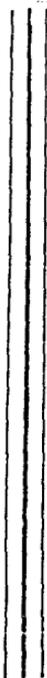


10  
047

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



## FARMACOCINETICA DEL ACETARSOL SODICO EN VACAS HOLSTEIN

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A :  
ERIKA ANDREA ALBA MOLINAR

ASESORES: M.V.Z. MSC. LUIS OCAMPO CAMBEROS  
M.V.Z. PHD. HECTOR SUMANO LOPEZ



## **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.

## C O N T E N I D O

	PAGINA
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	14
LITERATURA CITADA.....	16

## R E S U M E N

ALBA MOLINAR, ERIKA ANDREA. Farmacocinética del acetarsol sódico en vacas Holstein. (bajo la dirección de: Luis Ocampo Camberos y Héctor Sumano López).

Los órgano-arsenicales son compuestos que se han venido usando desde principio de siglo. Su efecto anabolizante positivo en aves y cerdos motivó su uso en bovinos aún sin conocer su cinética y mucho menos si tenían tendencia acumulativa. Para conocer estas dos variables, se realizó el presente bioensayo en 3 vacas Holstein, con un peso promedio de 350 kilogramos, con dos aplicaciones del fármaco, con un intervalo de 24 horas entre cada aplicación. Se tomaron un total de 39 muestras sanguíneas a diferentes intervalos de tiempo, para poder hacer las determinaciones de arsénico (As), como elemento capaz de representar la cinética del compuesto órgano-arsenical estudiado. Los resultados mostraron que el acetarsol sódico, tiene una cinética aparentemente de primer orden, lo que se puede apreciar por la poca diferencia de los ángulos beta obtenidos. Además, se comprobó, por medio de la depuración, que no tiende a acumularse. Por lo anterior se puede inferir que el uso racional a dosis terapéuticas del acetarsol sódico, no causa problemas a la salud del hombre por el consumo de carne de bovinos así tratados.

## I N T R O D U C C I O N

El arsénico (As) es uno de los compuestos terapéuticos mas antiguos, su uso data desde la edad media principalmente como veneno (8,9). Sin embargo, poco a poco se fueron descubriendo algunas de sus propiedades benéficas, por lo que en el siglo XVIII (1776) Fowler, citado por: Frohner, Goodman y Meyer. (8,9,14) ya preparaba su célebre líquido arsenical contra la malaria; cien años después se comenzó a utilizar contra la anemia, pero no fué hasta que Livingstone, citado por: Alexander, Meyer y Pepin (1,14,16) empezó a utilizar el As como trióxido (órgano-arsenical) para tratar la tripanosomiasis en caballo, este compuesto no fué la última cura ya que a menudo mataba a los caballos tanto como a los protozoarios (1,11,17). Sin embargo, Thomas, citado por Alexander. (1) en 1906 encontró que el atroxyl, un compuesto órgano-arsenical pentavalente, curaba la tripanosomiasis en ratas sin causar tantos problemas. Por ese tiempo, en 1909 Ehrlich, citado por: Alexander, Frohner y Goodman. (1,8,9) examinó una larga serie de compuestos arsenicales trivalentes del benceno y encontró que los componentes en los cuales el benceno tenía un grupo amino eran mucho mas efectivos (9). La investigación de Ehrlich culminó en el descubrimiento de la arsfenamina, a la que se le llamó salvarsán, y que usó por muchos años para el tratamiento de la sífilis en el hombre.

Tiempo después, se comenzó a utilizar terapéuticamente la tryparsamida (órgano-arsenical trivalente) contra la tripanosomiasis e histomoniasis (1,5). El acetarsol sódico, que también es un compuesto pentavalente, se usó junto con la arecolina en perros infestados con céstodos (1,8). Otros dos órgano-arsenicales trivalentes usados parenteralmente fueron el ácido arsenofenil butírico y la neorfenamina, usados contra la durina y la histomoniasis respectivamente (1,8).

De este modo, los investigadores se dieron cuenta que los órgano arsenicales eran más efectivos y menos tóxicos que el As inorgánico, por lo que comenzaron a introducirlos para su uso en animales como cerdos y aves (1,3,4,9,11,14,16,17).

