

Farmacocinética del cadmio-109 en sangre y estructuras cerebrales de rata

M. A. Arranz, M. I. Pérez, M. C. Sáiz-Vadillo*, I. Basagóiti, S. M. Katarnéh,
B. Ribas y R. Cadórniga*

Instituto de Bioquímica
(Centro mixto del C.S.I.C. y Universidad Complutense)
Facultad de Farmacia. Madrid-3

(Recibido el 4 de julio de 1983)

M. A. ARRANZ, M. I. PEREZ, M. C. SAIZ-VADILLO, I. BASAGOITI, S. M. KATARNÉH, B. RIBAS and R. CADORNIGA. *Pharmacokinetics of ¹⁰⁹Cadmium in Blood and Cerebral Structures of the rat*. Rev. esp. Fisiol., 40, 365-370, 1984.

Pharmacokinetics of cadmium chloride (¹⁰⁹Cd) in blood and cerebral structures in male Wistar rats is studied. Blood kinetics is obtained after intravenous administration of 20 μ Ci ¹⁰⁹Cd; the element is distributed according to an open bicompartimental model with a high alpha deposition constant. The half-life of the alpha-phase is 0.043 hours and the half-life of the beta-phase is 5.54 hours. The kinetics of ¹⁰⁹Cd in cerebral structures is calculated after injection of a total amount of 1 μ Ci in both lateral ventricles. Cadmium radionuclide in cerebral structures of the rat is rapidly fixed from the cerebral fluid, but released slowly. The structure of major accumulation is striatum and that of minor accumulation is cerebellum.

Key words: Pharmacokinetics, Cadmium, Brain, Rat, Cerebral structures, Blood.

La distribución y acúmulo del cadmio en los tejidos animales, así como en los del hombre, ha sido ampliamente estudiada (3, 4), encontrándose una pronunciada retención en riñón, hígado, páncreas e intestino. Existen varios factores que influyen en el acúmulo de cadmio en el organismo: la dieta (9), el área geográfica (1), la edad (2, 12) y el sexo (5, 17).

Dado que en el hombre se encontraron indicios de toxicidad del cadmio en el Sistema Nervioso Central (19), y que ha sido corroborado por experimentación animal el efecto neurotóxico a distintos niveles del sistema nervioso (7, 8, 13, 15, 16, 18, 22), se creyó interesante conocer nuevos datos sobre la relación de este elemento en el tejido cerebral. Se escogió la vía intracerebroventricular, que no altera la barrera hematoencefálica y además el cadmio no emigra al compartimento central, teniendo la

* Departamento de Farmacia Galénica, Facultad de Farmacia. Madrid.

seguridad de la cantidad de cadmio que se encuentra en cerebro. El estudio se completó con la distribución del cadmio en sangre, después de la administración intravenosa, aportándose datos complementarios a lo ya estudiado por otros investigadores (10, 14, 20, 21).

Material y métodos

Cinética del cadmio-109 en sangre. Se utilizó un lote de 10 ratas Wistar macho de 250 g de peso, procedentes de criadero propio. A los animales anestesiados con éter se les administró, a través de la vena suprahepática, una dosis de 20 μCi de cadmio-109 en un volumen de 0,1 ml ($\text{Cl}_2\text{Cd}^{109}$, Amersham, actividad específica 183 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$). Se tomaron muestras alícuotas de sangre, desde la misma vena, en función del tiempo. La evolución de la concentración hemática se siguió durante un período total de 7 horas. Las muestras de sangre se pesaron, se digirieron con ácido nítrico concentrado en baño de agua a 80° y se midió la radiactividad en un contador de radiación gamma, Packard 5110. Los resultados se expresan en cpm/g sangre total.

