



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
C U A U T I T L A N



“EXCRECIÓN URINARIA DE ESPECIES DE ARSENICO EN UNA  
POBLACION INFANTIL DE LA CIUDAD DE  
SAN LUIS POTOSI”

FALLA DE GRICEN

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA  
BIOLOGA**

P R E S E N T A:

**MARIBEL ESPINOSA HERNANDEZ.**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1995



## **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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de Tesis:

Excreción urinaria de especies de arsénico en una población infantil de la ciudad de San Luis Potosí.

que presenta la pasante: Maribel Espinosa Hernández  
con número de cuenta: 8540547-5 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bioteca.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 28 de Febrero de 1995

PRESIDENTE	<u>G.F.B. Mariela Noé Martínez</u>	
VOCAL	<u>G.F.B. Ieticia Zafra Ramírez</u>	
SECRETARIO	<u>G.F.B. Idalia Avila Mivezame</u>	
1er. SUPLENTE	<u>G.F.B. Ma. Mariana R. Ponce Galarraga</u>	
2do. SUPLENTE	<u>G.F.B. Virginia Oliva Arellano</u>	

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Metales de la Sección de Toxicología Ambiental, del Departamento de Farmacología y Toxicología, del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección de la Q.F.I. Luz María Del Razo Jiménez.

**Dedicatorias.**

**A Dios, por iluminar cada paso de mi existencia y permitirme alcanzar uno de mis más grandes ideales.**

**A Monseñor Rafael Guízar Y Valencia.**

**A mis queridos padres:**

**Gudulia y Francisco**

**Quienes con su ejemplo, amor y sabiduría, han cultivado en mí, la firmeza de espíritu, enseñándome a disfrutar los detalles más sutiles de la vida y enfrentar las adversidades con valor.**

**Con ternura a mis hermanos:**

**Cristina y Francisco**

**Porque juntos hemos vivido momentos que integran un majestuoso y colorido abanico de emociones y posibilidades exitosas.  
Ustedes son parte importante de mi vida.**

**Cariñosamente a todos mis familiares.**

**A mis amigas:**

**Griss, Raquel, Laura y Gaby**

**Porque un día emprendimos juntas una nueva etapa de la vida, en la que compartimos anhelos, ilusiones y a veces también sinsabores que nos hicieron crecer y llegar a la cúspide de nuestras metas.**

## **Agradecimientos.**

**Este trabajo que para mí representa la culminación de todo un esfuerzo lleno de dedicación, ha sido posible en gran medida, a la dirección de la Q.F.I. Luz María Del Razo J., a quien expreso mi gratitud por sus enseñanzas y la confianza que me brindó para elaborar esta tesis.**

**Al Dr. Mariano E. Cebrián, por permitirme formar parte de su equipo de trabajo.**

**Al M.C. Adolfo Sierra, agradezco su atinada participación durante el desarrollo experimental.**

**Con mi más sincero agradecimiento al M.C. Edilberto Pérez M. y a su esposa la Q.F.I. Mercedes Hernández , por su valioso apoyo.**

**Cordialmente a Tere, Carolina, Eunice, Rosalinda, Javier, Don Humberto y Don Raúl, que me auxiliaron en todo momento.**

**Por despertar en mí la inquietud de incursionar en el campo de la Absorción Atómica, con respeto y admiración, al personal de la División de Química Analítica del Instituto Mexicano del Petróleo.**

**Con cariño a la Profesora Leticia Zúñiga por su invaluable apoyo y comprensión.**

**Al honorable jurado.**

**A la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.**

**A Todos mis maestros y compañeros.**

## INDICE

## INDICE

Página

Resumen

Lista de Abreviaturas

I.- Introducción.....	2
1.1 Arsénico	
1.1.1 Antecedentes históricos.....	3
1.1.2 Propiedades químicas.....	5
1.1.3 Distribución.....	6
1.1.4 Usos.....	6
1.2 Exposición ambiental	
1.2.1 Aire.....	8
1.2.2 Suelo.....	9
1.2.3. Agua.....	9
1.2.4. Alimentos.....	10
1.3 Exposición ocupacional.....	11
1.4 Metabolismo	
1.4.1 Absorción.....	12
1.4.2 Distribución.....	13
1.4.3 Biotransformación.....	14
1.4.4 Excreción.....	19
1.5 Efectos tóxicos.....	20
1.5.1 Intoxicación aguda.....	21
1.5.2 Intoxicación crónica.....	22
1.6 Mecanismo de Toxicidad.....	29
1.6.1 Compuestos trivalentes.....	29

1.6.2 Compuestos pentavalentes.....	32
1.7 Antecedentes de la zona de estudio.....	34
1.7.1 Justificación.....	36
Objetivo General.....	38
Objetivos Particulares.....	38
2.- Material y Métodos	
2.1 Material	
2.1.1 Material y equipo.....	40
2.1.2 Reactivos.....	41
2.2 Diseño del estudio.....	42
2.2.1 Selección del tamaño de la muestra.....	42
2.2.2 Selección de la población.....	44
2.3 Recolección de las muestras.....	45
2.4 Métodos analíticos.....	46
2.5 Análisis de los datos.....	61
3.- Resultados.....	63
3.1 Control de calidad de los procedimientos de Laboratorio.....	63
3.2 Características de la muestra estudiada.....	64
3.3 Concentraciones de especies de arsénico y arsénico total en las muestras de orina.....	68
3.4 Proporciones relativas de especies de arsénico.....	73
3.5 Usas indicadoras de biotransformación.....	76
3.6 Asociación de factores que afectan la excreción de arsénico...77	

	<b>Página</b>
4.- Discusión.....	90
5.- Conclusiones.....	100
6.- Apéndice I.....	103
7.- Bibliografía.....	108

## **RESUMEN**

La Ciudad de San Luis Potosí, (S.L.P.), localizada en la parte central de México, cuenta con un importante complejo metalúrgico, que consiste en una Fundidora de Cobre y una Refinería Electrolítica de Zinc, localizadas dentro de la zona urbana denominada Fraccionamiento de Morales. La mayoría de la población que vive en los alrededores de esta zona industrial, han permanecido expuestos a altas concentraciones de arsénico y otros metales, como plomo y cadmio, consecuencia de la gran contaminación ambiental, derivada de la intensa actividad metalúrgica que prevalece en esa zona.

El objetivo de este trabajo, fué evaluar el perfil de excreción urinaria de especies de arsénico en los niños que residen cerca del complejo metalúrgico, así como las posibles diferencias en su capacidad metiladora de biotransformación de arsénico, debida a la exposición crónica de este metaloide a través del aire principalmente.

Para la realización de dicho estudio, se efectuó un monitoreo biológico, en dos zonas de la Ciudad de San Luis Potosí: 1) Morales, zona problema localizada en las inmediaciones del complejo metalúrgico y 2) Gral. I. Mtz., zona ubicada a 7 km de la fuente de emisión de contaminantes. En este estudio participaron 63 niños entre una edad de 7-11 años, quienes proporcionaron una muestra de orina y a los cuales se les aplicó un cuestionario, junto con un examen clínico pediátrico.

Se determinaron las concentraciones de cada una las especies de arsénico (AsI, MMA y DMA) y arsénico total en las muestras de orina, utilizando la técnica de generación de hidruros con Espectrofotometría de Absorción Atómica.

Los resultados obtenidos mostraron que los niños que viven en las inmediaciones de la fuente de emisión, presentaron concentraciones de arsénico promedio significativamente mayores ( $96.2\mu\text{g/g}$  de creat.), a la de los niños que residen a 7 km de distancia ( $41.8\mu\text{g/g}$  de creat.) No se encontraron diferencias significativas en las proporciones de cada una de las especies de arsénico en la orina excretada de los los niños que viven en Morales.

En el grupo que vive en el Fraccionamiento Morales, se observó un aumento en la prevalencia de manifestaciones clínicas como alteraciones en el sueño, rinitis y dermatitis, además se observó una fuerte asociación de las concentraciones urinarias de arsénico en función del sexo de los niños.

Los niños varones que habitan en el Fraccionamiento de Morales, presentaron concentraciones significativamente superiores a la de las niñas del mismo grupo, probablemente por permanecer mayor tiempo jugando en la calle y por lo tanto de estar más tiempo en contacto con las fuentes de contaminación de As (suelo, polvo y aire)

Al comparar con los niños, las niñas presentaron un aumento en la proporción de arsénico inorgánico acompañado de la disminución de DMA, así como disminución de las tasas de MMA/AsI y de DMA/AsI, que sugiere que las niñas presentan menor habilidad en la metilación de As a consecuencia de una alteración en el primer paso de la metilación.

