

199  
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**EVALUACION DE LOS EFECTOS TOXICOS Y LA TASA DE ACUMULACION DE ARSENICO POR LA ADMINISTRACION DE ACETARSOL SODICO EN ANIMALES DE LABORATORIO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**P R E S E N T A**

**JUAN CARLOS MORA GARCIA**

**Asesores: M.V.Z. PhD. Héctor Sumano López  
M.V.Z. Msc. Luis Ocampo Camberos.**



**México, D. F.**

**FALLA DE ORIGEN**

**1991.**



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.

## CONTENIDO

	<u>PAGINA</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	19
LITERATURA CITADA.....	23
FIGURAS.....	29
CUADROS.....	34

## RESUMEN

MORA GARCIA, JUAN CARLOS. Evaluación de los efectos tóxicos y la tasa de acumulación de arsénico por la administración de acetarsol sódico en animales de laboratorio. (Bajo la dirección de: Héctor Sumano López y Luis Ocampo Camberos).

El Arsénico (As.) se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, en gran cantidad de materiales y es extremadamente tóxico. A pesar de esto, a lo largo de varios siglos, el hombre lo ha utilizado como quimioterapéutico y ha tenido múltiples aplicaciones. Dentro de los compuestos que contienen As., los órgano-arsenicales aparecieron como una mejor alternativa, ya que además de poseer las propiedades del As. resultan ser menos tóxicos y de más fácil eliminación; pero, quizás la característica más importante para la Veterinaria es el que tienen un efecto metabólico positivo, por lo que se han usado como promotores de crecimiento y estimulantes del metabolismo celular, entre otros. El efecto metabólico antes mencionado, es el resultado de la estimulación de los transportadores de la glucosa a bajas dosis, pero si se administran dosis elevadas se obtendrá un efecto contrario; de aquí la importancia de hacer uso de tales compuestos correctamente, ya que es fácil inducir a un proceso tóxico. El acetarsol sódico, que forma parte de este grupo, fue sometido a un estudio en el que se evaluó la toxicidad aguda en ratones, se establecieron las D.L.50% por vía oral que fue de 5200 mg/Kg, para la vía

endovenosa de 1000 mg/Kg, donde se obtuvo un margen terapéutico de 30. La determinación de As. por la intoxicación crónica se llevó a cabo en ratas a las que por lotes se les aplicó diariamente durante dos meses a uno 5mg/Kg y a otro, 50mg/Kg. Semanalmente se tomaron muestras de sangre, médula ósea y riñón, hígado, cerebro y piel para evaluar química sanguínea y biometría hemática, aberraciones cromosómicas y la concentración de As., respectivamente. Por otro lado, en ratonas gestantes se verificó el efecto fetotóxico y teratogénico, se analizaron macroscópicamente e histológicamente los productos y finalmente se cuantificó la concentración de As. en hígado y riñón fetal y materno. Por último, se determinó el efecto acumulativo en conejos a los que se les aplicó acetarsol sódico de forma repetida durante nueve días aproximadamente a dosis ya mencionadas. Los resultados mostraron que es un producto muy seguro más aún si se aplica por vía oral, ya que presentó un margen terapéutico de 30. Las pruebas efectuadas en ratas señalan que no inducen ningún efecto en médula ósea, aunque sí provocó alteraciones hepáticas y renales corroboradas por la relación urea-creatinina y Transaminasa glutámica oxalacética (T.G.O.) así como en los cortes histopatológicos de estos órganos, las alteraciones fueron más marcadas en el grupo con la D.M.T. En las ratonas se observó un efecto fetotóxico no teratogénico marcado en el lote con la dosis máxima tolerable (D.M.T.), las concentraciones en hígado y riñón fetal y materno no presentaron niveles de As. detectables; no se apreciaron

alteraciones macroscópicas ni histológicas en los productos analizados. En los tejidos hepático renal y muscular de conejos, la concentración de As. fue mayor en hígado y riñón para la D.M.T., pero en los animales con la D.T. dicha concentración fue similar en todos los tejidos. Por último los cortes histológicos mostraron lesiones con diferentes grados de evolución compatibles a un efecto tóxico crónico del fármaco. Por lo anterior se asume que el acetarsol sódico en las especies que se evaluó, a pesar de ser un arsenical, es un producto seguro pero que se debe aplicar dentro de las dosis terapéuticas establecidas, durante periodos cortos y que debe tomarse muy en cuenta al aplicarlo en hembras gestantes.

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

El Arsénico (As.) se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, y en diversos materiales, tales como: Combustibles fósiles, colorantes, cristal, cerámica, detergentes, cosméticos y materiales de construcción entre otros.<sup>22,31,39</sup>

No se extrae como tal, sino que se recupera como subproducto de la fundición de aluminio, plomo y otros minerales lo cual produce su liberación al medio.<sup>19</sup>

Es extremadamente tóxico y particularmente peligroso, ya que no tiene olor y es insípido, propiedades que lo hacen incluso un arma criminal.<sup>44</sup>

Desde la antigüedad ha tenido gran importancia para el hombre por dos aspectos fundamentales: por ser tóxico y por sus posibles usos como quimioterapéutico. A lo largo de dos siglos, diversos compuestos arsenicales se han utilizado.<sup>28</sup>

En 1776, Fowler, citado por Frohner, Goodman y Meyer,<sup>17,19,31</sup> lo utiliza por primera vez contra la Malaria; cien años después, lo empleó para combatir la anemia. Livingstone, citado por Alexander, Meyer y Pepin<sup>2,31,33</sup> comenzó a usar el Trióxido de As. (un órgano-arsenical) en el tratamiento de la Tripanosomiasis. Thomas, citado por Alexander<sup>2</sup>, aplicó el Atoxil (pentavalente órgano-arsenical) en ratas para tratar la tripanosomiasis; Ehrlich, citado por Alexander, Frohner y Goodman<sup>2,17,18</sup> durante mucho tiempo utilizó un compuesto, la

arsfenamida (Salvarsan) para el tratamiento de la Sifilis en el hombre.

La Triparasamida entró en uso para combatir la tripanosomiasis, en Africa este tratamiento no ha cambiado en 40 años. Actualmente sigue siendo la droga de elección para pacientes con tripanosomiasis en sistema nervioso, debido a que pocos compuestos arsenicales atraviesan la barrera hemato-encefálica;<sup>31</sup> sin embargo, dicho tratamiento induce encefalopatía en 2-8% de los pacientes. La patogenia no es aún clara, aunque los pocos hallazgos apuntan hacia un mecanismo autoinmune.

Existe por otro lado, la difluorometil-ornitina (DFMO o Eflornitina), un inhibidor específico e irreversible de la ornitín descarboxilasa importante en el metabolismo celular del tripanosoma. Su eficacia es marcada en pacientes con cuadros avanzados, aunque también produce efectos colaterales de menor magnitud.<sup>33,34</sup>

El ácido arsenofenilbutírico (compuesto trivalente) se empleó contra la Durina en caballos causada por Trypanosoma equiperdum.

El Acetarsol (órgano-arsenical pentavalente) junto con la Arecolina, fue usado en perros infestados con platelmintos.

