



16
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**“EQUILIBRIO HIDRICO Y DE ELECTROLITOS EN
RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO
INORGANICO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
ROSARIO ESPINOSA MELENDEZ**

Director de Tesis: M. C. Pedro Jauge Peluffo



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	página
I.- INTRODUCCION	
ARSENICO	1
USO DEL ARSENICO	2
EXPOSICION A COMPUESTOS ARSENICALES.	3
ABSORCION.	10
BIOTRANSFORMACION.	11
DISTRIBUCION Y ACUMULACION	12
ELIMINACION	12
EFECTOS PRODUCIDOS POR EL ARSENICO	13
OTROS METALES.	14
REGULACION DE AGUA Y ELECTROLITOS.	17
II.- OBJETIVOS.	22
III.- DESARROLLO EXPERIMENTAL	
MODELO EXPERIMENTAL.	23
PRUEBA DE CONCENTRACION.	28
ADMINISTRACION DE VASOPRESINA.	30
IV.- RESULTADOS	31
V.- DISCUSION	86
VI.- CONCLUSIONES	98
VII.- BIBLIOGRAFIA	99

INTRODUCCION

ARSENICO

El arsénico es un elemento que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Desde el punto de vista toxicológico, después del plomo, es el elemento que presenta mayor interés.

Se introduce en el ambiente tanto por fuentes naturales como antropogénicas. Entre las primeras se encuentran las actividades volcánicas, las geotérmicas y la contaminación de aguas subterráneas por sustratos ricos en arsénico. Entre las fuentes antropogénicas se encuentra la producción y refinación de metales, su uso como plaguicida, en la industria eléctrica y diversos procesos industriales.

El arsénico es un elemento que se encuentra en el grupo V A de la tabla periódica y presenta similitud en muchas de sus propiedades a otros elementos del mismo grupo como el fósforo, el antimonio. Se puede encontrar en la naturaleza fundamentalmente en forma de arsenias; 3^+ y 5^+ como arsenito y arsenato, respectivamente. Raramente se encuentra en estado libre, es capaz de formar sales aniónicas o catiónicas; estos últimos son inestables por lo que reaccionan rápidamente formando oxiácidos más estables.

El arsénico inorgánico es biotransformado en los organismos vivos, ya sean animales (1-4) o vegetales (5,6), formando compuestos organoarsenicales, principalmente ácidos monometilados (MMA) y dimetilados (DMA). En alimentos provenientes del mar, también se ha identificado ácido arsánico, además de otros compuestos organoarsenicales, cuya estructura no ha sido definida.

USO DEL ARSENICO

El arsénico se encuentra en la naturaleza como sulfuro, (S_3As_2) o como arseniuros, $AsCo_2$, As_3Fe_4 . Generalmente está asociado a otros minerales de cobre, plomo, zinc y selenio (14-16).

Durante los procesos de refinación de los metales anteriormente mencionados, el arsénico se libera como subproducto por sublimación, en forma de trióxido de arsénico As_2O_3 .

Los compuestos de arsénico son utilizados principalmente como plaguicidas, siendo los ácidos MMA y DMA herbicidas selectivos (7-9); el ácido dimetilarsénico fue utilizado durante la guerra de Vietnam como defoliante, con el nombre de agente azul, se le ha utilizado como preservativo para madera y aún hoy en día es común su

utilización como insecticida y raticida (10,11).

El arsénico se utiliza en la industria del vidrio y en la producción de la industria metálica, para la producción de aleaciones especiales. Actualmente se ha incrementado su aplicación en la industria electrónica (12). Los compuestos arsenicales han tenido aplicación en medicina durante el siglo XIX y en las primeras décadas del siglo XX. Se utilizaba la solución de Fowler, arsenito de potasio al 1%, para el tratamiento de la leucemia y asma bronqueal.

Algunos compuestos organoarsenicales fueron usados en el tratamiento de la sífilis y treponematosis antes de la introducción de los antibióticos; la carbarsona fue utilizada como agente químico terapéutico contra la amibiasis intestinal.

EXPOSICION A COMPUESTOS ARSENICALES

La exposición de los seres humanos a los compuestos arsenicales actualmente es de dos tipos, exposición ocupacional y exposición ambiental.

La exposición ocupacional ocurre fundamentalmente en las minas y en las plantas de refinación de cobre, zinc y plomo (13,14). Los operarios de las plantas de refina

ción de esos metales han presentado síntomas severos de intoxicación a compuestos de arsénico inorgánico, aún en trabajadores retirados. Estudios epidemiológicos han indicado una alta incidencia de cáncer en las vías respiratorias, tanto en los operarios de las plantas de refinación de metales, como en los aplicadores de plaguicidas arsenicales (14,15,17,18). Los procesos de extracción y refinación de metales, el uso de los compuestos de arsénico inorgánico y orgánico como plaguicidas y su utilización en la industria electrónica, metalúrgica y del vidrio, han incrementado la dispersión del arsénico en el ambiente.

La población general está expuesta a compuestos arsenicales a través del aire, el agua de bebida y los alimentos. Se ha estimado que una persona inhala aproximadamente 0.05 ug As/dfa, en áreas no contaminadas; sin embargo, en áreas altamente contaminadas, puede alcanzar 10 ug/dfa. La cantidad de arsénico absorbido en un día por vía respiratoria depende del tamaño de la partícula y del compuesto químico de que se trate, ya que el As_2O_3 es el compuesto que principalmente se absorbe a través de esta vía. Los niveles de arsénico en agua de bebida recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son inferiores a 0.05 mg/l. Sin embargo, en

diversas regiones, los niveles de arsénico exceden los valores recomendados. Esto ocurre en Córdoba (Argentina), Antofagasta (Chile), Oregon, California y Nevada (E.U.A), Nova Scotia (Canadá) y en la Comarca Lagunera (México). Es posible estimar una ingestión máxima de 15 ug/día para personas expuestas, lo cual es una contribución importante a la ingestión total de arsénico.

En los alimentos, los niveles de arsénico están generalmente por debajo de 1mg/kg, con excepción de los alimentos marinos, en los cuales pueden alcanzar niveles superiores. En algas se han observado niveles elevados de arsénico (19-21). La mayor parte del arsénico que se encuentra en los organismos marinos, está en forma de organocompuestos (6,22).

Debido al uso de plaguicidas arsenicales en las plantaciones de tabaco, se ha observado que la hoja contiene actualmente una concentración de 10 mg As/kg, del cual entre el 10 - 15% se recupera del humo del cigarro. Es posible que el arsénico sea un factor contribuyente en la elevada incidencia de cáncer pulmonar observado entre los fumadores.

Existen algunos datos sobre intoxicaciones masivas provocadas por contaminación de arsénico, de los cuales mencionaremos algunos.

En Japón, en 1955, ocurrió una intoxicación en la que 130 infantes perdieron la vida. El origen de la contaminación fue en una elaboradora de leche (Morina Milk Co.), donde se utilizó fosfato como estabilizador de la leche, el cual contenía 14% P_2O_5 , 28% Na_2O , 2% V_2O_5 y 6% As_2O_5 , posteriormente, el compuesto se cambió por otro que fué cristalizado por diferente compañía con la siguiente composición: $2Na_3(PO_4,AsO_4 \cdot VO_4) \cdot NaF \cdot 18 H_2O$, que al final aporta 21 - 34 ug As/g de compuesto; 13 años después, los sobrevivientes presentan secuelas (15). En 1956, aproximadamente 400 personas se intoxicaron por ingerir salsa de soya que tenía de 90-100 ug As/ml (15). En 1971 se informó que en la zona de Toroku, Japón, existió una mina que producía trióxido de arsénico; a pesar de haber interrumpido sus actividades por 15 años, 24^{as} personas que habían vivido cerca de la mina, presentaban signos de intoxicación crónica por exposición al arsénico, como son pigmentación de la piel, leucodermia e hiperqueratosis de la piel (15).

También en el Oriente, en 1974, se reportaron 19 casos de cáncer pulmonar, 11 de las personas trabajaron en minas de cobre, las cuales presentaron: séptum nasal perforado, cambios en la piel y anemia (15).

Al norte de Suecia, en 1928, se fundó una mina donde se

En Japón, en 1955, ocurrió una intoxicación en la que 130 infantes perdieron la vida. El origen de la contaminación fue en una elaboradora de leche (Morina Milk Co.), donde se utilizó fosfato como estabilizador de la leche, el cual contenía 14% P_2O_5 , 28% Na_2O , 2% V_2O_5 y 6% As_2O_5 , posteriormente, el compuesto se cambió por otro que fué cristalizado por diferente compañía con la siguiente composición: $2Na_3(PO_4,AsO_4.VO_4).NaF.18H_2O$, que al final aporta 21 - 34 ug As/g de compuesto; 13 años después, los sobrevivientes presentan secuelas (15). En 1956, aproximadamente 400 personas se intoxicaron por ingerir salsa de soya que tenía de 90-100 ug As/ml (15). En 1971 se informó que en la zona de Toroku, Japón, existió una mina que producía trióxido de arsénico; a pesar de haber interrumpido sus actividades por 15 años, 24 personas que habían vivido cerca de la mina, presentaban signos de intoxicación crónica por exposición al arsénico, como son pigmentación de la piel, leucodermia e hiperqueratosis de la piel (15).

También en el Oriente, en 1974, se reportaron 19 casos de cáncer pulmonar, 11 de las personas trabajaron en minas de cobre, las cuales presentaron: séptum nasal perforado, cambios en la piel y anemia (15).

Al norte de Suecia, en 1928, se fundó una mina donde se

procesaba arsénico, 14 años después de incrementó significativamente el índice de mortalidad debido a cáncer pulmonar (18).

En la ciudad de Antofagasta, Chile, en la década de los 60's, se presentó contaminación de arsénico en el agua, encontrándose una concentración de 0.8 ppm . A partir de esa década se manifestaron brotes dermatológicos especialmente en niños, detectándose desórdenes vasculares, enfermedades broncopulmonares e incluso muertes (17).

En 1962, se detectó en México una epidemia de arsenicismo en 2 colonias de la ciudad de Torreón, Coahuila (22,23); el 6% de los habitantes presentaron cuadros clínicos con afecciones (dermatoepidérmicas) en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, cuello con hiperqueratosis y pápulas en diversas partes de la piel, no importando sexo ni edad, e incluso se presentaron defunciones.

Vecina a estas colonias, se localiza una compañía metalúrgica, que 60 años antes, había iniciado sus labores, donde se producía mensualmente 350 mil toneladas de minerales ricos en plomo, azufre, arsénico, cadmio, selenio y tallo; además tenía alrededor escorias de arsénico soluble y sus procesos industriales arrojaban al aire to-

neladas de óxidos metálicos. El cadmio y el arsénico su blimado se manejaba a granel al aire libre. Sus siste-
mas hídricos, formados por lagunetas, pozos de absor-
ción, estanque y canales permeables, arrastraron arséni-
co a más de 120 m. de profundidad, contaminando los man-
tos acuíferos. Estas colonias tenían una concentración
de arsénico de 0.9-1.55 mg/100 g de suelo (24). En 1976
se reportó un brote epizootico agudo, producido por ali-
mento vacuno contaminado con arsénico; este hecho afec-
tó a 6,014 bovinos de un total de 11,000 cabezas, de
las cuales 1,500 fallecieron; 1369 quedaron con secue-
las y solamente 3,118 se recuperaron. La producción le-
chera disminuyó en 100,000 l/dfa. En este mismo año, se
reportó en otras ganaderías de intoxicación con arséni-
co; este ganado se trató con BAL (British antiLewisitis),
lo que redujo la concentración de arsénico en las mues-
tras de orina, pero aumentó la excreción de arsénico en
leche (25).

De un total de 5 ganaderías que reportaron intoxicación
masiva por arsénico, en ninguno de los casos encontra-
ron el origen de la contaminación. En el primer caso,
se lo atribuyeron al alimento, en el segundo no informan
haber encontrado el origen (25). Únicamente que el agen-
te contaminante era el arsénico. Posterior a esto no

existe información de control de las zonas donde se presentó el problema. Tampoco consideraron la contaminación que produce la fábrica metalúrgica. Es probable que la contaminación provenga del arsénico acumulado en esa zona.

Valdría la pena preguntarse si realizaron un estudio toxicológico adecuado, pese a que el problema fue detectado 14 años antes.

ABSORCION

La absorción de los compuestos arsenicales puede llevarse a cabo por 3 vías principales, el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y la piel.

La absorción por el tracto respiratorio es importante en los casos de exposición ocupacional, en la inhalación del humo del cigarrillo y a través del aire en zonas altamente contaminadas. Generalmente el arsénico se encuentra en forma de partículas y se deposita en la cavidad nasal, laringe, tráquea y bronquios (26). La retención y la absorción dependen de la solubilidad del material inhalado, siendo el As_2O_3 el compuesto que principalmente se absorbe por esta vía. En los seres humanos se ha encontrado una correlación entre la concentración media de arsénico en las partículas de aire y los niveles de arsénico en orina (27-29).

La absorción gastrointestinal de arsénico puede ocurrir luego de la ingestión de alimentos, agua, bebidas y medicamentos que lo contengan (13,17,30-32). La absorción depende de la solubilidad de los compuestos, el tamaño de partícula y el pH del medio. Los estudios indican que más del 40% de la dosis ingerida de arsenito es absorbida por el tracto gastrointestinal (9,32-35). Algu-

nos estudios en animales indican que la absorción del arsenato es similar a la observada para los compuestos trivalentes (36).

Existe muy poca información en relación con la absorción de los compuestos de arsénico inorgánico por la piel. Se ha demostrado que el arsénico puede ser absorbido por la piel intacta (37).

BIOTRANSFORMACION

En el organismo, el arsénico inorgánico es biotransformado en compuestos organoarsenicales (2,4,29). El producto principal de la biotransformación en animales y seres humanos es el ácido dimetilarsínico (DMA) mientras que el ácido monometilarsónico (MMA) está presente en menor concentración (2-4,32,34,38,39). Algunos estudios indican que los compuestos organoarsenicales presentes en los organismos marinos, al igual que el ácido dimetilarsínico (DMA) no son biotransformados (20,30,35,38,40).

Se ha propuesto que la metilación de los compuestos de arsénico inorgánico se lleva a cabo en el hígado (5,41,42,43); mientras que no se ha observado metilación "in vivo"; el arsénico inorgánico trivalente a la forma pen

tavalente está ampliamente documentada (2,6,34); sin embargo, la reducción "in vivo" del arsénico pentavalente recientemente ha sido comunicada (2,35,45)

DISTRIBUCION Y ACUMULACION

Una vez absorbido por el tracto respiratorio o por el tracto gastrointestinal, el arsénico es transportado por la sangre a otras partes del organismo. El arsénico trivalente se distribuye ampliamente tanto en el organismo humano como animal. Se han encontrado concentraciones elevadas en riñón, hígado, bazo y pulmones; mientras que las concentraciones en cerebro, corazón y útero son bajas (26,46,49). Si bien son pocos los datos respecto a la distribución de arsénico pentavalente, éstos indican sólo pequeñas diferencias entre los dos estados de valencia (2, 40).

ELIMINACION

El arsénico absorbido se excreta principalmente por la vía renal (26,28-32,34,35,39,50,51). En seres humanos, se ha observado que aproximadamente el 60% de una dosis única administrada por vía oral se excreta en la orina

después de 5 días (29,31,50,52). En ratas, debido a la acumulación de arsénico en eritrocitos, la velocidad de eliminación es menor (35).

Se ha observado que en los seres humanos la velocidad de excreción es mayor para los compuestos organoarsenicales que para el arsénico inorgánico (30,31,35,53). La excreción en heces es baja (35,54,), sin embargo, se ha comunicado que el arsénico se excreta también en bilis (1,33).

Otra vía de eliminación son la piel, pelo y uñas, aunque de menor importancia (49,51). A través del pulmón no se ha observado la eliminación de compuestos arsenicales.

EFFECTOS PRODUCIDOS POR EL ARSENICO

La toxicidad del arsénico inorgánico trivalente es mayor que la toxicidad de los compuestos pentavalentes; sin embargo, el mecanismo de acción del arsénico no se conoce con exactitud (55).

Entre los efectos tóxicos producidos por el arsénico, hay disturbios gastrointestinales, en la piel, hiperqueratosis plantar y palmar, pérdida del apetito, pérdida de peso, anemia, leucopenia, trastornos en el sistema

nervioso periférico, perforación del séptum nasal, cáncer en la piel y en el pulmón (7,11,15,17,18,22,24,25). La intoxicación crónica con arsenato produce alteraciones en la estructura del túbulo proximal del nefrón (56, 57), siendo éste el sitio principal de transporte del arsénico en el riñón (34).

Se han observado también alteraciones funcionales en la mitocondria en esta región, probablemente debido a que el arsenato puede competir con el grupo fosfato (18,34). En un estudio realizado en perros luego de la administración repetida de arsénico inorgánico, se observó proteniuria, glucosuria, reducción en la velocidad de reabsorción de sodio, cloro y potasio, además de alteraciones a nivel histológico en el túbulo renal (27).

OTROS METALES

Existen otros metales que producen perturbaciones en las funciones celulares ;no es indispensable que el elemento interactúe en la membrana para afectar la función de transporte.

La membrana celular es el sitio de mayor exposición y susceptibilidad de sufrir alteración, se ha propuesto que los metales pesados producen cambios en el potencial

de la membrana, afectando de este modo el transporte de los iones (58). Se ha demostrado que el mercurio produce disminución del potencial transtubular del riñón, lo que se manifiesta por alteración en el intercambio de electrolitos (59), principalmente inhibiendo el transporte activo de sodio (58,60); además, produce cambios en la permeabilidad a los electrolitos (58) y de la mucosa gastrointestinal. Estudios en rata han demostrado aumento en la permeabilidad al potasio y disminución en la permeabilidad a la glucosa (61); este tipo de efectos sobre la membrana ha explicado en parte las alteraciones renales que el mercurio produce, caracterizándolas como insuficiencia renal aguda con oliguria e incluso anuria (58,62) y disminución de la filtración glomerular.

El ión uranilo es un elemento inductor de daños en la pared celular, ya que se adsorbe a través de ella hasta saturar los sitios de enlace (58); el nitrato de uranilo forma complejos más estables que los iones Na^+ , K^+ , Ca^{++} y Mg^{++} , observándose inhibición del transporte de Na^+ y Cl^- . Al administrar nitrato de uranilo por vía subcutánea, disminuye la excreción de Na^+ y K^+ , decrece la osmolalidad en orina, la velocidad de filtración glomerular e incrementa la concentración de urea en

sangre, por lo que se relaciona con insuficiencia de complejos metal-proteína que inhibe el paso de aminoácidos y azúcares (58,63).