Cinética en estructuras cerebrales. A otro grupo de 50 animales se administró 1 μCi de cadmio-109 en ambos ventrículos laterales del cerebro. La dosis se administró en un volumen de 4 μl , mediante microjeringa Hamilton. El volumen debe ser suficientemente pequeño como para no producir alteraciones en la presión intracerebroventricular. Los animales se sacrificaron, por decapitación, en función del tiempo y se aislaron las siguientes estructuras cerebrales: hipotálamo, hipocampo, estriado, corteza, cerebelo, mesencéfalo y médula oblongata. El lavado de los cerebros en disolución salina fisiológica y su posterior disección se realizó en frío

a 0°. Después de un suave secado en papel de filtro se tomaron muestras de tejido de las distintas estructuras, que fueron exactamente pesadas y se contó su radiación gamma. Los resultados se expresan en cpm/g tejido fresco de estructura.

Resultados

Cinética en sangre del cadmio-109. Los valores medios de la retención del cadmio-109 en sangre, obtenidos en función del tiempo, representando el logaritmo de la concentración de radionucleido, expresado en cpm/g, en ordenadas y el tiempo en horas en abscisas, proporciona un perfil de distribución del cadmio en sangre de rata que obedece a un modelo bicompartimental abierto. Para el tratamiento de los datos se utilizó el método de retroproyección, el cual se basa en definir los procesos ci-

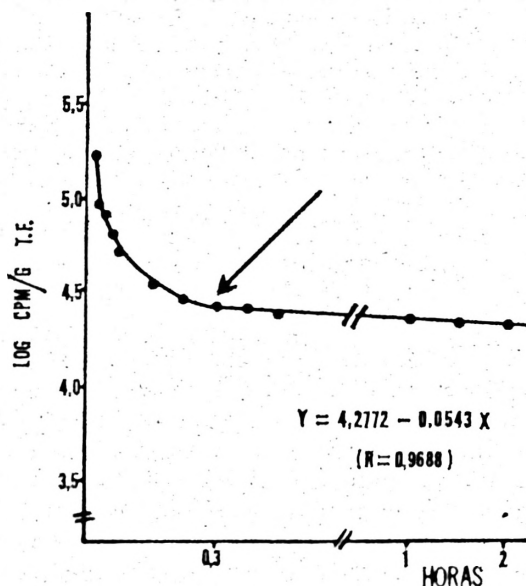


Fig. 1. Cinética del cadmio-109 en sangre de ratas macho de 250 g, administrado a través de la vena suprahepática en dosis de 20 μCi Cd-109 en 0,1 ml de disolución neutra.

Tabla I. *Farmacocinética en sangre del cadmio-109, tras administración intravenosa.*
Resultados experimentales, media de 5 ensayos, en cpm/g sangre total. Parámetros farmacocinéticos calculados por el método de retroproyección: constante de disposición rápida α ; constante de disposición lenta β ; $t_{1/2\alpha}$ y $t_{1/2\beta}$ semividas de las fases alfa y beta; constantes microscópicas de farmacotransferencia $k_{12} = 12,4030 \text{ h}^{-1}$, $k_{21} = 2,8920 \text{ h}^{-1}$, $k_{13} = 0,6850 \text{ h}^{-1}$ y volumen de distribución $V_d = 409 \text{ kg}$.

TIEMPO (h)	cpm/g s. total	EXTRAPOLADO	RESIDUAL	log RESIDUAL
0,016	116.832	18.893	97.939	4,9909
0,033	69.874	18.854	51.020	4,7077
0,050	60.588	18.814	41.774	4,6209
0,066	46.484	18.776	27.708	4,4426
0,083	35.917	18.736	17.181	4,2350
0,166	24.365	18.543	5.822	3,7650
0,250	20.356	18.349	2.007	3,3025
0,333	19.235	Y = 4,2772-0,0543 X (r = 0,9688) $\beta = 0,1250 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2\beta} = 5,5440 \text{ h}$ $B_0 = 18.931$	Y = 4,9479-6,8845 X (r = 0,9867) $\alpha = 15,8550 \text{ h}^{-1}$ $t_{1/2\alpha} = 0,0437 \text{ h}$ $A_0 = 88.695$	
0,416	17.897			
0,500	16.086			
1	15.858			
1,5	15.009			
2	15.129			
2,5	15.341			
3	12.982			
4	12.601			
5	9.270			
6	9.607			
7	6.982			

néticos que ocurren en la biexponencial obtenida al representar la evolución de las concentraciones sanguíneas respecto al tiempo.

