxicidad aguda.

**Referencias**

Klaassen, C. D. (Ed.). (2019). *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. McGraw-Hill Education. (Este es un texto estándar en toxicología).

Hayes, A. W. (Ed.). (2014). *Hayes' Principles and Methods of Toxicology*. CRC Press.

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects*. (Específicamente las directrices 420, 423, 425 para toxicidad aguda).

U.S. Environmental Protection Agency (EPA). *Health Effects Test Guidelines*.

Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos.