

## FRECUENCIA E IMPORTANCIA DE EFECTOS PARADOJICOS DE CONCENTRACION EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

por ALBERT SCHATZ, EDUARDO SCHALSCHA y VIVIAN SCHATZ  
De la Facultad de Química y Farmacia de la U. de Ch.

Cuando se estudia alguna propiedad de agentes biológicamente activos, tal como su dosis útil, su toxicidad, eficacia, efectos secundarios, etc., se montan las experiencias en tal forma, que permitan una rápida y útil visualización del fenómeno que se trata de observar. Así, si se trata de estudiar la magnitud de un efecto en función del tiempo, manteniendo constante la dosis, se recurre a la representación gráfica y se obtiene así una curva de tiempo-respuesta. Si por otra parte, se trata de establecer las relaciones cuantitativas entre la dosis o concentración del agente y la magnitud de la respuesta a ésta, se diagraman los resultados y se obtienen las curvas de dosis-respuesta.

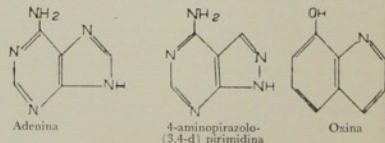
Estas curvas de dosis-respuesta, generalmente tienen una forma característica de S —sigmoidea—, diagramadas en forma corriente y dan una recta en gráficos semilogarítmicos (figura N° 1), especialmente cuando se trabaja con agentes estimulantes o inhibidores del crecimiento. Por el hecho de presentarse con tanta frecuencia este tipo de curvas, se las utiliza a menudo para definir las relaciones de dosis-respuesta, aunque no todas ellas originen rectas logarítmicas sencillas\* (figura N° 2).

Se conocen también otros tipos de curvas de dosis-respuesta. Así, las llamadas sustancias oligodinámicas como, por ejemplo, ciertos metales pesados, actúan como estimulantes cuando se las utiliza en bajas concentraciones, pero son tóxicas cuando se las emplea a concentraciones mayores (figura N° 3). Pero, aunque a primera vista parezca increíble, se ha observado también un efecto opuesto al antes mencionado, ya que dentro de un cierto rango definido de concentración, el compuesto manifiesta mayor toxicidad a dosis bajas que a dosis altas (figuras N.os 3 y 4). Esto es inesperado, ya que en estos casos resulta que la inhibición se reduce o supera, simplemente agregando mayor cantidad del mismo inhibidor. ¡O sea, que en estos sistemas, en que la única variable es la dosis del agente tóxico, el antídoto resulta ser este mismo agente tóxico!

En este trabajo consideraremos estos efectos, denominados paradójicos, en los cuales la toxicidad inicialmente aumenta, luego decrece y, finalmente, vuelve a aumentar a medida que la concentración del inhibidor crece. Estos efectos, se observan con más frecuencia de lo que ordinariamente se supondría y su importancia práctica y teórica, especialmente en los campos de la biología, medicina, agricultura y muchos otros, aún no ha sido apreciada en forma integral. Nos hemos propuesto demostrar que el efecto paradójico no constituye un fenómeno aislado, sino que es ampliamente válido y de importancia en la bioquímica y fisiología de muchos sistemas vivos.

### Ejemplo de un efecto paradójico

Los efectos paradójicos se manifiestan en forma de depresiones en las curvas de dosis-respuesta, como puede apreciarse en la figura N° 4, en la cual se observa la acción inhibitoria de la adenina sobre la *Salmonella typhimurium*. Puede observarse aquí, que 10 microgramos de adenina por ml, retardan decididamente el crecimiento, mientras que el doble de esta cantidad y a veces el triple o cuádruple de ella, producen una menor inhibición en el crecimiento. Más aún, el efecto paradójico se observa con cuatro niveles diferentes de tiamina (substancia que estos organismos necesitan para crecer), ya que las depresiones en todas las curvas aparecen en las mismas concentraciones de adenina. En otros sistemas, el efecto paradójico se manifiesta en forma de curvas con dos depresiones<sup>4-6</sup>. Desde el punto de vista de la bioquímica comparada, resulta interesante recalcar que la 9-hidroxiquinolina (oxina)<sup>4</sup> y ciertos aminopirazolpirimidinas,<sup>5</sup> que tienen cierta similitud con la adenina, producen también efectos paradójicos al inhibir el crecimiento microbiano.



(\*) Este trabajo da cuenta de una parte de los extensos estudios sobre efectos paradójicos, que fue posible realizar gracias a una donación de "The Soil and Health Foundation", de Allentown, Pennsylvania, U.S.A.

*Términos utilizados para señalar efectos paradójicos*

Diversos investigadores se han encontrado con este fenómeno de concentración tan peculiar y lo han descrito en términos tales como: efectos paradójicos<sup>6-7</sup>, efecto paradójico zonal<sup>8</sup>, susceptibilidad paradójica zonal<sup>9-10</sup>, susceptibilidad zonal<sup>1</sup>, zonificación<sup>11</sup>, fenómeno de inversión<sup>11</sup>, inversión de crecimiento<sup>12-13-14</sup>, respuesta bimodal de dosaje<sup>14</sup>, curva bimodal<sup>15</sup>, curva de actividad bifásica<sup>16</sup>, curvas plegadas<sup>17</sup>, líneas quebradas<sup>18</sup>, estimulación del rebrote<sup>19</sup>, extinción por concentración<sup>4</sup>, fenómeno del doble máximo de inhibición<sup>12</sup> y zona letal<sup>20</sup>.

*Razones por las cuales no se visualizan los efectos paradójicos*

En algunos casos, los efectos paradójicos no han sido observados, por ocurrir ellos por debajo o encima del nivel de concentración que se ensaya o a concentraciones intermedias que no fueron ensayadas. En otros casos, aunque el efecto paradójico es evidente en los datos o curvas, la mayoría de los autores no repara en él y ni siquiera mencionan estas contradicciones. En forma análoga, la mayoría de los lectores no repara en estas depresiones, visibles en los datos o en las curvas de dosis-respuesta. Sería sorprendente, por ejemplo, si todas las curvas del ensaye de más de 200 compuestos de actividad antimicrobiana y antitumoral tuvieran, como ha sido publicado<sup>21</sup>, solo forma sigmoidea. En una reseña sobre la quimioterapia del cáncer, se menciona un solo caso de esta clase de curvas de dosis-respuesta, en que la sobrevivencia sube y luego cae al exceder cierta dosis<sup>22</sup>. Tanto en la inhibición microbiana, como en la tumoral, se encuentran compuestos que exhiben efectos paradójicos bien definidos. En el campo de la nutrición de plantas y del rendimiento de cosecha, se ha puesto énfasis en el hecho que "se observan curvas sigmoideas o partes de curvas sigmoideas, cuando las experiencias se realizan con la mayor precisión posible, o sea, con un error experimental muy pequeño y en un medio nutritivo altamente deficiente en el nutriente en cuestión"<sup>23</sup>. Sin embargo, la misma publicación que afirma lo antedicho, contiene entre sus datos experimentales, dos conjuntos en que se observa claramente el efecto paradójico. Y el autor no los menciona. Hemos seleccionado estos tres ejemplos, para señalar que, en general, estamos condicionados para pensar en función de relaciones lineales, o sigmoideas, al tratarse de gráficos de dosis-respuesta. Es así, como atribuimos las desviaciones (cuando llegamos a tomar nota de ellas), a "errores experimentales" o a "variaciones experimentales" y aunque esta suposición a menudo es la correcta, en ciertos casos nos conduce a ignorar ciertos problemas que, finalmente, tendremos que entrar a considerar.

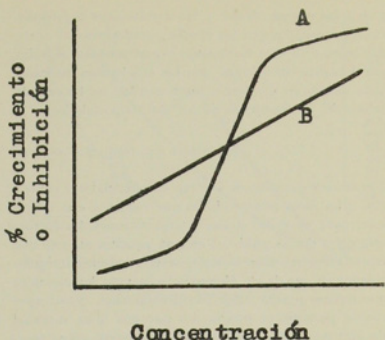


Figura 1. Curvas de dosis-respuesta: a) que tiene forma sigmoidea al utilizar coordenadas corrientes, y b) que son rectas cuando se diagraman en coordenadas logarítmicas.

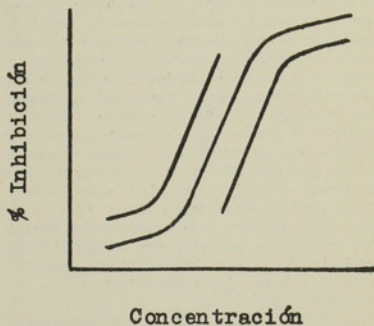


Figura 2. Tres curvas de dosis-respuesta, que no dan rectas en coordenadas logarítmicas.

El hecho que un cuidadoso tratamiento estadístico de los datos experimentales no revela la presencia de efectos paradójicos, no quiere decir que este efecto no exista. Muy por el contrario, el uso de los métodos estadísticos, es la manera más efectiva para impedir el reconocimiento de los efectos paradójicos, ya que las matemáticas empleadas en el análisis estadístico no consideran la existencia de este tipo de fenómeno. Cuando se está frente a un conjunto de puntos dispersos, se utilizan los métodos estadísticos para determinar en donde se debe trazar la línea recta o la curva homogénea. Todo el enfoque estadístico supone que esas



serían las curvas *ideales* y las desviaciones o irregularidades, causadas por los efectos paradójicos, son tratadas como errores o variaciones experimentales. Resulta, por lo tanto, paradójico que las estadísticas utilizadas para minimizar o evitar errores, puedan ser las responsables del ocultamiento de los efectos paradójicos.

#### ¿Son reales los efectos paradójicos?

Los efectos paradójicos son tan excepcionales y contrarios a las ideas preconcebidas que tenemos, que citaremos, para así evitar malas interpretaciones, las fuentes originales de las publicaciones de aquellos autores que específicamente han tomado en cuenta estas irregularidades en sus datos. Hemos seleccionado los ejemplos que siguen, porque ellos, inequívocamente, constituyen efectos paradójicos producidos por una gran variedad de agentes químicos sobre sistemas microbianos, vegetales y animales.

Cuando Pace "encontró... dos óptimos... en la curva de crecimiento" de la *Amoeba proteus*, al incrementar la concentración de  $MgCl_2$ , él "inicialmente... pensó que esto se debía a errores experimentales", pero la reproducción de estas experiencias, con ésta y otras sales, sola y en combinación, mostró "inicialmente un aumento en el número de amebas, al aumentar la concentración de la sal. Esto era seguido por una disminución en el número de ellas. Sin embargo, al seguir aumentando la concentración, las amebas aumentaban nuevamente en su número, hasta alcanzar un segundo óptimo, que era seguido por una nueva disminución en su número al seguir aumentando la concentración"<sup>24</sup>. Fuerst y col., repitieron once veces un mismo experimento sobre la acción de la pirazopirimidina sobre la *Neurospora crassa*, pero obtuvieron siempre el mismo resultado: "la curva de dosis-crecimiento, bajaba inicialmente y luego volvía a subir, al aumentar la concentración"<sup>25</sup>.

Horsfall y Rich comentan las curvas de dosis-respuesta obtenidas con compuestos fungicidas, derivados del 8-quinolínol, en que encontraron "dos máximos" en que "la toxicidad... aumenta... entre estos... máximos... a medida que la concentración disminuye". Manifiestan ellos, que "es muy fácil descartar esto, como debido a un error experimental, pero, decididamente, no es éste el caso, aunque no tenemos una explicación satisfactoria para este fenómeno"<sup>26</sup>. Albert, quien estudió las propiedades antibacterianas de las oximas, se pregunta: "¿Quién esperaría que el efecto "tóxico" de una sustancia biológicamente activa, disminuiría a medida que aumenta la concentración?. Sin embargo, se han presentado algunos casos en que esto ocurre"<sup>24</sup>. Diamond y col. han planteado dos preguntas importantes en relación con el efecto del disulfuro de tetrametiluramilo so-

bre los mohos: "a) ¿Cómo puede un mismo agente tóxico pasar por dos regiones distintas de dosis, cada una con su inclinación y LD-50 característica?; b) ¿Cómo una misma substancia puede hacerse más tóxica al diluirla?"<sup>24</sup>. Jefferson y Sisco encontraron que "sorprendentemente la progesterona causaba una inhibición" del *Aspergillus niger*, "a bajas concentraciones y una estimulación con altas concentraciones de ella"<sup>28</sup>. De acuerdo con Basu y col., "tal como podía suponerse, el cobre es un tóxico para el *Penicillium ochrochloron*"<sup>27</sup>, pero a través de algún mecanismo, las dosis nocivas son absorbidas sólo cuando existen ciertos niveles de cobre en el medio"<sup>28</sup>. El efecto del uretano sobre la crisonoma fagotrófica *Poteriochromonas stipitata*, es paradójico. "Una concentración final de uretano, de 10 y 50 micromoles, inhibe la respiración endógena, pero se observa un aumento del consumo de oxígeno, al trabajar con 1 y con 100 micromoles"<sup>28</sup>.

Se ha dado cuenta de varios efectos paradójicos en plantas superiores. Ploquin y Ploquin, que estudiaron la acción del ácido bórico sobre la germinación de semillas de trigo, comentaban que: "Nosotros descamamos dirigir la atención hacia una observación que hemos confirmado repitiendo las experiencias varias veces y con varios grupos de 100 semillas: las curvas obtenidas, usando ácido bórico, exhiben dos máximos y ellos no parecen deberse a errores experimentales"<sup>29</sup>.

El efecto del ácido trans-cafeico sobre el crecimiento de los coleoptilos de la *Avena*, muestra "de manera muy significativa, dos máximas. En una segunda serie experimental... el mínimo... es aún más obvio. No es posible hasta el momento dar una explicación bien fundada sobre este efecto de concentración tan peculiar"<sup>30</sup>.

"La morina... se comporta de una manera divergente en su efecto sobre raíces de trigo en solución nutritiva". "Con concentraciones más bien bajas, el crecimiento es claramente inhibido, mientras que concentraciones algo superiores, son menos inhibitorias"<sup>31</sup>. Con semillas de *Avena*, "postmaduradas durante cuatro meses... los embriones muestran dos respuestas frente al ácido giberélico, cada una con su óptimo de concentración bien definido... Cuando la semilla está madura, pero no postmaduradas, los embriones sólo responden a altos niveles de concentración"<sup>32</sup>. En estudios hechos sobre la elongación de raíces de trigo, "la toxicidad de la Magnamicina... aumenta, al disminuir la concentración... la razón de este tipo de respuesta, no se conoce"<sup>33</sup>. Borst Pauwels, encontró que KI a bajos niveles, inhibe el crecimiento, tanto del trébol blanco, como del lino, mientras que niveles más elevados lo estimulan. Este autor señala que "es interesante que con las menores dosis de yoduro... se observa una marcada depresión en el crecimiento, hecho éste que nos es imposible explicar"<sup>34</sup>.

Thompson y Pace se muestran sorprendidos al encontrar efectos paradójicos en la acción de los sulfitos, bisulfitos y sulfatos, sobre los cultivos de tejidos humanos y de ratas. Señalan ellos que "actualmente no hay una explicación para este fenómeno. Es inconcebible que una substancia pueda tener un mayor efecto tóxico cuando está en bajas concentraciones... que cuando lo está en altas"<sup>95</sup>.

"La curva de inhibición" de la fosfatasa ácida de la próstata humana, "como función de la concentración de fluoruros, difiere de la encontrada al utilizar otros inhibidores, ya que en el primero de los casos se encuentra un punto o región de máxima inhibición"<sup>96</sup>. Hay una "pauta de inhibición poco común y que evidentemente no había sido notada por anteriores investigadores, debido, seguramente, a los niveles más restringidos que ellos usaron... A medida que se aumenta gradualmente hasta mil veces los niveles de fluoruro, la extensión de la inhibición sube, llega a un máximo... que puede aproximarse al 100% y en seguida cae (pero generalmente no a cero, por lo menos con los niveles de concentración utilizados). Puede o no observarse un aumento secundario de la inhibición, cuando se eleva aún más la concentración de fluoruro... El aspecto más característico... es la disminución de la inhibición con altas concentraciones de fluoruro"<sup>97</sup>. "La protección" de la fosfatasa de la próstata humana contra la desnaturalización térmica, "frente a diferentes concentraciones de fluoruro", también "pasa por un máximo. Esta curva es análoga a la correspondiente curva de inhibición"<sup>98</sup>.

En los estudios sobre el efecto del dinitrofenol sobre la respiración del sarcosoma del músculo torácico de la moscarda, "el punto de más interés... es el efecto de las diferentes concentraciones... sobre la esterificación de la fosfatasa. Las concentraciones bajas... disminuyen bruscamente la cantidad de fosfatasa esterificada, pero cantidades adicionales, la aumentan nuevamente, hasta... que, de hecho, la esterificación de la fosfatasa... es mayor que en ausencia de dinitrofenol"<sup>99</sup>. En el proceso del ensayo de la 9 alfa-fluorohidrocortisona en perros adrenalectomizados, se observa también una situación paradójica, ya que dosis muy pequeñas del esteroide provocan una retención de sodio, pero dosis mayores causan una pérdida de él<sup>10</sup>. En el tratamiento de la diabetes, "se ha señalado el hecho paradójico, que la acción de un exceso de insulina puede producir una hiperglicemia"<sup>101</sup>. Es un "hecho paradójico que una hipoglicemia pueda inducir hiperglicemia"<sup>102</sup>.

Mecanismo de los efectos paradójicos

En el caso de algunos sistemas ha sido posible señalar el mecanismo o modo de acción de estos efectos para-

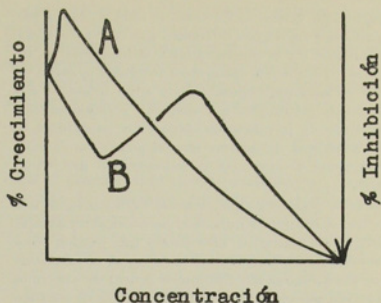


Figura 3. Curvas en coordenadas corrientes, que señalan: a) efectos oligodinámicos, y b) efectos paradójicos.

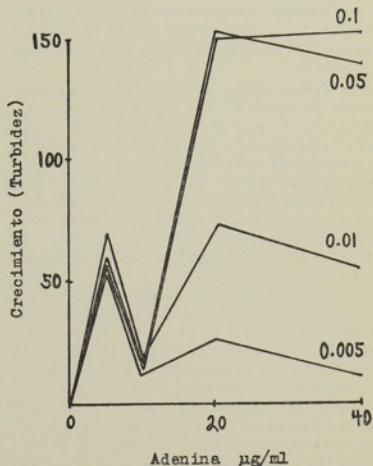


Figura 4. Inhibición en el crecimiento del *S. typhimurium* por acción de la adenina después de 24 horas. Se montaron cultivos inoculados débilmente, de acuerdo con el procedimiento ya descrito (2). Los números en cada curva indican la cantidad de tiamina, en ug/ml, utilizadas en el cultivo en cuestión.



dójos. En determinados casos, se debe a efectos bioquímicos o fisiológicos diferentes, que entran en acción según cual sea la concentración<sup>30</sup>. O bien, diversas enzimas de una senda bioquímica integrada, pueden variar en su susceptibilidad frente a un inhibidor o a productos intermedios que pudieran acumularse como resultado de la inhibición. Bajo estas condiciones, la actividad neta del sistema general podría variar paradójicamente al aumentar la concentración del inhibidor<sup>31</sup>.

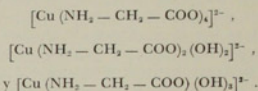
En otros casos, el simple aumento cuantitativo de uno de los constituyentes introduce nuevas especies moleculares, cualitativamente diferentes y que pueden tener propiedades totalmente distintas a las de la substancia que se está agregando. Esto puede ocurrir de diferentes maneras, por ejemplo, el efecto paradójico de los fluoruros, antes mencionado<sup>32-37-38</sup>, ha sido atribuido a la formación de polímeros. Se cree que el inhibidor es el dímero  $\text{HF}_2^-$ , el cual se combinaría con algún grupo electropositivo de la enzima, grupo que normalmente se asociaría con el sustrato. "Un polímero superior, probablemente el  $(\text{HF}_2)_2^-$ , también se combina con este grupo, pero puede ser desplazado, en cierto grado, por el sustrato. Por lo tanto, el tetramero actúa protegiendo parcialmente a la enzima de la acción del dímero y la inhibición cae por debajo de su nivel máximo, al utilizar concentraciones más altas de fluoruro, con las cuales el tetramero sube a concentraciones más significativas"<sup>37</sup>.

En los sistemas en que se verifica una complejación, también se forman especies moleculares nuevas. Las propiedades biológicas de los complejos metálicos, pueden ser bien diferentes de la de los iones metálicos o de las moléculas de ligando solas. Aún más, la actividad biológica de los distintos complejos metálicos cambia notablemente según cual sea la razón metal: ligando y según cuales sean los metales que han sido coordinados. En los tres ejemplos que siguen, se podrá apreciar la forma paradójica con que pueden actuar estos tipos de sistema.

En un sistema estrictamente químico, se produce una pronunciada depresión en la curva de desaminación oxidativa de la glicina, a medida que se aumenta la concentración de cobre. Esto sucede tanto en ausencia como en presencia de cantidades constantes de citrato, mandelato, malato, salicilato y resorcinol<sup>39-44</sup>. Al utilizar cantidades constantes de glicina y cobre, se puede observar también un efecto paradójico, si se aumenta la concentración de salicilato<sup>44</sup> o de  $\text{NaOH}$ <sup>45</sup>. En algunas de estas experiencias, la velocidad de reacción es máxima para uno, dos o tres niveles de álcali<sup>3</sup>. En otras palabras, ciertas curvas exhiben hasta tres máximos con sus correspondientes depresiones intermedias. En la desaminación oxidativa de la alanina, se observan

también efectos paradójicos similares cuando se aumenta la concentración de  $\text{NaOH}$ <sup>46</sup>.

En estos sistemas, el factor determinante de la velocidad de reacción, es la solubilidad, composición y estabilidad del complejo y todas estas propiedades son modificadas al variar la concentración del álcali<sup>46</sup>. A medida que se agrega mayor cantidad de  $\text{NaOH}$ , se van formando sucesivos complejos que contienen cada vez menor cantidad relativa de glicina:



Finalmente se produce  $[\text{Cu}(\text{OH})_4]^{2-}$  que no contiene nada de glicina. La velocidad de reacción de la desaminación oxidativa, varía paradójicamente, porque estos complejos, íntimamente implicados en esta reacción, difieren notablemente en su composición, estabilidad y solubilidad.

En un sistema biológico, se observa también un efecto paradójico análogo, debido a la formación de diferentes complejos de calcio: ácido dipicolínico. Al agregar cantidades crecientes de calcio a una suspensión de esporas bacterianas, suspensión que contiene una concentración constante de ácido dipicolínico, la germinación primero se inhibe, para luego ser estimulada. Esto se debe a las propiedades biológicas distintas de la secuencia de complejos que se forman. El ligando ácido libre inicialmente presente, favorece la germinación de las esporas. Pero al ser transformado en el complejo 1:2, se convierte en una especie inactiva. Sin embargo, al agregar mayor cantidad de calcio, este complejo 1:2, se convierte en el complejo 1:1, el cual, en forma similar al ligando ácido libre, favorece la germinación<sup>47</sup>.

El efecto paradójico de compuestos del ditiocarbamilo sobre el crecimiento y la respiración de varios hongos, tiene una explicación similar. Al aumentar la concentración del ditiocarbamato, se forma primero el complejo cúprico 1:1, que es tóxico. Más allá de este punto, la mayor cantidad del inhibidor resulta menos tóxica, porque el complejo 1:1 se convierte en el quelato de cobre 1:2, insoluble. Cantidades adicionales de ditiocarbamato, vuelven a producir inhibición, por formar complejos con el cinc, manganeso, hierro y otros metales pesados y que son menos estables que los que forma con el cobre<sup>41-48</sup>.

*¿Son reproducibles los efectos paradójicos?*

El criterio de la reproducibilidad se aplica a menudo para poder determinar si un efecto es real, o se debe sólo a la variabilidad experimental o bien a errores ex-

perimentales. Resulta, por lo tanto, paradójico que los efectos paradójicos, en el sentido usual, no son siempre reproducibles. De acuerdo con Goksoyr, quien dilucidó el mecanismo del efecto paradójico producido por el ditiocarbamato: "El grado de inhibición del complejo cúprico 1:1, es extraordinariamente variable en todos los experimentos. La razón para esto, no está clara"<sup>21</sup>. Tenía él, sin embargo, la impresión que era de importancia la cantidad y naturaleza de los metales pesados contaminantes, especialmente cobre, presentes en el medio. También consideró de importancia el tamaño del inóculo, debido al hecho que con frecuencia se introducen contaminantes químicos por esta vía.

Los efectos paradójicos en el crecimiento de las bacterias, inducidos por efectos de temperatura, se caracterizan porque las "condiciones son muy críticas y pequeños cambios en la composición del medio, o la presencia de residuos de detergentes en los tubos de ensayo, influenciarán los resultados experimentales"<sup>19</sup>. Más aún, los resultados paradójicos, que eran claramente apreciables después de 24 horas de incubación, no estaban ya en evidencia al cabo de 48 horas, debido a que todos los cultivos habían desarrollado su máxima turbidez. Además de las substancias presentes en cantidades trazas, también el nitrógeno, carbono y las fuentes energéticas disponibles para un organismo pueden determinar si ocurrirá un efecto paradójico<sup>22-19</sup>. Debido a que el pH afecta la estabilidad de los complejos metálicos, no resulta sorprendente que los efectos paradójicos sólo pueden aparecer dentro de ciertos límites de pH.

El efecto paradójico de la progesterona sobre el *Aspergillus niger*, fue confirmado a través de repetidos experimentos, todos los cuales mostraron depresiones en las curvas de crecimiento. Pero la forma de estas curvas cambiaba, porque la máxima inhibición del crecimiento no ocurría siempre a una misma concentración del esteroide, o sea, las depresiones en las curvas aparecían en puntos distintos de un experimento a otro. El efecto paradójico de la adenina sobre el crecimiento de la *Salmonella typhimurium*, descrito anteriormente, también dependió del uso de un inóculo débil y sólo era detectable en cierto medio y sólo después de un día de incubación. Después de 48 horas y con todas las concentraciones de adenina, se produce crecimiento máximo. Experimentos repetidos, dieron también aquí curvas con depresiones correspondientes a los diferentes niveles de adenina.

También debe considerarse otro factor que puede determinar si el efecto paradójico se producirá o no; nos referimos al organismo con el cual se trabaja. Es sabido que los diferentes organismos e incluso las diferentes cepas de una misma especie, varían en su comportamiento bioquímico y fisiológico, lo que queda ilustra-

do por el hecho que el ditiocarbamato produce efectos paradójicos sólo con ciertos mohos, pero no con otros<sup>22</sup>. En forma similar, el efecto paradójico producido por el ácido dipicolínico sobre la germinación de esporas, es "una excepción" que ocurre sólo con una cepa de bacterias entre las muchas que fueron estudiadas<sup>23</sup>.