Al comparar con el grupo control los niños del grupo de Morales presentaron disminución de la proporción de AsI, aumento en la proporción de DMA, aumento en las tasas de MMA/AsI y de DMA/AsI. Si consideramos que precisamente los niños varones del grupo expuesto presentaron un aumento significativo en la excreción urinaria de especies de arsénico y As total parecería que el aumento en la exposición de arsénico estimuló el proceso de metilación de arsénico.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Acido Desoxirribonucleico
As	Arsénico
As <sup>3+</sup>	Arsénico trivalente
As <sup>5+</sup>	Arsénico pentavalente
AsI	Arsénico inorgánico
ATP	Adenosil trifosfato
ATSDR	Agency for Toxic Substance and Disease Registry
-CH <sub>3</sub>	Grupo metilo
dL	Decilitro
DMA	Acido Dimetilarsínico
EAspt	Exposición a arsénico ponderada por el tiempo
EPA	Enviromental Protection Agency
GSH	Glutati6n reducido
LDH	Lactato Deshidrogenasa
MMA	Acido Monometilars6nico
NIST	National Institute Standars of Technology
PDH	Piruvato Deshidrogenasa
ppm	Partes por mill6n
SAMe	Sulfo-adenosil-L-metionina
-SH	Grupo sulfhidrilo
µg	Microgramos
µL	Microlitros
ng	Nanogramos

## INTRODUCCION

## 1. INTRODUCCION

En el transcurso de las últimas décadas, el impacto del hombre sobre el medio ambiente, ha cobrado proporciones alarmantes como consecuencia de los efectos conjugados de la explosión demográfica y de un gran desarrollo tecnológico que impone el progreso de las sociedades.

La crisis ambiental, que es producto esencialmente del "Cómo nos desarrollamos", ha dejado entre otras consecuencias: suelos erosionados, pocas áreas verdes, superficies con altos índices de contaminación, y una larga lista de especies en peligro de extinción que se incrementa cada día.

El uso indiscriminado de plaguicidas, insecticidas, combustibles y una gran variedad de productos químicos; así como la excesiva producción de desechos tóxicos que se emiten al ambiente, están contribuyendo al deterioro inevitable del medio en que vivimos.

Es común encontrar en el ambiente contaminantes, entre los que se incluyen una serie de sustancias químicas como metales tóxicos, compuestos inorgánicos y compuestos orgánicos. Como consecuencia a su exposición se han reportado efectos nocivos para la salud causando manifestaciones alarmantes dentro de las poblaciones comúnmente expuestas a ellos, como es el caso del Arsenicismo crónico que se presenta como un problema grave de salud en algunas regiones de nuestro país (Cebrián, 1994) y en varios países como Chile (Borgoño, 1977; Sandoval y Venturino, 1987), Taiwan (Tseng, 1968), Estados Unidos (Feinglass, 1973), Canadá (Wagermann, 1978), entre otros.

## 1.1 ARSENICO

### 1.1.1 Antecedentes históricos.

El nombre de arsénico es derivado de "arsenikos", macho (los griegos creían que los metales diferían de sexo).

Históricamente el arsénico destaca por su utilización como veneno desde hace más de 2500 años; durante la edad media las propiedades tóxicas del arsénico fueron ampliamente utilizadas, siendo el arsénico blanco (trióxido de arsénico) el veneno de elección de los envenenadores profesionales (Buchanan, 1962); un hecho relevante de este uso es el posible envenenamiento del Emperador Napoleón Bonaparte, a través de sus alimentos, mientras permanecía exiliado en la Isla de Santa Elena, debido a que se encontraron altas concentraciones de este metal en muestras de su cabello (Leslie y Smith, 1978).

Sus efectos terapéuticos eran conocidos por griegos y romanos, y sus virtudes médicas las manejaba ya Hipócrates de quien se dice empleaba el sulfuro de arsénico como agente para el tratamiento de las úlceras y de otros trastornos similares. Asimismo, la familiaridad con este agente químico se atribuye a Aristóteles, Pedianos Dioscórides y Plinio El Viejo.

Durante muchos siglos el arsénico, fué utilizado en una gran variedad de preparaciones de uso medicinal como la solución de Fowler, las píldoras asiáticas, la solución de Donovan, el elixir de Valagin, que fueron empleados en la terapia para la anorexia y otros problemas nutricionales, para la neuralgia, reumatismo, tuberculosis, diabetes, trastornos en la piel y anormalidades hematológicas; sin embargo su uso fué retirado al paso del tiempo debido a la serie de casos severos que se presentaron por el uso prolongado de estas preparaciones.

A principios de este siglo, los médicos empezaron a usar las preparaciones menos tóxicas del arsénico, como cacodilato de sodio y el arsanilato de sodio, para el tratamiento de la pelagra, así como de la malaria y la enfermedad del sueño (Gorby, 1994).

En 1909 Ehrlich demostró la acción quimioterapéutica de los arsenicales en la tripanosomiasis, así como sus aplicaciones en el tratamiento de la sífilis, y el uso farmacológico del arsénico y

sus compuestos se extendió de 606 compuestos a más de 8000 en 1937. El advenimiento de la penicilina desplazó el uso de estos arsenicales y en la actualidad su empleo sólo se ha limitado para combatir enfermedades infecciosas tales como la tripanosomiasis y sífilis ( WHO, 1981; El arsénico IMSS, 1985; Beckett y col. 1986; Tsuda, 1992).

La incidencia de envenenamientos agudos por arsénico (homicidios, ingestas accidentales y suicidas) ha sido poco documentada, sin embargo Núñez y col. (1992), han reportado 91 casos de intoxicación aguda con As en Chihuahua, Chih., durante el periodo comprendido de septiembre de 1989 a julio de 1990 en donde el 52.7% de los casos referidos fueron con fines suicidas y el resto accidentales, el 45% de los intentos de suicidios predominaron en el grupo de mayores de 14 años de edad. El 100% de los casos fueron originados por la ingesta del producto comercial llamado Micifu (trióxido de arsénico) de producción local y utilizado como raticida en la zona rural, sin embargo el total de los casos se registraron en la zona urbana.

Hoy en día, su importancia toxicológica no ha disminuído, su presencia es notoria en los efectos sutiles y a largo plazo que produce como contaminante del ambiente y la eventual exposición de la población de las regiones contaminadas por este elemento (Sandoval y Venturino, 1987).

### 1.1.2 Propiedades químicas.

El Arsénico (As) es un elemento que se encuentra clasificado como un metaloide y pertenece al Grupo VA de la tabla periódica.

Exhibe tres variables de valencia:  $\text{As}^{-3}$ ,  $\text{As}^{+3}$  y  $\text{As}^{+5}$ , y es capaz, por lo tanto, de formar sales aniónicas y catiónicas.

La forma elemental que normalmente existe, es cristalina metálica con apariencia al acero y quebradizo por naturaleza y de olor aliáceo; es estable en el aire seco, pero cuando es expuesto al aire húmedo se oxida en su superficie, presentando una tonalidad amarillenta que en presencia de calor se sublima sin fundir a  $613^{\circ}\text{C}$  y el vapor oxidado corresponde al trióxido de arsénico. Es poco soluble en agua y soluble en ácido nítrico concentrado.

Además de su forma elemental, existen tres formas aleotrópicas: la forma  $\alpha$  que es amarilla y cristaliza en cubos, la forma  $\beta$  conocida como arsénico negro y la variedad  $\tau$  que es de color gris, muy quebradiza y forma cristales metálicos hexagonales.

Las fuentes minerales en que se encuentra son la esmaltita, la cobaltita (sulfuros) y las arsenopiritas.

El arsénico elemental se combina con muchos metales para formar arseniuros. Cuando es calentado en presencia de compuestos halógenos forma compuestos trivalentes, a excepción del flúor que reacciona con la forma pentavalente ( $\text{AsF}_5$ ). Con el azufre forma los compuestos  $\text{As}_2\text{S}_3$  (oropimente),  $\text{AsS}$  (rejalgar) y  $\text{As}_2\text{S}_5$  (pentasulfuro). Posee una elevada reactividad en presencia de gas hidrógeno, convirtiéndose en arsina ( $\text{AsH}_3$ ), un gas con propiedades sumamente tóxicas (Kirk & Othmer, 1979, El arsénico IMSS, 1985).

El arsénico también reacciona con compuestos orgánicos bajo ciertas condiciones de pH y potenciales de óxido-reducción en el ambiente para dar lugar a una serie de compuestos arsenicales orgánicos estables, entre los que se encuentran: los compuestos metilados (ácidos metilarsonico y dimetilarsonico), presentes de manera natural como consecuencia de la actividad biológica; estos compuestos junto con otros como la arsenobetaina y la arsenocolina pueden ser

encontrados en organismos marinos y poseen la característica de ser muy resistentes a cualquier degradación química (Lauwerys y col., 1979).

