

Influencia del ácido arsanílico sobre algunos factores de crecimiento y el transporte de azúcares en rata

M.ª C. Taboada y P. Fernández-Otero

Departamento de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia
Universidad de Santiago de Compostela

(Recibido el 5 de abril de 1982)

M.ª C. TABOADA and P. FERNANDEZ-OTERO. *Influence of Arsanilic Acid on Some Growth Factors and Sugar Transport in Rat*. Rev. esp. Fisiol., 39, 33-38. 1983.

The effects of arsanilic acid as promoter of faster growth on the nutrition index and intestinal absorption of galactose and arabinose has been studied in growing rats.

The rats that received arsanilic acid 0.7 mg/day added to water showed gain in body weight and feed intake, I.T. (feed conversion ratio) decrease and P.E.R. (protein efficiency ratio) increase.

A dose of 1.4 mg/day produced harmful effects.

The *in vitro* intestinal transport of galactose and arabinose decreased and increased respectively in animals that received additive in comparison with controls.

Se ha demostrado que una serie de compuestos orgánicos del arsénico, incorporados a bajos niveles en el alimento de animales domésticos, incrementan el peso y son útiles para el control de enfermedades. Uno de ellos, el ácido arsanílico, un arsenical orgánico derivado del ácido fenilarsónico, tiene efecto promotor del crecimiento en distintas especies animales (7, 14) y hay evidencias en apoyo de que el arsénico es un elemento traza con un papel fisiológico esencial (12, 19).

Teniendo en cuenta que la aplicación de esta sustancia como aditivo del alimento se fundamenta en los beneficios económicos que dependen directamente de la magnitud de la respuesta biológica (23),

y puesto que el mecanismo de acción del ácido arsanílico permanece oscuro, se pretende estudiar el efecto que esta sustancia ejerce sobre algunos índices de nutrición y su influencia sobre el transporte de galactosa y arabinosa a través del intestino delgado de rata, a fin de comprobar si las mejoras en el crecimiento pueden relacionarse con una mayor absorción de nutrientes.

Material y métodos

Se utilizan ratas Wistar en período de crecimiento, de 50-70 g de peso, que se mantienen durante 16 días en jaulas me-

tabólicas individuales situadas en una habitación a temperatura de $22 \pm 2^\circ \text{C}$, alimentándolas *ad libitum*, con una dieta cuya composición se señala en la tabla I.

Los animales se dividen en cuatro grupos: 2 tratados y 2 controles. Los tratados reciben ácido arsánico a la dosis de 0,7 ó 1,4 mg/animal/día, disuelto en el agua de bebida al nivel adecuado; en las ratas control se excluye el ácido arsánico del agua. Todos los animales se pesan al principio y al final del período experimental, al objeto de determinar el cambio de peso e índice de crecimiento (peso medio de los animales que reciben el aditivo/peso medio de los que no lo reciben $\times 100$). Asimismo se controla la ingestión de alimento y se determina el I.T. (índice de conversión del alimento) y el P.E.R. (cociente de eficacia proteica).

Los experimentos de absorción se realizan siguiendo la técnica *in vitro* de sacos evertidos, de WILSON y WISEMAN (24). Los azúcares utilizados son la galactosa y la arabinosa a una concentración de 4 mM y de 50 mM, respectivamente. Los sacos se incuban en solución tampón bicarbonato KREBS-HENSELEIT (9), con el azúcar correspondiente en disolución, en un baño termostático a 37°C y gaseando con carbógeno (95% O_2 y 5% CO_2) durante todo el período de incubación (30 y 60 minutos, respectivamente). Los sacos se llenan previamente con el mismo líquido excepto en el caso de la arabinosa en que carecen de azúcar, por su transporte en favor de un gradiente de concentración. La valoración se lleva a cabo por el método de SOMOGYI (20).

Los resultados se expresan en μmoles de azúcar absorbido/100 mg de intestino, según la fórmula de CRANE y MANDELS-TAM (6).

El estudio comparativo de los valores obtenidos en cada grupo tratado con relación al correspondiente grupo control, se realiza mediante el test de parejas de muestras (13).

Resultados y Discusión

Es posible que el efecto del ácido arsánico como sustancia promotora del crecimiento se ejerza, al menos en parte, a través de una estimulación en el consumo de alimento, lo que concuerda con los resultados de BARBER *et al.* (1) y con los de SCOTT y GLISTA (18). Así, los animales que ingieren 0,7 mg/día de aditivo experimentan un notable aumento de peso y un mayor consumo de alimento (tabla II). Además de estimular el apetito, esta dosis de arsenical actúa como promotora del crecimiento, mejorando la conversión del alimento en peso corporal, lo cual se manifiesta mediante un descenso del I.T. al mismo tiempo que se eleva el cociente de eficacia proteica o P.E.R.

UNDERWOOD (21) sugiere que estos efectos beneficiosos del ácido arsánico se deben a que puede actuar de manera similar a los antibióticos, inhibiendo selectivamente ciertos microorganismos perjudiciales en el intestino. Por su parte, POPE y SCHAIBLE (16) proponen otra teoría según la cual los arsenicales pueden

Tabla I. Composición porcentual de la dieta.