Al paso del tiempo, aparecieron otros usos, por ejemplo, para el control y tratamiento de hemoparásitos, como ruminatorios, tónicos, baños de inmersión contra ectoparásitos, como promotores de crecimiento en cerdos y aves,<sup>2</sup> para prevención de diarreas inespecíficas, profilaxis y tratamiento de



ciertas afecciones asociadas a E. coli en cerdos, administrado en el alimento en aves para combatir septicemias causadas por coliformes. También se le encuentra en insecticidas, fungicidas, herbicidas defoliantes, rodenticidas, sustancias para el tratamiento de la madera, etc.<sup>8,31</sup>

La gran variedad de compuestos que contienen As. y sus múltiples usos dan como consecuencia que este compuesto entre al medio ambiente y al humano, a partir de muchas fuentes.<sup>28</sup>

La ingesta humana diaria de As. promedio es de unos 300 ug, la mayoría se ingiere en los alimentos y el agua.<sup>19</sup>

Dentro de los medicamentos arsenicales que se consideran terapéuticos, los órgano-arsenicales (Acetarsol, melarsen, orsamida, ácido amino 4 benceno-arsónico, melarsoprol, arstinol, niclarsonil, melarsonil, triparsamida, dijetarsona, tiacatarsamida entre otros),<sup>30</sup> se utilizan de manera rutinaria sin conocer su cinética y su tasa de acumulación o su efecto tóxico en la administración crónica, más aún, en Veterinaria se han utilizado varias sales como fármacos capaces de lograr un efecto metabólico positivo.<sup>43</sup>

Se ha demostrado que algunos compuestos como el óxido de fenilarsina, tiene efectos bifásicos sobre el metabolismo celular, ya que a concentraciones bajas (10 uM), se presenta intracelularmente un aumento del transporte de glucosa a través de la 2-deoxiglucosa, hasta en un 300%, mientras que en mayores concentraciones, el As. interfiere sistemas

enzimáticos y en particular los grupos sulfhidrilo para lograr a una inhibición de sus transportadores, de tal manera que se obtendría un efecto contrario.<sup>19,20,30</sup>

#### TOXICODINAMIA:

El As. al absorberse, desaparece de circulación sanguínea en pocos minutos,<sup>1</sup> se distribuye a lo largo del organismo y tiende a depositarse rápidamente en hígado y riñón. Los compuestos pentavalentes pueden ser metabolizados a trivalentes por el hígado. Puede atravesar la barrera placentaria, pero sólo algunos compuestos atraviesan la barrera hemato-encefálica.

Debido al gran contenido de grupos sulfhidrilos de la queratina, se encuentran altas concentraciones de As. en el pelo y uñas, pudiendo quedar fijo en estos sitios durante años.<sup>19</sup>

Es rápidamente excretado en la orina, heces, bilis, leche, saliva, etc.<sup>31</sup>

Los compuestos trivalentes son excretados más lentamente que los pentavalentes, debido a que los primeros son rápidamente fijados en los tejidos.

Los cerdos son más susceptibles a la intoxicación que las aves.<sup>2</sup>

La base molecular de su toxicidad se relaciona con su estado de oxidación, dosificación y forma química.

La intoxicación con As., ha mostrado que afecta la función hepática, Datta y col., citados por Steinhelper, especularon que el As. puede interactuar específicamente con el

endotelio de la vena porta produciendo fibrosis, y consecuentemente, vasoconstricción, izquemia, aumento de la glucogenolisis, lo cual desencadenará en el proceso tóxico.<sup>37</sup> También se habla de deposición de complejos inmunes en el endotelio vascular hepático y la inhibición del factor activador de las plaquetas.<sup>40,41,42</sup>

La administración de arsenato de sodio, sulfato de cobre o dicromato de sodio, producen experimentalmente lesiones en túbulos renales más severas si se encuentran varios de estos compuestos interactuando, que si lo hicieran de forma independiente.<sup>29</sup>

La exposición crónica de arsenicales inorgánicos puede causar neuritis periférica. Las lesiones cerebrales son principalmente de origen vascular afectando sustancia gris y blanca.

Los efectos que ejerce inicialmente el As. en riñón son sobre los glomérulos y hay proteinuria, más tarde se produce necrosis y degeneración tubular en grado diverso, también ocasiona frecuentemente oliguria con proteinuria, hematuria y cilindruria.

Los arsenicales orgánicos contienen As. ligado a un átomo de carbono por una unión covalente donde el As. existe en estado trivalente o pentavalente.

Los arsenicales orgánicos se excretan con mayor rapidez que las formas inorgánicas.

En hígado, los arsenicales orgánicos producen infiltración grasa, necrosis y cirrosis. Los daños pueden ser tan leves o

tan severos que llegan a comprometer la vida del individuo o causar la muerte.<sup>18</sup>

Los arsenicales monometilados y dimetilados mostraron menor toxicidad en el Hámster y sus productos que el esperado para los compuestos inorgánicos.<sup>24</sup>

También se han asociado algunos casos de cáncer con la exposición de cierto tipo de arsenicales, por ejemplo: el As. proveniente de fuentes industriales ha sido implicado en la inducción de cáncer en el ser humano a concentraciones que van desde 0.38 hasta 61.99 mg/M<sub>3</sub> de aire;<sup>15,16,32</sup> el uso crónico de la solución de Fowler en el tratamiento de la psoriasis con la aparición de cáncer cutáneo;<sup>33</sup> hemangiosarcomas en personas que laboraban en viñedos expuestos de manera crónica al As..<sup>19</sup>

Pruebas de laboratorio en cuyes y ratas mostraron que los derivados arsenicales pentavalentes con un grupo químico polar AsO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> y moderado peso molecular, (melarsen, orsamida, acetarsol), son rápidamente excretados en orina (77-89%), pero un incremento del peso molecular (dijetarsona) aumenta su eliminación biliar (2-7%).<sup>9</sup> Por otro lado, se encontró que la eliminación de los compuestos que se dio principalmente a través de la orina, fue más marcada en el cuye que en la rata; en cambio los excretados por la bilis, su eliminación fue semejante en ambas especies.<sup>10</sup>

La espectrofotometría de absorción atómica ha resultado ser un prueba efectiva para la determinación de As. en sangre y orina.<sup>7</sup>

La terapia habitual en la intoxicación por As. incluye el dimercaprol,<sup>25</sup> el ácido 2,3 dimercapto -1- ácido propanesulfónico (D.M.P.S.) y el ácido meso dimercapto succínico (D.M.S.A.);<sup>21</sup> la solución alternativa a compuestos específicos contra la toxicidad por As. es la hemodiálisis,<sup>18</sup> la aplicación de agentes quelantes como la antilewisita (B.A.L. British Anti-lewisite),<sup>35</sup> sin embargo, el uso de esta es limitado por su alta toxicidad y por su baja solubilidad en el agua.<sup>27</sup>

El mecanismo de acción de estos compuestos para eliminar el As. de los tejidos consiste en favorecer la unión de ambos componentes para formar complejos más estables y ser más fácilmente eliminados.<sup>25</sup>

Por lo anterior, se consideró de interés evaluar en animales de laboratorio los efectos tóxicos agudos y la administración crónica de acetarsol sódico (un arsenical orgánico de efectos metabólicos positivos) a dosis terapéutica (D.T.) y a lo que se considera como dosis máxima tolerable (D.M.T.)

## HIPOTESIS

La administración repetida (crónica) de acetarsol sódico en ratas, ratones y conejos induce efectos tóxicos por la tendencia a la acumulación de As. que contiene la molécula.

## OBJETIVOS

Establecer las curvas de toxicidad aguda por las vías intravenosa y oral.

Determinar los efectos tóxicos crónicos y la tasa de acumulación de As. con la administración de acetarsol sódico a ratas, ratones y conejos con dosis terapéutica y dosis máxima tolerable.

## MATERIAL Y METODOS

TOXICIDAD AGUDA.

Se utilizó un promedio de 20 ratones por determinación con 2 réplicas por punto y con 7 puntos entre la DL 1% y la DL 99%. Se establecieron curvas de toxicidad del acetarsol sódico por vía oral (a través de una sonda esófago-gástrica) e intravenosa (por la vena de la cola) iniciando en 100 mg/Kg y de manera logarítmica (base 10) hasta encontrar los extremos de las curvas.

Las gráficas se realizaron tanto en papel logaritmo-probabilidad (Litchfield-Wilckinson) como en análisis probit.

TOXICIDAD CRONICA.

Se realizó un estudio de hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y toxicidad crónica de médula ósea en 120 ratas *Wistar* de 250g. de peso corporal, divididas en 3 grupos A) testigo, B) dosis terapéutica (a las que se les administraron 5 mg./Kg. de acetarsol sódico diariamente por vía intramuscular durante dos meses.) y C) con dosis máxima tolerable (DMT), aplicándoles 10 veces la dosis terapéutica, durante el mismo tiempo.

Cada 7 días se obtuvieron muestras sanguíneas de 5 animales de cada grupo y se evaluaron:

- Biometría hemática. 11,12
- Transaminasas séricas (TGO, TGP). 10,25,35,44
- Colesterol. 22,37
- Urea. 4,13

-Creatinina.<sup>3</sup>

-Bilirrubina.<sup>36</sup>

Se realizaron estudios histopatológicos de las mismas ratas cada semana para observar los cambios degenerativos en la arquitectura de hígado y riñón.

Se tomaron por sección placas epifisiarias femorales de cada animal sacrificado y se les fijó en formalina al 10%. Posteriormente se transfirió el contenido de estas, por aspiración a solución de Hank, se metieron a centrifugar y se resuspendieron en 0.075 MK. Se repitió esta operación en metanol:ácido-acético(3:1), transfiriéndolas al fijador antes de realizar los frotis. Se tiñeron con Giemsa al 10% a un pH de 6.8.

De cada animal se analizaron 10 frotis (5 de cada fémur) para identificación de aberraciones cromosómicas de acuerdo con lo descrito por Hayes.<sup>21</sup>

Para determinar la teratogenicidad y embriotoxicidad se realizaron en 120 ratonas divididas en 3 grupos (con 40 cada uno): A)testigo, B)tratadas con la inyección diaria de 5mg./kg de acetarsol sódico (D.T.). y C)tratadas con la dosis máxima tolerable (50mg/kg).

El fármaco se administró por 5 días seguidos al coito (tomando como día cero el día que presentaban el tapón copulatorio).

Todos los animales fueron sacrificados con éter al día decimoséptimo de gestación y se anotaron las siguientes variables:



- Peso del útero grávido completo
- Número de productos a término
- Número y características de posibles teratologías
- Peso de los productos
- Número de sitios de implantación, reabsorción fetal y muertes tardías.
- Número de productos vivos

(Este procedimiento se realizó después de la muerte de la madre sin alteración de los resultados de los ratones).

Cada producto se separó en formalina al 10% y posteriormente se fijaron durante una semana con solución de Bouin, después se analizaron macroscópicamente y, por último, con cortes semifinos los siguientes puntos:

- Sexo
- Peso
- Cráneo
- Ojos
- Paladar
- Miembros torácicos y pélvicos
- Genitales
- Tegumentos

Adicionalmente se determinaron los residuos de Arsénico en tejido fetal (Hígado) y materno (Hígado y Riñón).

#### TASA DE ACUMULACION DE As.

Para la determinación de la tasa de acumulación de Arsénico en Músculo, Hígado y Riñón se utilizaron 48 conejos divididos

en 3 grupos (16 conejos por grupo): A) testigos B) con administración diaria de acetarsol sódico a dosis terapéutica y el grupo C) con dosis máxima tolerable. La administración se realizó por vía intramuscular cada 24 Hrs. en el mismo sitio, previa depilación de la zona.

Se llevó a cabo el siguiente esquema de dosificación/sacrificio de cada grupo:

- 2 conejos 24 horas después de la 1a. inyección.
- 2 conejos 24 horas después de la 2a. inyección.
- 2 conejos 24 horas después de la 3a. inyección.
- 2 conejos 24 horas después de la 4a. inyección.
- 2 conejos 24 horas después de la 5a. inyección.
- 2 conejos 48 horas después de la 6a. inyección.
- 2 conejos 72 horas después de la 7a. inyección.
- 2 conejos 96 horas después de la 7a. inyección.

Los residuos de As. se expresan en ppm.(por el método de A.O.A.C.2).

## RESULTADOS

En el cuadro 1 y 2, se agrupan los resultados de la toxicidad aguda en ratones.

Se llevaron a cabo dos curvas: una de dosis respuesta efectiva y otra de dosis respuesta letal. En la figura 1 y los cuadros antes mencionados, se presentan los datos proporcionados por la información técnica del laboratorio y los obtenidos de acuerdo con las dosis efectivas, de estos se obtuvo un margen terapéutico verdadero de 30, esto significa que si los datos se extrapolaran directamente, se requeriría una sobredosis de 30 veces 5mg/Kg (150 mg/Kg) para inducir la muerte únicamente al 1% de los pacientes así tratados; la D.L.50%, por vía oral, fue de 5200 mg/Kg, para la vía endovenosa de 1000 mg/Kg; la D.L.1% por vía intravenosa fue de 150 mg/Kg y la D.E.99% de 5mg/Kg.

La muerte en todos los casos fue computada dentro de los 8 primeros días después de la inyección o la aplicación oral. En los casos fatales se detectó signología nerviosa con temblores, dificultad respiratoria (taquicardia y aumento del esfuerzo inspiratorio). En la gran mayoría de los casos se manifestaba postración y en otros un espasmo muscular final y la muerte con datos de cianosis.

Por lo que respecta a la toxicidad crónica de As. en varios tejidos, en el cuadro 3 se presentan de manera resumida los valores obtenidos, mismos que se grafican en las figuras 2 y 3 en donde destaca que las concentraciones en hígado son estadísticamente superiores a todos los demás tejidos para el

grupo que recibió la dosis máxima tolerable(D.M.T.), sin embargo, al que se le administró la dosis terapéutica(D.T.), el riñón fue estadísticamente superior en relación a los otros tejidos.

Por otro lado, es de notarse que las concentraciones de As. en cerebro fueron mayores en los tratados con la D.T. que en el grupo con la D.M.T. ( $P < 0.05$ ).

Las biopsias obtenidas de médula ósea roja, teñidas con Giemsa, mostraron células jóvenes y maduras de la serie eritrocítica aunque en menor proporción que el grupo no tratado; de igual manera se comportaron las células de la serie granulocítica.

Los valores hematológicos y de químicas sanguíneas se muestran en el cuadro 4. Solamente se detectó una diferencia estadísticamente significativa en los valores de urea y T.G.O. para los grupos de la D.M.T. y la D.T.

El cuadro 5 muestra un resumen del efecto fetotóxico y teratogénico del acetarsol sódico, se detectaron diferencias entre el grupo testigo (no tratado) y el que recibió la D.M.T.. La fetotoxicidad marcada de este último es muy evidente, aunque no se detectaron teratologías. En el grupo de la D.T. no hubo evidencia de fetotoxicidad ni teratogenicidad.

Los productos de las ratonas gestantes analizados tanto macroscópicamente como en cortes semifinos, no mostraron ninguna alteración morfológica e histológica.

En la determinación de As. en hígado y riñón materno e hígado fetal, no se encontraron niveles detectables de As. en los tejidos ya mencionados.

En total se llevaron a cabo 63 análisis toxicológicos de residuos de arsénico para la determinación del efecto acumulativo de éste en músculo, riñón e hígado de conejos, para lo cual se dividieron en tres grupos: A) dosis de 5mg/Kg de peso corporal, B) dosis de 50mg/Kg y C) el grupo que sirvió de control. En el cuadro 6 se detallan los resultados obtenidos entre las dos dosificaciones. Es destacable que existió una diferencia estadísticamente significativa de los niveles de As. en los tres tejidos ( $P < 0.01$ ).

Adicionalmente en el grupo que recibió la D.M.T., se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres tejidos. ( $P < 0.05$ ).

En la figura 3 y 4 se representa gráficamente la cinética de las concentraciones en estos tejidos, tanto para la dosis terapéutica como para la dosis máxima tolerable.

De los conejos expuestos en el grupo con la D.M.T., 3 murieron al quinto día de iniciado el estudio y otro al día siguiente.

En los cuadros 7 al 12, se muestra un resumen de las principales lesiones histopatológicas en riñón, hígado en ratas, útero en ratonas sacrificadas y riñón, hígado, cerebro y músculo en conejos.

## D I S C U S I O N .

Es factible asumir que con la metodología utilizada se puede tener una idea bastante clara de la toxicidad del acetarsol sódico en las especies de laboratorio utilizadas. Esta metodología se usa habitualmente para evaluar cualquier fármaco que ha de ser utilizado en otras especies;<sup>21</sup> sin embargo, es necesario reproducir algunos de los resultados obtenidos para poder asegurar, en cada especie en la que se emplee el medicamento, que en realidad no es tóxico.

Se destaca en las pruebas realizadas el amplio margen terapéutico calculado, sobre todo tratándose de un producto con arsénico, cuyo margen terapéutico es todavía mayor por la vía oral. Este dato representa por sí solo que el acetarsol sódico es virtualmente atóxico; no obstante, las pruebas realizadas sobre el funcionamiento hepático, renal y de médula ósea sugieren que existe un efecto doble: a bajas dosis no parece haber efecto tóxico y a dosis máximas tolerables si se presentan alteraciones a nivel hepático y renal evidente por los niveles de Transaminasa glutámica oxalacética (T.G.O.) y la relación creatinina-urea, respectivamente. Este hecho coincide con lo informado por Gould et al.<sup>20</sup> quiénes encontraron que existe un efecto de moléculas de As. orgánico en bajas concentraciones aumentando el transporte de glucosa, mientras que se obtiene el efecto contrario cuando las concentraciones se elevan; esto a su vez concuerda con la tasa de acumulación de As. en los diferentes

tejidos con las D.T. y la D.M.T.. El contraste de acumulación es más evidente en el hígado.

Es importante señalar que el acetarsol sódico es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica, pero curiosamente la tasa de acumulación en cerebro es mayor a dosis terapéuticas que con dosis máximas tolerables; lo que de alguna manera se relaciona con los mecanismos de acción de los arsenicales a dos concentraciones distintas y probablemente esté también relacionado con el transporte de glucosa a dicho tejido.<sup>19</sup>

Por otro lado, se observó de manera consistente un efecto fetotóxico no teratogénico del acetarsol sódico con la dosis máxima tolerable, lo que probablemente se deba al mismo efecto ya señalado, pero que debe considerarse como importante si se ha de administrar el fármaco a hembras gestantes (para cada especie tendrá que hacerse una evaluación independiente).

La tasa de acumulación de As. en músculo, riñón e hígado posee una tendencia a estabilizarse cuando se utilizan dosis terapéuticas, lo que concuerda con una cinética de primer orden; por el contrario, la D.M.T. tiende a acumularse de manera notable a más de 120 veces que con la D.T., esto probablemente sirva de guía para que los clínicos solamente usen dosis terapéuticas. Los hallazgos histopatológicos de las ratas y los conejos teñidas con hematoxilina-eosina (H.E.) muestran lesiones que corresponden a diferentes grados de evolución como consecuencia del proceso tóxico crónico inducido por el fármaco. Tenemos que hígado y riñón fueron

los tejidos más afectados y que coincide con lo descrito por Jubb et al.<sup>26</sup>

Todas las lesiones resultaron ser más marcadas en el grupo con la D.M.T. sin embargo, las encontradas en el de la D.T. fueron también importantes.

La glomerulonefritis membranosa renal podría corresponder a una alteración ajena al fármaco. Los hallazgos en músculo tienen poca relevancia para el presente estudio.

Por lo anterior podemos asumir que el fármaco afecta a hígado, riñón y cerebro, aún si se administra a dosis terapéuticas por periodos prolongados, por lo que se sugiere que se emplee de acuerdo a las indicaciones del laboratorio.

A pesar de que la sal del producto evaluado es ya muy antigua en el mercado por sus múltiples usos, hasta ahora no se había hecho ningún estudio toxicológico. Es necesario que en todos los productos de uso veterinario y en especial aquellos que por sus características impliquen un riesgo mayor en su uso, como son los derivados arsenicales y otros metales pesados, se realicen análisis completos en los que se evalúen curvas de dosis-respuesta para determinar la dosis eficaz, ya que como sucedió en este caso, el fármaco puede actuar a dos niveles: el primero, en el cual el producto funciona conforme lo esperado; y, en el otro, no sólo se obtiene un resultado mediocre, sino que puede incluso producirse un efecto contrario.

Por último, otro aspecto no menos relevante que los anteriores es el tener presente el riesgo que se corre al



hacer uso desmedido de estos compuestos, ya que el medio ambiente se satura cada vez más de todos estos elementos nocivos y será el hombre finalmente el que terminará absorbiéndolos a través de todas sus fuentes.

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

- 1.- Alba, M. E. A.: Farmacocinética del Acetarsol Sódico en Vacas Holstein. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1990.
- 2.- Alexander, F.: An Introduction to Veterinary Pharmacology. 3 Ed. Churchill Livingstone, Edimburg, London and New York, 1986.
- 3.- A.O.A.C.: Arsenic (total). Residues in Animal Tissues. (método fotocolorimétrico). 14 Ed. Association of Official Agricultural Chemists, Washington D.C., 1984.
- 4.- Bartels, H. and Cois.: Prueba de creatinina fotocolorimétrica (modificada). Clin. Chim. Acta., **81**: 32 (1978).
- 5.- Beale, R. N. and Croft, D. J.: Urea (Prueba Fotocolorimétrica). J. Clin. Path., **14**: 418 (1961).
- 6.- Brander, G. and Pugh, D.: Veterinary Applied pharmacology and therapeutics. Bailliere Tindall and Cassel, London, 1971.
- 7.- Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H.: Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in the water and in urine. Their application for the study of arsenic metabolism and for the monitoring of workers exposed to arsenic. International Archives of Occupational and Environmental Health., **46**: 11-29 (1980)

- 8.- Cassarett, L. J. and Doull, J. MD.: Toxicology the Basic Science of Poisons. MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1985.
- 9.- Cristau, B., Chabas, E. et Placid, M.: Voies et cinétiques d' excrétion de l' arsenic chez le Cobaye après injection de divers médicaments organo-arseniés. Annales Pharmaceutiques Françaises., 33: 577-589 (1975).
- 10.-Cristau, B., Placidi, M. et Audibert, P.: Elimination biliare chez le rat de quelques médicaments organo-arseniés. J. Pharmacol. (Paris)., 4: 199-207 (1973).
- 11.-Dobach, V. C.: (Prueba Fotocolorimétrica). Schweiz. Med. Wschr., 87: 185.(1957).
- 12.-Doxey, D. L.: Patología Clínica y Procedimientos de Diagnóstico en Veterinaria. 2 Ed. Manual Moderno, México, 1987.
- 13.-Embert, H. : Diagnóstico y Patología en Veterinaria. 4 Ed. Interamericana, México, 1989.
- 14.-Fearon, W. R.: Urea (Prueba Fotocolorimétrica). Biochem. J., 33: 902 (1939).
- 15.-Feldstein, A. L.: Accumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. Am. J. Epidemiol., 28: 296-302 (1986).
- 16.-Feldstein, A. L.: A comparison of several mensures of exposure to arsenic. Am. J. Epidemiol., 129: 112-124 (1989).

- 17.-Frohner, E. y Farreras, P.: Manual de Farmacología para Veterinarios. 2 Ed. Clarasó, Barcelona, 1951.
- 18.-Giberson, A., Vazari, N. D., Mirahamadi, K. and Rosen, S. M.: Hemodialysis of acute arsenic intoxication with transient renal failure. Arch. Intern. Med., 136:1303-1304 (1976).
- 19.-Goodman, G. A., Goodman, L. S., Rall, W. T. y Murad, F.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7 Ed. Medica Panamericana, México D.F., 1986.
- 20.-Gould, G. W., Lienhard, G. E., Tanner, L. I. and Gibbs, M. E.: Phenylarsine oxide stimulates hexose transporters in 3T3-L1 adipocytes by a mechanism other than an increase in surface transports. Biophys. J. 68: 264-275 (1989).
- 21.-Graziano, J. H. Cuccia, D. and Friedheim, E.: The pharmacology of 2,3-dimercaptosuccinic acid and its potential use in arsenic poisoning. J. Pharmacol. Exper. Therap., 207: 1051-1055 (1978).
- 22.-Hayes, A. W.: Principles of Toxicology. 1 Ed. Raven Press, New York, 1982.
- 23.-Henry, R. J.: Colesterol (Prueba Fotocolorimétrica). Clin. Chem., 1440-1943 (1974).
- 24.-Hood, R.D., Harrison, W.P. and Vedel, G.C.: Evaluation of arsenic metabolites for prenatal effects in the Hamster. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology., 22: 679-687 (1982).

- 25.-Jones, M.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 3th Ed. Iowa State Press, Iowa, U.S.A., 1966.
- 26.-Jubb, K. V.F., Kennedy, P. C. and Palmer, N.: Pathology of Domestic Animals. Third Edition. Academic Press, Inc. Vol. 2 and 3. New York, 1985.
- 27.-Karmen, A.: (Prueba Fotocolorimétrica). J. Clin. Invest., 34: 131 (1955).
- 28.-Klaasen, C. D.: Heavy metals and heavy metal antagonists. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mac. Millan Co., New York. 1980.
- 29.-Lisella, F.S., Long, K. and Scott, H.G.: Health aspects of arsenicals in the environment. J. Environ. Health., 34: 512-518 (1972).
- 30.-Mason, R. S. and Edwards, I. R.: Acute toxicity of combinations of sodium dichromate, sodium arsenate and copper sulphate in the rat. Physiol., 93: 121-125 (1989).
- 31.-Mayoral, D. P.: Nociones de Terapéutica y Farmacodinamia. 3 Ed. Talleres Gráficos de la Nación, México D.F., 1945.
- 32.-Meyer, J. L., Booth, H. N. and Donald, M. C.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th. Ed The Iowa State University Press Ames, Iowa, 1977.
- 33.-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).
- 34.-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).
- 35.-Pepin, J., Guern, C., Milord, F. and Schechter, P. J.: Difluoromethylornithine for arseno-resistant trypanosoma Brucei Gambiense sleeping sickness. The Lancet., 19: 1431-1433 (1987).
- 36.-Peters, R. A., Stocken, L. A. and Thompson, R. H. S.: British- antilewisite (BAL). Nature., 156: 616-619 (1945).
- 37.-Reitman, S. and Frankel, S.: Prueba Fotocolorimétrica. J. Clin. Path., 28: 56 (1957).
- 38.-Schellong, G. and Wende, U.: Prueba de Bilirrubinas Fotocolorimétrica. (Total y Directa). Arch. Kinderhilk., 162: 126 (1960).
- 39.-Schettler, G. and Nuessel, E.: Colesterol (Prueba Fotocolorimétrica). Praeventiv. Medizin., 10: 25-29 (1975).
- 40.-Schoolmester, W. L. and White, D. R.: Arsenic poisoning. South. Med. J., 73: 198-208 (1980).
- 41.-Steinhelper, M. and Olson S.: Effects of phenylarsine oxide on agonist-induced hepatic vasoconstriction and

- glycogenolysis. Chemical Pharmacology., 37: 1167-1169 (1988).
- 42.-Steinhelper, M. and Olson, S.: Regulation of immune-aggregate-stimulated hepatic glycogenolysis and vasoconstriction by vicinal dithiols. J. Biol. Chem., 249: 631-637 (1988).
- 43.-Sugatani, J. Steinhelper, M. E., Saito, K., Olson, M. S. and Hanahans, D. J.: Potential involment of vicinal sulphhydrils in stimulus-induced rabbits platelet activation. Biol. Chem., 262: 16995-17001 (1987).
- 44.-Sumano, H. y Ocampo, L.: Farmacologia Veterinaria. Mc. Graw-Hill, México D.F., 1988.
- 45.-Vazari, N. D., Upham, F. T. and Barton, C. H.: Haemodialysis clearance of arsenic. Clin. Toxicol., 17: 451-456 (1980).
- 46.-Wroblewski, F. and Ladue, J. S.: (Prueba Fotocolorimétrica). Proc. Sc. Exper. Biol. Med., 569: 91 (1956).

