

“CÀLCUL DE LA DOSI EFICAÇ CINQUANTA (DE₅₀) MITJANÇANT ORDINADOR”

A. DIEZ NOGUERA

En l'estudi de qualsevol substància medicamentosa és gairebé un pas obligat el càlcul de la dosi letal cinquanta, que hom defineix com aquella dosi que produeix la mort del 50% dels animals tractats. Per a dur a terme aquesta determinació a partir dels resultats experimentals, s'han desenvolupat, ja fa temps, diversos mètodes de càlcul. La base conceptual d'aquests mètodes no ha millorat gaire en els últims anys, ja que els avenços tecnològics no han incidit en els seus plantejaments matemàtics i estadístics; val a dir que un dels mètodes més emprats actualment és de l'any 1949. D'altra banda, el que realment ha suposat una gran millora ha estat el perfeccionament i la simplificació de l'ús d'ordinadors mitjans i petits. Això ha permès la utilització de mètodes de càlcul numèric que incrementen considerablement la precisió dels càlculs, cosa en la qual fa uns anys no es pensava degut a la seva complexitat. En el nostre cas, aquests mètodes els hem aplicat per a realitzar totes aquelles operacions de transformació d'unitats o de càlculs que fins ara es feien mitjançant taules o nomogrames.

De bell antuvi realitzarem una petita revisió històrica dels mètodes més usuals, assenyalant el que nosaltres hem triat.

En primer lloc hem de considerar el mètode KARBER (1931), el qual és poc precís ja que no dóna els límits fiducials però pot resultar pràctic per a obtenir una primera aproximació, ja que és purament aritmètic. El mètode de BLISS (1938), és, potser, de tots els que ara repassarem, el que realitza el càlcul matemàtic d'una manera més correcta, ja que fa ús de mètodes de regressió fent la conversió dels tants per cent a probit, realitza una correcció de tots els punts experimentals segons la distribució normal i es poden determinar els límits fiducials de la DL₅₀. REED i MUENCH (1939) proposen un mètode aritmètic més simplificat, amb el qual també s'obtenen els límits fiducials, encara que no fan cap correcció dels punts experimentals ni tan sols dels valors extrems. El principal avantatge que té aquest mètode és que no cal fer servir un gran nombre d'animals. Poc després MILLER i TAINTER (1944) en duen a terme un altre, també mitjançant regressió dels valors convertits a probit, en el qual es corregeixen de manera aproximada els valors extrems i es determinen els límits fiducials amb un interval lineal (els efectes segueixen una llei logarítmica!). Finalment, l'any 1949 LIT-

CHIELD i WILCOXON realitzen una modificació del mètode de BLISS incorporant-li un criteri estadístic per a realitzar una comprovació fonal de tot l'experiment (prova Xi quadrat). Aquest mètode permet el càlcul de qualsevol dosi letal amb els seus límits, així com la comparació estadística de dos DL₅₀. En conjunt nosaltres hem considerat que és un dels més correctes si bé té l'inconvenient de la gran quantitat d'operacions que s'han de fer amb taules, nomogrames o mètodes gràfics, factors que li donen una certa imprecisió, sobretot a l'hora de repetir els càlculs. Són tots aquests punts d'imprecisió els que nosaltres hem eliminat mitjançant l'ús de mètodes numèrics de càlcul, obtenint una precisió, pel que fa al procés de càlcul, superior a la mil·lèsima.

DESCRIPCIÓ DEL PROGRAMA

El programa comença esborrant totes les variables que ha de menester i llegint les dades inicials constants dels "DATA" corresponents. Tot seguit es realitza l'entrada de dades des del teclat; aquestes dades són: Producte, animal utilitzat, via d'administració, vehicle, nombre de dosis, unitat de dosi i, mitjançant un llaç, el nombre d'animals morts i tractats per a cada dosi. Un cop entrades les dades es realitza llur ordenació per ordre creixent de dosi. És a partir d'aquest moment que s'inicia el procés de càlcul de forma automàtica i consta dels següents passos:

1. Esborrat dels registres dels sumatoris per a càlcul de la recta de regressió.
2. Conversió d'unitats i càlcul de la primera recta; amb un llaç,; que consta de:
 - *Càlcul de tant per u d'animals morts a cada dosi.
 - *Conversió dels tants per u a *probit* fent servir la fórmula d'ABRAMOWITZ i STEGUM millorada amb una aproximació assintòtica deguda a HILL i DAVIS (1968) obtenint un error màxim de $5 \cdot 10^5$.
 - *Increment dels sumatoris per al càlcul de la recta.
3. Càlcul dels coeficients de la recta de regressió.
4. Esborrat dels registres dels sumatoris, per a fer el càlcul de la segona recta de regressió amb els valors corregits.
5. Correcció dels valors experimentals i càlcul de la segona recta, amb un llaç, compost per:
 - *Càlcul del *probit* esperat segons la primera recta i per a cada dosi.

*Correcció d'aquest valor:

—Càlcul de l'ordinada del *probit* esperat a la corba normal.

—Càlcul de l'àrea sota la corba normal per a l'ordinada anterior, fent servir la fórmula de SPIEGEL (1970), amb un error màxim de 10⁻¹².

—Correcció final del *probit* segons BLISS (1938).

*Increment del sumatori per al càlcul de la recta.

6. Càlcul de la recta de regressió.

7. Estimació de la DL₅₀ i les dosis corresponents als probits 4 i 6.

8. Determinació, mitjançant un llaç que repassa cada dosi, del nombre d'animals emprats entre els *probits* 4 i 6.

9. Càlcul dels límits fiducials de la DL₅₀ (P = 95%).

10. Realització de la prova Xi quadrat, amb un llaç:

*Càlcul del *probit* esperat per a cada dosi.