#### Conclusiones

Hasta el presente, estos efectos paradójicos que se caracterizan por aparentes anomalías en las curvas de dosis-respuesta, no han atraído la atención que a nuestro juicio merecen, seguramente porque las informaciones pertinentes se encuentran dispersas en muchos campos de la ciencia. Por esta razón también, la mayoría de los investigadores que han observado estos fenómenos en sus experiencias, no han estado enterados de observaciones similares hechas en otras disciplinas<sup>24</sup>, lo que los ha hecho considerarlos sólo como casos aislados. Sin embargo, los efectos paradójicos, en el hecho, constituyen un grupo definido de reacciones de dosis-respuesta, que se caracteriza porque existe un rango característico de concentración en que se produce mayor inhibición, cuando menor sea la concentración. La propiedad característica de los efectos paradójicos, está en el hecho que la inhibición o toxicidad de una sustancia se puede vencer, agregando mayor cantidad de ese mismo inhibidor o tóxico. Así, una mayor dosis de la sustancia produce un efecto diametralmente opuesto y, en consecuencia, un cambio puramente cuantitativo de un constituyente del sistema, produce un cambio cualitativo en él.

El mecanismo de acción que explica estos efectos paradójicos, sólo ha sido posible dilucidarlo en algunos casos. Pero en la mayoría de los casos, esto no ha sido posible. Como todos los sistemas biológicos operan a través de complejos metálicos, no resultaría sorprendente que muchos efectos paradójicos pudieran atribuirse a la formación de familias o series de complejos metálicos, series que comprenden miembros que difieren en sus propiedades biológicas. En química, encontramos muchas reacciones en que un precipitado es disuelto por acción de un exceso del reactivo precipitante (solubilización por complejación) y un fenómeno similar podría ser el responsable de los efectos paradójicos originados por la formación de complejos metálicos. Sin embargo, es de hacer notar, que para otros tipos de efectos paradójicos, se señalan también otros mecanismos de acción.

La gran dispersión de las informaciones relacionadas con los efectos paradójicos, ha impedido apreciar la amplia distribución y frecuencia con que estos fenómenos se presentan en los sistemas biológicos. En formas biológicas tan diversas como las bacterias, protozoos,



algas, trigo y mamíferos se presentan estos fenómenos cuando sobre ellos actúan diferentes concentraciones de agentes que pudieran afectar su crecimiento, respiración, procesos enzimáticos u otras actividades vitales. Se han descrito efectos paradójicos producidos por las radiaciones, temperatura, agentes químicos mutagénicos y carcinogénicos, esteroides hormonales, fluoruros, detergentes, metales traza, herbicidas, fungicidas, insecticidas, germicidas, antibióticos, drogas y una multitud de otros agentes. En artículos futuros, trataremos de discutir separadamente y en detalle, cada uno de estos grupos.