# MORTALIDAD EN RATONES POR TOXICIDAD AGUDA CON ACETARSOL SODICO

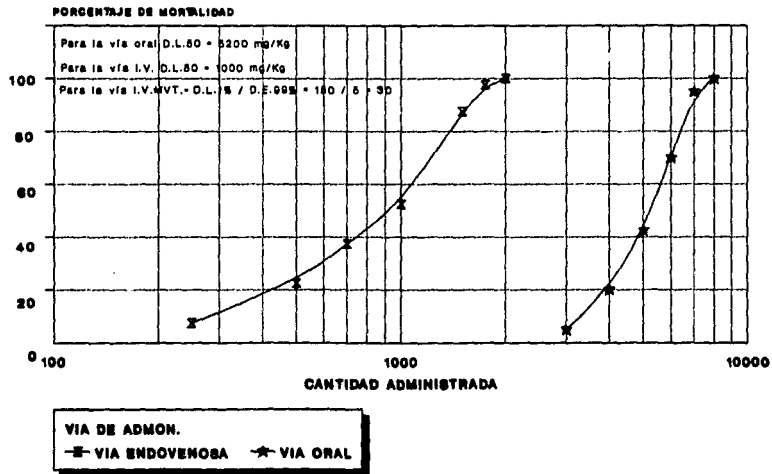


FIGURA 1



# CONCENTRACION CRONICA DE ARSENICO EN RATAS DE LABORATORIO

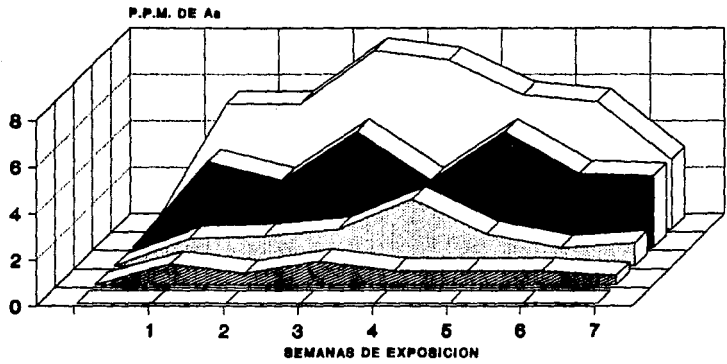


FIGURA 2

# CONCENTRACION CRONICA DE ARSENICO EN RATAS DE LABORATORIO

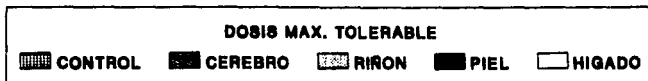
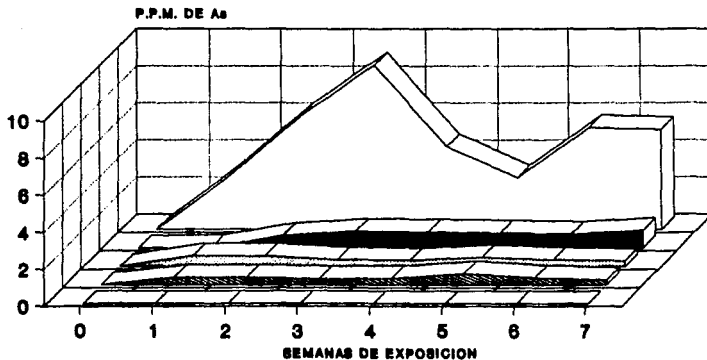
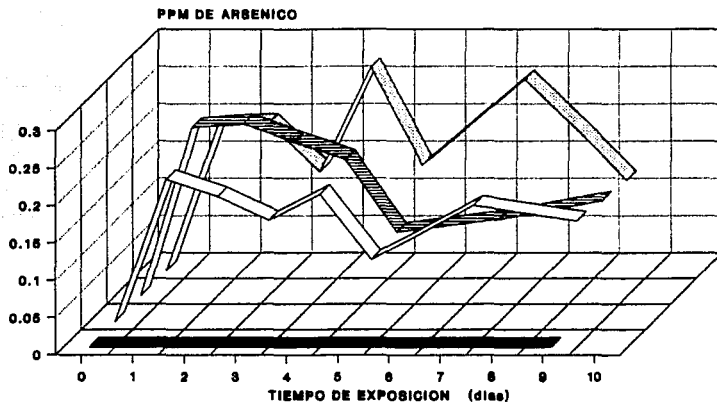


FIGURA 3

# CONCENTRACION DE ARSENICO EN CONEJOS



DOSIS TERAPEUTICA

■ CONTROL    □ HIGADO    ▨ RIÑON    ▩ MUSCULO

FIGURA 4

# CONCENTRACION DE ARSENICO EN CONEJOS

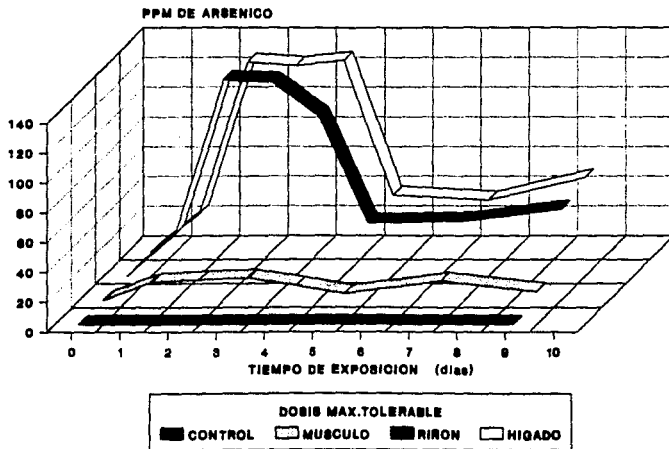


FIGURA 5

CUADRO 1.- RELACION DE LA MORTALIDAD POR VIA  
ENDOVENOSA DE ACETARSOL EN RATONES

DOSIS mg/Kg	PRIMERA REPLICA			SEGUNDA REPLICA			Promedio
	No. Vivos	No. Muertos	%	No. Vivos	No. Muertos	%	
2000	0	20	100	0	20	100	100
1750	1	19	95	0	20	100	97,5
1500	2	18	90	3	17	85	87,5
1000	10	10	50	9	11	55	52,5
700	13	7	35	12	8	40	37,5
500	16	4	20	15	5	25	22,5
250	19	1	5	18	2	10	7,5

CUADRO 2.- RELACION DE LA MORTALIDAD POR VIA ORAL\*  
DE ACETARSOL EN RATONES

DOSIS mg/Kg	PRIMERA REPLICA			SEGUNDA REPLICA			Promedio
	No. Vivos	No. Muertos	%	No. Vivos	No. Muertos	%	
8000	0	20	100	0	20	100	100
7000	1	19	95	0	19	95	95
6000	7	13	65	5	15	75	70
5000	13	7	35	10	10	50	42,5
4000	15	5	25	17	3	15	20
3000	18	2	10	20	0	0	5

\* La dosificación se llevó a cabo por sonda gástrica en varias tomas en un periodo máximo de una hora.