### 1.1.3 Distribución.

El Arsénico se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre y en la biósfera. Su presencia en el ambiente está influenciada de manera natural en rocas, minerales, yacimientos de carbón, volcanes, pozos o manantiales geotermales, aguas, suelos, aire, plantas, etc.; y de manera antropogénica en la fundición de metales y minerales (el arsénico se obtiene como un subproducto en el tratamiento del cobre, plomo, cobalto etc.), en el consumo de combustibles fósiles, etc (WHO, 1987).

### 1.1.4 Usos.

El mayor uso del arsénico es en la agricultura, los compuestos como el metilarseniato monosódico (MSMA), metilarseniato disódico (DSMA), y el ácido cacodílico (ácido dimetilarsínico) son muy utilizados por su acción herbicida, el ácido arsenoso es usado como un desecante en la defoliación (deshoje) de la vaina del algodón antes de su cosecha y en la formulación de sales para preservativos de madera.

El arseniato de calcio hacia 1960 se utilizó para el control del gusano en las hojas del algodón, sin embargo esta aplicación ha ido virtualmente desapareciendo, así como también el uso del arseniato de plomo como pesticida en el cultivo de la fruta.

El trióxido de arsénico refinado es usado como un decolorante y agente aclarador en la producción de botellas de vidrio y otro tipo de cristalería, así como también en la cerámica.

El ácido arsenilico es usado como un aditivo en el alimento de las aves de corral (Shields, 1991). La solución de arsenito ha sido empleada como un desinfectante del ganado vacuno y en el control de la alga acuática.

También el arsénico se emplea en la fabricación de pigmentos verdes, como el de París, el de Sceelee y el schweinfurt, este último como acetoarsenito de sodio de cobre (50% de As); también se usa como depilatorio de pieles en la peletería fina, como antioxidante de pinturas submarinas; en los estampados textiles como mordente y en taxidermia para la conservación de animales disecados.

Los compuestos arsenicales en su gran mayoría son también utilizados en preparaciones de uso medicinal y veterinario, principalmente el arseniato de sodio denominado solución de Fowler (1%  $As_2O_3$ ), ha sido utilizado para el tratamiento de leucemia, psoriasis, asma bronquial, reumatismo, diabetes, epilepsia y como tónico (WHO, 1981; Tsuda, 1992).

En el campo industrial el arsénico es utilizado en aleaciones combinado con plomo (un 0.5% de arsénico aumenta la dureza del plomo y disminuye su punto de fusión) y en menor proporción en las aleaciones con el cobre (0.02-0.5% de arsénico eleva la temperatura de recristalización y mejora la resistencia de corrosión), por ejemplo: el cobre arsenical desoxidado y fosforizado se emplea en la manufactura de tornillos de separación y refuerzo, cabezas de bielas y placas para intercambiadores de calor y tubos condensadores (Kirt & Othmer, 1979; Tsuda, 1992).

Compuestos como los arseniuros de Indio y Galio son empleados en la industria electrónica, en la fabricación de microcircuitos y diodos emisores de luz, dispositivos infrarrojos y también como láseres experimentales (Robinson, 1983).

## 1.2 EXPOSICION AMBIENTAL.

La química del arsénico presente en el medio ambiente es compleja y envuelve un gran número de reacciones de transformación, que en su mayoría son mediadas bioquímicamente. La formación de alquilarsinas, principalmente metilarsinas, constituye una parte importante del ciclo ambiental del arsénico. La materia inicial puede ser arseniato (Asi V), arsenito (Asi III), ácido metilarsónico (MMA) ó ácido dimetilarsínico (DMA) y la metilación conduce la formación de dimetilarsina ó de trimetilarsina, compuestos muy estables que pueden ser móviles en el aire y en el agua (Vahter, 1988). Estas transformaciones ambientales del arsénico suelen ocurrir en la tierra, en sedimentos, en las plantas, en los animales y en zonas de actividad biológica de los océanos.

Sin embargo, las formas biometiladas del arsénico que se producen están sujetas a la oxidación y a la desmetilación bacteriana que da lugar a las formas inorgánicas (WHO, 1987).

### 1.2.1 Aire.

El arsénico en el aire usualmente se encuentra mezclado como arsenito y arseniato, junto con especies orgánicas que son de importancia insignificante, excepto en las áreas donde es fundamental la aplicación de pesticidas metilados de arsénico (EPA, 1984).

En el ambiente en general, la cantidad de arsénico inhalado es normalmente menor que 0.1mg As/día en áreas urbanas, pero puede llegar a alcanzar hasta 20mg As/día en las zonas industriales (WHO, 1981; Vahter, 1988). Los niveles promedio de arsénico en el aire en los Estados Unidos se encuentran entre un rango de  $<1$  a  $3 \text{ ng/m}^3$  en las áreas alejadas de las ciudades y de  $20$  a  $30 \text{ ng/m}^3$  en las áreas urbanas (EPA, 1982; Davidson y col., 1985). En áreas donde es utilizado un alto contenido de arsénico y carbón, como por ejemplo en plantas de ácido sulfúrico o en la proximidad de las fundidoras, la concentración de arsénico ha llegado a ser considerablemente alta, llegándose a detectar niveles desde  $19 - 164 \text{ mg/m}^3$  (Offergelt y col., 1992).

### 1.2.2 Suelo.

El arsénico se encuentra en la corteza terrestre en un nivel promedio de 2 ppm (NAS, 1977). Las concentraciones de arsénico en la profundidad de los suelos se encuentran entre un rango de 1.0 y 40 ppm, con un promedio alrededor de 5 a 6 ppm (Beyer y Cromatie, 1987; Eckel y Longley, 1988, EPA, 1982).

La mayoría de los suelos contienen bajos niveles de este metal, debido a los procesos geológicos y la deposición atmosférica, además las aguas industriales y la aplicación de pesticidas pueden incrementar su concentración (IRPTC, 1991).

Se han llegado a reportar concentraciones de arsénico en los suelos contaminados con los residuos de las minas o de las fundidoras hasta 27,000 ppm (EPA, 1982).

### 1.2.3 Agua.

La presencia de As en el agua de bebida, depende ampliamente del tipo de agua y de su tratamiento. Normalmente la mayor parte del agua de abastecimiento presenta concentraciones de As que no exceden a 0.05mg/L (Gaceta Ecológica SEDUE, 1990); recientemente la OMS ha recomendado disminuir este nivel hasta 0.01mg/L (WHO, 1992). Sin embargo en nuestro país se conoce de la presencia de áreas con niveles de arsénico en el agua de bebida muy superiores a los recomendados para el consumo humano, como es en Santa Cruz Achichipilco, Puebla (González. A. C., 1972), en Zimapán, Hidalgo (Del Razo y col., comunicación personal), Chihuahua, Chihuahua (Vidal y col., 1979) y en la Región Lagunera (noreste de Durango y suroeste de Coahuila), donde se ha encontrado que los pozos de suministro de agua poseen un rico substrato de arsénico, en donde se han detectado altas concentraciones de este metal que oscilan en un rango de 0.008 a 0.624 mg/L (Del Razo y col., 1990), llegándose a presentar en las poblaciones expuestas varios efectos patológicos atribuidos a la exposición de arsénico (Cebrián y col., 1983).

También en Chile, en la Región de Antofagasta, se dispone de agua para consumo humano proveniente de abastos, cuyas aguas contienen arsénico en cantidades de 0.100 ppm y 1.2 ppm, en donde la presencia de lesiones cutáneas ha comenzado a alarmar a la población (Sandoval y Venturino, 1987).

Otros países que también se ven afectados por este problema son: Argentina, Estados Unidos, Canadá, India, Taiwan, Alemania y Japón.

#### 1.2.4 Alimentos.

En varios tipos de alimentos, tales como carne, huevo, leche, vegetales, frutas y cereales se han encontrado concentraciones de As menores a 0.05mg/kg. Las algas marinas, crustáceos y algunos pescados contienen de manera natural elevadas concentraciones de As, que se encuentra en forma de compuestos orgánicos liposolubles e hidrosolubles, como la arsenobetaina y la arsenocolina, que se caracterizan por tener una elevada estabilidad química y son considerados no tóxicos (WHO, 1987; Vahter, 1988; Mürer et al., 1992).

El vino y el agua mineral pueden contener arsénico en varios cientos de mg/L, probablemente como resultado del uso de insecticidas que contienen arsénico (ATSDR, 1992).

El contenido de arsénico en el tabaco se debe al uso de plaguicidas en los cultivos, la cantidad de arsénico varía de acuerdo a las prácticas locales en cuanto a la aplicación de plaguicidas, llegándose a encontrar valores de 1 a 12.5 mg/cigarrillo (WHO, 1981).

### 1.3 EXPOSICION OCUPACIONAL.

El arsénico constituye un riesgo a la salud, al estar presente en diferentes ambientes de trabajo tales como fundiciones de minerales y diversas industrias: farmacéuticas, electrónicas, del vidrio, la cerámica, de la madera y de la fabricación, formulación y aplicación de plaguicidas.