Los primeros compuestos administrados en pollos, en etapa de crecimiento fueron: 3-nitro-4 hidroxifenilarsonico y el atoxyl, los que mejoraron la ganancia de peso, pero sin superar a la que se producía al suministrar vitamina B 12 y clortetraciclina en el alimento (1,14). Además de la ganancia de peso, las aves tratadas iniciaron su postura de 2 a 24 días antes que las aves que no recibieron algún componente órgano-arsenical. La eficiencia en la conversión alimenticia se mejoró y disminuyó la mortalidad en las aves tratadas (1,14).

El resultado de la administración de estos órgano-arsenicales en cerdos fué muy variable, debido a que los componentes órgano-arsenicales suprimen la enteritis crónica en los cerdos, por lo que la ganancia de peso es notoria en los animales que padecen esta condición (1,3,14). También se comprobó que estos son más susceptibles al envenenamiento por arsénico que las aves, mostrando ceguera, incoordinación, diarrea incontrolada etc., (1,3,4,8,14).

Por los estudios que se han realizado en aves y cerdos, se sabe que a dosis bajas, los órgano-arsenicales tienen un efecto anabolizante positivo por aumento de transporte de glucosa, inhibiendo las oxidaciones, facilitando así la asimilación, traduciéndose en aumento de peso y de grasa corporal, con un mayor espesor de huesos, aumento en el número de glóbulos rojos, mayor actividad muscular y nerviosa, pelo brillante etc., (1,8,9,10,14,18,19). Por otro lado a dosis elevadas ocurre lo contrario: interfiere con sistemas enzimáticos, en particular con grupos sulfidrilo, ocasionando inhibición del transporte de glucosa, quizá por medio de la inhibición de transportadores, traduciéndose en baja de peso por destrucción de albúmina, células histonales, hematíes (causando ictericia), disminución del metabolismo gaseoso, adiposis de los órganos, disminución de la alcalinidad por presencia de ácido láctico etc., (8,9,10,11,14,18,19).

En algunos informes se ha demostrado que el As de varios compuestos órgano-arsenicales, tienden a acumularse en órganos como: hígado, riñón, corazón, pulmón y en menor proporción en: músculo y tejido neural, lo que provocaría una notable variación del efecto farmacológico. Más aún, la acumulación de arsénico puede inducir un efecto sinérgico tóxico con la combinación de otros metales como el dicromato o el cobre (4,5,6,8,12,14,18).

Asimismo, la acumulación de arsénico en el animal, puede añadir peligro a la ya de por sí sobresaturada dieta del hombre con arsénico, resultando en una toxicidad grave (4,7,9,11,14).

En la actualidad existe una gran variedad de sales que contienen As en su molécula como: arsenato de calcio, niacetarsamida, acetarsopol, tricloruro de arsénico, arsina, acetarsol sódico etc., (5,6,13,15,17). Sin embargo, también se sabe que tienen notables diferencias en su cinética, por ello la importancia de conocerla, no solo para hacer uso racional y científico del medicamento, sino también para conocer si tiene tendencia acumulativa (cinética de orden cero) o no (cinética de primer orden) (5,6,14,15,20)

También se sabe que la determinación sanguínea de As, representa una forma exacta para determinar la cinética de

los medicamentos órgano-arsenicales, por lo que a partir de estos datos cinéticos, es posible predecir la tasa de acumulación de As en animales destinados para el abasto (5,9).

Por lo anterior se consideró de utilidad, realizar un bioensayo de la dinámica del acetarsol sódico, en la especie para la cual se ha diseñado su formulación, con el fin de evitar extrapolar los resultados obtenidos en otras especies (14).

#### H I P O T E S I S

El acetarsol sódico tiene una cinética de orden cero y una constante de eliminación muy baja.

#### O B J E T I V O

Determinar la cinética del acetarsol sódico en vacas Holstein.

## M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se inyectaron por vía endovenosa (yugular), 5 miligramos por kilogramo de peso corporal a 3 vacas\* Holstein adultas clínicamente sanas (por dosis). Se tomaron muestras sanguíneas (10 mililitros) a diferentes tiempos, como se muestra en el cuadro No. hasta las 24 horas, momento en el cual se aplicó una segunda dosis de acetarsol sódico, se volvió a tomar muestras a diferentes tiempos. Las muestras se tomaron con tubos de vacutainer con EDTA, previa colocación de catéter permanente.

Se determinaron los cálculos cinéticos mediante el método espectrofotométrico descrito por la Association of Official Agricultural Chemists. (A.O.A.C.), (2).