Ingredientes	Sustancia seca	Sustancia fresca	Proteína	Grasa
Albúmina de huevo	5,00	5,36	4,15	0,03
Harina de cebada	40,00	46,25	4,06	1,11
Almidón de trigo	26,00	30,48		
Glucosa	16,00	16,00		
Torta de soja	6,00	7,09	2,43	0,22
Celulosa	2,20	2,35		
Aceite de soja	2,00	2,00		2,00
Sal común	0,50	0,50		
Carbonato cálcico	0,60	0,60		
Fosfato bicálcico	1,60	1,60		
Mezcla vitamínico-míneral	0,10	0,10		

Tabla II. Efecto de la administración de 0,7 y 1,4 mg/día de ácido arsanílico sobre algunos índices de nutrición.

Los valores representan la media \pm el error estándar. Número de animales = 10.

	0,7 mg/día		1,4 mg/día	
	Controles	Tratados	Controles	Tratados
% aumento de peso	42,17 \pm 2,71	72,01 \pm 6,18 *	41,60 \pm 2,10	37,85 \pm 2,20
Alimento ingerido (g)	177,55 \pm 6,60	183,45 \pm 4,39	179,51 \pm 5,22	147,12 \pm 4,51 °
I.T.	5,70 \pm 0,23	3,98 \pm 0,21 *	5,88 \pm 0,18	6,20 \pm 0,19
P.E.R.	1,67 \pm 0,06	2,43 \pm 0,14 *	1,66 \pm 0,05	1,52 \pm 0,05
Índice de crecimiento	149,77		78,00	

* Estadísticamente significativo respecto al grupo control para $P < 0,005$.

ejercer un efecto «ahorrador» de proteínas. Esta hipótesis es análoga a la de Russo *et al.* (17), quienes al comprobar que el ácido arsanílico reduce la excreción urinaria de nitrógeno, señalan la posibilidad de que esta sustancia reduzca el catabolismo proteico.

Con la dosis de 1,4 mg/día del aditivo (tabla II) se produce un descenso en la ganancia de peso con respecto al grupo control, que se acompaña de una disminución en la ingesta. Al mismo tiempo, los datos obtenidos con el I.T. y el P.E.R. indican un efecto perjudicial de esta dosis sobre los índices de nutrición. En general se observa que, con este nivel de ácido arsanílico, los animales presentan diarrea, anorexia, así como dificultades en la toma de alimento y agua a los 5 ó 6 días de comenzar el tratamiento, lo cual podría explicarse sobre la base de que esta dosis resulte tóxica para la rata, hecho que ya había sido señalado por

BIRD *et al.* (2) con otro arsenical, el ácido 3-nitro-4-hidroxifenil arsónico, a pesar de que otros investigadores establecen límites de tolerancia más elevados. Las discrepancias en cuanto al nivel de toxicidad y lugar de acción pueden ser debidas a la utilización de distintas especies animales. Así, trabajando con conejos (5), los síntomas de toxicidad aparecen con una dosis diaria de 10 mg/kg de peso y se manifiestan a nivel gastrointestinal, mientras que en cerdos (10), los signos aparecen a nivel del sistema nervioso central y con dosis superiores.

La mayor eficacia del alimento, cuando se utiliza como suplemento la dosis más baja del aditivo, se podría relacionar con una disminución en los requerimientos de algunos nutrientes (3, 11), lo que puede tener su origen en una mejor absorción intestinal. Se sabe que el ácido arsanílico adelgaza la pared del tracto gastrointestinal (4), lo cual puede favo-

Tabla III. Absorción intestinal de L-arabinosa en ratas que ingieren ácido arsanílico frente al grupo control.

Tiempo de incubación, 60 minutos. Los valores representan la media \pm el error estándar. Número de animales = 10.

	[mM] en serosal	μ moles en tejido	μ moles absorbidos/ 100 mg tejido
Control	15,51 \pm 0,62	13,68 \pm 0,67	8,51 \pm 0,17
Acido arsanílico, 0,7 mg/día	27,73 \pm 1,36 °	16,22 \pm 0,71	11,34 \pm 0,26 *
Control	15,56 \pm 0,51	15,78 \pm 0,59	9,01 \pm 0,17
Acido arsanílico, 1,4 mg/día	17,80 \pm 0,65 *	17,68 \pm 0,98	10,24 \pm 0,22 *

* Estadísticamente significativo respecto al grupo control para $P < 0,005$.

Tabla IV. *Absorción intestinal de D-galactosa en ratas que ingieren ácido arsenilico frente al grupo control.*

Tiempo de incubación, 30 minutos Los valores representan la media \pm el error estándar. Número de animales = 10.