En algunas de estas prácticas, especialmente en el proceso de la fundición de minerales, se genera como subproducto el trióxido de arsénico, que contamina el ambiente.

Se ha llegado a observar que la presencia de altas concentraciones de arsénico en el aire ha ocasionado una exposición similar a la de los trabajadores, en la gente que vive en los alrededores de la fuente de emisión, debido a que es común encontrar el arsénico en las colas y los relaves del tratamiento químico de los minerales, así como en los humos de las chimeneas y las cenizas de las fundiciones, extendiendo la contaminación en el suelo, las aguas subterráneas y el aire de las zonas cercanas (Sandoval y Venturino, 1987).

## 1.4 METABOLISMO

### 1.4.1 Absorción.

El arsénico entra al cuerpo principalmente a través de la boca, vía los alimentos y el agua. La mayoría del arsénico ingerido es rápidamente absorbido en el estómago y los intestinos, y entra al torrente sanguíneo. El arsénico que es inhalado es también absorbido a través de los pulmones. Pequeñas cantidades de arsénico, pueden entrar al cuerpo por medio de la piel, pero esta vía no se considera importante.

En estudios realizados en animales, se ha observado que la absorción del arsénico depende de la forma química presente ya que los compuestos solubles en agua tales como trióxido de arsénico ( $AsI^+3$ ), arseniato de sodio ( $AsI^+5$ ) y ácido dimetilarsínico (DMA) son absorbidos rápidamente. Los tipos de absorción más comunes son:

Oral.- En general de acuerdo a la forma soluble de arsénico trivalente ( $As^+3$ ) ó pentavalente ( $As^+5$ ), es casi absorbido completamente (más del 80%) por el tracto gastrointestinal; menos del 5% aparece en heces (Vahter, 1983).

La composición de la dieta puede influir en la absorción del arsénico, así como también las interacciones fisicoquímicas con varios componentes: como trazas de otros elementos, proteínas, ácidos grasos, etc. (Mc Kinney, 1992).

Inhalación.- La absorción de arsénico por los pulmones depende en gran parte del tamaño de la partícula. Grandes partículas (10mm), tienden a ser depositadas en la parte superior de la luz y son despejadas por el movimiento ciliar, limitando la absorción a través del tejido pulmonar, ya que son transportadas al tracto gastrointestinal en donde el arsénico es absorbido de acuerdo a la solubilidad de las partículas en el jugo gástrico. En contraste, pequeñas partículas (0.1 a 1.0 mm) tienden a penetrar profundamente dentro del pulmón y son depositadas en los alvéolos en donde la absorción ocurre a través del epitelio respiratorio (ATSDR, 1992).

Se ha detectado que el arsénico suspendido en el aire a través de las cenizas del carbón quemado de las fábricas está principalmente asociado con las partículas fácilmente respirables, debido a que poseen un diámetro menor a 7  $\mu\text{m}$  (Davison et. al., 1974), las cuales pueden llegar a depositarse extensamente en la región pulmonar, facilitándose su absorción (Vahter, 1983).

Transplacental.- El traslado de arsénico inorgánico a la placenta y al feto es rápido después de una administración parenteral u oral. En estudios realizados en ratones preñados a los que se les administró arseniato de sodio (40 mg/kg) por vía intraperitoneal, mostraron niveles máximos en placenta y en el feto, de 1 a 2 horas después de la exposición, y declinaron los valores dentro de las 24 horas siguientes. Durante las primeras horas, la mayoría del arsénico presente en el feto fué en la forma inorgánica, pero el DMA llegó a ser la especie predominante dentro de 4 a 6 hrs. siguientes, resultados similares han sido observados para el arsénico trivalente que fué transferido a través de la placenta en las ratas preñadas (ATSDR, 1992).

#### 1.4.2 Distribución.

El arsénico independientemente de su forma inorgánica, es transportado por la sangre a diferentes órganos en el cuerpo, al parecer principalmente en la forma de DMA (Mc Kinney, 1992).

En la mayoría de los animales se ha visto que todo el arsénico sistémico es rápidamente distribuido a los tejidos. La rata es una excepción, debido a la acumulación de arsénico en las células rojas de la sangre, razón por la cual, este animal no es considerado como un buen modelo para aplicar los datos toxicocinéticos en el humano (Vahter, 1983).

Se ha observado que en humanos, perros, ratones y conejos, la mayor parte del arsénico (<90%) es distribuido en la sangre en un periodo de 1 a 2 hrs., alcanzando elevados niveles, pero disminuyen en un corto tiempo. Parte del  $\text{As}^{+5}$  en plasma, es rápidamente reducido a  $\text{As}^{+3}$

después de 15 minutos aprox., encontrando cerca del 30% de  $As^{+5}$  en plasma y cerca del 60% se localiza unido a las proteínas del plasma.

En altos niveles de exposición de As, se ha observado que la concentración de arsénico, es más elevada en las células rojas de la sangre que en el plasma, lo que puede reflejar una unión del As a las proteínas de las células rojas (Marafante y Vahter, 1985).

En general se ha visto que la exposición de varias especies animales a cualquiera de las dos formas de arsénico (trivalente o pentavalente), conduce a una acumulación inicial de arsénico en hígado, riñón, pulmón, bazo, aorta, piel, cabello y tracto superior gastrointestinal. En estos tejidos es rápidamente removido, excepto en la piel y el cabello, debido a la presencia de los grupos sulfhidrido de la queratina que pueden proporcionar la fuente de unión con el  $As^{+3}$ .

#### 1.4.3 Biotransformación.

El arsénico una vez que es absorbido en el organismo, es metilado a ác. monometilarsónico y ác. dimetilarsínico, especies que se consideran con baja toxicidad y que tienen poca afinidad por los tejidos, siendo eliminados más rápidamente que las formas no metiladas de arsénico inorgánico (Bertolero y col., 1987).

La fracción de arsénico inorgánico que no es retenida en el organismo es rápidamente eliminada por la vía renal como arsénico no metilado, junto con los derivados metilados (Scott y col., 1993).

Este proceso de metilación da como resultado un mecanismo efectivo de desintoxicación en la exposición a arsénico inorgánico.

En el humano no se conoce con certeza el mecanismo por el cual se efectúa la metilación del arsénico, sin embargo se sabe que el ác. monometilarsónico (MMA) y el ác. dimetilarsínico (DMA) son formados *in vivo* por un proceso de metilación enzimática del  $As^{+3}$  mediado por reacciones óxido-reducción (Thompson, 1993).

Estudios *in vitro* realizados en animales de experimentación (Buchet y Lauwerys, 1985; Buchet y col., 1988), indican que la fracción citosólica del hígado es el principal sitio donde se realiza la metilación y acepta solamente  $AsI^{+3}$  como sustrato, por lo tanto el  $AsI^{+5}$  no es metilado a menos que primero sea reducido a  $AsI^{+3}$ . El hígado es el órgano con mayor capacidad de metilación, seguido por el pulmón y el riñón (Buchet y Lauwerys, 1985, 1988). Además se ha observado que el DMA es el principal metabolito que se presenta en mayor proporción en la orina y el MMA es a menudo el metabolito secundario, que se encuentra en cantidades significativas en la orina humana y puede ser parcialmente metilado a DMA (Vahter, 1981).

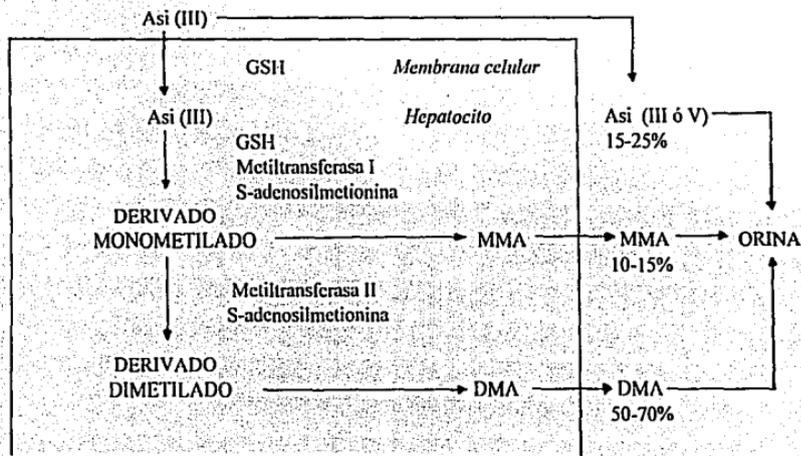
Otros estudios realizados en la fracción citosólica de hígado de rata, han permitido observar que el proceso de metilación, requiere de la actividad de glutatión reducido (GSH) (Buchet y Lauwerys, 1988; Díaz-Barriga y col., 1990), y se ha visto que este constituyente celular, puede actuar a través de diferentes mecanismos: protección de grupos tiol lábiles, activación de enzimas metiladoras, regulación de la concentración de arsénico orgánico libre y en la reducción de las especies de  $AsI^{+5}$  a  $AsI^{+3}$  para que se lleve a cabo la metilación; también el GSH es requerido en la metilación para estabilizar la reactividad natural de la célula (Thompson, 1993).