La gran diversidad de agentes químicos y físicos que producen estos efectos paradójicos en diferentes sistemas biológicos y los distintos mecanismos de acción de ellos, conducirán, sin lugar a dudas, a darles cada vez mayor importancia en campos tales como la farmacología, toxicología, quimioterapia, contaminación atmosférica, carcinogénesis química, fluoración, contaminación radiactiva, efectos de radiaciones, nutrición, bioquímica, impenetración de rocas y minerales, formación y fertilidad de suelos, obtención de cosechas y muchos otros, donde hasta ahora no han sido debidamente considerados.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Mc Callan, S. E. A., et al. *Contrib. Boyce Thompson Inst.* 12:49, 1941.
- (2) Schatz, V. *Naturwissenschaften*. 51:121, 1964.
- (3) Nyilasi, J. *Acta Chimica, Acad. Sci. Hungaricae*. 35:465, 1963.
- (4) Albert, A., pp. 112-138 in *The Strategy of Chemotherapy*. Cambridge University Press, 1958.
- (5) Fuerst, R., et al. *Jour. Bact.* 72:387, 1956.
- (6) Nuroma, A. *Annales Medicinæ Experimentalis et Biologiae, Fenniae*, Vol. 36, Supplement N° 6, pp. 1-54, 1958.
- (7) Feingold, D. S., and Davis, B. D. *Biochim. Biophys. Acta*. 55:787, 1962.
- (8) Eagle, H., and Muselman, A. D. *Jour. Exptl. Med.* 88:99, 1948.
- (9) Eagle, H. *Jour. Bact.* 62:663, 1951.
- (10) Rahman, A. N., and Bennett, J. L. *Bull. Johns Hopkins Hospital*. 100:17, 1957.
- (11) Goksoyr, J. *Physiol. Plantarum*. 8:719, 1955.
- (12) Janssen, M. T., and Sijpesteijn, K. pp. 40-53 in *Fungicides in Agriculture and Horticulture*. 1962.
- (13) Sijpesteijn, K. and Janssen, M. *Antonie van Leeuwenhoek*. 25:422, 1959.
- (14) Richardson, L. T., and Thorn, G. D. *Canadian Jour. Bot.* 36:531, 1961.
- (15) Horsfall, J. G., and Rich, S. *Contrib. Boyce Thompson Inst.* 16:313, 1951.
- (16) Dickman, S. R., and Speyer, J. F. *Jour. Biol. Chem.* 206:67, 1954.
- (17) Bonaly, R., et al. *Bull. Soc. Pharmacie de Nancy (France)*, N° 51, pp. 11-18, 1961.
- (18) Diamond, A. E., et al. *Bulletin N° 451. Connecticut Agricultural Expt. Station. October 1941.*
- (19) Basu, S. N., et al. *Jour. Sci. & Ind. Res.* 140:46, 1955.
- (20) Urf, W. *Osterr. Akad. Wiss., math.-nat. Kl., Abt. I*. 164:207, 1955.
- (21) Foley, G. E., et al. *Ann. New York Acad. Sci.* 76:413, 1958.
- (22) Goldin, A., et al. *Cancer Res.* 21:1334, 1961.
- (23) Steenbjerg, F., and Jakobsen, S. T. *Soil Science*. 95:69, 1963.
- (24) Pace, D. M. *Archiv. für Protistenk.* 79:133, 1933.
- (25) Fuerst, R., et al. *Jour. Bact.* 72:387, 1956.
- (26) Jefferson, W. E., and Sisco, G. *Jour. Gen. Physiol.* 44:1029, 1961.
- (27) MacMillan, W. G., et al. *Science & Culture*. 18:94, 1952.
- (28) Isenberg, H. D., et al. *Jour. Protozool.* 9:40, 1962.
- (29) Ploquin, J., and Ploquin, C. *Annales pharmaceutiques françaises*. 20:305, 1962.
- (30) Buffel, K., and Vendrig, J. C. *Mededelingen van de Koninklijke Vlaamse Academie voor Wetenschappen, Letteren en Schone Kunsten van België. Klasse der Wetenschappen. Jaargang XXV, Nr. I.* pp. 1-34, 1963.
- (31) Stenlid, G. *Physiologia Plantarum*. 14:659, 1961.
- (32) Naylor, J. M., and Simpson, G. M. *Nature*. 192:679, 1961.
- (33) Barton, L. V., and MacNab, J. *Contrib. Boyce Thompson Inst.* 17:419, 1954.
- (34) Borst Pauwels, G. W. F. H. *Plant & Soil* 14:477, 1961.
- (35) Thompson, J. R., and Pace, D. M. *Canadian Jour. Biochem.* 40:207, 1962.
- (36) Tsuboi, K. K., and Reiner, J. M. *Federation Proc.* 13:523, 1954.
- (37) Reiner, J. M., et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 56:165, 1955.
- (38) London, M., et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 55:121, 1955.
- (39) Slater, E. C., and Hulsmann, W. C. pp. 58-83 in *Ciba Foundation Symposium on the Regulation of Cell Metabolism*. 1959.
- (40) Liddle, G. W. *Annals New York Acad. Sci.* 82:854, 1959.
- (41) Somogyi, M. *Amer. Jour. Med.* 26:169, 1959.
- (42) Somogyi, M. *Jour. Amer. Diabetes Assoc.* 9:328, 1960.
- (43) Nyilasi, J., and Vargha, E. *Acta Chimica, Acad. Sci. Hungaricae*. 14:113, 1958.
- (44) Nyilasi, J. *Acta Chimica, Acad. Sci. Hungaricae*. 15:51, 1958.
- (45) Nyilasi, J. *Acta Chimica, Acad. Sci. Hungaricae*. 34:229, 1962.
- (46) Nyilasi, J. *Annales Universitatis Scientiarum Budapestinensis de Rolando Eötvös Nominatae. Sectio Chimica*. 4:89, 1962.
- (47) Riemann, H. *Germination of Bacterial Spores with Chelator*. Aarhus Stiftsbogtrykkeri. Copenhagen. 1963.
- (48) Goksoyr, J. *Nature*. 175:820, 1955.
- (49) Oppenheimer, C. H., and Drost-Hansen, W. *Jour. Bact.* 80:21, 1960.
- (50) Martin, J. J., and Schatz, A. *Pakistan Dental Review*. 12:87, 1962.