	[mM] en serosal	μ moles en tejido	μ moles absorbidos/ 100 mg tejido
Control	9,99 \pm 0,27	7,72 \pm 0,34	4,14 \pm 0,19
Acido arsenilico, 0,7 mg/día	9,02 \pm 0,31 **	6,51 \pm 0,26 *	3,42 \pm 0,17 *
Control	9,42 \pm 0,22	7,17 \pm 0,32	3,79 \pm 0,10
Acido arsenilico, 1,4 mg/día	8,90 \pm 0,30 **	6,30 \pm 0,29 **	3,23 \pm 0,19 *

* Estadísticamente significativo respecto al grupo control para $P < 0,01$ y ** para $P < 0,05$.

recer el paso de nutrientes. Esta disminución en el espesor del tubo digestivo deberá afectar favorablemente a las sustancias que se transportan por difusión. En efecto, con los dos niveles estudiados de ácido arsenilico, el transporte de arabinosa se incrementa notablemente y el azúcar pasa con mayor facilidad hacia el líquido serosal, donde alcanza una concentración significativamente más elevada que la obtenida sin el arsenical (tabla III).

Por otro lado, en los estudios con galactosa (tabla IV), se observa que el transporte activo disminuye por efecto de ambas dosis del aditivo. Este efecto posiblemente es debido a que el arsénico, tanto en forma pentavalente como trivalente, es capaz de interferir los procesos oxidativos de la célula, puede inhibir la respiración mitocondrial, así como desacoplar la fosforilación y descarboxilación oxidativas (15, 22). Por otro lado, el arsénico, al combinarse con los grupos sulfhidrilos de enzimas y proteínas, puede disminuir la actividad enzimática y frenar, por tanto, el transporte activo (5, 8, 22).

Resumen

Se estudia el efecto del ácido arsenilico, como promotor del crecimiento, sobre algunos índices de nutrición y su influencia en el transporte de arabinosa y galactosa a través del intestino delgado de rata. La utilización de 0,7 mg/día del aditivo resulta beneficiosa, pro-

duciendo un aumento en el peso, un mayor consumo de alimento, un descenso en el I.T. y un incremento en el P.E.R. Por el contrario, dosis de 1,4 mg/día del arsenical ejercen un efecto perjudicial.

Ambos niveles del aditivo producen un incremento en la absorción intestinal de arabinosa y un descenso en la de galactosa.

Bibliografía

1. BARBER, R. S., BRAUDE, R. y MITCHELL, K. G.: *Brit. J. Nutr.*, **25**, 381-389, 1971.
2. BIRD, H. R., GROSCHE, A. C. y RUBIN, M.: *Fed. Proc.*, **3**, 69, 1948.
3. BIRD, H. R., GROSCHE, A. C. y RUBIN, M.: *J. Nutr.*, **37**, 215-226, 1949.
4. CALVERT, C. C.: *An. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **7**, 70-80, 1975.
5. CONFER, A. W., WARD, B. C. y HINES, F. A.: *Lab. An. Sci.*, **30**, 234-236, 1980.
6. CRANE, R. K. y MANDELSTAM, R.: *Biochim. Biophys. Acta*, **45**, 460-476, 1960.
7. ELAM, J. F., JACOBS, R. L., TWIDELL, W. L., GEE, L. L. y COUCH, J. R.: *J. Nutr.*, **49**, 307-317, 1953).
8. FLUHARTY, A. L. y SANADI, D. R.: *J. Biol. Chem.*, **236**, 2772-2779, 1961.
9. KREBS, H. A. y HENSELEIT, K.: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **210**, 33-66, 1932.
10. LEDET, A. E., DUNCAN, J. R., BUCK, W. B. y RAMSEY, F. K.: *Clin. Toxicol.*, **6**, 439-457, 1973.
11. LIH, H. y BAUMANN, C. A.: *J. Nutr.*, **45**, 143-146, 1951.

12. NIELSEN, F. H., GIVAND, S. H. y MYRON, D. R.: *Fed. Proc.*, **34**, 923, 1975.
13. PARKER, R. E.: En «Estadística para biólogos». Ediciones Omega. Barcelona, 1976, pp 22-24.
14. PATRIAS, G.: *Feed Age*, **2**, 32, 1952.
15. PERSHAGEN, G.: *Env. Health Pers.*, **40**, 93-100, 1981.
16. POPE, C. W. y SCHAIBLE, P. J.: *Poultry Sci.*, **38**, 350-352, 1959.
17. RUSSO, J. M., HANSON, L. E. y JESESKI, J. J.: *J. Anim. Sci.*, **13**, 998, 1954.
18. SCOTT, H. M. y GLISTA, W. A.: *Poultry Sci.*, **29**, 921-923, 1950.
19. SIEWICKI, T. C.: *J. Nutr.*, **111**, 602-609, 1981.
20. SOMOGYI, M.: *J. Biol. Chem.*, **195**, 19-23, 1952.
21. UNDERWOOD, E. J.: En «Trace elements in human and animal nutrition». (3.ª ed.). Academic Press. Nueva York, 1971, pp. 427-431.
22. VAZIRI, N. D., UPHAM, F. T. y BARTON, C. H.: *Clin. Toxicol.*, **17**, 451-456, 1980.
23. WALLACE, H. D.: *J. Anim. Sci.*, **31**, 1118-1126, 1970.
24. WILSON, T. H. y WISEMAN, G.: *J. Physiol., Lond.*, **123**, 116-125, 1954.