Offergelt y col. (1992) proponen un esquema del proceso de metilación que se muestra en la Fig.

1.1

FIG. 1.1 BIOTRANSFORMACION DEL ARSENICO INORGANICO

Fuente: Offergelts y col. (1992)



AsI<sup>+3</sup> entra a las células del hígado por un proceso de difusión, seguido de la unión a los componentes intracelulares que favorecen su extensa acumulación en el interior de las células. El glutatión reducido facilita la difusión de Asi<sup>+3</sup> dentro de las células, estimula la primera reacción de metilación, que se lleva a cabo enzimáticamente por la acción de una metiltransferasa vía adición oxidativa de un grupo metil al arsénico, a partir de la Sulfoadenosilmetionina (SAME), que interviene como un donador de grupos metilo (por medio de un ataque nucleofílico del arsenical trivalente sobre la unión del C-S de SAME) (Marafante y Vahter, 1984; Buchet y Lauwerys, 1988; Thompson, 1993), formándose así el MMA. Se ha encontrado en pruebas *in vitro* que la presencia de la vitamina B12 es importante, ya que incrementa la actividad metilante, debido probablemente a su actuación como cofactor en la biosíntesis de homocisteína a metionina, que es la fuente principal de SAME (Buchet y Lauwerys, 1985; Georis, 1990).

Investigaciones realizadas por Buchet y Lauwerys (1985) y Georis y col., (1990), han permitido sugerir que probablemente es distinta la metiltransferasa utilizada en cada paso de la metilación (MMTasa y DMTasa); esta posibilidad de dos metiltransferasas diferentes, se estudió al incrementar las concentraciones de arsenito y iones mercurio (Hg<sup>+2</sup>) en el citosol de hígado de rata, observándose que un exceso de sustrato y la adición de iones mercurio, disminuyen la formación del derivado dimetilado de arsénico sin afectar aparentemente la formación del compuesto monometilado. Esto probablemente indica que dos diferentes actividades enzimáticas están involucradas en la metilación del arsénico inorgánico en los mamíferos.

Se ha planteado que la formación de DMA a partir de MMA (2a. reacción de metilación) puede efectuarse mediante el paso de una reducción de MMA (de MMA<sup>+5</sup> a MMA<sup>+3</sup>). Buchet y Lauwerys (1988) han sugerido que el arsenito puede reaccionar con GSH para formar un intermediario monometilado. Este intermediario podría ser oxidado a la especie pentavalente de MMA estable, ó reducirse por vía GSH al intermediario trivalente del ác. metilarsónico

(MMA<sup>+3</sup>) inestable, antes de la introducción de un segundo grupo metil para formar DMA (Thompson, 1993).

El intermediario MMA<sup>+3</sup> inestable, se considera un compuesto reactivo, que puede reaccionar con las proteínas de los tejidos, sin embargo no existe actualmente algún método analítico que permita su identificación.

Como resultado de la información proveniente de los estudios *in vitro*, concentraciones de AsI<sup>+3</sup>, pueden inhibir la formación de DMA, de tal manera que al incrementar la exposición de AsI<sup>+5</sup>, también se aumenta la producción de AsI<sup>+3</sup>, lo que a su vez inhibe la dimetilación y puede causar un incremento en la acumulación de MMA, dando como resultado una elevada eliminación de MMA y una disminución en la eliminación de DMA en la orina (Thompson, 1993).

Esta evidencia ya ha sido reportada por Del Razo y col. (1995), en poblaciones humanas expuestas a altas concentraciones de AsI<sup>+5</sup>. Es posible que estos eventos puedan servir como indicadores tempranos de la acumulación de AsI en el organismo.

También puede existir la posibilidad de que el MMA acumulado pueda unirse a la monometiltransferasa e inhibir la monometilación, aumentando la cantidad de arsenito sin metilar. Esta acumulación de las especies de AsI<sup>+5</sup> puede aumentar la cantidad de arsénico unido a las proteínas celulares y es posible que interfiera con las rutas enzimáticas críticas para la supervivencia de la célula.

Thompson (1993) propone el mecanismo mostrado en la Figura 1.2:

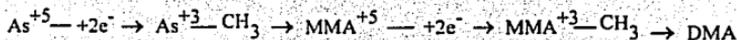


FIG.1.2 METABOLISMO DEL AsV

La excreción urinaria de especies de arsénico en humanos expuestos de manera aguda, de acuerdo a Buchet y col. (1981a), es aproximadamente de la siguiente forma:

40 - 60% DMA

15 - 25% MMA

20 - 25% AsI

Existen evidencias de que en la ingestión de MMA en humanos, existe una pequeña biotransformación (cerca del 13%) a DMA, mientras que en la ingestión de DMA no ocurre transformación alguna (Buchet, 1981). Estos compuestos metilados y los compuestos como la arsenobetaina o arsenocolina, que no son producidos en el humano, no son degradados *in vivo* a otras especies químicas de arsénico (Yamauchi, 1992).

En los casos en que la presencia de los grupos tiol es baja (debido a situaciones como hambre, inanición o una dieta deficiente en proteínas), pueden llegar a ocasionar cambios en el metabolismo, acompañados de un aumento en la expresión de la toxicidad (Mc Kinney, 1992).

#### 1.4.4 Excreción.

La mayor ruta de excreción del arsénico es a través de la orina para todas las especies químicas de arsénico que son absorbidas. La proporción de excreción varía dependiendo de la forma química absorbida.

Un ejemplo similar se ha observado en hámster, ratón, conejo, cerdo y perro, que excretan poco más del 70% del arsénico trivalente y pentavalente inyectado dentro de las primeras 24 hrs. (Yamauchi y Yamamura, 1985; Marafante y Vahter, 1987; Vahter y Norin, 1980). La excreción de arsénico en humanos que han ingerido arsenito ó arseniato, indica que muy pequeñas cantidades de As se excretan en las heces (5%) (Betley y O'Shea, 1975) y que del 45 al 85% es

excretado en la orina dentro de los tres primeros días (Buchet y col., 1981a; Crecelius, 1977). Mc Kinney (1992) describe que una semana después de la primera fase de eliminación rápida, cerca del 30% de la dosis es eliminada, y que esta salida lenta del arsénico puede dar como resultado una acumulación significativa en términos de una exposición prolongada, y además cerca del 5% tiene un largo tiempo de eliminación, aproximadamente de un mes y esta fracción eliminada, puede representar la proporción de arsénico ligado a la piel.

La excreción urinaria de arsénico en una exposición a través de inhalación, aparece en cantidades del 30 - 60% de la dosis inhalada (Vahter y col., 1986). La fracción que usualmente se deposita en los pulmones, esta en un intervalo aprox. del 30 - 60% (EPA, 1986b), para la mayoría de las partículas respirables, esto sugiere que casi todo el arsénico que se deposita es excretado en la orina (ATSDR, 1993).

Se ha propuesto que el cabello y las uñas, pueden considerarse como vías alternativas en la excreción del arsénico, de igual manera el sudor y la descamación de la piel, pero su contribución es menor en comparación a otras rutas de excreción (Vahter, 1983).

### 1.5 EFECTOS TOXICOS.

El As es un elemento con una variedad de formas de compuestos inorgánicos y orgánicos, en el cual la toxicidad puede variar considerablemente dependiendo del tipo de compuesto, tiempo de exposición y de la concentración a la que se encuentre.

La intoxicación de los compuestos arsenicales en humanos está en función de su proporción de eliminación por el cuerpo. La arsina está considerada como la forma más tóxica, seguida por los arsenitos  $As^{+3}$ , los arseniatos  $As^{+5}$  y los compuestos orgánicos. Las dosis letales para estos compuestos en los humanos están dentro de un rango de 1.5 mg/kg (trióxido de arsénico) a 500 mg/kg (DMA) (Buchet, 1982).

En general los compuestos solubles inorgánicos de  $As^{+3}$  se consideran las principales especies tóxicas en comparación al  $As^{+5}$ , y en contraste la mayoría de los derivados orgánicos, tienen relativamente menor toxicidad.

Varios trabajos han reportado que la dosis oral de aprox. 50 a 300mg de arsénico inorgánico, puede ser fatal para los adultos (Vallee y col., 1960; Hindmarsh y McCurdy, 1986; Armstrong y col., 1984, Zaloga y col., 1985). Una exposición subcrónica de 3mg/día es fatal en infantes expuestos a arsénico a través de la leche contaminada (Hamamoto, 1955). Sobre estas bases, la dosis letal aguda y subaguda en humanos puede ser estimada en 0.6mg/kg/día aproximadamente (ATSDR, 1992).