En la tabla I se recogen los resultados experimentales ordenados para el cálculo de parámetros, así como los valores de las constantes de velocidad obtenidas. La fase de disposición rápida alfa

es fugaz, con una semivida de 0,043 horas con un valor de constante de velocidad alfa de $15,85 \text{ h}^{-1}$. La fase de disposición lenta beta comienza a los 20 min, aproximadamente, con un valor de constante de proceso beta $0,125 \text{ h}^{-1}$ y con una semivida de 5,54 horas.

De la observación de las constantes microscópicas de farmacotransferencia

Tabla II. *Valores de cadmio-109 obtenidos en diversas estructuras cerebrales en los distintos tiempos de ensayo.*

Los resultados son media de 5 experimentos viables y se expresan en cpm/g tejido fresco de estructura.

ESTRUCTURA CEREBRAL	Tiempo (min)		Tiempo (horas)							
	5	15	1	2	3	4	6	24	48	
M. Oblongata	13.682	16.840	22.350	27.521	29.164	26.997	23.127	16.900	14.476	
Corteza	15.000	16.676	27.666	36.214	27.250	26.250	24.150	16.775	15.575	
Cerebelo	10.606	13.376	17.622	20.202	19.098	13.197	10.510	8.448	6.040	
Mesencéfalo	10.233	14.562	18.390	14.411	12.844	12.682	12.043	9.614	8.497	
Hipotálamo	18.762	21.275	35.955	42.725	36.783	26.066	24.945	17.446	14.800	
Hipocampo	19.500	22.015	27.550	32.247	26.820	23.000	21.913	16.980	14.454	
Estriado	18.900	23.850	32.647	34.726	27.802	19.686	18.750	16.861	13.905	

Tabla III. *Parámetros farmacocinéticos del cadmio-109 en estructuras cerebrales de rata, calculados por el método de Wagner-Nelson (23)*

α , constante de velocidad de la fase alfa; β , constante de velocidad de la fase beta; k_a , constante de absorción; k_{12} , k_{21} , k_{13} , constantes microscópicas de farmacotransferencia; AUC_0 , área total bajo la curva. Se indican también los valores del área relativa tomando el estriado como unidad de referencia.

ESTRUCTURA CEREBRAL	$\alpha(h^{-1})$	$\beta(h^{-1})$	$k_a(h^{-1})$	$k_{12}(h^{-1})$	$k_{21}(h^{-1})$	$k_{13}(h^{-1})$	AUC_0	AREA RELATIVA
M. Oblongata	0,3573	0,0108	0,9598	0,1106	0,2416	0,0159	$2,23 \cdot 10^6$	0,8001
Corteza	1,1616	0,0099	1,5894	0,6702	0,4773	0,0240	$2,50 \cdot 10^6$	0,9850
Cerebelo	1,2230	0,0131	1,3491	0,8411	0,3506	0,0457	$0,89 \cdot 10^6$	0,3221
Mesencéfalo	0,9902	0,0881	3,6750	0,4827	0,4996	0,0160	$1,54 \cdot 10^6$	0,5547
Hipotálamo	0,3830	0,0119	1,9968	0,1902	0,1793	0,0254	$2,20 \cdot 10^6$	0,7903
Hipocampo	1,0070	0,0096	1,5202	0,5442	0,4511	0,0214	$2,31 \cdot 10^6$	0,8571
Estriado	0,5876	0,0071	1,8714	0,3557	0,2200	0,0190	$2,79 \cdot 10^6$	1

(tabla I), se deduce que existe una rápida distribución, con una constante de paso de compartimento central a periférico muy rápida ($k_{12}=12,40 h^{-1}$) mientras que el retorno es más lento ($k_{21}=2,89 h^{-1}$). La constante de eliminación también es muy baja ($k_{13}=0,68 h^{-1}$).