El cobre también produce cambios en la permeabilidad de la membrana celular e inhibe la entrada de glucosa y oxígeno (58), aunque no en la misma proporción que el mercurio, lo que induce a pensar que no es el mismo sitio de acción de la membrana donde actúan o se fijan los metales.

Otro inductor de daños renales es el litio, el cual produce incremento en la excreción total de Na^+ , K^+ , disminuye la osmolalidad urinaria y produce aumento en el volumen de orina (64-66). A pesar de los efectos adversos que produce, el litio se utiliza en la actualidad en forma crónica en tratamientos psiquiátricos.

Se ha observado que el plomo, el oro y la plata, también producen cambios en la permeabilidad de la membrana e inhiben enzimas que se localizan en la membrana celular como son las fosfatasas. Estas enzimas se han encontrado alteradas después de administrar molibdato o tungsteno (36).

El vanadio también produce alteraciones en los mecanismos de transporte (68,69), produciendo natriuresis; se ha postulado que este elemento inhibe la función de la

enzima ATPasa (70).

REGULACION DE AGUA Y ELECTROLITOS

El riñón es el órgano más importante involucrado en el control homeostático del fluido extracelular; regula su volumen, su osmolaridad, pH, contenido de electrolitos y otras sustancias solubles. Esta función del riñón se logra a través de la contribución de varios mecanismos tales como filtración del plasma sanguíneo por el glomérulo; reabsorción selectiva por los túbulos de sustancias tales como el agua, sales, azúcares simples y aminoácidos, necesarios para mantener el medio interno o contribuir a los procesos metabólicos; secreción por los túbulos de sustancias presentes en la sangre para su excreción en la orina.

Además de sus funciones excretorias, el riñón actúa como un órgano endócrino produciendo una diversidad de hormonas que afectan al sistema vascular y tienen influencia en la regulación de electrolitos y agua en la sangre. En respuesta a diferentes estímulos que incluyen disminución de la presión arterial, disminución de sodio o hipocalcemia, se produce en la corteza renal una enzima proteolítica, la renina, la cual se vierte en la

sangre. Esta enzima actúa sobre una globulina específica, separando un polipéptido, angiotensina I, la cual es transformada en angiotensina II por acción de una enzima presente en las células epiteliales de los capilares pulmonares. La angiotensina II tiene una actividad presora mayor que la noradrenalina, hace aumentar la fuerza de contracción cardíaca y produce vasoconstricción, disminuyendo el flujo renal sanguíneo. Se ha demostrado experimentalmente que la infusión de angiotensina produce un incremento en la secreción de aldosterona (71), un corticoide de la corteza suprarrenal, el cual regula los electrolitos, se produce retención de sodio y agua, tiende a incrementar el volúmen efectivo, y de este modo inhibe la producción de renina (72).

Otras hormonas vasoactivas del riñón tienen efecto más directo sobre los vasos sanguíneos. Las prostaglandinas son derivados del ácido prostanoico y se producen en varios órganos, además del riñón. Las prostaglandinas PGA_2 , PGE_2 y PGF_2 son producidas principalmente en la médula renal.

Estas hormonas producen vasodilatación y disminución de la presión sanguínea; en el riñón aumentan el flujo renal sanguíneo y la natriuresis sin modificar la tasa de filtración. Se ha observado en estudios "in vitro" que

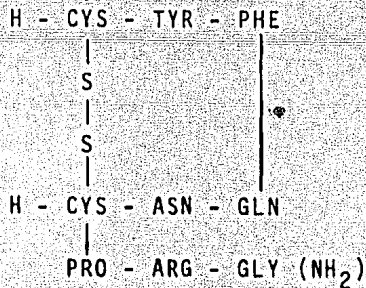
las prostaglandinas bloquean la acción de la hormona antidiurética y cuando la síntesis de las prostaglandinas está inhibida, la acción de la ADH está aumentada (73). Se ha demostrado también que las prostaglandinas estimulan la síntesis de aldosterona (74).

Se ha reconocido la participación de receptores cardíacos (atriales) en el control de volumen del fluido extracelular.

Cuando se administra extracto de tejido atrial por vía intravenosa en ratas normales anestesiadas, se observa un rápido incremento, de corta duración, en la excreción de los iones sodio, potasio y cloruro, además aumento en el volumen urinario (75,76). Se ha sugerido la presencia de un polipéptido (77), denominado factor atrial natriurético (FAN), el cual sería un inhibidor extremadamente potente de la reabsorción de NaCl por el túbulo renal, ya que no modificaría la velocidad de filtración glomerular (78). Este factor se encuentra en gránulos atriales, los cuales pueden ser alterados por cambios en el balance de electrolitos y agua (79). La respuesta natriurética y diurética no es bloqueada por inhibición de la síntesis de prostaglandinas con aspirina o indometacina (80).

Otro mecanismo involucrado en el tratamiento renal del

agua en los mamíferos es la vasopresina. Esta sustancia es un polipéptido termolábil que se produce en el lóbulo posterior de la hipófisis o neurohipófisis. Se ha reportado que la hormona antidiurética se genera en los cuerpos celulares de los núcleos supraópticos y paraventricular, pasando posteriormente a las fibras nerviosas para almacenarse en el lóbulo posterior. Todos los mamíferos y algunos vertebrados tienen esta hormona, pero el número exacto y la secuencia de aminoácidos varía según la especie, teniendo parte de la estructura constante y uno de los extremos varía en el aminoácido; en el caso del hombre, perro, buey, mono, rata y carnero, el aminoácido es arginina y en el caso del puerco, es licina.



ARGININA-VASOPRESINA

La destrucción de los núcleos supraóptico y paraventricular, o bien la sección de las vías supraópticohipofi-

siarias, provocan la atrofia de la neurohipófisis y la supresión de su liberación (64,65,67). La liberación de la hormona antidiurética está regida por osmorreceptores, los cuales son vesículas microscópicas que responden a la osmolalidad plasmática (81).

Se postulan varios mecanismos de acción para esta hormona, uno de los cuales indica que la ADH incrementa la permeabilidad del agua en la membrana de anfibios (piel o vejiga) como consecuencia de su unión a sitios receptores formando enlaces sulfuro, lo que produce alteraciones en la estructura. Estas modificaciones permiten incrementar el flujo de agua y electrolitos a través de la misma (82-85). Por otro lado, se ha sugerido que la hormona antidiurética incrementa la actividad de la enzima responsable del aporte energético para que se realice la reabsorción activa de sodio en los túbulos renales y consecuentemente la reabsorción de agua (86,87). Se ha reportado que en el hombre, aproximadamente 26 litros de agua por día son reabsorbidos bajo la influencia de la hormona antidiurética, por tanto, la vasopresina es el regulador más importante del manejo renal de agua en los mamíferos que además puede controlar la osmolalidad y el volumen de los fluidos extracelulares.

OBJETIVOS

- En este estudio se pretende caracterizar el probable desequilibrio de agua y electrolitos observado en ratas intoxicadas con altas concentraciones de arsénico inorgánico.
- Diferenciar si esta alteración se corrige al administrar hormona antidiurética por vía intraperitoneal cualesquiera que fuere el mecanismo de acción.
- Conocer si el desequilibrio producido por el arsénico es reversible, recuperándose los valores normales después de un período de observación.

MODELO EXPERIMENTAL

Se emplearon ratas Wistar macho de 180-220 g, en grupos de 5 animales, los cuales permanecieron en jaulas metabólicas en forma individual, con libre acceso al agua corriente y alimento durante un periodo de adaptación de 4-5 días previos a la intoxicación:

Cada 24 horas se determinó

Ingestión de agua

Ingestión de alimento

Peso corporal

Peso de heces

Volúmen, osmolalidad, Na^+ y K^+ en orina

Después del periodo control, los animales fueron intoxicados por vía oral utilizando sonda gástrica con una solución de As_2O_3 disuelto en medio alcalino (NaOH 20%) neutralizado con HCl 10 N.

Se emplearon dosis repetidas de 5, 10 y 15 mg de As /kg de peso. Cada 24 horas se determinaron los mismos parámetros medidos durante el periodo control. Se cuantificó además arsénico total en las muestras de heces y de orina. Esquema 1. Al finalizar cada estudio, los animales fueron sacrificados por punción cardíaca, anestesiados con éter.

Ingestión de agua. Se midió el volúmen restante al proporcionado 24 horas antes y se renovó con agua potable corriente.

Ingestión de alimento. Se pesó la cantidad de alimento restante a la proporcionada el día anterior y se repuso la cantidad ingerida.

Peso corporal. Diariamente se pesaron los animales en una balanza granataria.

Peso de heces. Las muestras de heces se colectaron, pesaron y congelaron para el análisis posterior.

Volúmen de orina. Las muestras de orina se colocaron en tubos de polietileno, los cuales estaban cubiertos con un tapón de hule, teniendo sólo acceso el conducto de la jaula metabólica, eliminando de esta manera la posibilidad de contaminación y evaporación de la orina. Una vez medido el volúmen y tomada la alícuota para determinar la osmolalidad, se conservaron las muestras en un envase de polietileno tapado y se congelaron con el objeto de preservarlas.

Osmolalidad. Se determinó la osmolalidad de las muestras de orina midiendo el descenso del punto de congelación para lo cual se empleó un osmómetro Osmometel modelo 2007. Se tomó una alícuota de 200 μ l, obteniendo el valor en unidades de mosm/kg de agua.

Determinación de sodio. La determinación de sodio se realizó por el método de espectrofotometría de emisión atómica utilizando un Flamómetro Coleman 51 (Perkin Elmer) el cual se calibró utilizando dos estándares de NaCl, 10 meq/l y 35 meq/l. La muestra de orina se diluyó 1:10 con agua desionizada y se midió directamente.

Determinación de potasio. Se determinó potasio en las muestras de orina utilizando un Flamómetro Coleman 51 (Perkin Elmer) previamente calibrado con estándares de 10 y 90 meq/l de K_2SO_4 . Las muestras se diluyeron 1:10 con agua desionizada y se midió directamente.

Cuantificación de arsénico total en muestras biológicas.

La cuantificación de arsénico total en las muestras biológicas se realizó por espectrofotometría de absorción atómica sin llama (Espectrofotómetro de Absorción Atómica Varian AA - 175) por el método de generación de hidruros (Varian mod. 65) con N_2 como gas acarreador; se utilizó lámpara de As EDL (lámpara de descarga sin electrodo) con fuente de poder (Westinhouse modelo 185) y corrector de fondo. Amplitud de banda espectral 1 mm, longitud de onda máxima 193.7 nm.

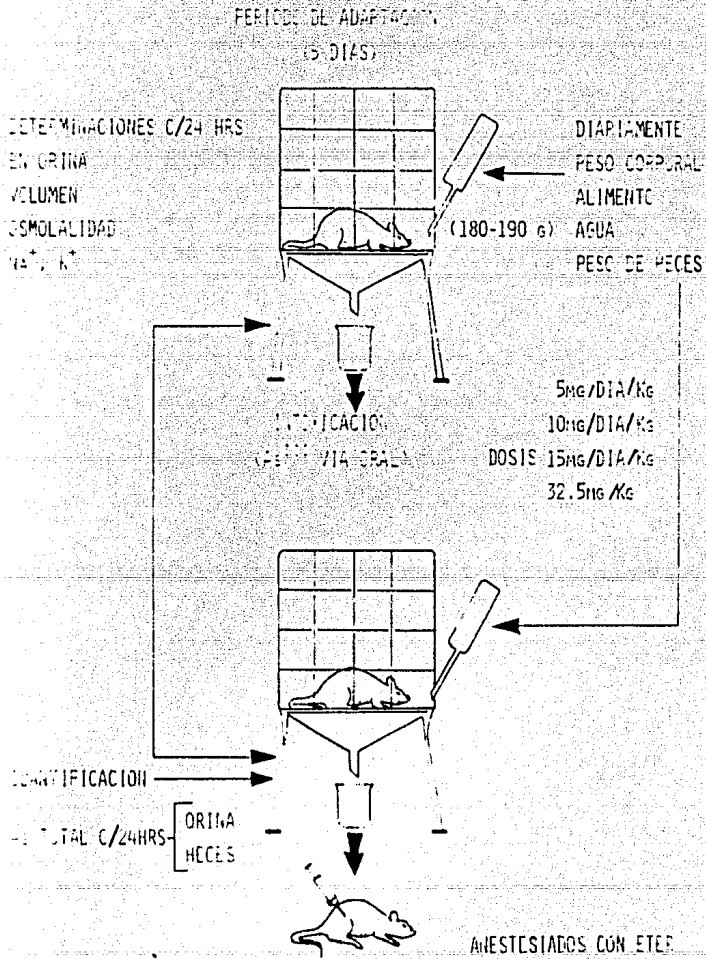
La señal fue registrada por un registrador (Varian modelo 9176); la cantidad de arsénico se midió por área de pico.

Para la generación de arsina se utilizaron pastillas de borohidruro de sodio (Alfa Products) en medio de HCl 25% con volúmen final de 10 ml.

Las muestras biológicas fueron previamente sometidas a digestión ácida con una mezcla de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HClO}_4$ concentrado (2:1:0.25 v/v) y evaporadas a sequedad.

A los datos obtenidos se les realizó análisis estadístico utilizando el método "t de student" y se consideró diferencia significativa $p < 0.05$.

E S Q U E M A 1



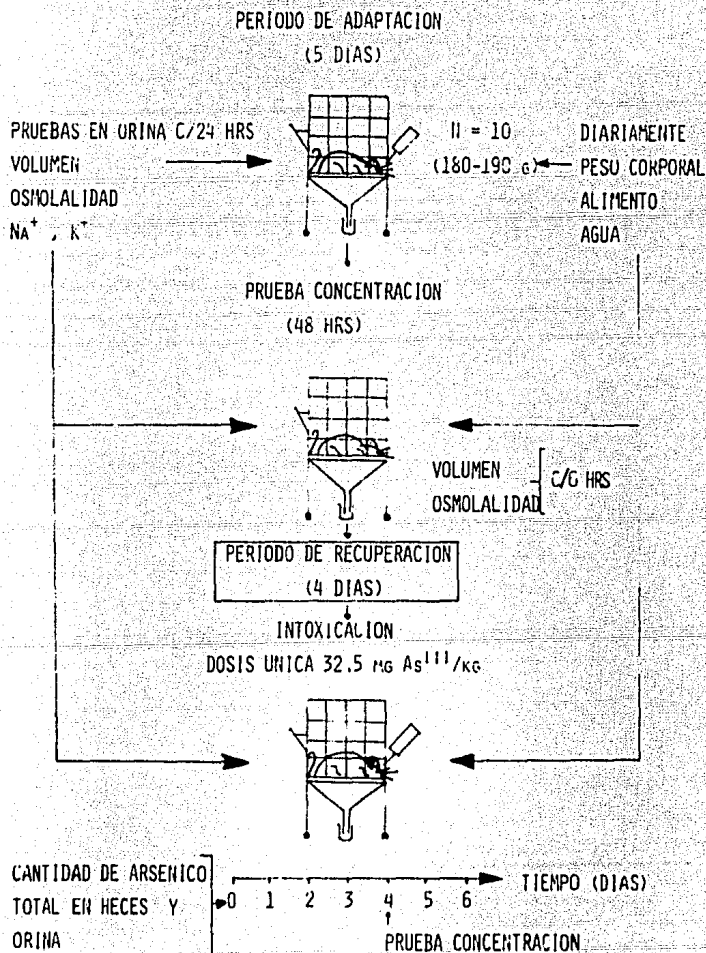
PRUEBA DE CONCENTRACION

Se utilizaron grupos de 5 ratas Wistar macho ($160 \pm 5g$) las cuales se mantuvieron en control en jaulas metabólicas individuales en condiciones previamente establecidas.

Después del período de control, se les privó de agua durante 48 hrs. Posteriormente, se permitió libre acceso al agua y al alimento durante 5 días, controlando diariamente los parámetros mencionados anteriormente. Pasado el período de recuperación, los animales fueron intoxicados por vía oral, utilizando sonda gástrica, con arsénico trivalente, administrándoles una dosis de 32.5mg As/kg de peso. Al 5° día posterior a la intoxicación, los animales fueron sometidos nuevamente a prueba de concentración durante 48 horas.

Transcurrido este tiempo, se sacrificaron por punción cardíaca anestesiados con éter. Esquema 2.

ESQUEMA 2



ADMINISTRACION DE VASOPRESINA (Hormona Antidiurética)

Se utilizaron grupos de 5 animales (170 ± 10 g) manteniéndolos en jaulas metabólicas durante el período control, siendo el mismo esquema de trabajo que en los ensayos iniciales. Posterior al período control se adicionó 10% de etanol y 5% de glucosa en el agua de bebida para inducir diuresis. Al 2° día del estado de diuresis, se administró 0.5 IU arginina-vasopresina/kg de peso, por vía intraperitoneal, continuando con etanol y glucosa en el agua de bebida, manteniendo siempre libre acceso al alimento. 24 horas después de la administración de vasopresina se retiró el etanol y la glucosa del agua y se dejaron recuperar los animales durante 5 días. A continuación se intoxicaron por vía oral utilizando sonda gástrica con una dosis de 32.5 mg As/kg de peso, 4 días después se administró 0.5 IU arginina-vasopresina/kg de peso por vía intraperitoneal y 24 horas después se sacrificaron los animales por punción cardíaca anestesiados con éter.

RESULTADOS

Debido a que se disponía de dos modelos de jaulas metabólicas con pequeñas variaciones de diseño, 5 con volumen interior de 8930 cm³ (tipo A) y 5 con 12801 cm³ (tipo B) y ésto podría modificar el comportamiento de los animales, se mantuvieron a éstos en condiciones normales con libre acceso al agua y al alimento durante una semana en ambos tipos de jaulas, con el fin de comparar los diferentes parámetros cada 24 horas: peso corporal, consumo de agua, ingestión de alimento, volumen de orina, osmolalidad y cantidad de Na⁺ y K⁺ excretado. Además se observó si existía presencia de glucosa y sangre en orina; estas determinaciones permitieron verificar que los animales empleados no presentaban anomalías. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla I.

En condiciones normales, se observó una diferencia significativa ($p < 0.05$) en el volumen de orina obtenido en los modelos de jaulas tipo A. En las jaulas tipo B se obtuvo un volumen 58% mayor. También se observaron diferencias significativas en la excreción de Na⁺ y K⁺, mientras que en la relación K/Na e ingestión de agua no se observaron diferencias.

Para evitar la influencia de las condiciones de enjaula

do, cada prueba se realizó en el mismo modelo de jaula, en grupos de 5 animales; los datos obtenidos del mismo experimento se analizaron aplicando "t de student", cuando la diferencia no fué significativa se consideró un solo grupo, se repitió cada prueba hasta tener el número adecuado de datos, de acuerdo a la evaluación estadística realizada.

Una vez caracterizado el comportamiento normal de los animales, el siguiente objetivo fue encontrar la dosis en que se pudiera obtener un modelo de diuresis producido por la intoxicación con arsénico trivalente, para lo cual se eligió administrar dosis de 5, 10 y 15 mg AsIII/día/kg de peso durante 10 días y una dosis de 32.5 mg As III/kg de peso por vía oral, con arsenito de sodio. Cuando se administró 5 mg As III/día/kg, se observó disminución en el volumen de orina y en la excreción de solutos totales, aunque la diferencia no es significativa con respecto a los valores control; sólo existió diferencias significativas en la excreción de K^+ , tabla II. Al administrar dosis de 10 mg As III/día/kg durante 11 días consecutivos se observó nuevamente una disminución en el volumen de orina excretado y en la osmolalidad. Las diferencias observadas no fueron significativas con respecto al valor control, tabla III.

Con dosis de 15 mg As III/día/kg, se observó al primer día una disminución significativa en el volúmen de orina y excreción de solutos totales, los cuales aumentaron en los días posteriores a valores por encima de los valores testigo, tabla IV. Se observó también una disminución en la excreción de potasio y un incremento en la excreción de sodio, la relación de K/Na disminuye en forma significativa con respecto al control ($p < 0.05$) a partir del 9° día. En las gráficas 1-4 se puede observar el comportamiento de estos parámetros en las 3 dosis.

Al administrar dosis única de 32.5 mg As III/kg se observó que los animales presentan un comportamiento similar al mostrado al administrar dosis repetidas de 15 mg As III/día/kg, es decir, hubo disminución significativa ($p < 0.05$) en el volúmen de orina, la cantidad de solutos totales excretados 24 hrs después de la intoxicación, posteriormente tanto el volúmen de orina como la cantidad de solutos totales excretados, se incrementaron por encima de los valores control, al cuarto día posterior a la intoxicación se presentaron valores máximos para el volúmen de orina, gráficas 5 y 6.

La excreción total de potasio disminuye en los primeros días posteriores a la intoxicación, regresando a sus va

lores normales, mientras que la excreción de sodio se incrementa, gráficas 7 y 8. En la tabla V se puede observar que el cambio en la relación K / Na se debe a un aumento en la excreción de sodio.

Al comparar la concentración de arsénico excretado (ug/g de heces), el valor es mayor al incrementar la dosis administrada tablas VI-VIII, lo mismo sucede con el valor de arsénico excretado por esta vía cada 24 hrs., sin embargo al calcular el porcentaje de arsénico total excretado en heces podemos observar que es similar, gráfica 9.

En el caso de la excreción urinaria la concentración de arsénico (ug/ml de orina) es similar en las 3 dosis, tablas IX-XI, lo mismo en la cantidad de arsénico excretado c/24 hrs. y esto se refleja al graficar el porcentaje total de arsénico excretado por orina, gráfica 10. Este valor se calculó dividiendo la sumatoria de arsénico excretado por orina entre la cantidad de arsénico administrado.

A partir de estos datos se calculó la cantidad de arsénico retenido por el organismo en las diferentes dosis, gráfica 11.

Durante la intoxicación con arsénico III utilizando dosis única de $32.5 mg/kg$, por vía oral, se observó un au

mento significativo en la concentración de arsénico en las muestras de orina, además después de 4 días, la cantidad total de arsénico excretado en 24 hrs llega a su nivel máximo, tabla XII. El arsénico total excretado en heces aumenta durante los primeros días, disminuyendo considerablemente a partir del 5° día, tabla XIII.

La cantidad retenida de arsénico al 10° día posterior a la intoxicación alcanza valores próximos al 40% de la dosis administrada tendiendo a ser constante, gráfica 12. De acuerdo con estos resultados, se decidió que el modelo de diuresis más adecuado se obtenía al administrar dosis única de arsénico trivalente de 32.5 mg/kg de peso, por vía oral.

En las tablas XIV-XVII mostramos la variación de ingestión de agua, ingestión de alimento, variación de peso corporal, además de la cantidad de heces excretadas por kg de peso; como se puede observar, el primer día de intoxicación hay disminución de estos parámetros no importando si es una sola dosis o dosis repetida. Estos datos nos ayudan a conocer las condiciones en que se encuentra el animal que estamos trabajando, ya que son reflejo de la intoxicación; ante el marcado descenso de estos parámetros podemos predecir la muerte del animal.

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CONCENTRACION

Una forma de evaluar la capacidad de funcionamiento del riñón para mantener el equilibrio hídrico y de electrolitos del organismo, es someter al individuo a un estado de deshidratación (88). La prueba de concentración consiste en mantener al individuo sin acceso al agua durante 48 hrs., medir el volúmen de orina excretado y su osmolalidad durante periodos cortos.

Los animales testigo sometidos a la prueba de concentración, fueron capaces de disminuir el volúmen urinario 35% durante las primeras 24 hrs. y 64% en las siguientes 24 respecto a los valores obtenidos en condiciones normales; la cantidad de solutos totales disminuyó 19% y 62% respectivamente, tabla XVIII. En las gráficas 13-16 se muestra como los animales control recuperaron sus valores normales de volúmen, osmolalidad, sodio y potasio urinarios, también se puede observar el cambio que se presenta cuando el animal está intoxicado.

Los animales intoxicados sometidos a la prueba de concentración excretaron un volúmen de orina y cantidad de solutos totales significativamente mayores ($p < 0.05$) que los obtenidos durante el desarrollo de la prueba realizada antes de la intoxicación, gráficas 17 y 18.

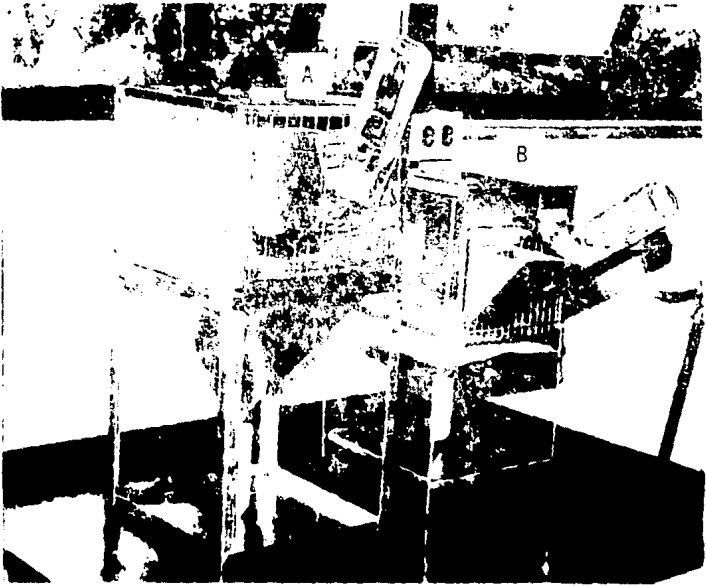
El comportamiento de la excreción de As total en heces y en orina es similar al mostrado en el ensayo anterior, presenta máxima concentración de arsénico en orina al 4° día posterior a la intoxicación, tablas XIX, XX y XXI, además el porcentaje de arsénico total excretado en orina es aproximadamente el 12% y tiende a ser constante, gráfica 19, el porcentaje total excretado por heces es 40%, gráfica 20 y la acumulación en el organismo es 40% de la dosis administrada, gráfica 21.

RESULTADOS DE LA ADMINISTRACION DE VASOPRESINA

Para realizar esta prueba, los valores de los animales control, se obtuvieron después de administrar ADH a ratas en estado de diuresis inducido con alcohol y glucosa. Los volúmenes de orina obtenidos de los animales con diuresis inducida, no mostraron diferencias significativas respecto a los volúmenes obtenidos después del 4° día de intoxicación. El mismo fenómeno se observa en la osmolalidad urinaria, la cantidad de Na^+ y K^+ excretado en orina. Sin embargo, los animales intoxicados con arsénico trivalente no mostraron respuesta a la acción de la hormona antidiurética, ya que los valores del volumen de orina y la cantidad total de solutos disueltos fueron significativamente más altos ($p < 0.05$) en los animales intoxicados que los obtenidos después de administrar vasopresina a los animales control, tabla XXII.

La cantidad de arsénico total excretada en heces y en orina, fueron similares a los mostrados en el modelo donde también se administró dosis única de 32.5 mg As III/kg de peso, tablas XXIII y XXIV, al igual que en la ingestión de agua, alimento y cantidad de heces excretadas, tabla XXV.

JAUAS METABOLICAS



T A B L A I
C O N T R O L E S

	TIPO A	TIPO B	DIFERENCIA
VOLUMEN ul/min/kg	23.9 ± 8.9	38.0 ± 15.7	p < 0.01
OSMOLALIDAD uosm/min/kg	49.9 ± 18.7	85.5 ± 14.3	p < 0.01
Na ueqv/min/kg	5.7 ± 2.1	9.3 ± 2.2	p < 0.01
K ueqv/min/kg	12.2 ± 4.2	20.0 ± 3.7	p < 0.01
K/Na	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.3	N.S.
agua ml/kg	177.0 ± 42	186 ± 38	N.S.
comida g/kg	117 ± 24	129 ± 21	p < 0.01
heces g/kg	51.8 ± 17	40.3 ± 8	p < 0.01

N. S. no significativa

TABLA I.- VOLUMEN, OSMOLALIDAD, ELECTROLITOS, AGUA, COMIDA Y PESO - DE HECES EN RATAS DURANTE PERIODO CONTROL, PUESTAS EN JAULAS METABOLICAS.

T A B L A II

DOSIS REPETIDA 5 mg As^{III}/kg

DIA	VOLUMEN ul/min/kg	OSMOLALIDAD uosm/min/kg	Na ueqv/min/kg	K ueqv/min/kg	K/Na
CON TROL	39.3 ± 9.1	83 ± 23	7.4 ± 1.0	19.0 ± 3.5	2.57 ± 0.21
1	30.5 ± 4.9	76 ± 7	7.9 ± 1.4	15.5 ± 1.7*	2.01 ± 0.30*
2	27.4 ± 5.1	68 ± 7	6.9 ± 1.1	14.7 ± 1.4*	2.12 ± 0.31
3	26.3 ± 6.9	69 ± 12	6.6 ± 1.0	14.2 ± 2.3*	2.18 ± 0.36
4	24.4 ± 9.9	64 ± 22	6.9 ± 2.6	13.6 ± 4.7*	1.96 ± 0.19*
5	32.6 ± 5.0	68 ± 32	7.7 ± 0.8	20.1 ± 2.7	2.62 ± 0.34
6	29.0 ± 5.3	74 ± 7	7.1 ± 0.8	18.9 ± 1.9	2.67 ± 0.33

n = 5
* p < 0.05

VOLUMEN, OSMOLALIDAD Y ELECTROLITOS MEDIDOS CADA 24 HRS.
EN MUESTRAS DE ORINA DE RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO IN
ORGANICO POR VIA ORAL.

T A B L A III

DOSIS REPETIDA 10 mg As^{III}/día/kg

DIA	VOLUMEN ul/min/kg	OSMOLALIDAD uOsm/min/kg	Na ⁺ ueqv/min/kg	K ⁺ ueqv/min/kg	Ca ⁺⁺
CONTROL	43.7 ± 15.5	32.2 ± 15.3	9.0 ± 3.5	23.1 ± 4.8	2.49 ± 0.63
1	30.2 ± 6.7	51.0 ± 3.5	6.0 ± 2.5	16.5 ± 2.3	1.07 ± 0.37
2	28.8 ± 5.2	65.0 ± 7.7	6.5 ± 2.4	16.6 ± 2.3	2.27 ± 1.27
3	29.4 ± 4.2	72.1 ± 6.9	7.0 ± 1.3	17.8 ± 2.0	2.74 ± 0.93
4	29.5 ± 7.1	70.6 ± 8.6	5.7 ± 2.7	17.1 ± 2.8	1.40 ± 0.82
5	30.1 ± 5.3	69.9 ± 4.6	7.1 ± 3.4	16.6 ± 1.9	1.32 ± 0.74
6	34.8 ± 7.1	84.9 ± 12.7	7.6 ± 1.9	20.4 ± 3.2	2.77 ± 0.60
7	25.6 ± 10.3	64.2 ± 17.8	5.9 ± 3.4	16.4 ± 6.5	2.75 ± 0.80
8	30.4 ± 5.1	58.9 ± 7.7	5.7 ± 1.7	16.4 ± 3.8	1.00 ± 0.81
9	25.3 ± 5.0	61.1 ± 5.8	4.8 ± 1.1	15.5 ± 4.2	1.38 ± 0.75
10	29.4 ± 8.5	72.5 ± 12.7	6.9 ± 2.4	17.8 ± 4.7	2.72 ± 0.78
11	27.8 ± 2.9	71.7 ± 9.6	5.7 ± 2.0	13.7 ± 6.8	1.11 ± 1.33

n = 5

s = 40.05

VOLUMEN, OSMOLALIDAD Y ELECTROLITOS MEDIDOS CADA 24 HRS.
EN MUESTRAS DE ORINA DE RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO
INORGANICO POR VIA ORAL.

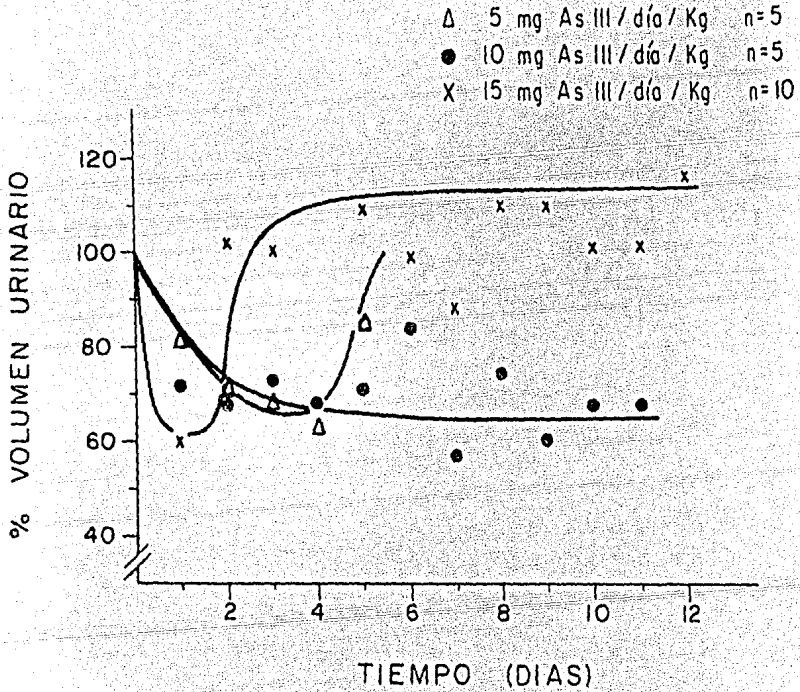
T A B L A I V

DOSIS REPETIDA 15 mg As^{III}/día/kg

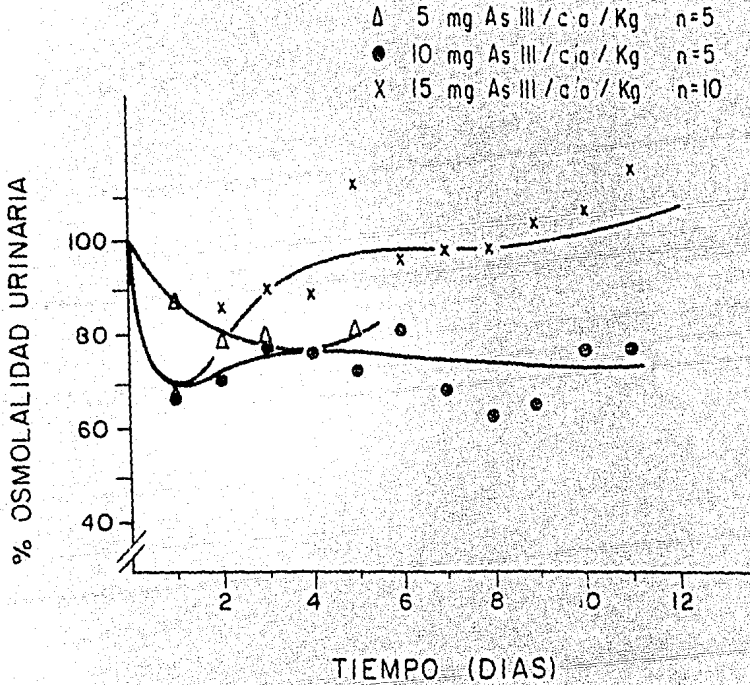
h	VOLUMEN ul/min/kg	OSMOLALIDAD mOsm/min/kg	Na mEq/min/kg	K ueqv/min/kg	K/Na
CONTROL	14,0 ± 14,9	77,5 ± 11,5	7,9 ± 3,5	18,1 ± 7,7	2,38 ± 0,34
1	10,3 ± 10,8	46,4 ± 11,3	5,2 ± 1,9	9,1 ± 4,5	1,77 ± 0,69
2	14,6 ± 15,5	60,0 ± 14,7	5,7 ± 1,9	12,8 ± 4,3	2,25 ± 0,27
3	14,0 ± 15,2	57,0 ± 15,2	5,0 ± 1,7	12,9 ± 4,1	2,58 ± 0,57
4	15,1 ± 14,5	54,8 ± 12,2	5,5 ± 1,5	12,1 ± 4,7	2,06 ± 0,32
5	14,5 ± 13,3	75,4 ± 12,2	5,1 ± 1,7	17,2 ± 5,4	3,31 ± 0,57
6	13,7 ± 12,1	65,8 ± 13,5	7,4 ± 1,8	15,3 ± 4,5	2,06 ± 0,33
7	25,8 ± 8,0	64,3 ± 7,2	6,3 ± 1,7	13,4 ± 2,2	2,17 ± 0,26
8	17,4 ± 10,5	67,3 ± 10,5	7,0 ± 1,6	14,6 ± 3,4	2,15 ± 0,17
9	17,3 ± 11,5	67,1 ± 15,3	8,2 ± 1,8	15,5 ± 4,2	1,88 ± 0,16
10	14,7 ± 9,2	65,1 ± 6,8	7,8 ± 1,4	14,0 ± 2,1	1,79 ± 0,14
11	15,1 ± 14,1	74,5 ± 10,4	5,7 ± 1,5	13,2 ± 6,1	1,65 ± 0,11
12	12,0 ± 8,9	53,4 ± 7,5	5,5 ± 1,1	17,5 ± 5,1	3,19 ± 0,13