En animales los valores de LD<sub>50</sub> oral para varios compuestos de arsénico inorgánico se han reportado en un rango de 10 a 300mg/kg, lo que indica que los humanos son más sensibles a los efectos tóxicos que los animales. La exposición por inhalación y a través de la piel, no están normalmente asociadas con la letalidad aguda en humanos ó animales (ATSDR, 1992).

### 1.5.1 Intoxicación aguda.

Una intoxicación de tipo agudo por arsénico, generalmente se presenta en casos de suicidios, homicidios o exposición accidental.

Los primeros síntomas clínicos de este tipo de intoxicación, incluyen dolor abdominal, vómito, diarrea, debilidad y dolor muscular, dolor de cabeza e irregularidades en el sistema respiratorio. Estos síntomas son a menudo seguidos por un entumecimiento y comezón en las extremidades, calambres musculares y la apariencia de un salpullido eritematoso papular (Murphy y col., 1981). Después de un mes de la exposición, los síntomas pueden incluir parestesia de las extremidades, hiperqueratosis palmoplantar, líneas de Mee's sobre las uñas de los dedos y un progresivo deterioro en la respuesta sensorial y motora (Murphy y col., 1981).

Si la dosis ingerida es alta, puede desarrollarse un estado de choque, deshidratación y vasodilatación generalizada. Los síntomas pueden ocurrir casi inmediatamente si el arsénico está en solución, o retardarse si está en estado sólido o es ingerido con alimentos, ya que la toxicidad depende en gran parte de la solubilidad del compuesto (Done y Peart, 1971).

### 1.5.2 Intoxicación crónica.

La intoxicación crónica por arsénico, se presenta con frecuencia entre trabajadores de plantas industriales (principalmente fundidoras) y las zonas circunvecinas a ellas, así como también a través de la ingestión de agua de bebida que se encuentra contaminada de manera natural con arsénico (Cebrián y col., 1983).

Bajos niveles de exposición pueden producir daño en diferentes tejidos o sistemas del organismo, denominados "Efectos sistémicos".

#### 1.5.2.1 Toxicidad sistémica-órgano blanco.

##### a) Trastornos Gastrointestinales.

Una exposición oral de As en humanos, a menudo produce varios signos gastrointestinales, con náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y sed que llega a ser común. Muy probablemente el mecanismo de estos disturbios, provoca directamente toxicidad en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, con irritación, daño y función anormal.

##### b) Efectos Hematológicos.

El sistema hematopoyético, es afectado ya sea por la exposición corta o prolongada de arsénico. Los efectos incluyen anemia, leucopenia y eosinofilia, esto probablemente se debe a que hay un efecto tóxico sobre las células eritropoyéticas de la médula ósea (Armstrong y col., 1984). Hamamoto (1955), reportó que estos efectos se observaron en infantes expuestos a 3.5mg As/día

en leche contaminada por 33 días y en adultos al ingerir 3mg As/día en la salsa de soya contaminada. Signos similares se presentaron en humanos crónicamente expuestos al arsénico en agua, medicinas o en su trabajo.

En ratas expuestas a arseniato en el agua (20 a 85 mg/L), disminuyó su producción de hemoglobina, así como la actividad de varias enzimas (ácido aminolevulínico sintetasa y la ferroquelatasa hepáticas), requeridas para la biosíntesis del grupo hemo (Woods y Fowler, 1978).

#### c) Efectos Cardiovasculares.

En las exposiciones prolongadas de As a través del agua, se han reportado daño y función anormal en el tejido cardíaco. Rosenberg (1974), reportó que en la autopsia de 5 niños expuestos a altos niveles de As en el agua de bebida, se reveló la evidencia de infarto al miocardio en dos casos y engrosamiento arterial en todos los casos.

Alteraciones en el electrocardiograma (prolongación de los intervalos Q-T y onda anormal de T), se han descrito en humanos expuestos (Hindmarsh y McCurdy, 1986). Enfermedades vasculares periféricas principalmente gangrena en los dedos de los pies (enfermedad del pie negro), se han asociado a la exposición crónica de As a través de agua de bebida contaminada, en Taiwan (Tseng, 1977).

#### d)Efectos Neurológicos.

Se ha observado en humanos expuestos, la presencia de neuropatías a nivel central y periférico y a muy elevadas dosis encefalopatía aguda (Armstrong y col., 1984; Beckett y col., 1986). Otros indicadores de daño central, en niños expuestos a As (Hamamoto, 1955), incluyen retardo mental, pérdida del oído y encefalogramas anormales.

La neuropatía periférica inducida por As es típicamente caracterizada por parestesia, hiperestesia y neuralgia, con dolor muscular y debilidad, que puede en algunos casos ser detectada por técnicas electromiográficas. Cambios característicos incluyen la disminución en la amplitud de la conducción del nervio con pocos cambios en su velocidad de conducción.

La neuropatía por arsénico está clasificada como una axonopatía distal con degeneración axonal, especialmente en las largas fibras de mielina. La recuperación de la función del nervio es a menudo poca e incompleta (Donofrio y Wilbourn, 1985; Goebel y col., 1990; Hindmarsh y Mc Curdy, 1986).

Los resultados obtenidos de una exploración neurológica clínica, en un estudio realizado en niños expuestos a arsénico a través de la ingestión de tierra y por vía inhalatoria, que viven en las cercanías de un complejo metalúrgico en San Luis Potosí (Olivo, 1994) con concentración urinaria promedio de 80.08µg/g de creat., revelaron que las principales alteraciones observadas fueron parestesias, alteración en la coordinación y alteraciones en la postura, que constituyen una típica neuropatía periférica. Las pruebas electrofisiológicas diagnosticaron 2/61 casos de neuropatía incipiente (amplitud disminuida y tiempo de latencia aumentado en los nervios mediano y tibial) y 5/61 casos con neuropatía periférica (alteración de los nervios mediano, tibial, cubital y perineo con aumento en el tiempo de latencia, amplitud y disminución en la velocidad de conducción nerviosa).

#### e) Efectos Dermatológicos.

La exposición crónica oral de As produce un grupo característico de manifestaciones dermatológicas, que incluyen hiperqueratosis en palmas de las manos y plantas de los pies e hiperpigmentación alrededor de los párpados, sienes, pezones e ingle. Usualmente la apariencia en los cambios de color refleja un moteado, igual a gotas de lluvia, pero en varios casos la pigmentación puede ser extendida ampliamente sobre el pecho, espalda y abdomen. En estudios epidemiológicos se han observado trastornos en la piel de este tipo, con efectos que han llegado fácilmente a evidenciarse en poblaciones consumidoras de agua de bebida con un contenido de As en niveles de 0.4 mg/L (Cebrián, 1983; Yeh, 1973).

De igual manera estas manifestaciones se han encontrado en grupos de trabajadores expuestos a As a través del aire proveniente de planta farmacéutica (Perry y col. 1948). La exposición crónica de As está fuertemente asociada con el incremento de riesgo de un cáncer en piel. Se ha visto que algunas lesiones hiperqueratinizadas, que aparecen como callosidades con típica elevación, pueden desarrollar carcinomas dentro de las células escamosas (ATSDR, 1993).

#### f) Efectos directos sobre la piel y membranas mucosas.

El contacto directo de compuestos de As con la dermis puede dar como resultado una inflamación y vesiculación local (NAS, 1977; Zaloga y col., 1985). La inhalación en una exposición crónica, provoca irritación de las membranas mucosas, los ojos y a nivel nasofaríngeo (Vallee y col., 1960). Se ha observado que después de exposiciones prolongadas, puede llegar a ocurrir, una voz ronca como un signo común y perforación del tabique nasal (Tsuda y col., 1992). Hay evidencias también de que el As puede actuar como un alérgeno de contacto, causando un incremento de la respuesta en la región dermal, evaluada en trabajadores que están crónicamente expuestos al As debido a la fundición del cobre (Holmqvist, 1951).

### g) Daño Hepático y Renal.

Elevadas exposiciones de As por vía oral, producen daño en el hígado y los riñones. La autopsia de infantes envenenados con As a través de la leche contaminada, mostró el hígado hinchado en todas las víctimas, así como necrosis e infiltración adiposa (Hamamoto, 1955). Otros estudios han reportado una asociación entre la exposición crónica oral de arsénico y la cirrosis hepática e hipertensión portal (ATSDR, 1992). Niveles elevados de transaminasas y bilirrubina total en el suero, representan un posible daño en las células hepáticas (Armstrong y col., 1984). Los signos de daño renal reportados por Hamamoto incluyen hematuria, leucocituria y glicosuria.