Para definir los parámetros cinéticos básicos del acetarsol sódico, se utilizaron las variables que se resumen en el cuadro No. 1

\* PESO CORPORAL DE 350 Kg./ ANIMAL

CUADRO # I  
PARAMETROS CINETICOS BASICOS

VARIABLE	METODO
Co = Concentración máxima extrapolada a tiempo cero.	GRAFICO
Vdc = Volumen de distribución del compartimiento central.	$Vc = \frac{\text{Dosis total I.V.}}{Co}$
Vd área = Volumen de distribución	$Vd = AVC = \frac{Co}{(A/\alpha + B/\beta)} \times B$
CLt = Depuración total.	$CLt = V^d AVC \times \beta$
Alfa( $\alpha$ ) = Constante híbrida de distribución.	Tangente del ángulo de distribución.
beta( $\beta$ ) = Constante híbrida de eliminación.	Tangente del ángulo de eliminación.
T <sub>1/2 d</sub> = Vida media de distribución.**	GRAFICO
T <sub>1/2 e</sub> = Vida media de eliminación.**	GRAFICO
K <sub>12</sub> = Constante de distribución.**	$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} = K_{el}$
K <sub>21</sub> = Constante de redistribución.**	$K = \frac{(A \times \beta - (B \times \alpha))}{A + B}$
A = Valor máximo de distribución extrapolado a tiempo cero	GRAFICO
B = Valor máximo de eliminación extrapolado a tiempo cero. **	GRAFICO

\* Acetarsol sódico buferado con EDTA y metabisulfito de sodio.

\*\* En caso de que la cinética sea definida más adecuadamente en modelo de dos compartimientos distintos.

## R E S U L T A D O S

Se llevaron a cabo un total de 39 determinaciones de arsénico (As), como elemento capaz de representar la cinética del compuesto órgano-arsenical evaluado.

En el cuadro No. 2 se listan los datos obtenidos, que muestran una disminución constante del fármaco, con una fase inicial de rápida desaparición del plasma, por lo que se consideró que los datos se podrían expresar mejor gráficamente, en términos de una relación de dos compartimientos.

En la figura No. 1, se representa esta relación y la forma de una segunda curva de dosificación a 24 horas.

En el cuadro No. 3, se representan los datos relevantes del análisis estadístico, y en el cuadro No. 4, se detallan los valores cinéticos de las dos curvas.

No se presentaron signos de alteraciones neurológicas agudas, cardiovasculares o respiratorias agregadas.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO # 2

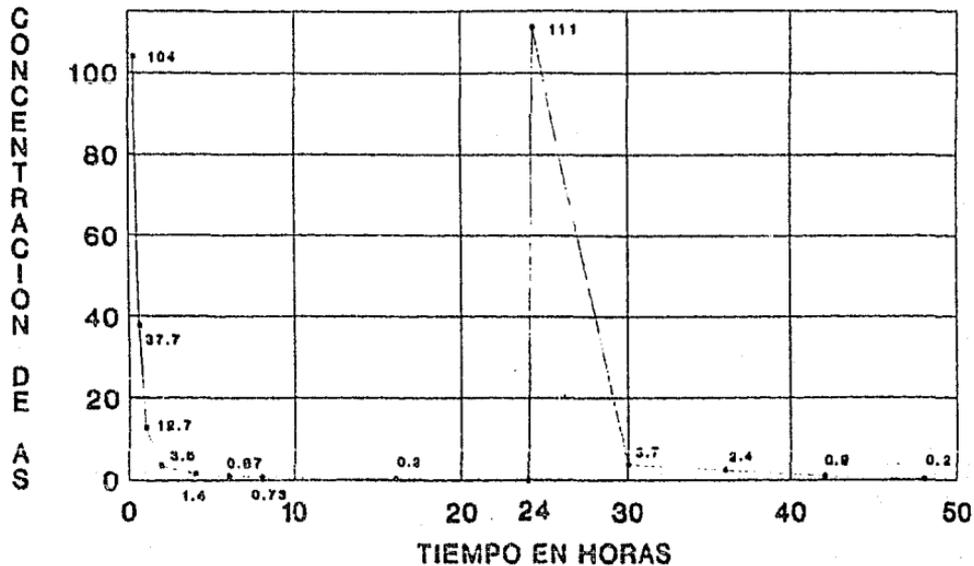
Concentraciones de As en sangre entera de bovino (ug/ml),  
dosificados a niveles terapéuticos en dos ocasiones.