10025

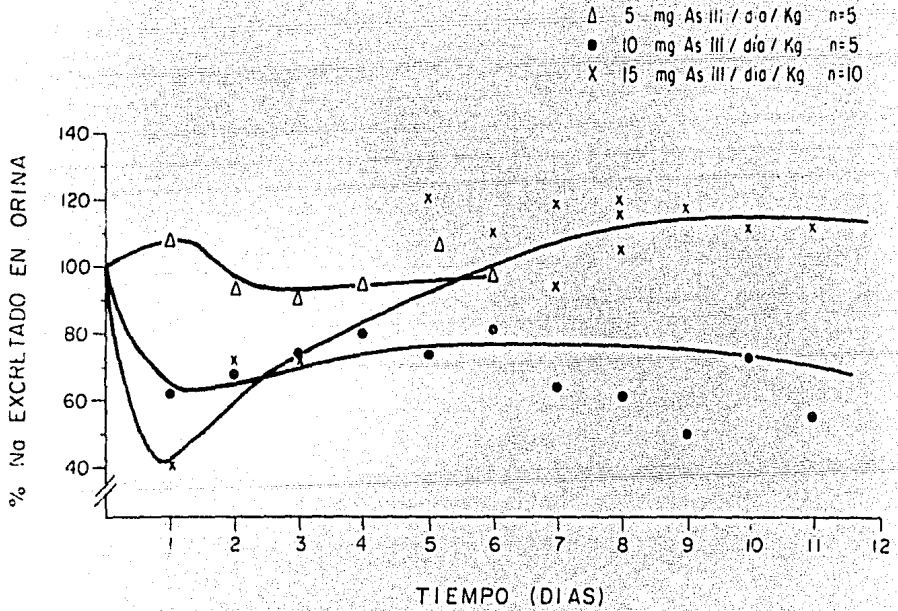
VOLUMEN, OSMOMALIDAD Y ELECTROLITOS MEDIDOS CADA 24
HRS EN MUESTRAS DE ORINA DE RATAS INTOXICADAS CON AR
SENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL.



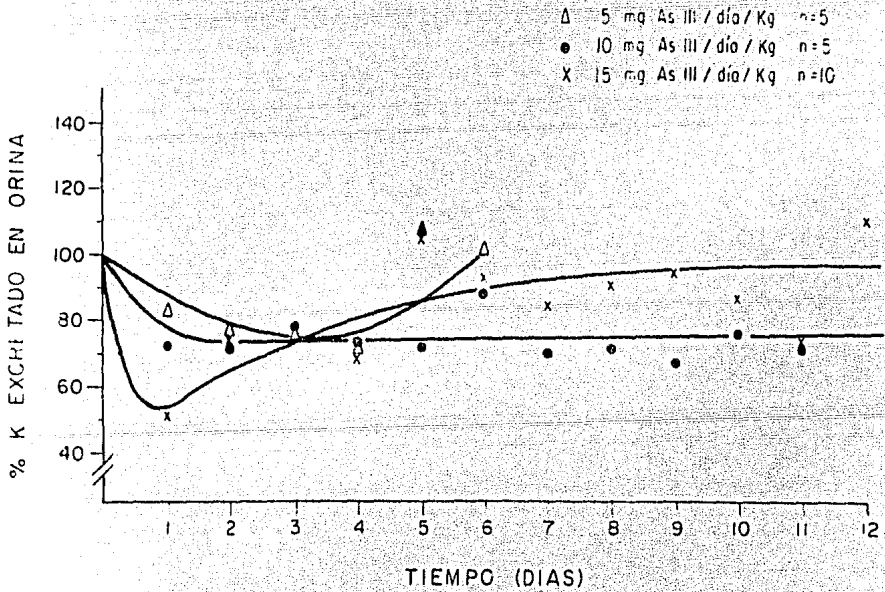
GRAFICA 1.- PORCIENTO DEL VOLUMEN DE ORINA EXCRETADO DURANTE 24 HRS EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO TRIVALENTE EMPLEANDO DOSIS REPETIDAS ADMINISTRADO ORALMENTE.



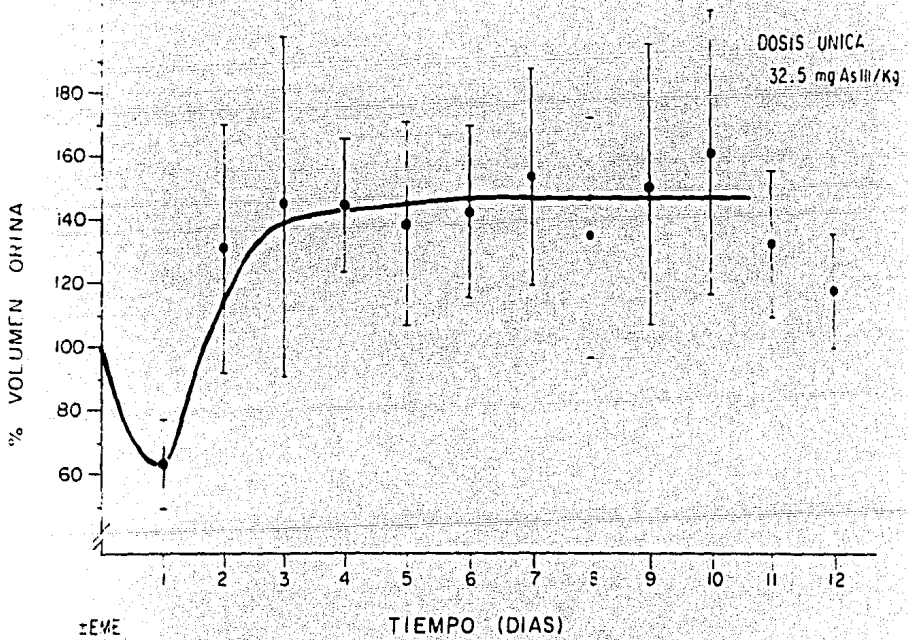
GRAFICA 2.- PORCENTAJE DE SOLUTOS EXCRETADOS EN ORINA MEDIDOS EN MUESTRAS DE 24 HRS. EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO INORGANICO TRIVALENTE EMPLEANDO DOSIS REPETIDA ADMINISTRADA POR VIA ORAL.



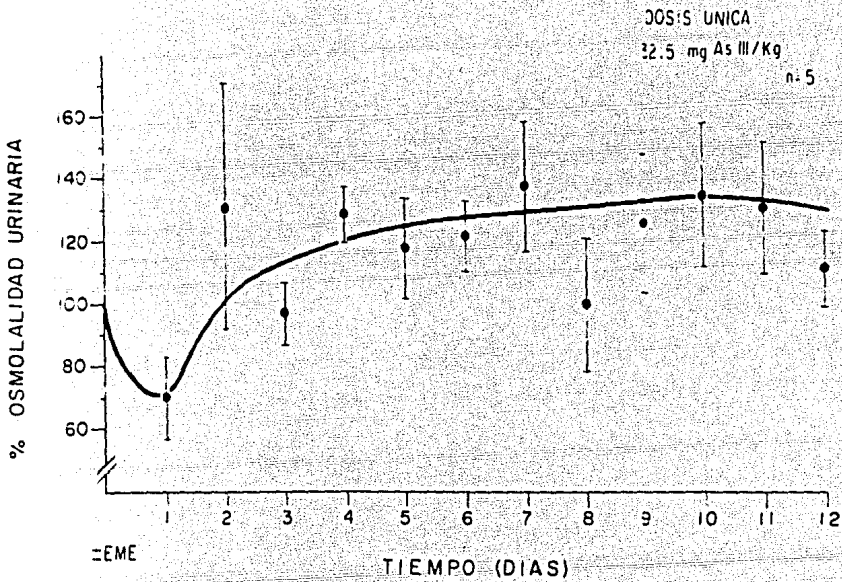
GRAFICA 3.- PORCIENTO DE SODIO EXCRETADO EN ORINA MEDIDO EN MUESTRA DE 24 HRS. EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO INORGANICO TRIVALENTE EMPLEANDO DOSIS REPETIDA ADMINISTRADA POR VIA ORAL.



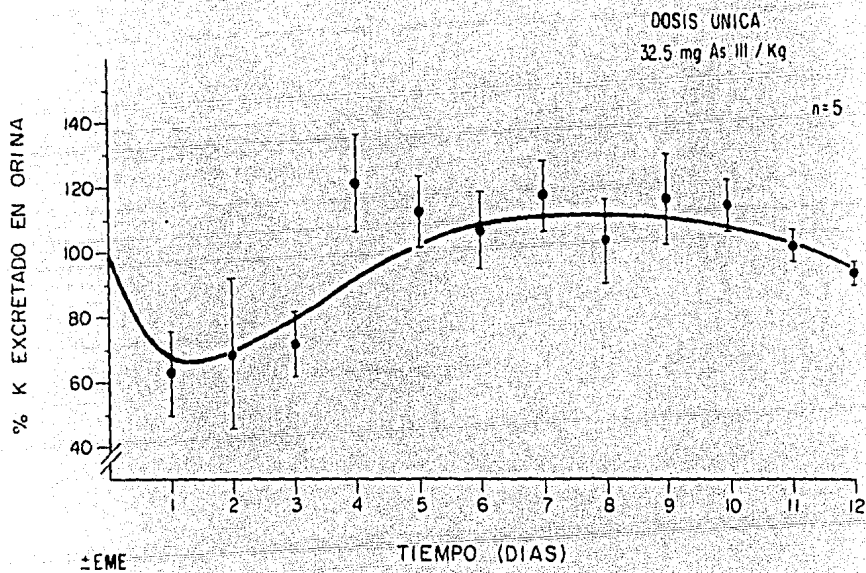
GRAFICA 4.- PORCIENTO DE POTASIO EXCRETADO POR VIA URINARIA MEDIDO EN MUESTRA DE 24 HRS. EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO INORGANICO TRIVALENTE ADMINISTRADO ORALMENTE USANDO DOSIS REPETIDAS.



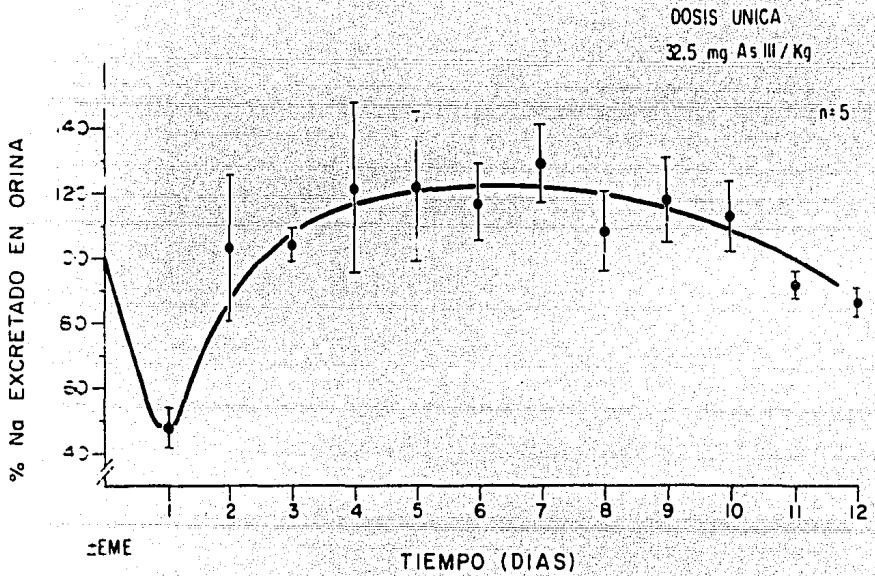
GRAFICA 5. - PORCIENTO DEL VOLUMEN DE ORINA EN MUESTRA DE 24 HRS. EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO TRIVALENTE ADMINISTRADO POR VIA ORAL EN DOSIS REPETIDA



GRAFICA 6.- PORCIENTO DE SOLUTOS EXCRETADOS POR VIA URINARIA EN MUESTRA DE 24 HRS. EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO TRIVALENTE ADMINISTRADO POR VIA ORAL EMPLEANDO DOSIS REPETIDAS.



GRAFICA 7.- PORCIENTO DE POTASIO EXCRETADO POR VIA URINARIA EN MUESTRAS DE 24 HRS. POSTERIOR A UNA INTOXICACION DE ARSENICO INORGANICO TRIVALENTE ADMINISTRADO POR VIA ORAL EN DOSIS UNICA.



GRAFICA 8.- PORCIENTO DE SODIO EXCRETADO POR VIA URINARIA EN MUESTRAS DE 24 HRS. POSTERIOR A INTOXICACION DE ARSENICO INORGANICO TRIVALENTE ADMINISTRADO POR VIA ORAL EN DOSIS UNICA.

T A B L A V

DOSIS UNICA 32.5 mg As^{III}/kg

Na ueqv/min/kg	K ueqv/min/kg	K/Na
7.7 ± 2.1	15.3 ± 3.8	2.01 ± 0.25
3.7 ± 1.1 ^{uv}	9.6 ± 5.1	2.49 ± 0.61 ^{uv}
7.8 ± 3.3	10.6 ± 6.9	1.21 ± 0.61 ^{uv}
9.1 ± 2.1	11.6 ± 6.4	1.38 ± 0.71 ^{uv}
5.4 ± 4.0	18.4 ± 5.0	2.23 ± 0.82
5.3 ± 2.6	17.0 ± 3.6	1.96 ± 0.39
8.9 ± 2.6	16.6 ± 6.1	1.85 ± 0.27
10.0 ± 1.6 ^v	17.7 ± 3.5	1.76 ± 0.20
1.5 ± 0.4	15.2 ± 1.3	1.91 ± 0.15
9.1 ± 1.4	17.3 ± 2.3	1.94 ± 0.12
8.8 ± 1.6	17.8 ± 3.3	2.04 ± 0.27
7.3 ± 1.4	15.8 ± 2.7	2.17 ± 0.07
7.0 ± 1.6	14.7 ± 3.0	2.11 ± 0.17

n = 5

p < 0.05

RELACION K/Na MEDIDO C/24 HRS. EN MUESTRAS DE ORINA DE RATAS INTOXICADAS POR VIA ORAL CON ARSENICO INORGANICO.

T A B L A VI

DOSIS 5 mg/día/kg

H E C E S

D í a	ug -As- c/24 hrs	-g	ug c/24 hrs	g ug
1	942	15.3	110	110
2	972	28.4	263	374
3	976	55.8	345	719
4	967	48.3	312	1031

ARSENICO EXCRETADO EN HECES EN RATAS INTOXICADAS CON
ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL EN DO-
SIS REPETIDAS.

T A B L A VII

DOSIS 10 mg As^{III}/día/kg

H E C E S

D I A	ug As c/24 hrs	ug / g	ug c/24	ug
1	1784	54	235	235
2	1788	130	585	820
3	1868	163	55	5
4	1878	124	684	2255
5	1910	94	589	2853
6	1990	123	824	3657
7	1972	153	695	4352
8	1992	233	995	5346
9	1958	226	1097	6443
10	2048	238	1152	7595
11	2060	238	1118	8713

ARSENICO EXCRETADO EN HECES EN RATAS INTOXICADAS CON
ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO REPETIDAMENTE POR
VIA ORAL.

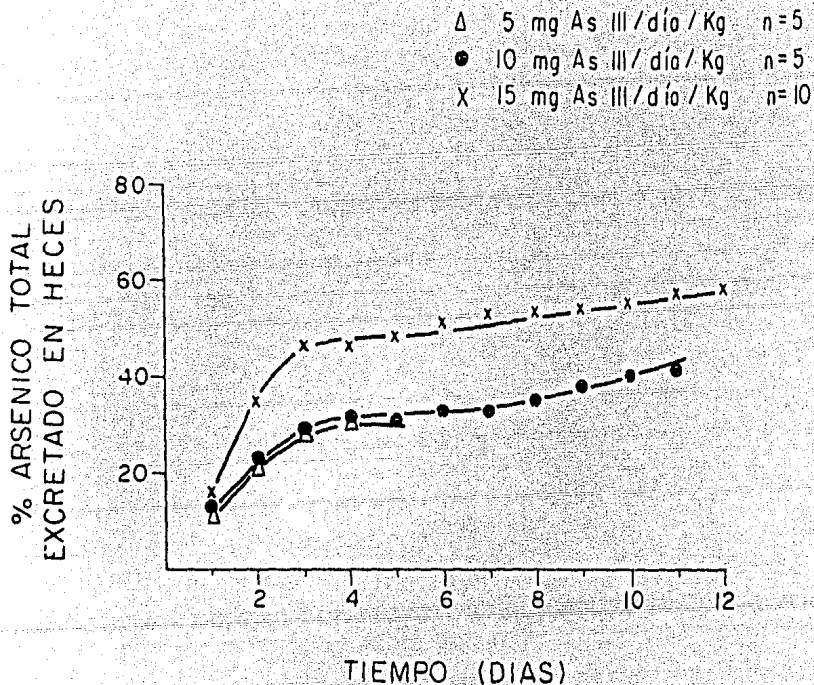
T A B L A VIII

DOSIS 15 mg As^{III}/día/kg

H E C E S

D I A	ug As c/24 hrs	ug / g	ug c/24 hrs	ug
1	2817	100	456	456
2	2810	266	1537	1993
3	2889	306	1881	3874
4	2917	289	1476	5350
5	2896	245	1651	7001
6	3044	316	1808	8809
7	2980	287	1913	10722
8	3102	285	1830	13683
9	3138	257	1879	14313
10	3205	323	2235	16551
11	3222	334	2222	18605
12	3143	339	2566	21359
13		356		

ARSENICO EXCRETADO POR HECES EN RATAS INTOXICADAS CON
ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO EN DOSIS REPETIDAS POR
VIA ORAL.