#### 1.5.2.2 Efectos Teratogénicos.

Se han realizado estudios en animales para obtener información a cerca de los efectos teratogénicos y fetotóxicos que el arsénico puede causar. Una administración parenteral de 10 a 45mg/kg/día de arseniato de sodio en ratas, ratones o hámsters durante la gestación, mostró un incremento en la frecuencia del número de malformaciones fetales (Ferm y Hanlon, 1985). Dosis de 120mg As/kg administradas por sonda a ratones durante la gestación, causaron disminución del peso al nacer e incrementó la mortalidad prenatal, pero no se observaron efectos fetotóxicos o teratogénicos. La teratogenicidad se ha asociado con el nivel de exposición (etapas críticas de la embriogénesis) y la dosis de la cual depende el incremento en las malformaciones (Ferm y Hanlon, 1985).

### 1.5.2.3 Genotoxicidad.

El resultado de varios trabajos realizados ha indicado que el arsénico inorgánico es un agente clastogénico potente (rompe cromosomas) y un mutágeno inactivo o extremadamente débil, por lo que se le ha considerado como agente no genotóxico (Jacobson-Kram y Montalbo, 1985).

Ensayos *in vitro* con células humanas, han demostrado que el arsénico inorgánico incrementa la frecuencia de aberraciones cromosomales y cambios en las réplicas de la cromatina (ATSDR, 1992). En humanos expuestos a altas dosis de AsI por vía oral e inhalatoria, se ha detectado una elevada incidencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos (Beckman y col., 1977; Nordenson y col., 1978).

Estudios realizados por Ostrosky y col., (1991) y Gensebatt y col., (1994), mostraron disminución de la cinética de proliferación de linfocitos en individuos expuestos a elevadas concentraciones de arsénico a través del agua de bebida en la Región Lagunera, México, especialmente en el sexo femenino, esta disminución ha sido interpretada por lo autores, como una disminución en la respuesta inmune celular.

### 1.5.2.4 Carcinogenicidad.

Se ha observado que la exposición de AsI vía inhalación aumenta la incidencia de cáncer en pulmón. Por otra parte la exposición de AsI a través de vía oral aumenta la incidencia de cáncer en piel y además puede aumentar el desarrollo de otros tipos de cáncer interno que incluyen cáncer en vejiga, hígado y riñón (Chen y col., 1992; Smith y col., 1993).

Las lesiones cancerosas más comunes en la piel comprenden carcinomas de células escamosas que aparecen al desarrollarse alguna callosidad hiperqueratinizada. En adición, múltiples carcinomas en células basales pueden ocurrir, típicamente originados por células no asociadas con la hiperqueratinización (Reymann y col., 1978; Wagner y col., 1979). Aunque las lesiones dermales de este tipo pueden ser eliminadas quirúrgicamente, no dejan de ser fatales si no son tratadas (ATSDR, 1992). En los trabajadores encargados de la fundición del cobre, se ha visto que debido a la duración y nivel de exposición a As inorgánico el riesgo de padecer un cáncer en el pulmón se ha incrementado, de igual manera sucede en cualquier exposición de tipo ocupacional en la que están presentes gases o humos de arsénico. Varios estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de un cáncer en pulmón también se ha incrementado en individuos expuestos no ocupacionalmente, debido a que viven a unos cuantos km cerca de las industrias que emiten arsénico (Matanoski y col., 1981; Enterline y col., 1987)

- Mecanismo de carcinogenicidad.- Los compuestos que son carcinogénicos, pero que no causan daño directamente a los genes, pueden estar encaminados indirectamente a una variedad de mecanismos, incluyendo inhibición de una o más enzimas que participan en la replicación y reparación del ADN. Se ha estipulado la evidencia de que este puede ser el caso del arsénico. Este mecanismo de acción, permite dilucidar que el As actúa primeramente como un promotor de cáncer en vez de como un iniciador; este posible mecanismo, en el que el As induce carcinogenicidad es mediante la incorporación del arseniato dentro del ADN en lugar del fosfato.

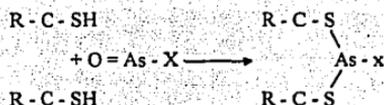
## 1.6 MECANISMO DE TOXICIDAD.

Los primeros trabajos efectuados sobre los mecanismos de toxicidad, se realizaron con el fin de obtener resultados comparativos de arsenito y arseniato y su interconversión en los tejidos.

Actualmente, se ha establecido que los arsenitos y los arseniatos actúan de manera muy diferente.

### 1.6.1 Compuestos trivalentes.

Generalmente la toxicidad de los arsenicales trivalentes, está atribuida a su reactividad con los compuestos celulares que contienen grupos sulfhidrilo (-SH), que pueden ser parte de una apoenzima, un sustrato, un cofactor o algún intermediario (Webb, 1966), impidiendo por lo tanto los procesos de óxido-reducción en los que participan. La reacción general de un óxido de arsénico con los grupos sulfhidrilo de las proteínas es la siguiente:

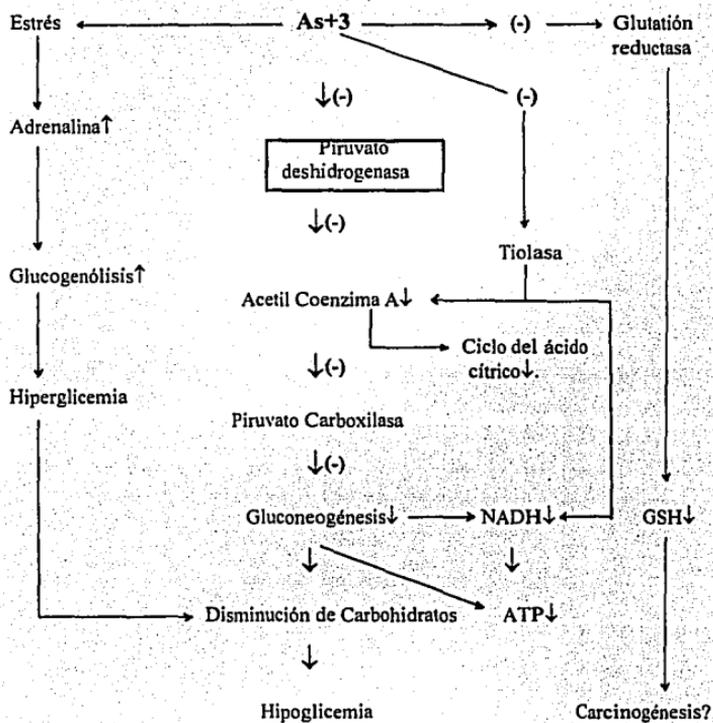


La primera acción molecular de los arsenitos, es la inhibición de la glucólisis y el ciclo de Krebs. El arsenito, se combina con los dos grupos sulfhidrilo del ácido lipoico, este ácido es un cofactor esencial para la descarboxilación oxidativa enzimática de los cetoácidos como el piruvato, cetoglutarato y cetobutirato.

El complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) es especialmente sensitivo a los arsenicales trivalentes, ya que se propone la formación de un anillo estable de seis miembros por la reacción del arsenical con una porción dihidrolipoica de la enzima (Fluharty and Sanady, 1960), dando como resultado la inhibición de la enzima y la acumulación del piruvato (Peters, 1955), y por lo

tanto hay una disminución significativa de hidroxibutirato, acetyl CoA, adenosinmonofosfato y en la proporción de hidroxibutirato/acetoacetato, así mismo hay un incremento de citrato, malato y de adenosintrifosfato, repercutiendo de esta manera en la glucólisis y en el ciclo de Krebs (Reichl y col., 1989; Aposhian, H.y Aposhian, M., (1989).

La gluconeogénesis es muy sensible a los arsenicales trivalentes y su inhibición va acompañada en un grado menor por la inhibición del consumo de oxígeno y una disminución en el contenido de ATP en la acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), Fig. 1.3.



**Fig. 1.3 Inhibición enzimática producida por arsénico trivalente.**  
(Aposhian H. y Aposhian M., 1989)

### 1.6.2 Compuestos pentavalentes.

Los compuestos arsenicales pentavalentes, tienen un grado de toxicidad más bajo. Aunque el mecanismo de acción para estos compuestos aun no esta muy claro, se piensa que su acción tóxica la ejercen al ser reducidos a la forma trivalente. Mitchell y col. (1971) han propuesto que el arseniato no inhibe cualquier sistema enzimático, debido a que carece de afinidad por los grupos tiol, pero del  $AsO_4$  inhibe la síntesis de ATP por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y reemplazando el grupo fosforilado estable, provocando desarreglos estructurales en la membrana mitocondrial (Reichl y col., 1989; Gorby, 1994).

**ANTECEDENTES**

## 1.7 ANTECEDENTES DE LA ZONA DE ESTUDIO.

La Ciudad de San Luis Potosí, situada en la Región central de la República Mexicana, se ha caracterizado desde la época de la colonia por su actividad minera.