*Conversió d'aquest *probit* a tant per cent segons la fórmula de HASTINGS (1955) amb un error màxim de 3.10⁻⁷.

*Determinació de la contribució de cada punt de la recta al valor de Xi quadrat.

*Acumulació d'aquests valors en un sumatori total.

11. Càlcul del valor final de la Xi quadrat.

A partir d'aquest punt té lloc la sortida dels resultats tal com es mostra a la figura 1. El programa també disposa de la possibilitat de triar el perifèric de sortida (pantalla, impressora o traçador) així com la d'incorporar un altre idioma per a fer els rètols de l'esmentada sortida.

Tipus d'operacions matemàtiques

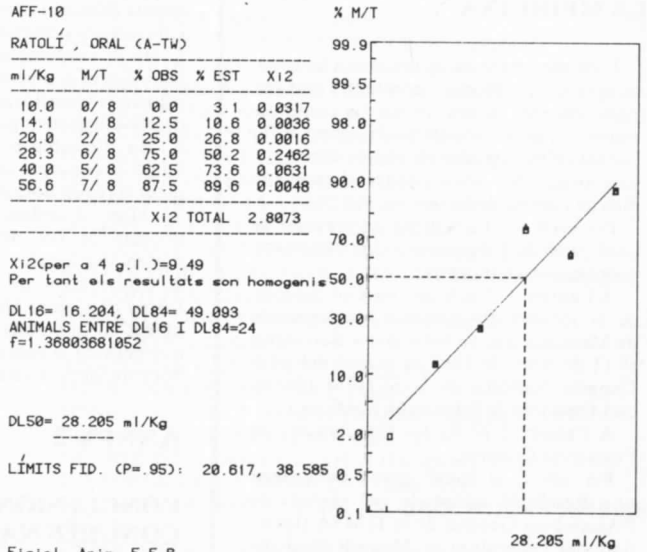
PASSOS	MÉTODES		
	ORIGINAL	CALCULADORA	COMPUTADOR
Conversió a probits	-----	Taula	NUMERIC
Recta de regressió	Gràfic	ANALITIC	ANALITIC
Extrapolació d'extrems	Gràfic	ANALITIC	ANALITIC
Correcció d'extrems	Taula	Taula	NUMERIC
Recta de regressió	Gràfic	ANALITIC	ANALITIC
Càlcul DL ₅₀ , DL ₁₆ i DL ₈₄	Gràfic	ANALITIC	ANALITIC
Càlcul de f' i límits	Nomograma	ANALITIC	ANALITIC
Càlcul dels valors teòrics	Gràfic	ANALITIC	ANALITIC
		Taula	NUMERIC
Prova Xi ²	Nomograma	CÀLCUL	CÀLCUL

Figura 1.— Exemple de la sortida dels resultats elaborada totalment per l'ordinador, on apareixen tant els càlculs i resultats com els valors inicials i les condicions de l'assaig.

CONCLUSIÓ

Com a resultat d'aquest treball podem dir que s'ha millorat considerablement el procés de càlcul pel que fa als errors produïts durant el seu transcurs. D'aquesta manera podem comparar, tal com es mostra a la taula I, l'existència de fonts d'error segons com es

dugui a terme la determinació de la DL₅₀. Hem considerat tres mètodes: 1.—Tal com proposen els autors fent ús de gràfiques, taules i nonogrames. 2.—Fent ús d'un calculador de sobretaula, especialment en el càlcul de les rectes de regressió. 3.—Fent servir un ordinador, com ha estat el nostre cas. Veiem doncs que amb el darrer mètode no hi ha cap font teòrica d'imprecisió, llevat dels errors màxims propis de cada pas i que en tot cas són insignificants per a l'ordre de les dades que es fan servir en aquests càlculs.



Fisiol. Anim. F.F.B.

Taula I.— Comparació de les causes d'imprecisió associada a cada pas del càlcul, segons el procediment utilitzat. Els mètodes escrits amb lletres majúscules indiquen que són pràcticament exactes, mentre que els escrits amb minúscules són aproximats i per tant causants d'errors.

De tota manera caldrà recordar la gran utilitat dels mètodes gràfics, que tot i sent més llargs i menys precisos, donen una bona visió del problema concret que s'està tractant, ja que l'ús indiscriminat de sofisticats programes d'ordinador d'una manera rutinària porta sovint a l'oblit i àdhuc al desconeixement del fet que s'estudia i com s'estudia per a poder-ho tenir en compte especialment a l'hora de treure'n les conclusions.

BIBLIOGRAFIA

1. ABRAMOWITZ, M. i STEGUM, J.A.: *Handbook og Mathematical Functions with Formulas, Graphs and Mathematical Tables. Formula 26.2.23.* Government Printing Office. Washington, D.C.
2. BLISS, C.I., *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.* 1938. 11, 192-216.
3. HASTINGS, *Approximations for Digital Computers.* J.R. Princeton University Press. 1955.
4. WILL, G.W. i DAVIS, A.W., *Ann, Math. Statistics*, 1978. 39, 1264-1273.
5. KARBER, G. *Arch. Expl. Pathol. Pharmacol*, 1931. 162, 480.
6. LITCHFIELD, J.T. i WILCOXON, F., *J. Pharmacol*, 1949. 96, 99-113.
7. MILLER, L.C. i TAINTER, H., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1944, 57, 261.
8. REED, L.J. i MUENCH, H., *Am. J. Hyg*, 1938, 27, 493.
8. REED, L.J. i MUENCH, H., *Am. J. Hyg*, 1938, 27, 493.
9. SPIEGEL, M.R.: *Manual de fórmulas y tablas matemáticas, Fórmula 35.4.* Libros Mc.Graw-Hill, Mèxic 1970.