GRAFICA 9.- PORCENTAJE DE ARSENICO TOTAL EXCRETADO EN HECES MEDIDO EN MUESTRAS DE 24 HRS. UTILIZANDO DOSIS REPETIDAS DE ARSENICO INORGANICO TRIVALENTE ADMINISTRADO POR VIA ORAL A RATAS.

T A B L A IX

DOSIS 5 mg As^{III}/día/kg

O R I N A

Día	µg / ml	µg c/24 hrs	µg	µg
Día 1	7.3	60	60	6.4
Día 2	12.2	93	1	9.6
Día 3	12.6	101	254	13.3
Día 4	14.8	113	37	10.2

ARSENICO EXCRETADO POR ORINA EN RATAS INTOXICADAS CON
ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL.

T A B L A X

DOSIS 10 mg As^{III}/día/kg

O R I N A

D I A	ug As c/24 hrs	ug / ml	ug c/24
1	1784	14	99
2	1788	18	138
3	1868	40	390
4	1878	47	371
5	1910	64	553
6	1990	85	824
7	1972	76	534
8	1995	92	809
9	1938	93	696
10	2048	86	736
11	2060	88	740

ARSENICO EXCRETADO POR ORINA EN RATAS INTOXICADAS CON
ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL.

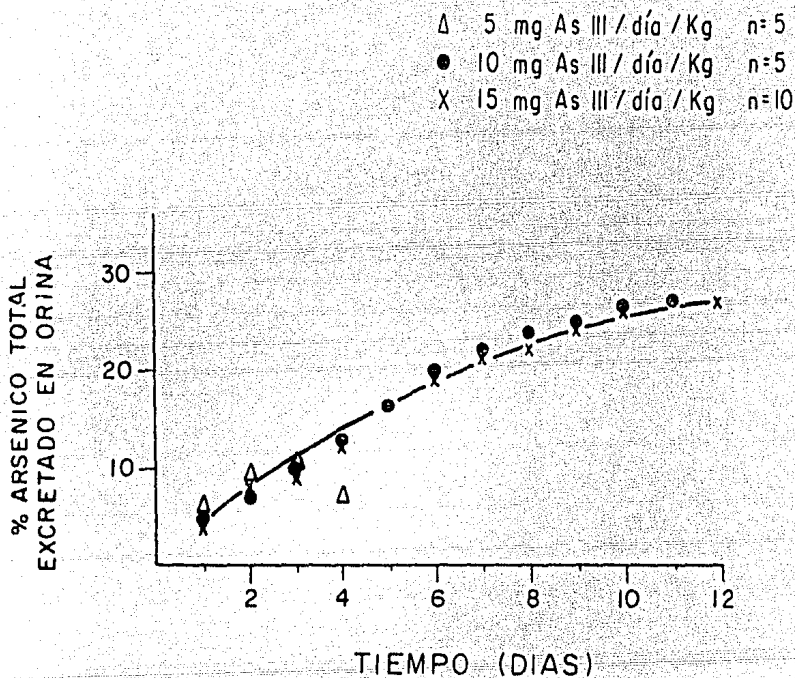
T A B L A X I

DOSIS 15 mg As^{III}/día/kg

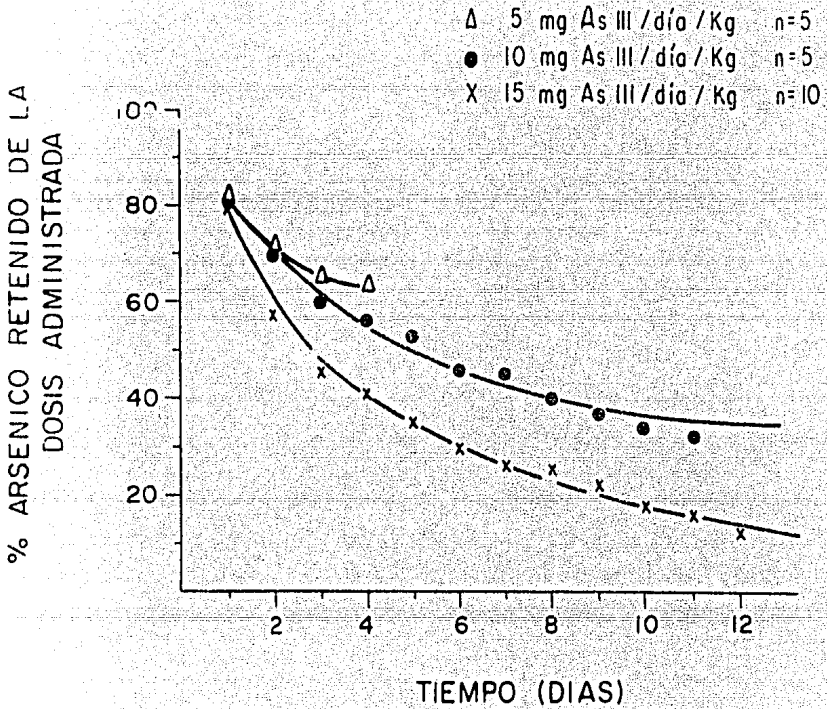
O R I N A

D. I A	ug / ml	ug	∑ ug
1	19	101	101
2	38	311	412
3	50	399	811
4	75	568	1378
5	97	984	2362
6	108	1035	3398
7	109	982	4379
8	77	753	5132
9	140	1297	6429
10	159	1381	7821
11	125	1311	9132
12	131	1420	10552
13	112		

ARSENICO EXCRETADO EN ORINA EN RATAS INTOXICADAS CON
ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL.



GRAFICA 10.- PORCENTAJE DE ARSENICO TOTAL EXCRETADO POR VIA URINARIA MEDIDO EN MUESTRAS DE 24 HRS. ADM. ORALMENTE EMPLANDO DOSIS REPETIDAS DE ARSENICO INORGANICO (III).



GRAFICA 11.- PORCENTAJE DE ARSENICO TOTAL RETENIDO POR EL ORGANISMO EN RATAS INTOXICADAS CON DOSIS REPETIDA DE ARSENICO INORGANICO TRIVALENTE.

T A B L A X I I

DOSIS 32.5 mg As^{III}/kg

O R I N A

D I A	ug / ml	ug	# ug	%
CONTROL	2	--	--	.
1	53 *	153 *	153*	2,3
2	10 *	85 *	238*	1,5
3	4	36	274	0,8
4	4	39	313	1,2
5	2	26	339	0,6
6	2	23	364	0,8
7	1	11	375	0,4
8	3	37	412	1,3
9	2	30	434	1,3
10	1	16	450	0,8

ARSENICO EXCRETADO POR ORINA EN RATAS INTOXICADAS CON
ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO EN DOSIS UNICA POR
VIA ORAL.

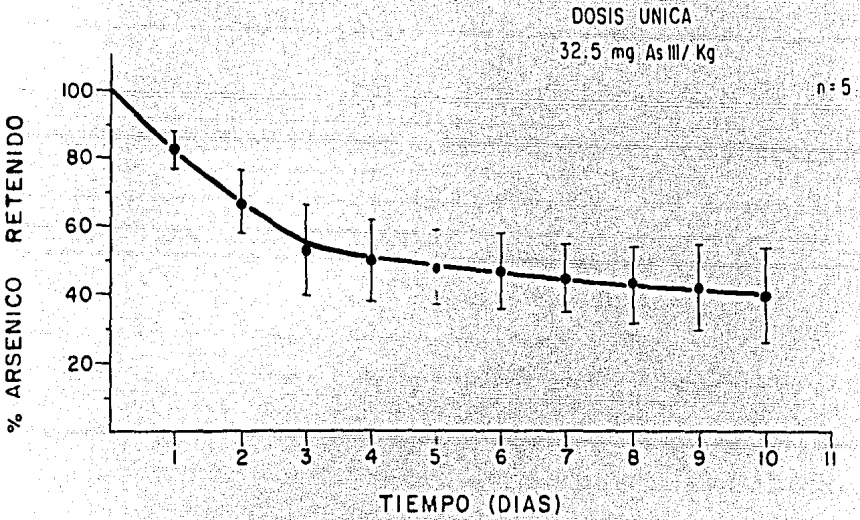
T A B L A XIII

DOSIS 32.5 mg As^{III} / kg

H E C E S

D I A	ug / g	ug	ug	X
CONTROL	5	--	--	-
1	280	973	973	14,6
2	316	1000	1973	17,3
3	175	857	2930	18,0
4	30	181	3011	3,9
5	10	71	3082	1,7
6	12	80	3162	1,8
7	9	81	3243	1,5
8	6	110	3353	3,2
9	5	51	3280	1,3
10	6	61	3342	2,1

ARSENICO EXCRETADO EN HECES EN RATAS INTOXICADAS CON AR
SENICO INORGANICO ADMINISTRADO EN DOSIS UNICA POR VIA
ORAL.



GRAFICA 12.- PORCIENTO DE ARSENICO TOTAL RETENIDO POR EL ORGANISMO EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO INORGANICO III ADM. POR VIA ORAL UTILIZANDO DOSIS UNICA.

T A B L A XIV

DOSIS 5 mg As^{III}/día/kg

n = 5

N.º	A G U A ml/kg	C O M I D A g/kg	H E C E S g/kg	P E S O g/día
CONTR.	198	129.8	43.3	+6
1	159	117.6	37.5	+1
2	111	121.5	28.1	+6
3	122	113.2	29.6	-1
4	110	98.-	32.4	-1
5	---	--	--	+2
6	---	--	--	+2
7	143	100.-	--	+13
8	135	100.9	20.1	-1
9	127	81.8	31.1	+4

CANTIDAD DE AGUA Y COMIDA INGERIDA, PESO DE HECES Y VARIACION DE PESO DE RATAS INTOXICADAS POR VIA ORAL CON DOSIS REPETIDA DE ARSENICO INORGANICO .

T A B L A XV

Dosis 10 mg As^{III}/día/kg

n = 5

GRUPO	AGUA ml/kg	CANTIDAD g/kg	HECES g/kg	PESO g/día
CONTROL	190	137	42.0	+4
1	127	82	26.3	-6
2	138	95.0	23.5	+2
3	113	87.6	24.5	+1
4	112	78.32	25.5	+2
5	---	-----	32.1	+3
6	---	-----	32.9	+5
7	140	169.5	23.1	+3
8	128	74.3	22.0	+2
9	139	82.6	23.9	+4
10	115	86.6	23.2	+1
11	140	87.9	23.2	+2

CANTIDAD DE AGUA Y COMIDA INGERIDA, PESO DE HECES Y VARIACION DE PESO DE RATAS INTOXICADAS POR VIA ORAL CON DOSIS REPETIDA DE ARSENICO INORGANICO.

T A B L A XVI

DOSIS 15 mg As^{III} / día/kg

n = 7

D I A	A G U A ml/kg	C O M I D A g/kg	A L I M E N T O g/kg	P E S O g/día
CONTROL	203	134	46	+5
1	156	65	23	-5
2	157	60	26	+7
3	135	81	25	+1
4	158	83	27	+2
5	---	--	38	0
6	---	--	30	0
7	139	105	34	+5
8	130	78	31	+1
9	160	84	37	+2
10	135	84	34	+1
11	131	92	37	+2
12	168	123	40	+2
13	160	118	32	+6

CANTIDAD DE AGUA Y COMIDA INGERIDA, PESO DE HECES Y VA-
RIACION DE PESO EN RATAS INTOXICADAS POR VIA ORAL CON
DOSIS REPETIDA DE ARSENICO INORGANICO.

T A B L A XVII

DOSIS UNICA 32.5 mg As^{III}/kg

n = 5

DÍAS	AGUA ml/kg	COMIDA g/kg	HECES g/kg	PESO grd/ta
CONTROL	91	116.8	-2.5	0
1	91	108.0	5.5	-13
2	122	85.4	22.6	+13
3	111	117.6	16.5	-2
4	162	123.0	11.3	+6
5	91	114.9	14.1	+4
6	95	-----	11.1	0
7	94	-----	-----	+3
8	91	111.5	11.5	+2
9	167	123.4	15.1	+5
10	194	109.0	11.1	+2
11	172	108.3	11.7	+3
12	172	92.2	12.1	+2

CANTIDAD DE AGUA Y COMIDA INGERIDA, PESO DE HECES Y VARIACION DE PESO DE TATAS INTOXICADAS POR VIA ORAL CON DOSIS UNICA DE ATSEINICO INORGANICO.

T A B L A XVIII

PRUEBA DE CONCENTRACION

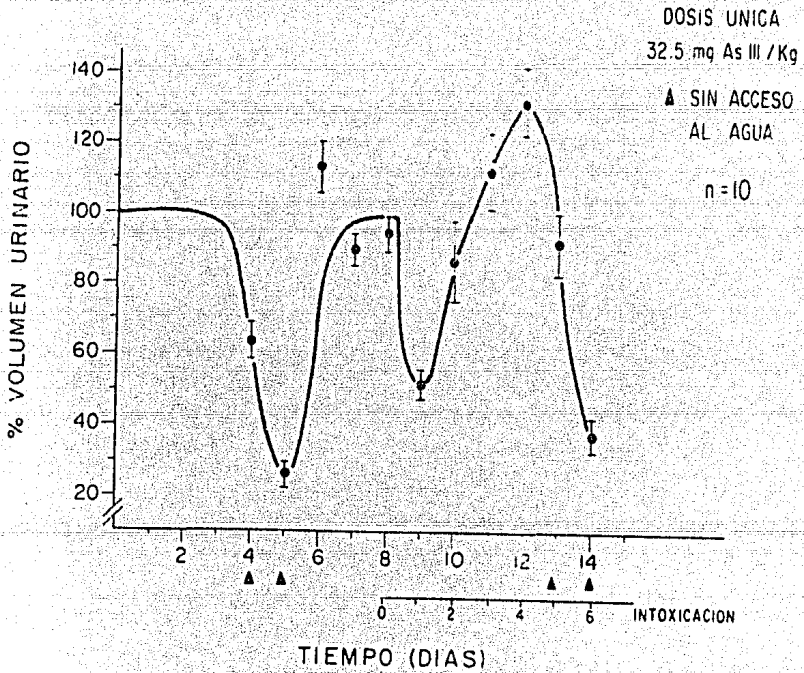
DOSIS 32.5 mg As^{III} / kg

n = 10

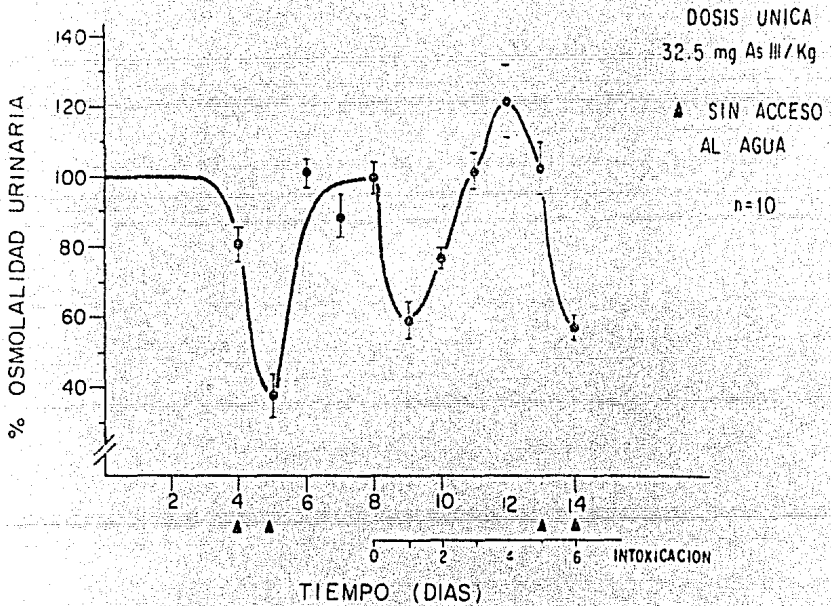
	VOLUMEN μl/min/kg	OSMOLALIDAD mOsm/m ³ /kg	Na μeq/ml ³ /kg	K μeq/ml ³ /kg	Ca ⁺⁺
Control	9.4 ± 1.0	18.5 ± 10.0	1.3 ± 0.4	19.1 ± 3.2	2.11 ± 0.15
PRUEBA CON Na	15.0 ± 4.6	11.7 ± 10.6	6.5 ± 2.1	15.5 ± 3.0	1.50 ± 0.11
	10.4 ± 4.6	11.6 ± 11.0	2.5 ± 1.1	5.6 ± 1.7	2.40 ± 0.33
RECUPERACION	18.7 ± 6.6	20.2 ± 12.5	7.7 ± 2.1	19.2 ± 3.6	2.25 ± 0.17
PRUEBA CON Ca	19.7 ± 5.6 ^{ab}	14.8 ± 10.1	4.9 ± 2.3	9.9 ± 3.0 ^a	2.43 ± 0.14
	31.6 ± 12.0	6.7 ± 7.1	7.5 ± 1.8	13.4 ± 3.0	1.72 ± 0.28
	14.0 ± 13.8	6.1 ± 10.2	8.6 ± 1.1	19.4 ± 3.6	2.19 ± 0.11
	5.7 ± 6.8 ^b	7.1 ± 21.6	11.2 ± 1.1	27.5 ± 2.3	2.73 ± 0.11
PRUEBA CON K	35.2 ± 6.1	8.1 ± 12.4	10.5 ± 2.4	19.7 ± 3.6	1.54 ± 0.15
	14.7 ± 4.3	14.2 ± 5.3	1.5 ± 1.3 ^a	9.3 ± 2.5 ^a	2.12 ± 0.33

n = 10 * p < 0.05 ** p < 0.01 entre el animal intoxicado y el control
p < 0.01

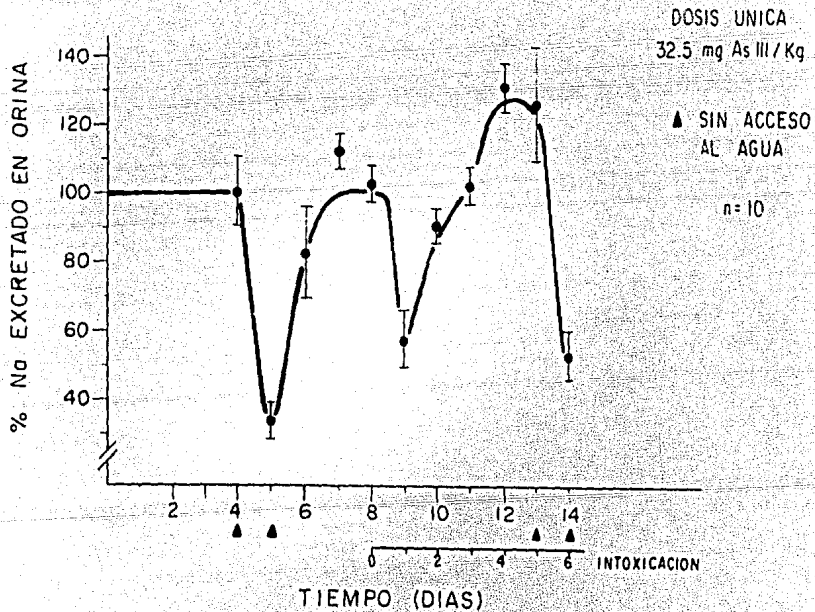
VOLUMEN, OSMOLALIDAD Y ELECTROLITOS MEDIDOS EN ORINA DURANTE LA PRUEBA DE CONCENTRACION REALIZADA ANTES Y DESPUES DE INTOXICAR A RATAS CON ARSENICO INORGANICO, ADMINISTRADO POR VIA ORAL CON DOSIS UNICA.