DOSIS DE 5 mg/Kg pc.				
TIEMPO	VACA 1	VACA 2	VACA 3	PROMEDIO X
20'	102	110	100	104
40'	40	38	35	37.7
60'	17	12	9	12.7
2 Hr	3.5	2.8	4.2	3.5
4 Hr	1.6	1.1	1.6	1.4
6 Hr	0.8	0.9	1.2	0.97
8 Hr	1.1	0.6	0.5	0.73
16 Hr	---	---	0.6	0.2
24 Hr *	---	---	---	---
24 Hr 20'	98	110	125	111
30 Hr	4.2	3.8	2.7	3.7
36 Hr	1.6	2.4	3.2	2.4
42 Hr	1.1	0.8	0.8	0.9
48 Hr	---	0.2	0.4	0.2

\* Aplicación de la segunda dosis

\*\* Peso corporal de 350 Kg.X /animal

FIGURA 1  
CONCENTRACION DE AS EN SANGRE  
ENTERA DE BOVINO (ug/ml)



DOSIS 5 mg/Kg DE PESO CORPORAL  
PESO CORPORAL 350 Kg/ANIMAL

CUADRO # 3

## ANALISIS ESTADISTICO DE LA CONCENTRACION DE As. EN SANGRE

F.V.	Se	gl	CM	F
A = 119368.9	H-C 78809.3	13	6062.25	9.14
K = 106899.32	H-C 3849.79	1	3849.79	5.80
H = 31939.810	A-C 91278.88	27		
C = 28090.02	(A+C)-(K+H) = 8619.79	13	663.06	
			(K-1)+(c-1)	
			12 + 1	
				2.57 < 9.14

F.V. = Fuente de variación

S.e. = Suma de cuadrados

g.l. = Grados de libertad

C.M. = Mínimos cuadrados

F. = Tabulación

A, K, H y C = Iniciales que representan los grupos en estudio.

Existen diferencias estadísticamente significativas, tanto debidas a la dosis, como debidas al tiempo en que se tomó la muestra.

## CUADRO # 4

## VALORES CINÉTICOS DE LAS DOS CURVAS

VARIABLE	5 mg/Kg	
	1a. DOSIS	2a. DOSIS
Co	200 ug/ml	150 ug/ml
Vdc	4.55 litros	5.07 litros
Vd área	11.42 l/Kg	2.32 l/Kg
Cl <sub>t</sub>	83 ml/Kg/ <sup>min</sup> hora	101 ml/Kg/ <sup>min</sup> hora
α	0.5774	0.3463
β	0.0073	0.0436
T <sub>1/2</sub> distribución.	20 min	40 min.
T <sub>1/2</sub> eliminación.	6 horas	4.30 Horas
K <sub>12</sub>		
K <sub>21</sub>		
K <sub>el</sub>		
A	105 ug/ml	120 ug/ml
B	1.5 ug/ml	9.9 ug/ml

## Cuadro:

Datos cinéticos del acetarsol sódico, estimado a partir de la determinación de arsénico en sangre, a una dosis de 5mg/Kg de peso a 3 vacas Holstein, con promedio de 350 Kg de peso corporal. los datos se ajustaron mejor a un modelo de dos compartimientos y aparentemente se comporta con una cinética mixta de 1er. orden hasta cierto nivel, y de orden cero al nivel mas elevado.

## DISCUSION

A pesar del amplio uso que se le ha dado a los compuestos órgano-arsenicales, no se conocía aún la cinética medicamentosa de uno de los de mayor venta en el país, este es el acetarsol sódico.

Se han hecho estudios para definir la cinética de compuestos órgano-arsenicales, pero no lo incluyen (5,6), aunque este ha permanecido en el mercado por mas de 50 años.

En este estudio se observó que el acetarsol sódico, tiene una cinética aparentemente de primer orden, como se puede apreciar por la poca diferencia de los ángulos beta obtenidos (figura No. 1), y su índice de depuración (CLT),\* que indica que es un medicamento que no tiende a acumularse, factor que es de gran importancia, si se aplica a animales para consumo humano, ya que no se acepta que haya residuos de arsénico en carna.\*\*

\* Clearance Time. (Índice de depuración).

\*\* Codex Alimentarius.

Se sabe también, que si se llega a acumular y sobrepasa los niveles terapéuticos, el aparente efecto benéfico que desarrolla se puede convertir en un efecto perjudicial, como lo reportado por *Megas*, quien postula que se inhibe el transporte de glucosa y por tanto su metabolismo (10,19).