Cinética en estructuras cerebrales del cadmio-109. Los valores medios del cadmio-109 encontrados en las distintas estructuras durante los tiempos de observación establecidos se incluyen en la tabla II. Los resultados vienen expresados en cpm/g de estructura cerebral. Por la naturaleza del órgano objeto de estudio, cada punto corresponde a la media de cinco animales.

Para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se utilizó el método de WAGNER-NELSON (23), ya que se adapta mejor a los resultados experimentales que el método clásico de retroproyección, proporcionando una mayor exactitud y fiabilidad en el cálculo de las constantes de absorción k_a .

Los valores de las constantes de disposición (rápida y lenta), de las constantes microscópicas de farmacotransferencia y de las constantes de absorción quedan recogidas en la tabla III.

La capacidad de fijación del cadmio-109 en las estructuras cerebrales de

rata, se ha estimado en función del área bajo la curva, AUC_0 . La capacidad relativa de fijación entre las distintas estructuras se calculó tomando el estriado como unidad de referencia, al ser la estructura que presentó un mayor valor de área bajo la curva y se le asignó el valor uno (tabla III).

Discusión

El cadmio administrado intravenosamente presenta una cinética que responde a un modelo bicompartimental, con una fase alfa fugaz, debido a su amplia y rápida distribución en los tejidos y con una fase beta mucho más larga, lo que indica una lenta eliminación. El cadmio sanguíneo se localiza prioritariamente en los eritrocitos. Según FRIBERG *et al.* (6) el cadmio se une preferentemente a la hemoglobina, mientras que NORDBERG *et al.* (14) sugieren que se une a proteínas de bajo peso molecular semejantes a la metalotionina. Por otro lado, el cadmio en plasma se une con mayor afinidad a la alfa-2-macroglobulina que a la albúmina (20). Existe una gran movilización del cadmio plasmático mientras que la del cadmio eritrocitario es escasa y lenta (11). La amplia distribución del cadmio

queda confirmada por el gran volumen de distribución que presenta ($V_d = 409$ kg). Aunque se mantiene el concepto de volumen de distribución, dado que las determinaciones se refieren a gramo de estructura, sería más exacto hablar de masa de distribución con dimensiones M y no de volumen de distribución con dimensiones L³.

Los datos farmacocinéticos después de la administración intracerebroventricular, indican que el cadmio no emigra del compartimento cerebral, existiendo un intercambio entre estructuras cerebrales y líquido cefalorraquídeo, sin pasar a la circulación central o sistémica. Después de una dosis intracerebroventricular única, las determinaciones de radiactividad en sangre hígado y riñón fueron negativas.

En casi todas las estructuras cerebrales el cadmio-109 alcanza el máximo a las 2 horas aproximadamente. Hay que indicar las excepciones de la médula oblongata que lo hace alrededor de las 3 horas y el mesencéfalo a la hora después de la administración. Las curvas de acumulación de radionucleido son semejantes para las siete estructuras estudiadas. Determinando las áreas bajo la curva se observó que el estriado es el tejido con mayor acumulación y el cerebelo el que posee los niveles más bajos.

El mesencéfalo fue la estructura que presentó una mayor constante de absorción ($k_a = 3,67 \text{ h}^{-1}$), siendo el cerebelo el de constante de eliminación más baja ($k_{13} = 0,045 \text{ h}^{-1}$). Pero en general se ha encontrado una gran similitud entre los parámetros calculados por lo que no se puede establecer, a la vista de los resultados experimentales obtenidos, un comportamiento farmacocinético claramente diferenciado entre las estructuras cerebrales estudiadas. Pese a esto, se puede concluir que el cadmio es fijado con marcada afinidad y rapidez por las estructuras cerebrales, es mantenido fijamente y es eliminado con lentitud.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de la ayuda económica proporcionada por la Organización Mundial de la Salud y la beca concedida a uno de sus autores S. M. Katarneh.