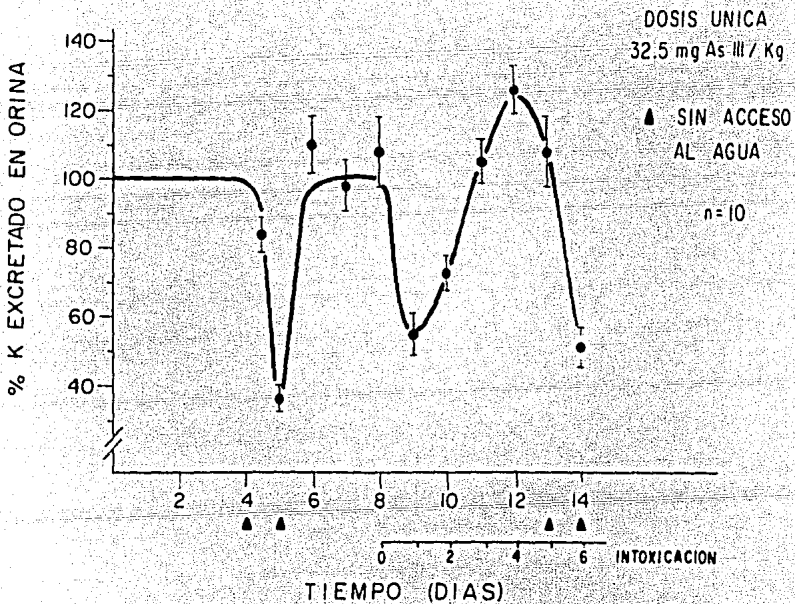
GRAFICA 13.- PORCENTAJE DEL VOLUMEN URINARIO EXCRETADO C/24 HRS. DURANTE LA PRUEBA DE CONCENTRACION ANTES Y DES PUES DE INTOXICAR CON ARSENICO INORGANICO POR VIA ORAL A RATAS.



GRAFICA 14.- PORCENTAJE DE SOLUTOS EXCRETADOS EN ORINA C/24 HRS. DURANTE LA PRUEBA DE CONCENTRACION ANTES Y DES PUES DE INTOXICAR CON ARSENICO INORGANICO UTILIZANDO DOSIS UNICA POR VIA ORAL A RATAS.

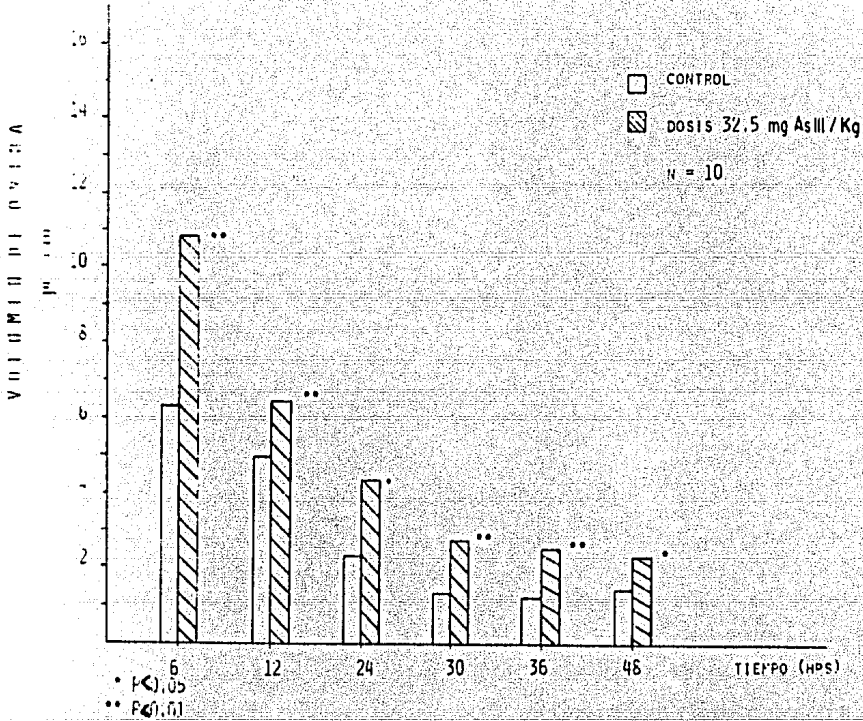


GRAFICA 15.- PORCIENTO DE SODIO EXCRETADO EN ORINA C/24 HRS. EN RATAS DURANTE LA PRUEBA DE CONCENTRACION REALIZADA ANTES Y DESPUES DE INTOXICAR A LOS ANIMALES CON ARSENITO DE SODIO POR VIA ORAL UTILIZANDO DOSIS UNICA.

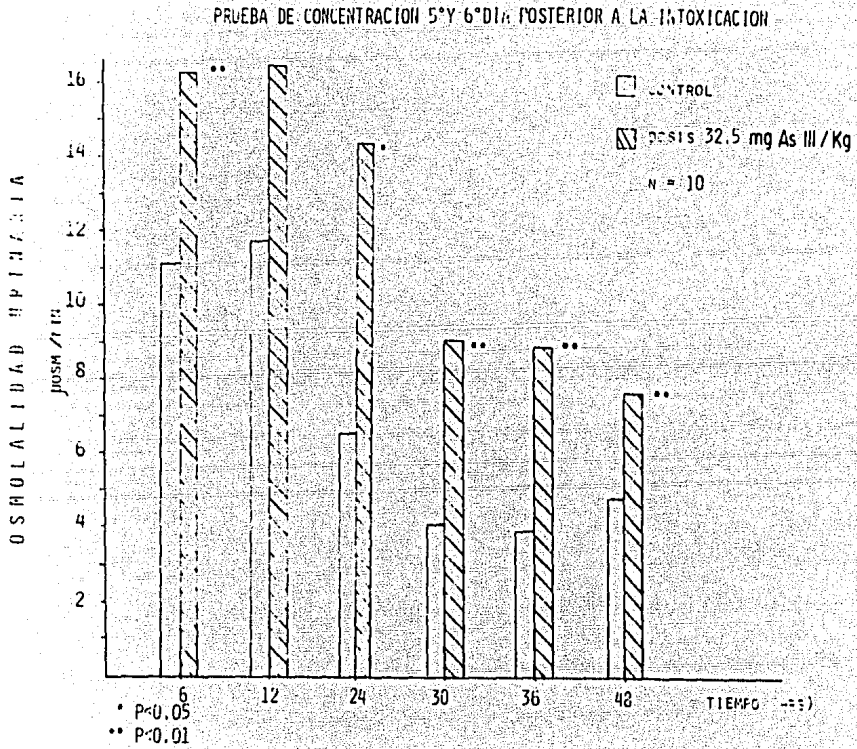


GRAFICA 16.- PORCIENTO DE POTASIO EXCRETADO POR ORINA c/24 HRS. EN RATAS DURANTE LA PRUEBA DE CONCENTRACION REALIZADA ANTES Y DESPUES DE INTOXICAR A LOS ANIMALES CON ARSENITO DE SODIO POR VIA ORAL UTILIZANDO DOSIS UNICA.

PRUEBA DE CONCENTRACION 5° Y 6° DIA POSTERIOR A LA INTOXICACION



GRAFICA 17.- VOLUMEN DE ORINA EXCRETADO DURANTE LA PRUEBA DE CONCENTRACION EN RATAS CONTROL Y EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL.



GRAFICA 18.- OSMOLALIDAD DE LAS MUESTRAS DE ORINA COLECTADAS C / 6 HRS. DURANTE LA PRUEBA DE CONCENTRACION EN ANIMALES CONTROL Y EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL.

T A B L A XIX

DOSIS 32.5 mg As^{III}/kg

n = 10

PRUEBA DE CONCENTRACION

DIA	ug/ml	ug	μg	%
1	24.4	155	155	2.2
2	20.0	208	363	3.3
3	11.0	151	516	3.1
4	9.0	172	687	6.3
5	12.0	113	799	5.8
6	16.0	76	875	4.9

ARSENICO TOTAL EXCRETADO POR ORINA EN RATAS INTOXICADAS
CON ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL. 5° y
6° DIA SE REALIZO PRUEBA DE CONCENTRACION.

T A B L A XX

DOSIS 32.5 mg As^{III}/kg

n = 10

PRUEBA DE CONCENTRACION

DIA	ug/g	ug	ug	%
1	157	490	490	7
2	297	1131	1802	21
3	132	1057	2853	23
4	25	226	3085	9
5	10	45	3130	2
6	11	26	3155	2

ARSENICO TOTAL EXCRETADO EN HECES EN RATAS INTOXICADAS
CON ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL. 5° Y
6° DIA SE REALIZO PRUEBA DE CONCENTRACION.

T A B L A XXI

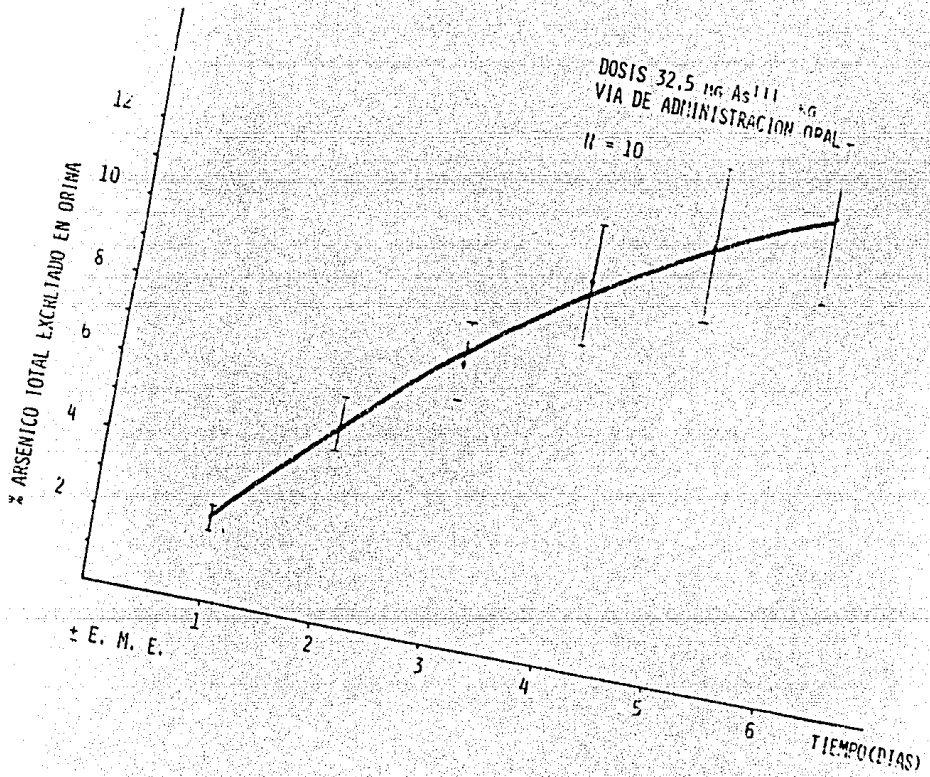
DOSIS 32.5 mg As^{III}/kg

n = 7

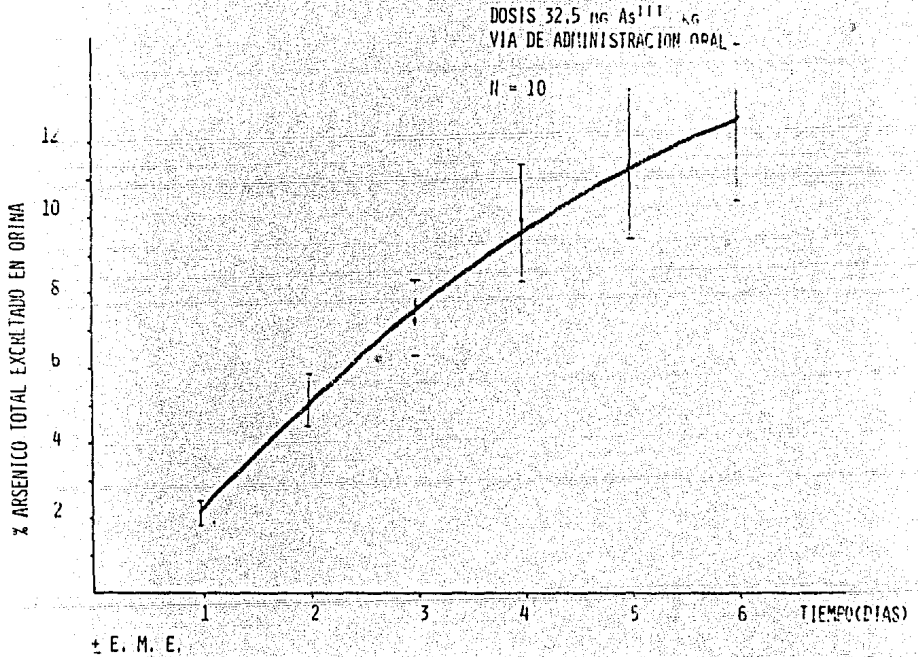
PRUEBA DE CONCENTRACION

DIA	AGUA ml/kg	COMIDA g/kg	HECES g/kg	PESO g/día
CONTROL	189	123	37	+ 4
PRUEBA DE CONCENTRACION				
1	---	67	21	-18
2	---	27	13	+ 5
RECUPERACION	170	102	37	+ 3
INTOXICACION				
1	87	40	14	- 3
2	131	69	23	+ 2
3	170	124	30	+ 8
4	220	154	46	+ 4
PRUEBA DE CONCENTRACION				
1	---	57	22	-22
2	---	43	13	-13

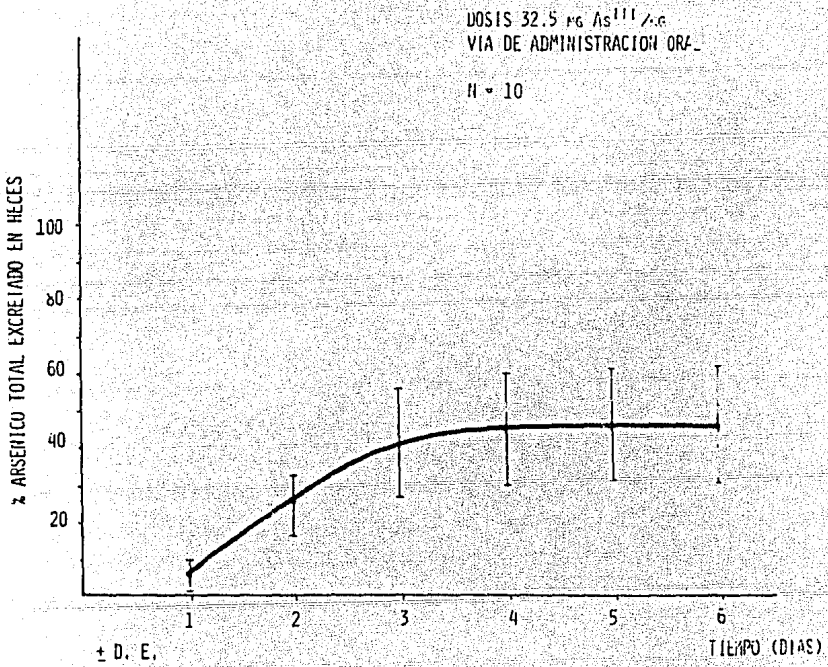
CANTIDAD DE AGUA Y COMIDA INGERIDA, PESO DE HECES Y VARIACION DE PESO DURANTE LA PRUEBA DE CONCENTRACION REALIZADA ANTES Y DESPUES DE INTOXICAR A RATAS CON ARSENICO INORGANICO, ADMINISTRADO POR VIA ORAL CON DOSIS UNICA.



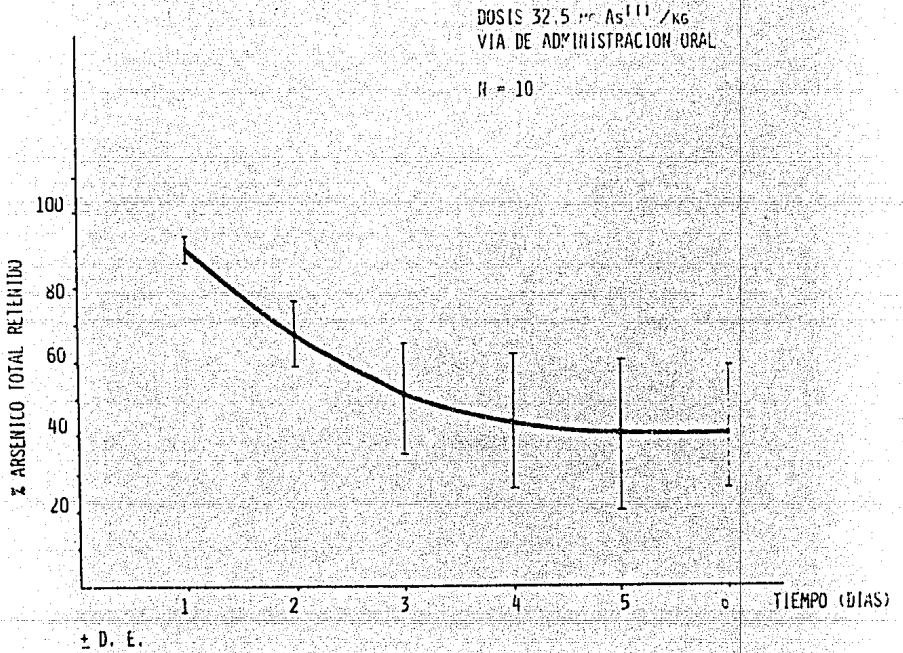
GRAFICA 19.- PORCENTAJE DE ARSENICO TOTAL EXCRETADO POR VIA URINARIA MEDIDO EN MUESTRAS DE 24 HRS. ADMINISTRADO POR VIA ORAL EMPLEANDO DOSIS UNICA DE ARSENITO DE SODIO,



GRAFICA 19.- PORCENTAJE DE ARSENICO TOTAL EXCRETADO POR VIA URINARIA MEDIDO EN MUESTRAS DE 24 HRS. ADMINISTRADO POR VIA ORAL EMPLEANDO DOSIS UNICA DE ARSENITO DE SODIO,



GRAFICA 20.- PORCIENTO TOTAL DE ARSENICO EXCRETADO EN HE
CES AL ADMINISTRAR ARSENITO DE SODIO POR VIA ORAL A RA
TAS UTILIZANDO DOSIS UNICA.



