

ESTUDIO DE POSIBLES EFECTOS TERATOGENICOS Y MUTAGENICOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION POR VIA INTRAPERITONEAL E INTRAMUSCULAR

S.I.Fernández, C.Quinlan, S.ffenéndez, ff.Gómez

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN. Se evaluó la actividad citotóxica y clastogénica del ozono en médula ósea de ratones tratados intraperitoneal e intramuscularmente con dosis de ozono de aproximadamente 2300; 1400; 930 y 460 g/kg de peso corporal. Se realizaron 15 aplicaciones de cada una de ellas. El ozono resultó citotóxico sólo a la dosis de 2300 g/kg por vía intraperitoneal, además de presentar una débil actividad clastogénica a ésta y a la dosis de 1400 g/kg. Estas dosis empleadas fueron, respectivamente, 10 y 7 veces superiores, a la máxima terapéutica empleada por vía de autohemoterapia. Se detectó en los casos que recibieron la terapia por vía intramuscular, un efecto citotóxico a partir de las dosis de 930 g/kg. Esta dosis resultó 66 veces superior a la máxima empleada. La dosis inferior (460 g/kg) no indujo incrementos significativos en la frecuencia de células aberrantes sobre los animales controles.

INTRODUCCIÓN

El efecto genotóxico del O₃ es conocido y ha sido clasificado como un clastógeno débil en mamíferos.¹ Estos estudios fueron realizados exclusivamente por vía inhalatoria, pensando en su condición de contaminante atmosférico. Sin embargo, se ha encontrado poca información sobre el posible efecto genotóxico acerca de la aplicación del ozono por otras vías y empleando diferentes dosis. Por esta razón, el presente trabajo fue dirigido al estudio de estos aspectos.

La complejidad de la respuesta en mamíferos, llevó a emplear roedores con el fin de revelar posibles daños genéticos en células somáticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se emplearon ratones machos albinos suizos con un peso entre 25 y 30 g. El ozono fue generado a partir de oxígeno puro y seco mediante una descarga eléctrica silente en un ozonizador de laboratorio, garantizándose una concentración de 70 g/mL. Se administraron diferentes volúmenes por la vía intraperitoneal (IP) e intramuscular (IM). Como control negativo se empleó oxígeno a una concentración de 98% (v/v), el cual fue administrado por las mismas vías en la cantidad de 1 mL.

Se emplearon diariamente volúmenes de 1, 0; 0, 7; 0, 4 y 0, 2 mL de la mezcla ozono/oxígeno, durante 15 días, los cuales representaron respectivamente dosis de ozono de 2300; 1400; 930 y 460 g/kg de peso corporal, en cada aplicación. El proceso para la obtención de la médula ósea fue realizado según el método reportado por Tjio y Wang,³ de acuerdo con las modificaciones propuestas por Srám y colaboradores.²

Se procesaron 3 láminas por animal y de 4 a 6 animales por grupo para el análisis de aberraciones cromosómicas.

El análisis estadístico del primer índice se realizó aplicando el método de análisis de varianza y utilizando la transformación angular de los datos $y_i = 2x \operatorname{sen} \frac{\pi}{x+1}$.

El segundo índice fue analizado por el método de chi cuadrado para comparar % de células aberrantes y número de roturas por células. También se comparó el número de células aberrantes entre los grupos tratados según la dosis, mediante la transformación $y_1 = \sqrt{X_i}$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Originalmente se pensó que el ozono por su reactividad era incapaz de alcanzar órganos extrapulmonares, cuando éste era inhalado. Sin embargo, existen evidencias^{4, 5} que reflejan, por ejemplo, la acción sobre el metabolismo hepático de drogas tras la exposición al O₃.

En la Tabla I se observan los resultados de la administración IP de O₃.

Tabla I

Efectos de la administración intraperitoneal de ozono

Dosis	Número	Indice	Número	Número	CAB	R/C	G/C
-------	--------	--------	--------	--------	-----	-----	-----

930 y 460 g/kg respectivamente, se evidencia un efecto citotóxico y citogénico solamente a las dosis superiores, pero indiscutiblemente de carácter débil.

Con la administración IM se Siguió el mismo método de trabajo. Los resultados se muestran en la Tabla II.

Tabla II
Efectos de la administración intramuscular de ozono

Dosis	Indice mitótico	Células aberrantes
2 300	0,003 5	
1 400	0,002 3	
930	0,006 0	
460	0,001 9	3 , 0
control	0,001 8	2 , 4

Las dosis empleadas de 2 300; 1 400; 930 y 460 g/kg representan incrementos de 165; 115; 66 y 33 veces la dosis máxima terapéutica empleada por esa vía. Las tres primeras dosis fueron tan elevadas que el grado de citotoxicidad provocado no permitió interpretar la posible inducción de daño citogénico. La dosis menor (33 veces superior a la terapéutica) no produjo efecto alguno.

CONCLUSIONES

El ozono sólo resultó citotóxico a la dosis de 2 300 g/kg aplicado por vía intraperitoneal. Además presentó una débil actividad clastogénica a esta dosis y a 1 400 g/kg . Estas dosis resultan respectivamente, 10 y 7 veces superiores a la máxima terapéutica empleada por vía de autohemoterapia.

Por vía intramuscular se detectó efecto citotóxico a partir de dosis iguales o superiores a 930 g/kg . Esta dosis resulta 66 veces superior a la máxima terapéutica empleada por esta vía .

BIBLIOGRAFIA

1. Zelac y col. Environm. Res. 4, 262, 1971.
2. R.S. Srám y col. Acta Hyg. Epidemiol. Microbiol. 16, 26, 1975.
3. J.H. Tjio and J.Wang. Stain Technol, 37, 17, 1962.
4. J.A. Graham y col. J. Toxicol. Environm. Health 9, 849, 1982.
5. L.Fishbein. Chemical Mutagens, vol IV, ed. de Serres and Hollander, 257-276, 1976.
6. D.B. Henzel. Free radicals in Biology, Vol. II, ed. W.A. Pryor, 181-202, 1976.