Resumen

Se estudia la farmacocinética del radionucleido cadmio-109, en forma de cloruro, en sangre y estructuras cerebrales de ratas macho Wistar. La cinética en sangre se obtuvo después de la administración intravenosa de $20 \mu\text{Ci}$ de ^{109}Cd ; el elemento se distribuye según un modelo bicompartimental abierto, con una constante de disposición alfa elevada. La semivida de la fase alfa es 0,043 horas y la semivida de la fase beta es 5,54 horas.

La cinética del cadmio-109 en estructuras cerebrales, se estudió después de administrar por vía intracerebroventricular, una dosis de $1 \mu\text{Ci}$ en ambos ventrículos laterales del cerebro. El radionucleido es rápidamente fijado por las estructuras cerebrales, desde el líquido cefalorraquídeo, eliminándose lentamente. La estructura que presenta un mayor acúmulo es el estriado y la de menor el cerebelo.

Bibliografía

1. ANDO, M., SAYATO, Y., TONOMURA, M. y OSAWA, T.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **39**, 321-327, 1977.
2. ANKE, M., HENNIG, A., GROPP, B., PARTSCHKE, M. y GRUN, M.: *T.E.M.A.*, **3**, 540-548, 1977.
3. BERLIN, M. ULLBERG, S.: *Arch. Environ. Health*, **3**, 176-184, 1963.
4. COTZIAS, G. C., BORG, D. C. y SELLECK, B.: *Am. J. Physiol.*, **201**, 927-930, 1961.
5. FLINDER, C. J., KJELLSTROM, J., FRIBERG, L., LIND, B. y LINMAN, L.: *Arch. Environ. Health*, **31**, 292-302, 1976.
6. FRIBERG, L., PISCATOR, M., NORDBERG, G. y KJELLSTROM, T.: En «Cadmium in the environment» (2nd. ed.). CRC Press. Cleveland, Ohio, 1973, pp. 27-48.
7. GABBIANI, G.: *Experientia*, **22**, 261, 1966.

8. GABBIANI, G., GREGORY, A. y BAIC, D.: *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **26**, 498-506, 1967.
9. HARLAND, B., CORNELINSEN, P., PROSKY, L. y VANDERVEEN, J. E.: Kadmium-Symposium, Jena, 1979, pp. 215-217.
10. HILDEBRAND, C. E. y CRAM, L. S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **161**, 438-442, 1979.
11. KLAASSEN, C. D., KOTSONIS, F. N.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **41**, 101-112, 1977.
12. KOSTIAL, K., KELLO, D., JUGO, S., RABAR, I. y MALUKOVIC, T.: *Environ. Health Perspect.*, **25**, 81-86, 1978.
13. KOTSONIS, F. N. y KLAASSEN, C. D.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **46**, 39-54, 1978.
14. NORDBERG, G. F., PISCATOR, M. y NORDBERG, M.: *Acta Pharmacol.*, **30**, 289-295, 1971.
15. RASTOGI, R. B., MERALL, Z. y SINGHAL, R. L.: *J. Neurochem.*, **28**, 789-794, 1977.
16. SATO, F., IWAMASA, T., TSUON, T. y TAKENDI, T.: *Acta Neuropathol.*, **41**, 185-190, 1978.
17. STOWARD, M. D., WEBB, M.: *Chem. Biol. Interactions*, **15**, 349-363, 1976.
18. VILLABLANCA, J. R., OLMSTEAD, C. E., LEVINE, M. S. y MARCUS, R. J.: *Exp. Neurol.*, **61**, 615-634, 1978.
19. VOROBJEVA, R. S.: *Arch. Pathol.*, **8**, 25-32, 1957.
20. WATKINS, S. R., HODGE, R. M., COWMAN, D. C. y WICKHAM, P. P.: *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, **74**, 1403-1410, 1977.
21. WLOSH, J. J., BURCH, G. E.: *J. Lab. Clin. Med.*, **54**, 59-65, 1959.
22. WONG, K. L. y KLAASSEN, C. D.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **63**, 330-337, 1982.
23. WAGNER, J. G.: *Fundamentals of clinical pharmacokinetics* (1st ed.). Hamilton Press Inc., Hamilton, Ill., 1975, pp. 174-184.