GRAFICA 21.- PORCIENTO DE ARSENICO TOTAL RETENIDO EN EL ORGANISMO AL ADMINISTRAR DOSIS UNICA DE ARSENITO DE SODIO POR VIA ORAL.

T A B L A XXII

ADMINISTRACION DE VASOPRESINA

DOSIS UNICA 32.5 mg As^{III} / kg

n = 8

	VOLUMEN ul/min/kg	OSMOLALIDAD	Na ueqv/mln/kg	K ueqv/min/kg	K/Na
CONTROL	27.3 ± 11.0	51.9 ± 15.7	6.5 ± 2.0	13.0 ± 4.4	2.02 ± 0.38
DIURESIS	2.2 ± 22.3	30.6 ± 7.1	2.5 ± 1.4	5.5 ± 3.9	2.90 ± 2.30
ADMINISTRACION					
A D H	14.8 ± 7.8	28.8 ± 9.2	2.8 ± 1.3	5.3 ± 2.6	2.55 ± 0.45
RECUPERACION	26.8 ± 9.5	52.4 ± 19.8	5.8 ± 1.9	12.1 ± 5.3	2.10 ± 0.58
ADMINISTRACION					
As(III)					
CIA 1	14.3 ± 6.3	31.8 ± 11.1*	2.2 ± 0.8*	6.8 ± 3.1	2.67 ± 0.58
2	31.5 ± 14.2	47.7 ± 14.7	6.2 ± 2.6	11.4 ± 5.9	1.73 ± 0.28
3	31.5 ± 11.5	58.2 ± 20.1	5.5 ± 2.5	13.7 ± 6.9	2.30 ± 0.48
ADM 4	‡ 34.7 ± 11.7	‡ 53.2 ± 23.3	‡ 5.2 ± 2.6	‡ 13.2 ± 7.7	2.24 ± 0.49

* p < 0.05

‡ p < 0.01 entre el animal intoxicado y el control después de administrar ADM

n = 8

VOLUMEN, OSMOLALIDAD Y ELECTROLITOS MEDIDOS EN ORINA DURANTE LA ADMINISTRACION DE HORMONA ANTIDIURETICA ANTES Y DESPUES DE INTOXICAR A RATAS CON ARSENICO INORGANICO POR VIA ORAL.

T A B L A XXIII

DOSIS 32.5 mg As^{III}/kg

n = 8

PRUEBA ADH

O R I N A

DIA	ug/ml	ug	ug	%
CONTROL	0.7	---	--	-
1	18.3	77	77	1.1
2	15.8	133	211	1.9
3	12.2	95	305	1.4
4	3.3	28	333	0.4

ARSENICO TOTAL EXCRETADO POR ORINA EN RATAS INTOXICADAS CON ARSENICO INORGANICO ADMINISTRADO POR VIA ORAL, EL 4° DIA SE ADMINISTRO HORMONA ANTIDIURETICA POR VIA INTRAPERITONEAL.

T A B L A XXIV

DOSIS 32.5 mg As^{III}/kg

n = 8

PRUEBA ADH

H E C E S

DIA	ug/g	ug	ug	%
CONTROL	4	---	--	-
1	163	576	576	8.1
2	245	1741	2317	25.8
3	124	990	3307	15.5
4	19	152	3459	5.3

ARSENICO TOTAL EXCRETADO EN HECE S EN RATAS INTOXICADAS
CON ARSENICO INORGANICO POR VIA ORAL, EL 4º DIA SE AD-
MINISTRO HORMONA ANTIDIURETICA POR VIA INTRAPERITONEAL.

T A B L A XXV

DOSIS 32.5 mg As^{III}/kg

n = 7

ADMINISTRACION DE HORMONA ANTIDIURETICA

D I A	A G U A ml/kg	C O M I D A g/kg	H E C E S g/kg	P E S O g/kg
CONTROL	207	107	37.5	+6
DIURESIS (n=7)	177	95	19.2	+5
A D H	199	79	19.7	+5
RECUPERACION (n=7)	167	117	43.8	+5
ADMON, ARSENICO				
DIA 1	119	50.8	18.6	-4
2	123	81.3	32.8	-3
3	155	83.9	35.0	+5
ADMON, A D H				
4	122	98.3	39.6	+2

CANTIDAD DE AGUA Y COMIDA INGERIDA, PESO DE HECES Y VARIACION DE PESO DURANTE LA ADMINISTRACION DE HORMONA ANTIDIURETICA ANTES Y DESPUES DE INTOXICAR A RATAS CON ARSENICO INORGANICO, ADMINISTRADO POR VIA ORAL.

DISCUSION

Nuestro país es uno de los principales productores de cobre, zinc y plomo, es el cuarto productor mundial de arsénico, por tanto la exposición a este elemento es grande. Si además de la contaminación industrial, tenemos en cuenta el hidroarsenicismo endémico en la Región Lagunera al norte del país (22,24,25), la población potencialmente expuesta a arsénico es numerosa y ampliamente dispersa en México.

No existe en la literatura estudios que informen sobre los efectos producidos por el arsénico en exposiciones a bajas dosis durante períodos relativamente cortos. En una intoxicación crónica por vía oral, los efectos observados a largo plazo incluyen hipo e hiperchromias, que probablemente sean el inicio de tumores dérmicos y queratosis palmoplantar. En la exposición ocupacional a polvos contaminados con As_2O_3 , se ha observado séptum nasal perforado y cáncer pulmonar (86).

Uno de los objetivos del laboratorio donde se realizó este trabajo, es precisamente identificar los efectos producidos por los diferentes compuestos de arsénico y encontrar indicadores biológicos del daño, antes de que éstos sean irremediables.

De acuerdo con la incidencia de exposición, la entrada de este elemento al organismo es por vía oral (7,10,11,17,20,22,23) o bien por vía respiratoria (13-15) y es excretado en orina y heces principalmente (33, 90,91). La vía urinaria es una de las principales rutas de excreción de este elemento (26,68,34,39,30,29,35,31,50,32). Se ha informado que algunos metales como el Hg, U, Li, Cu, V (45,60,61,64-66,59,68) producen alteraciones renales por diferentes mecanismos, entre los que se postulan: disminución del potencial transtubular del riñón, alterando el potencial electroquímico de la membrana celular, lo cual produce alteración en la permeabilidad de la membrana a los electrolitos (58,92); interacción con los sitios receptores de los iones Na^+ , K^+ , Mg^{++} , (58) alterando la permeabilidad de la membrana a estos iones; inhibición de la enzima portadora de energía para que se lleve a cabo la reabsorción de electrolitos por transporte activo y de otras sustancias (70,61); interacción con las enzimas de la pared celular (70) o inhibición de la liberación de la hormona antidiurética (64, 66-68).

Los principales cambios observados en la orina de ratas intoxicadas con arsénico (III) en estudios previos realizados en el laboratorio son: disminución del volúmen

urinario y de la excreción de electrolitos inmediatamente después de la intoxicación, posterior incremento en el volúmen de orina con disminución de la osmolalidad, que debido al incremento en el volúmen de orina produce aumento en la excreción total de solutos.

Con el fin de estudiar el funcionamiento renal en animales con arsénico, primero se caracterizó un modelo donde se pudieran observar las alteraciones mencionadas anteriormente, para lo cual se utilizaron diferentes dosis de arsénico inorgánico trivalente administrado por vía oral en dosis repetidas y dosis única.

Para realizar este trabajo se contó con 10 jaulas metabólicas 5 de tipo A y tipo B (pág. 39), ambas construidas en acero inoxidable, donde permanecieron las ratas en forma individual. Para evitar los cambios producidos en el comportamiento de los animales como consecuencia del uso de los diferentes tipos de jaula, en cada experimento se utilizó un mismo modelo y se repitió el ensayo hasta obtener un número adecuado de datos.

Durante el período de adaptación se cuantificó (en cada animal) el volúmen de orina excretado, su osmolalidad y cantidad de electrolitos urinarios, cantidad de alimento ingerido, agua ingerida, peso corporal y peso de las heces cada 24 horas. A través de éstos paráme-

tros se observó una diferencia significativa ($p < 0.005$) en cuanto al volúmen, osmolalidad y excreción de Na^+ y K^+ en orina, también diferencia significativa en la ingestión de alimento y en el peso de las heces, pero no se observaron diferencias significativas en la relación de electrolitos K/Na ni en la cantidad de agua ingerida. Tabla 1. Esto nos indica que en cualquier estudio "in vivo" existen otros factores que pueden modificar las condiciones de trabajo, además de la variabilidad biológica; si bien muchos de estos factores no se pueden controlar, por lo menos se deben tratar de conocer y caracterizar.

En la intoxicación de los animales con arsénico (III) inorgánico, las dosis empleadas fueron 5, 10 y 15 mg As III/día/kg de peso y dosis única de 32.5 mg As/kg. En las ratas a las que se les administró 5 mg As III/día/kg se observó una disminución significativa ($p < 0.05$) en el volúmen de orina y de electrolitos las primeras 24 horas, recuperando los valores normales tanto en el volúmen como en la excreción total de electrolitos, tabla II; este mismo fenómeno se presentó al administrar 10 mg As III/día/kg, tabla III. Al administrar 15 mg As III/día/kg, se observó el mismo efecto en la disminución del volúmen durante las primeras 24 hrs. y el au-

mento de volúmen en los días posteriores mostró diferencias significativas respecto a valores control ($p < 0.05$) tabla IV. En las gráficas 1-4, se puede apreciar el comportamiento de las 3 dosis repetidas.

Durante la administración repetida de arsénico inorgánico trivalente a las dosis mencionadas, sólo un porcentaje de las dosis administradas es absorbida a través del tracto gastrointestinal, ésto se puede visualizar en la gráfica 10, donde se muestra el porcentaje de arsénico total excretado en orina en relación a la cantidad administrada.

Se observa que el porcentaje de arsénico total excretado por esta vía es el mismo en las tres dosis.

El porcentaje de arsénico total excretado en heces en relación a la dosis administrada se incrementa al aumentar la dosis, lo cual corresponde a la cantidad de arsénico que no fue absorbida por el tracto gastrointestinal, ya que la excreción de este elemento por vía enterohepática es muy pequeña (1, 33) gráfica 9.

El porcentaje de arsénico retenido es mayor cuando la dosis de arsénico administrada es menor., gráfica 11.

Es posible que este fenómeno se deba a la existencia de sitios específicos donde el arsénico se une, los cuales se saturan al aumentar la dosis, dando origen a un in-

cremento en la excreción de arsénico total.

Posteriormente se administró dosis única de 32.5 mg As III/kg, donde se observó el mismo comportamiento que en las dosis anteriores como son: disminución del volúmen urinario y de la excreción de electrolitos totales durante las primeras 24 horas posteriores a la intoxicación. Transcurrido este período se observó aumento en el volúmen de orina, aumento en la excreción total de electrolitos urinarios a pesar de que la osmolalidad en orina se mostró disminuida, tabla VII. Como se puede observar en las gráficas 5-8, se presenta un máximo en el volúmen de orina al 4° día posterior a la intoxicación y la excreción de sodio está aumentada.

Al administrar dosis única de 32.5 mg AsIII/kg, también se cuantificó arsénico total excretado en heces y en orina. Se observó que hasta antes del 5° día la excreción de arsénico por estas vías se encuentra incrementado ($p < 0.05$), tabla XII.

Como se puede observar en la gráfica 12, al administrar 32.5 mg de arsénico por vía oral, aproximadamente se acumula en el organismo el 40% de la dosis administrada. Las alteraciones mencionadas anteriormente continuaron manifestándose al menos durante todo el período de observación (12días).

A partir de estos resultados, se decidió utilizar una dosis de 32.5 mg As III/kg por vía oral como modelo en el cual se pudiera estudiar la alteración que produce el arsénico en la función renal.

La evaluación del funcionamiento renal se realizó empleando la prueba de concentración. Esta evaluación tiene la ventaja de ser bastante accesible y permite conocer si el riñón está funcionando adecuadamente aunque no aporta información del sitio ni la forma en que está alterado el órgano.

Al realizar esta prueba, se observó que los animales intoxicados con arsénico III no tienen la misma capacidad de retener agua frente a un estado de deshidratación en comparación con los animales control, gráficas 13-16. El animal intoxicado muestra disminución en el volumen urinario, sin embargo, es significativamente mayor ($p < 0.05$) que el volumen de orina que excretan las ratas previo a la intoxicación, sujetas a la prueba de concentración, lo que nos muestra alteración en el funcionamiento del riñón. En cuanto a la cantidad de solutos totales excretados, también se observa un incremento significativo ($p < 0.05$) en los animales intoxicados con arsénico III, gráficas 17 y 18. Otra manifestación de alteración se muestra en la tabla XIV, donde se pue-

de apreciar que los animales sin intoxicar pierden peso sólo el primer día de la prueba de concentración, en cambio los animales intoxicados continúan perdiendo peso.

Esta evaluación muestra alteración en el manejo de agua y electrolitos por el riñón, producido por arsénico administrado oralmente.

Por otro lado se conoce que dentro de las principales hormonas y sustancias por medio de las cuales el riñón regula el volúmen de los fluidos extracelulares del organismo y su osmolalidad se encuentran la renina, que es vertida en la sangre en respuesta a estímulos como disminución del volúmen arterial y llegada de sodio a la nefrona distal. La renina desencadena la producción de angiotensina II la cual tiene actividad presora, produce incremento en la fuerza de contracción cardíaca, constriñe arteriolas y contrae músculo liso, con elevación de la presión sanguínea.

Otra sustancia que produce cambios en la regulación de agua es el factor atrial natriurético, el cual se ha reportado que produce inhibición en la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo renal, sin modificar la velocidad de filtración glomerular (78). Se ha reportado que esta sustancia se localiza en gránulos atriales que

responden a cambios en el balance de electrolitos y agua (79) y su acción es bloqueada por inhibición de la síntesis de prostaglandinas (80).

Un aumento en la concentración de angiotensina produce secreción de aldosterona (74), que es un corticoide de la corteza suprarrenal que regula los electrolitos. La aldosterona, al producir retención de sodio y agua, tiende a incrementar el volúmen extracelular y de este modo suprime la producción de renina.

Las prostaglandinas son hormonas vasoactivas del riñón, de las cuales PGA_2 , PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ son las que se producen principalmente en la médula renal. Se ha observado que en el riñón producen aumento del flujo sanguíneo renal y natriuresis sin cambiar la tasa de filtración, además de causar vasodilatación y abatimiento de la presión sanguínea.

Estudios "in vitro" han reportado incremento de la liberación de renina en presencia del ácido precursor de las prostaglandinas (93), además que la PGE_1 induce la síntesis de aldosterona (94), también se ha propuesto un mecanismo de retroalimentación negativa entre la vasopresina y el sistema renina-angiotensina; mientras que la angiotensina II es capaz de estimular la producción de ADH (73). Por otro lado ha demostrado que la

PGE_1 participa en la regulación de ADH (95).

Como se puede observar en los mecanismos mencionados anteriormente, varios factores pueden modular la acción de la ADH, siendo ésta la responsable directa en la regulación del transporte de agua a través de la membrana del túbulo renal.

Se ha mencionado anteriormente que uno de los mecanismos propuestos para la acción de ADH indica su liberación del hipotálamo como respuesta a un estímulo producido por aumento de la osmolalidad plasmática (81) la cual actúa a nivel de los túbulos distales incrementando la actividad de la ATPasa, enzima responsable del aporte energético para que se realice la reabsorción activa de sodio en los túbulos renales (86,87) y consecuentemente reabsorción de agua. Otro mecanismo de acción de esta hormona es el postulado por Orloff (84), en el cual señala que la hormona antidiurética actúa a nivel de la membrana al unirse a los grupos sulfhidrilo de ésta, produciendo cambios en la estructura, lo cual produce un incremento en la permeabilidad de la membrana celular.

Algunos metales como el litio producen alteración en el equilibrio del agua, el cual se manifiesta como diuresis. La etiología de esta alteración está encaminada a

la inhibición de la secreción de la hormona antidiurética a nivel del hipotálamo (65,77). La administración exógena de esta hormona corrige la diuresis producida por el uso de sales de litio como agente terapéutico (tratamientos psiquiátricos).

El arsénico podría disminuir la producción de la hormona antidiurética, su secreción a nivel del hipotálamo, afectar los osmorreceptores o alterar los sitios receptores de la hormona en el riñón.

Con el fin de conocer si los sitios de acción de la hormona antidiurética en el riñón están alterados, fue necesario previamente obtener un modelo del estado de diuresis en condiciones normales y posteriormente observar la respuesta renal frente a la administración de vasopresina exógena por vía intraperitoneal. Este estado de diuresis fue obtenido al administrar glucosa y alcohol en el agua de bebida. El volumen urinario obtenido durante el período de diuresis inducida no presenta diferencias significativas con el volumen excretado por los animales, al 4° día posterior a la intoxicación; sin embargo, la respuesta posterior a la administración de vasopresina no fue igual.

No se observó una reducción en el volumen de orina en los animales intoxicados con arsénico, luego de la admi

nistración de ADH. El animal intoxicado con arsénico no es capaz de retener agua, tabla XXII.