CONTROL				
TIEMPO DE EXPOSICION EN SEMANAS	HIGADO	RIRON	CEREBRO	PIEL
CONCENTRACION DE ARSENICO EN P.P.M.				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0

DOSIS TERAPEUTICA				
TIEMPO DE EXPOSICION EN SEMANAS	HIGADO	RIRON	CEREBRO	PIEL
CONCENTRACION DE ARSENICO EN P.P.M.				
1	3.7	5.4	1.2	0.9
2	2.9	5.4	1.3	0.5
3	5	7.7	1.6	1
4	2.9	7.3	2.9	0.6
5	5	5.8	1.4	0.6
6	3.2	5.5	0.8	0.6
7	3.1	3	1	0.4

DOSIS MAXIMA TOLERABLE				
TIEMPO DE EXPOSICION EN SEMANAS	HIGADO	RIRON	CEREBRO	PIEL
CONCENTRACION DE ARSENICO EN P.P.M.				
1	2.94	0.58	0.40	0.02
2	6.27	0.57	0.41	0.68
3	8.91	0.38	0.33	0.91
4	4.56	0.35	0.35	0.87
5	2.85	0.50	0.60	0.82
6	5.52	0.38	0.39	0.75
7	5.42	0.32	0.26	0.94

CUADRO 3.- CONCENTRACION DE ARSENICO EN VARIOS TEJIDOS DE RATA, POR LA ADMINISTRACION CRONICA DE ACETARSOL SODICO. SE DIVIDIERON EN TRES GRUPOS: A) CONTROL, B) DOSIS TERAPEUTICA Y C) DOSIS MAXIMA TOLERABLE.

Valores	7.0-10	6.0-17	25	2	40-130	0.3-0.55	10.0-50	10.0-40
Baseses	Mil/mm3	Mil/mm3	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	U.I.	U.I.
CONTROL	G.R.	G.B.	Urea	Creatinina	Colesterol	bilirrubinasT.	T.G.O	T.G.P.
Lote 1	8.5	6.9	25.3	1.4	63.0	0.5	30.4	15.4
Lote 2	6.4	10.2	26.2	1.7	54.0	0.5	40.8	21.1
Lote 3	7.6	5.6	25.5	1.2	86.0	0.4	33.3	18.3
Lote 4	9.0	12.0	24.6	2.1	98.0	0.4	51.1	22.9
Lote 5	7.8	9.3	25.1	1.7	75.0	0.6	39.2	23.7
Lote 6	9.7	7.2	23.9	1.6	69.0	0.4	35.3	35.0
Lote 7	8.1	8.8	27.0	2.0	91.0	0.5	17.0	23.0

D.T.	G.R.	G.B.	Urea	Creatinina	Colesterol	bilirrubinasT.	T.G.O	T.G.P.
Lote 1	6.6	10.2	27.0	1.6	73.0	1.4	7.0	31.6
Lote 2	6.8	7.2	30.4	1.5	71.0	0.5	10.2	17.2
Lote 3	8.2	4.7	34.6	1.1	69.2	0.6	60.0	31.2
Lote 4	8.7	6.7	35.8	1.6	58.0	0.8	55.6	16.4
Lote 5	9.4	5.5	37.2	1.4	67.8	1.1	53.0	24.1
Lote 6	6.6	6.6	38.0	1.4	90.4	0.9	146.0	20.6
Lote 7	8.2	9.7	33.6	1.4	71.6	0.8	55.3	23.5

D.M.T.	G.R.	G.B.	Urea	Creatinina	Colesterol	bilirrubinasT.	T.G.O	T.G.P.
Lote 1	6.2	9.2	58.0	1.4	72.8	0.3	100.0	17.0
Lote 2	6.9	6.8	70.5	1.5	88.6	0.6	155.3	14.3
Lote 3	8.3	9.2	81.2	1.8	62.2	0.8	45.0	24.8
Lote 4	8.8	12.0	59.2	1.3	63.2	1.2	114.2	12.2
Lote 5	8.0	22.0	61.5	1.7	61.3	0.7	46.3	25.0
Lote 6	6.2	7.2	56.2	1.4	67.2	0.1	82.6	45.0
Lote 7	9.2	8.8	64.4	1.3	52.4	0.30	32.8	16.6

CUADRO 4.- Valores promedio semanales de transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámica pirúvica (TGP), colesterol, nitrógeno ureico sanguíneo (NUS), índice de urea/creatinina, bilirrubinasT, eritrocitos y leucocitos. En ratas divididas en 3 grupos: a) control, B) dosis terapéutica y C) dosis máxima tolerable.

\* No todos los valores representan la media de 5 ratas por razones técnicas.

GRUPO	Total ratones vivos	Peso del otro sexo Prenatal	No. total de ratones al nacer	Peso del otro sexo Prenatal	No. producidos a través Prenatal	Número de litos de madreidad	Número de copulaciones	Número de embarazos lucidos	Número de Teratologías Prenatales	Peso Individual Prenatal
A TESTIGO	8	0.142	32	18.82	0.2	0.2	1	0	0	1.1
B D.T.	18	0.146	38	11	0.4	0.5	3	0	0	1.32
C D.M.T.	33	0.157	7	0.08	7.57	7.57	8	1	0	0.97

CUADRO I.- RESUMEN DEL EFECTO FETICO Y TERATOLOGICO DEL ACETAMBOL INOCUO ADMINISTRADO DURANTE 6 DIAS SIGUIENDO AL COSTO .  
 LOS DATOS FUERON OBTENIDOS EL DIA 17 DE GESTACION , TOMANDO COMO DIA CERO EL DIA QUE SE ENCONTRÓ EL TAPON  
 COPULATARIO. SE MUESTRAN 3 GRUPOS CON EL SIGUIENTE ESQUEMA: A) TESTIGO, B) DOSES TERAPEUTICA (D.T.) Y  
 C) DOSES MAXIMA TOLERABLE (D.M.T.)



LOTE # 1 DOSIS MAXIMA TOLERABLE (50mg/Kg)			
DIA	NIVELES DE ARSENICO		
	En p.p.m.		
	MUSCULO	RIRON	HIGADO
0			
1	11.8	28.6	26.2
2	13.5	132.0	127.8
3	14.6	131.0	125.6
4	8.7	107.6	129.2
5	4.1	35.8	38.5
6			
7	12.6	37.0	35.0
8			
9	5.7	45.2	50.1

LOTE # 2 DOSIS TERAPEUTICA (5mg/Kg)			
DIA	NIVELES DE ARSENICO		
	En p.p.m.		
	MUSCULO	RIRON	HIGADO
0			
1	0.194	0.226	0.191
2	0.196	0.231	0.168
3	0.132	0.207	0.136
4	0.272	0.183	0.171
5	0.141	0.066	0.83
6			
7	0.256	0.103	0.156
8			
9	0.121	0.128	0.135

LOTE # 3 TESTIGO (SIN FARMACO)			
DIA	NIVELES DE ARSENICO		
	En p.p.m.		
	MUSCULO	RIRON	HIGADO
0			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6			
7	0	0	0
8			
9	0	0	0

CUADRO 6.-CONCENTRACION DE ARSENICO EN HIGADO, RIRON Y MUSCULO DE CONEJOS EXPUESTOS DE MANERA CRONICA AL ACETARSOL SODICO.