Los estudios realizados en este trabajo representan, aparentemente, la primera definición de la cinética del acetarsol sódico publicada, a pesar de su mencionada permanencia en el mercado. De la misma manera, sería interesante realizar estudios que determinaran y en su caso validaran, la eficiencia anabolizante con la que ha venido funcionando; y mas aún, sería de gran utilidad conocer comparativamente su eficiencia con respecto a otro tipo de anabolizante v.g., los esteroides anabólicos.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Alexander, F.: An Introduction to Veterinary Pharmacology. 3ed. Churchill Livingstone, Edinburg, London and New York, 1976.
- 2.- A.O.A.C.: Arsenic (total. Residues in Animal Tissues. (método fotocolorimétrico). 14 ed. Association of Official Agricultural Chemists, Washington D.C., 1984.
- 3.- Brander, G. and Pugh, D.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. Bailliere Tindall and Cassel, London, 1971.
- 4.- Cassarett, L.J. and Doull, J. MD.: Toxicology the Basic Science of Poisons. MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1985.
- 5.- Cristau, B., Placidi, M. and Audibert, P.: Elimination biliaire chez le rat de quelques médicaments organo-arsenies. J. Pharmacol. (Paris), 4: 199-207 (1973).
- 6.- Cristau, B., Chabas, E. and Placid, M.: Vois et cinetiques de l'arsenic chez le cobaye après injection de divers médicaments organo-arsenies. Annale Pharmaceutiques Françaises., 33: 577-589 (1975).
- 7.- Feldstein, A.L.: A comparison of several mensures of exposure to arsenic. Am. J. Epidemiol., 129: 112-124 (1989).
- 8.- Frohner, e. y Farrerass, P.: Manual de Farmacologia para Veterinarios. 2 ed. Claraso, Barcelona, 1951.

- 9.- Goodman, G.A., Goodman, L.S., Kall, W.T. and Murad, F.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7 ed. Medica Panamericana. México D.F., 1986.
- 10.- Goul, G.W., Lienhard, D.G., Tanner, L.I. and Gibbs, M. E.: Phenylarsine oxide stimulates hexose transport in 3T3-L1 adipocytes by a mechanism other than an increase in surface transports. *Bioophys.* 268: 264-275 (1989).
- 11.- Jones, M.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 3th. Iowa State Press, Iowa, U.S.A., 1966.
- 12.- Mason, R. and Edwards, I.: Acute toxicity of combination toxicity of combination of sodium arsenate and copper sulphate in the rat. *Physiol.*, 93: 121-125 (1989).
- 13.- Mayoral, D.P.: *Nociones de Terapéutica y Farmacodinamia*. 3ed. Talleres Gráficos de la Nación, México D.F., 1945.
- 14.- Meyer, J.L., Booth, H.N. and Donald, M.C.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th. The Iowa State University Press Ames, Iowa, 1977.
- 15.- Morris, H.T.: Testimony on proposed standard for exposure to inorganic arsenic in: Department of labor, occupational safety and health administration. Occupational exposures to inorganic arsenic final standard. *Federal Register.*, 43: 629 (1978).
- 16.- Pepin, J., Guern, C. Milord, F. and Schechter, P.J.: Diflourumethylornithine for arseno-resistant trypanosoma Brucei Gambiense sleeping sickness. *The Lancet.*, 19: 1431-1433 (1987).

- 17.- Pepin J., Guern, C., Ethier, L., Milord, F., Mpia, B. and Mansinsa, D.A: Trial of prednisolone for prevention of melarsoprol-induced encephalopathy in Gambiense sleeping sickness. *The Lancet.*, 3: 1246-1250 (1989).
- 18.- Steinhelder, M. and Olson M.: Effects of phenylarsine oxide on agonist-induced hepatic vasoconstriction and glycogenolysis. *Chemical Pharmacology.*, 37: 1167-1169 (1988).
- 19.- Steinhelder, M. and Olson, S.: Regulation of immune-aggregate-stimulated hepatic glycogenolysis and vasoconstriction by vicinal dithiols. *J. Biol Chem.*, 249: 631-637 (1988).
- 20.- Sumano, H. y Ocampo, L.: *Farmacología Veterinaria*. Mc. Graw-Hill, México D.F., 1988.