En este estudio, al observar que los animales intoxicados con arsénico III no muestran respuesta posterior a la administración de hormona antidiurética, se propone que el sitio receptor de ADH puede estar bloqueado en la célula tubular, o bien que la enzima 3' 5' adenosin-fosfatasa estuviera inhibida de alguna forma por el arsénico.

No se descarta la posibilidad de necrosis en este órgano (56).

CONCLUSIONES

Al administrar arsénico inorgánico trivalente por vía oral, sólo un porcentaje de este compuesto es absorbido a través del tracto gastrointestinal y como consecuencia, el porcentaje de arsénico total excretado en heces se incrementa al aumentar la dosis administrada por esta vía. Al administrar dosis única de 32.5 mg As III/kg de peso por vía oral, se presenta alteración del manejo de agua y de electrolitos.

El desequilibrio de agua y electrolitos manifestado después de administrar arsénico inorgánico trivalente por vía oral, no se corrige al administrar hormona antidiurética por vía intraperitoneal, por lo que no se descarta la posibilidad de que el arsénico esté interactuando en el sitio receptor de la hormona, o bien que exista interacción con la membrana de las células del tejido epitelial del riñón.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hollins, H., Whole body retention and excretion of ^{74}As -arsenic acid in the adult beagle dog., *Toxicology Letters*, 4, 7 (1979).
- 2.- Vahter, M., Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats., *Environ. Res.*, 25, 286 (1981).
- 3.- Vahter, M., and Norin, H., Metabolism of ^{74}As -labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice., *Environ. Res.*, 21, 446 (1980).
- 4.- Vahter, M., and Gustafsoon, B., Biotransformation of inorganic arsenic in germfree and conventional mice., *Spurenelement Symposium, Arsen, Karl Marx Univ. Leipzig U. Friedr. Schiller Univ., Jena, 3/1980*
- 5.- Walsh, L. M., Sumner, M.E. and Keeney, D. R., Occurrence and distribution of arsenic in soils and plants., *Environ. Health Perspect.*, 19, 67 (1977).
- 6.- Penrose, W.R., Conacher, H.B.S., Black, R., Méranger, J.C., Miles, W., Cunningham, H.M., and Squires, W.R., Implications of inorganic organic interconversion on fluxes of arsenic in marine food webs., *Environ. Health Perspect.*, 19, 53 (1977).
- 7.- Mason, J.W., Anderson, A.C., Smith, P.M., Abdelghani, A.A. and Englande, A.J.Jr., Uptake of monosodium methanearsonate by Johnson grass., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 22, 612 (1979).
- 8.- Miller, C.S., Hoover, W.L. and Culver, W.H., Exposure of pesticides applicators to arsenic acid., *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 9, 281 (1980).
- 9.- Shang, W. and Hwang, H., Absorption of organic arsenical compounds from the rat small intestine., *Xenobiotica*, 3, 351 (1973).
- 10.- Judd, F.W., Acute toxicity and effects of sublethal dietary exposure of monosodium methanearsonate herbicide to *Peromyscus leucopus* (rodentia:Cricetidae), *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 22, 143 (1979).

- 11.- López, J.F. and Judd, F.W., Effect of sublethal dietary exposure of monosodium methanersonate herbicide on the nest building behavior of the white-footed mouse, *Peromyscus*, Bull. Environ. Contam. Toxicol., 23, 30 (1979).
- 12.- Nelson, K.W., Industrial contributions of arsenic to the environment., Environ. Health Perspect., 19, 31 (1977).
- 13.- Gabor, S., and Coldea, V., Some aspects of the environmental exposure to arsenic in Romania., Environ. Health Perspect., 19, 107 (1977).
- 14.- Ishinishi, N., Kodama, Y., Nobutomo, K., Inamasu, T., Kunitake, E., and Suenaga, Y., Outbreak of chronic arsenic poisoning among retired workers from an arsenic mine in Japan., Environ. Health Perspect., 19, 121 (1977).
- 15.- Tsuchiya, K., Various effects of arsenic in Japan depending on type of exposure., Environ. Health Perspect., 19, 35 (1977).
- 16.- Wooison, E.A., Fate of arsenicals in different environmental substrates., Environ. Health Perspect., 19, 73 (1977).
- 17.- Borgoño, J.M., Vicent, P., Venturino, H., and Infante, A., Arsenic in the drinking water of the city of Antofagasta., Environ. Health Perspect., 19, 103 (1977).
- 18.- Pershagen, G., Elinder, C.G., and Bolander, A.M., Mortality in a region surrounding an arsenic emitting plant., Environ. Health Perspect., 19, 133 (1977).
- 19.- Christensen, E., and Zielski, P.A., Toxicity of arsenic and PCB to a green alga (*chlamydomonas*)., Bull. Environ. Contam. Toxicol., 25, 43 (1980).
- 20.- Klumpp, D.W., Accumulation of arsenic from water and food by "*Littorina littoralis*" and *Nucella lapillus*., Marine Biology., 58, 265 (1980).
- 21.- Cooney, R.V., Mumma, R.O., and Benson, A.A., Arsoniumphospholipid in algae., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 75, 4262 (1978).

- 22.- Lunde, G., Occurrence and transformation of arsenic in the marine environment., Environ. Health Perspect., 19, 47 (1977).
- 23.- Espinosa, E. G., Intoxicación colectiva por arsénico en Torreón, Coahuila, México., Boletín Epidemiológico, tomo XXVIII, 4, 213 (1963).
- 24.- Albores, A., Cebrian, M.E., Tellez, I., y Valdez, B., Estudio comparativo de hidroarsenicismo crónico en dos comunidades rurales de la Región Lagunera de México., Bol. of Sanit. Panam., 86, 196 (1979).
- 25.- Torres de Navarro, E., Intoxicación arsenical en el ganado vacuno., Salud Pública de México., época V, XVIII, 6, 1937 (1976).
- 26.- Yamauchi, H. and Yamamura, Y., Concentration and chemical species of arsenic in human tissue., Bull. Environ. Contam. Toxicol., 31, 267 (1983).
- 27.- Tsukamoto, H., Parker, H.R., Gribble, D.H., Mariassy, A. and Peoples, S.A., Nephrotoxicity of sodium arsenate in dogs., Am. J. Veterinary Res., 44, 2324(1983).
- 28.- Pinto, S.S., Varner, M.O., Nelson, K.W., Labbe, A.L., and White, L.D., Arsenic trioxide absorption and excretion in industry., J. Occupational Medicine, 18, 677 (1976).
- 29.- Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H., Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metarsenite by volunteers., Int. Arch. Environ. Health, 48, 191 (1981).
- 30.- Fukui, S., Hirayama, T., Nohara, M. and Sakagami, Y. Studies on the chemical forms of arsenic in sea foods and in urine after eating these foods., Eisei Kagaku, 28, 35 (1982).
- 31.- Freeman, H.C., Uthe, J.F., Fleming, R.B., Odense, P. H., Ackman, R.G., Landry, G., and Musial, C., Clearance of arsenic ingested by man from arsenic contaminated fish., Bull. Environ. Contam. Toxicol. 22, 224 (1979).

- 32.- Yamauchi, H. and Yamamura, Y., Arsenite (As III), arsenate (As V) and methyl arsenic in raw foods., Japanese J. Public Health, 27, 647 (1980).
- 33.- Dutkiewicz, T., Experimental studies on arsenic absorption routes in rats., Environ. Health Perspect., 19, 173 (1977).
- 34.- Yamauchi, H. and Yamamura, Y., Dynamic change of inorganic arsenic and methylarsenic compounds in human urine after oral intake as arsenic trioxide., Industrial Health., 17, 79 (1979).
- 35.- Yamauchi, H. and Yamamura, Y., Metabolism and excretion of orally ingested trimethyl-arsenic in man., Bull. Environ. Contam. Toxicol., 32, 682 (1984).
- 36.- Jennings, D., Hooper, G. and Rothstein, J., The participation of phosphate in the formation of a "carrier" for the transport of Mg^{+} ions into yeast cells., J. Gen. Physiol., 41, 1019 (1958).
- 37.- Leipzig, B. and Ambrosius, J., Die chronische arsenvergiftung aus der sicht des dermatologen., Dermatol. Monatsschr., 169, 765 (1983).
- 38.- Ridley, W.P., Dizikes, L., Cheh, A. and Wood, J. M., Recent studies on biomethylation and demethylation of toxic elements., Environ. Health Perspect., 19, 43 (1977).
- 39.- Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H., Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, mono-methylarsonate and dimethylarsinate in man., Int. Arch. Occup. Environ. Health, 49, 71 (1981).
- 40.- Yamauchi, H. and Yamamura, Y., Urinary inorganic arsenic and methylarsenic excretion following arsenate rich seaweed ingestion., Jap. J. Ind. Health., 21, 47 (1979).
- 41.- Shirachi, D. Y., Lakso, J. U. and Rose, L. J., Methylation of sodium arsenate by rat liver in vitro., Proc. West. Pharmacol. Soc., 24, 159 (1981).

- 42.- Sorensen, E.M.B., Henry, R.E. and Ramirez- Mitchell, R., Time-dependent localizations of arsenic in sub-cellular liver fractions., *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 2, 1161 (1979).
- 43.- Lerman, S.A. and Clarckson, T.W., The metabolism of arsenate by the rat., *Fundamental and Appl. Toxicol.*, 3, 309 (1983).
- 44.- Lerman, S.A., Clarckson, T.W. and Gerson, R.J., Arsenic uptake and metabolism by liver cells is dependent on arsenic oxidation state., *Chem. Biol. Interactions*, 45, 401 (1983).
- 45.- Ginsburg, J.M., Renal mechanism for excretion and transformation of arsenic in the dog., *Am. J. Physiol.*, 208, 832 (1965).
- 46.- Mohelska, H., Bencko, V., Smetana, K. and Hyncica, V., Ultrastructural changes in hepatocytes of mice exposed to arsenic in drinking water., *Exp. Pathol.*, 18, 275 (1980).
- 47.- Shali, B.P., Arsenic concentrations in cattle liver, kidney and milk., *Vet. Hum. Toxicol.*, 24, 173 (1962).
- 48.- Kocan, A.A., Shaw, M.G., Edwards, W.C. and Eve, J.H., Heavy metal concentrations in the kidneys of white tailed deer in Oklahoma., *J. Wildlife Diseases*, 16, 593 (1980).
- 49.- Dang, H.S., Jaiswal, D.D., Somasundavam, S., Distribution of arsenic in human tissue and milk., *Sci. total Environ.*, 29, 171 (1983).
- 50.- Lutén, J.B., Riekwel-Body, G. and Rauchbaar, A., Occurrence of arsenic in place nature of organoarsenic compound present and its excretion by man., *Environ. Health Perspect.*, 45, 165 (1982).
- 51.- Arsenic in biological samples of workers exposed to arsenic trioxide., *Jap. J. Ind. Health*, 18, 530 (1980).

- 52.- Spehar, R.L., Fiandt, J.T., Anderson, R.L. and De Foe, D.L., Comparative toxicity of arsenic compounds and their accumulation in invertebrates and fish., Arch. Environ. Contam. Toxicol., 9, 53 (1980).
- 53.- Norin, H. and Vahter, M., A rapid method for the selective analysis of total urinary metabolites of inorganic arsenic., Scand. J. Work Environ. Health, 7, 38 (1981).
- 54.- Pomroy, C., Charbonneau, S.M., Mc Cullough, B.S. and Tam, G.K.H., Human retention studies with ⁷⁵As., Toxicol. Appl. Pharmacol., 53, 550 (1980).
- 55.- Anderson, A.C. and Abdelghani, A.A., Toxicity of selected arsenical compounds in short term bacterial bioassays., Bull. Environ. Contam. Toxicol., 24, 124 (1980).
- 56.- Brown, M.M., Rhyne, B.C., Goyer, R.A. and Fowler, B.A. Intracellular effects of chronic arsenic administrations on renal proximal tubule cells., J. Toxicol. Environ. Health., 1, 505 (1976).
- 57.- Ginsburg, J.M. and Lotspeich, W.D., Interrelations of arsenate and phosphate transport in the dog kidney., Am. J. Physiol., 205, 707 (1963).
- 58.- Schwartz, J.H. and Flamenbaum, W., Heavy-metal induced alterations in ion transport by turtle urinary bladder., Am. J. Physiol., 230, 1582 (1976).
- 59.- Giebisch, G., Measurements of electrical potential differences on single nephrons of perfused Necturus kidney., J. Gen. Physiol., 44, 659 (1961).
- 60.- Ussing, H.Z., Active transport of sodium as the source of electric current., Acta Physiol. Scand., 23, 110 (1951).
- 61.- Weed, R., Eber, J. and Rothstein, E., Interaction of mercury human erythrocytes., J. Gen. Physiol., 45, 395 (1972).
- 62.- Flanigan, W.J. and Oken, D.E., Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury induced acute renal failure., J. Clin. Invest., 44, 449 (1965).

- 63.- Flamembaum, W., Huddleston, M. L., McNeil, J.S. and Hamburger, R.J., Uranil nitrate-induced acute renal failure on the rat., *Kidney Int.*, 6, 408 (1974).
- 64.- Myers, J.B., Morgan, T.O., Carney, S.L. and Ray, C., Effects of lithium on the kidney., *Kidney Int.*, 18, 601 (1980).
- 65.- Singer, I. and Franko, E.A. Lithium-induced ADH resistance in toad urinary bladders., *Kidney Int.*, 3, 151 (1973).
- 66.- Dousa, T.P. and Barnes, L.D., Lithium induced diuretic effect of antidiuretic hormone in rats., *Am. J. Physiol.*, 231, 1754 (1976).
- 67.- Singer, I., Rotenberg, D. and Puschett, J.B., Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: in vivo and in vitro studies., *J. Clin. Invest.*, 51, 1081 (1972).
- 68.- Balfour, W.E., Vanadate-stimulated natriuresis., *Nature*, 275, 768 (1978).
- 69.- Kumar, A. and Corder, C.N., Diuretic and vasoconstrictor effects of sodium orthovanadate on the isolated perfused kidney., *J. Pharma. Exp. Ther.*, 213, 85 (1980).
- 70.- Grantham, J.J. and Glynn, I.M., Renal Na,K, ATPase: determinants of inhibition by vanadium., *Am. J. Physiol.*, 236 (6) F 530 (1979).
- 71.- Blair-West, J.R., Coghlan, J.P., Cran, E., Denton, D.A., Funder, J.W. and Scoggins, B.A., Increased aldosterone secretion during sodium depletion with inhibition of renin release., *Am. J. Physiol.*, 224, 1409 (1973).
- 72.- Muller, J., Alterations of aldosterone biosynthesis by rat adrenal tissue due to increase intake of sodium and potassium., *Acta Endocr.*, 58, 27 (1968).
- 73.- McDonald, K.M., Miller, P.D., anderson, R.J., Berl, T. and Schier, W., Hormonal control of renal water excretion., *Kidney Int.*, 10, 38 (1976)

- 74.- Saruta, T. and Kaplan, N.M., Adrenocortical steroidogenesis: the effects of prostaglandins., *J. Clin. Invest.*, 51, 2246 (1972).
- 75.- Baines, A.D., DeBold, A.J. and Sonnenberg, H., Natriuretic effect of atrial extract on isolated perfused rat kidney., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61, 1462 (1983).
- 76.- Nemej, M.N. and Gilmore, J.P., Natriuretic activity of human and monkey atria., *Cir. Res.*, 53, 420 (1983).
- 77.- Kangawa, K. and Matsuo, H., Purification and complete amino acid sequence of human atrial natriuretic polypeptide., *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 118, 131 (1984).
- 78.- Pollock, D.M. and Banks, R.O., Effect of atrial extract on renal function in the rat., *Clin. Sci.*, 65, 47 (1983).
- 79.- De Bold, A.J. Borenstein, H.B., Veres, A.T. and Sonnenberg, H., A rapid and potent natriuretic response of intravenous injection of atrial myocardial extract in rats., *Life Sci.*, 28, 89 (1981).
- 80.- Keeler, R., Atrial natriuretic factor and a direct, prostaglandin independence action on kidneys., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 60, 1078 (1982).
- 81.- Joynt, R.J., Verney's concept of the osmoreceptor., *Arch. Neurol.*, 14 331 (1966).
- 82.- Sites of enzymes activity along the nephron., Editorial Review., *Kidney Int.*, 9, 233 (1976).
- 83.- Ullrich, K.J., Renal tubular mechanism of organic solute transport., *Kidney Int.*, 9 134 (1976).
- 84.- Orloff, J. and Handler, J.S., The cellular mode of action of antidiuretic hormone., *Am. J. Med.*, 36, 686 (1964).
- 85.- Stephenson, K.L., Concentration of urine in a central core model of the renal counterflow system., *Kidney Int.*, 2, 85 (1972).

- 86.- Orloff, J. and Handler, J.S., The role of adenosine 3',5' phosphate in the action of antidiuretic hormone., *Am. J. Med.*, 42 757 (1967).
- 87.- Fusco, M., Malvin, R.L. and Churchill, P., Alterations in fluid, electrolyte and energy balance in rats with median eminence lesions., *Endocrinology*, 79, 301 (1966).
- 88.- Diezi, J. and Envall, J., Renal function test in experimental toxicity studie., *Environ. Res.*, 32, 14 (1983).
- 89.- Tseng, W.P., Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic., *Environ. Health Perspect.*, 19, 133 (1977).
- 90.- Charbonneau, S.M., Spencer, K., Bryce, F. and Sandi, E., Arsenic excretion by monkeys dosed with arsenic containing fish with inorganic arsenic., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 20, 470 (1978).
- 91.- Crecelius, E.A., Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man., *Environ. Health Perspect.*, 19, 147 (1977).
- 92.- Rothstein, A., Cell membrane as site of action of heavy metals., *Federation Proceedings*, 18, 1026 (1959).
- 93.- Weber, P. C., Larson, C. and Sherer, B., Prostaglandin E₂-9-ketoreductase as mediator of salt intake-related prostaglandin-renin interaction., *Nature*, 266, 65 (1977).
- 94.- Kirshenbaum, M.A., White, N., Stein, J.H. and Ferris, T.F., Redistribution of renal cortical blood flow during inhibition of prostaglandin synthesis., *Am. J. Physiol.*, 227, 801 (1974).
- 95.- Vilhardt, H. and Hedquist, P., A possible role of prostaglandin E₂ in the regulation of vasopressin in rats., *Life Sci.*, 9, 825 (1970).