LESION	GRADO	DISTRIBUCION	LOTES		
			A	B	C
			PORCENTAJES		
CITOMEGALIA Y CELULAS CON NUCLEO MUY PICNOTICO	SEVERA	DIFUSA	83	10	-
	DISCRETA		13	65	-
NECROSIS CELULAR	MODERADA	MULTIFOCAL	37	1	-
HINCHAZON CELULAR CON CITOPLASMA MUY GRANULAR	SEVERA	DIFUSA	64	4	-
	MODERADA		-	44	-
	DISCRETA		-	21	-
INFILTRACION POR NEUTROFILOS Y LIFOCITOS	MODERADA	DIFUSA	80	22	-
	DISCRETA	MULTIFOCAL	-	76	-
DEGENERACION GLUCOGENICA	MODERADA	DIFUSA	8	68	-
	DISCRETA		-	27	-

CUADRO 7.- LESIONES HISTOPATOLÓGICAS EN HIGADO DE RATAS DIVIDIDAS EN TRES GRUPOS:  
A) LOTE QUE RECIBIÓ LA DOSIS MÁXIMA TOLERABLE, B) LOTE CON LA DOSIS  
TERAPEÚTICA Y C) EL GRUPO CONTROL (SIN FÁRMACO).

LESION	GRADO	DISTRIBUCION	LOTES		
			A	B	C
			PORCENTAJES		
GLÓMERULONEFRITIS MEMBRANOSA	MODERADA	DIFUSA	-	-	-
	DISCRETA		3	15	-
TUBULONEFROSIS (DEGENERACION HIDROPICA)	SEVERA	DIFUSA	77	13	-
	DISCRETA		20	15	-

**CUADRO 8.- LESIONES HISTOPATOLÓGICAS EN RIÑÓN DE RATAS DIVIDIDAS EN TRES GRUPOS:  
A) LOTE QUE RECIBIO LA DOSIS MÁXIMA TOLERABLE, B) LOTE CON LA DOSIS  
TERAPEÚTICA Y C) EL GRUPO CONTROL (SIN FARMACO).**

LESION	GRADO	DISTRIBUCION	LOTES		
			A	B	C
			PORCENTAJES		
INFILTRACION DE LINFOCITOS, MACROFAGOS Y CELULAS PLASMATICAS	DISCRETA	DIFUSA	12.5	12.5	-
MITOSIS DE FIBROCITOS Y FIBROBLASTOS	MODERADA	DIFUSA	25	6.2	-
DEGENERACION DE FIBRAS MUSCULARES	DISCRETA	DIFUSA	6.25	6.25	-

**CUADRO 9.- LESIONES HISTOPATOLÓGICAS DE MUSCULO DE CONEJOS DIVIDIDOS EN TRES GRUPOS: A) LOTE QUE RECIBIO LA DOSIS MAXIMA TOLERABLE, B) LOTE CON LA DOSIS TERAPEUTICA Y C) EL GRUPO CONTROL (SIN FARMACO).**

LESION	GRADO	DISTRIBUCION	A	B	C
DEGENERACION HIDROPICA TUBULAR	MODERADA	DIFUSA	31.2	18.7	-
	DISCRETA		-	25	-
DEGENERACION HIALINA DE TUBULOS CONTORNEADOS (TUBULONEFROSIS)	MODERADA	DIFUSA	50	25	-
PRESENCIA DE CILINDROS PROTEICOS EN LA LUZ TUBULAR	MODERADA	MULTIFOCAL	56.2	18.7	-
DEPOSITO DE SALES MINERALES EN TUBULOS	MODERADA	MULTIFOCAL	62.5	12.5	-
INFILTRACION LINFOCITARIA EN INTERSTICIOS	MODERADA	MULTIFOCAL	18.7	12.5	6.2
HINCHAZON TUBULAR	DISCRETA	DIFUSA	37.5	31.2	-

**CUADRO 10.- LESIONES HISTOPATOLOGICAS DE RIÑON DE CONEJOS DIVIDIDOS EN TRES GRUPOS: A) LOTE QUE RECIBIO LA DOSIS MAXIMA TOLERABLE, B) LOTE CON DOSIS: TERAPEUTICA Y C) EL GRUPO CONTROL SIN FARMACO.**

LESION	GRADO	DISTRIBUCION	LOTES		
			A	B	C
			PORCENTAJES		
CITOMEGALIA	SEVERA	DIFUSA	50	18.7	-
	DISCRETA		12.5	25	-
PRESENCIA DE GRAN CANTIDAD DE CELULAS BINUCLEADAS		MULTIFOCAL	43.7	12.5	-
INFILTRACION LINFOCITARIA PERIPORTAL	MODERADA	ZONAL	43.7	18.7	-
	DISCRETA		12.5	25	-
HINCHAZON CELULAR CENTRLOBULILLAR	SEVERA	ZONAL	31.2	18.7	-
	MODERADA		25	18.7	-
DEGENERACION GRASA	DISCRETA	DIFUSA	75	25	-
INFILTRACION POR NEUTROFILOS	DISCRETA	DIFUSA	43.7	25	6.2
HIALINIZACION CENTRLOBULILLAR	MODERADA	DIFUSA	50	12.5	-
	DISCRETA	MULTIFOCAL	25	18.5	-
HEMATOPOYESIS EXTRA-MEDULAR CON PRESENCIA DE MEGACARIOCITOS	DISCRETA	FOCAL	31.2	6.2	-

CUADRO 11.- LESIONES HISTOPATOLÓGICAS DE HIGADO DE CONEJOS DIVIDIDOS EN TRES GRUPOS: A) LOTE QUE RECIBIO LA DOSIS MÁXIMA TOLERABLE, B) LOTE CON LA DOSIS TERAPEUTICA Y C) EL GRUPO CONTROL SIN FARMACO.

LESION	GRADO	DISTRIBUCION	LOTES		
			A	B	C
			PORCENTAJES		
INFILTRACION POR MONONUCLEARES EN MENINGES	MODERADA	ZONAL	50	31.2	-
	DISCRETA	DIFUSA	43.7	12.5	0.16
DESMIELINIZACION CORTICAL	MODERADA	DIFUSA	31.2	12.5	-
DEGENERACION NEURONAL	DISCRETA	DIFUSA	37.5	22.2	-
INFILTRACION LINFOCITARIA PERIVASCULAR	SEVERA	DIFUSA	68.7	25	0.16
	MODERADA		18.2	6.25	12.5

**CUADRO 12.- LESIONES HISTOPATOLÓGICAS DE CEREBRO DE CONEJOS DMDIDOS EN TRES GRUPOS: A) LOTE QUE RECIBIO LA DOSIS MÁXIMA TOLERABLE, B) LOTE CON LA DOSIS TERAPEUTICA Y C) EL GRUPO CONTROL SIN FARMACO.**