Actualmente cuenta con una zona industrial metalúrgica que se ha destacado por su productividad, en la que se encuentra una Fundidora de cobre y una Refinería electrolítica de zinc que se localizan dentro de una zona urbana denominada Fraccionamiento Morales. La capacidad anual del complejo es aproximadamente 90,000 toneladas de cobre, 16,800 toneladas de residuos de plomo y 8,500 toneladas de trióxido de arsénico. La Refinería de zinc y su planta de fundición de cadmio tienen una capacidad anual de 90,000 toneladas de zinc, 600 toneladas de cadmio y 140,000 toneladas de ácido sulfúrico (Industrial Minera México, 1990).

La alta productividad de esta zona industrial, ha permitido detectar que los procesos industriales instalados en estas plantas metalúrgicas, constituyen un factor de riesgo, como fuente de emisión de contaminantes de los metales ahí producidos.

Ante esta perspectiva, en el año de 1989, se llevó a cabo un estudio, cuyo objetivo principal fue la evaluación de la contaminación ambiental por arsénico y cadmio y su relación con algunos biomarcadores de la carga corporal del metal en niños que habitan y asisten a centros escolares localizados en el Fracc. Morales y las zonas circunvecinas que incluyen el poniente de la Ciudad (Díaz-Barriga, y col., 1993).

Los resultados de este estudio mostraron niveles elevados de contaminación por arsénico en el medio ambiente (suelo: 421.6  $\mu\text{g/g}$ , aire: 0.48  $\mu\text{g/m}^3$ , polvo: 979.3  $\mu\text{g/g}$ ); como en las muestras biológicas de niños en edad preescolar (orina: 191.1  $\mu\text{g/g creat.}$ , y pelo: 9.9  $\mu\text{g/g}$ ); sugiriendo que los niños que habitan en esta zona aledaña a la fundidora estaban en un alto riesgo de sufrir efectos adversos en su salud si la exposición a arsénico continuaba; mientras que los niveles de cadmio encontrados en las muestras ambientales también fueron elevados (suelo: 24.99  $\mu\text{g/g}$ , aire: 0.012  $\mu\text{g/m}^3$ , polvo: 52  $\mu\text{g/g}$ ), sin embargo las concentraciones en las muestras de orina de

los niños de las poblaciones expuesta y control fueron muy similares ( $1.22\mu\text{g/g creat.}$  y  $1.11\mu\text{g/g creat.}$  respectivamente), y no rebasaron el valor medio del Límite de Tolerancia Biológica para este metal ( $10\mu\text{g/g creat.}$ ), indicando que hasta ese momento, no era posible apreciar una diferencia de exposición entre los niños del grupo expuesto y los del grupo control, debido a que los niveles de cadmio en la orina aún no demostraron una exposición importante al metal; las concentraciones de cadmio en pelo fueron 2 veces más altas para el grupo expuesto ( $0.89\mu\text{g/g}$ ) con respecto al grupo control ( $0.37\mu\text{g/g}$ ), a pesar de eso estuvieron dentro del intervalo normal.

Debido a que en este estudio sólo se determinaron indicadores de exposición, en 1992 (Olivo, 1994) se efectuó otro estudio en la misma población infantil, con la finalidad de reevaluar la exposición y los posibles efectos neurotóxicos ocasionados por los altos niveles de arsénico, plomo y cadmio que prevalecían en el medio ambiente de la zona de Morales y las áreas vecinas a la misma.

Los resultados obtenidos tanto en el monitoreo ambiental como en el biológico, revelaron que aún persistía la problemática en esta zona, a pesar de las medidas preventivas de contaminación, que habían sido implementadas. Se encontró que los valores para el monitoreo ambiental y biológico para el arsénico fueron: suelo ( $627.86\mu\text{g/g}$ ), aire ( $0.50\mu\text{g/m}^3$ ), polvo ( $1372.56\mu\text{g/g}$ ), y en orina ( $80.08\mu\text{g/g creat.}$ ); lo que indicaron que hubo una disminución de las concentraciones de arsénico con respecto al estudio de 1989 (Díaz-Barriga y col., 1993).

Los niveles de plomo y cadmio fueron: suelo ( $\text{Pb}=257.7\mu\text{g/g}$  y  $\text{Cd}=19.4\mu\text{g/g}$ ), aire ( $\text{Pb}=0.1\mu\text{g/m}^3$  y  $\text{Cd}=6.7 \times 10^{-6}\mu\text{g/m}^3$ ), polvo ( $\text{Pb}=1260.2\mu\text{g/g}$  y  $\text{Cd}=71.8\mu\text{g/g}$ ),  $\text{Pb}$  en sangre ( $15\mu\text{g/dL}$ ) y  $\text{Cd}$  en orina ( $0.76\mu\text{g/L}$ ). En donde El 77% de los niños expuestos presentaron concentraciones de plomo en sangre mayores al nivel normal de intervención ambiental, y las concentraciones de cadmio en orina no mostraron diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Tomando en cuenta los efectos que la contaminación ambiental por arsénico principalmente, ha producido en la población infantil, debido a la intensa actividad metalúrgica que prevalece en la zona de Morales y considerando la diferencia de toxicidad que se presenta por cada especie de arsénico, se diseñó el presente estudio para caracterizar el perfil de excreción urinaria de los metabolitos de arsénico, con la finalidad de evaluar la biotransformación de As en niños expuestos crónicamente a este elemento.

#### Justificación.

En la actualidad, la evidencia de casos de arsenicismo crónico en adultos, reportados en algunas entidades del país, ha despertado el interés de seguir profundizando cada día más, los estudios acerca de este problema de salud pública. Hasta ahora se ha tratado de caracterizar el mecanismo de detoxificación que realiza el organismo para la eliminación del arsénico, y su relación con las alteraciones clínicas que se han manifestado en las poblaciones expuestas, mediante el estudio de patrones de excreción urinaria de los metabolitos de arsénico. Sin embargo, existe el interés de conocer en la población infantil, considerada como un grupo de mayor susceptibilidad, si se presentan diferencias en la capacidad de metilación del arsénico. Actualmente no se tiene información disponible acerca de la especiación urinaria en poblaciones infantiles expuestas a este elemento.

**OBJETIVOS**

**OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar el perfil de excreción urinaria de especies de arsénico, por la exposición ambiental a este elemento en niños de la Ciudad de San Luis Potosí, que habitan en la zona aledaña a una fundidora.

**OBJETIVOS PARTICULARES**

- 1.- Cuantificar las especies urinarias de arsénico (arsénico inorgánico, ácido monometilarsónico y ácido dimetilarsínico) y los niveles urinarios de arsénico total en la población de estudio.
- 2.- Caracterizar el patrón de excreción urinaria de especies de arsénico en una población control (área urbana localizada a 7 Km de la fundidora) y una expuesta (área urbana localizada a 200m de la fundidora).
- 3.- Evaluar las posibles diferencias en el patrón de excreción urinaria de especies de arsénico de acuerdo al sexo y a su historial clínico.

## **MATERIAL Y METODOS**

## 2. MATERIAL Y METODOS.

### 2.1 MATERIAL.

#### 2.1.1 Material y equipo.

- Balanza analítica.
- Parrilla de calentamiento con rango de temperatura de 0 a 400°C marca Thermolyne.
- Espectrofotómetro de Absorción Atómica marca Perkin Elmer modelo 3100.
- Lámpara de descarga sin electrodo para Arsénico marca Perkin Elmer.
- Fuente de poder sistema 2 marca Perkin Elmer.
- Inyector de flujo automático (FIAS 200) marca Perkin Elmer.
- Integrador de medida de respuesta NELSON modelo 1022, marca Perkin Elmer.
- Analizador Vitalab Eclipse, marca Merck.
- Columna cromatográfica gas-líquido.
- Vaso de reacción con llave de cuatro vías.
- Reguladores de temperatura con rango de 0-140mV marca Staco Energy.
- Frasco Dewar con capacidad de 1000mL.
- Pipetas de volumen variable marca Gilson de 0.1, 0.2, 1.0 y 5.0 mL.
- Flujoímetro (rango 0 - 593 ml/min.), marca Cole-Parmer.
- Jeringas desechables de 3mL.
- Material de vidrio de laboratorio.
- Equipo de seguridad (goggles, guantes, mascarilla, etc.)

### 2.1.2 Reactivos

- Solución patrón de Arsénico de 10,000mg/L, National Institute of Standards & Technology (NIST).
- Arsenito de sodio, marca Sigma Chemical.
- Acido Monometilarsónico, marca Vineland.
- Acido Dimetilarsínico, marca Sigma Chemical.
- Agua desionizada (sistema Mili-Q marca Millipore).
- Orina de referencia, NIST.
- Kit comercial para la determinación de Creatinina, marca Merck.
- Componente de la columna cromatográfica (fase estacionaria OV-3 en Cromasorb "W").
- Acido nítrico conc. ( $\text{HNO}_3$ ) grado analítico, marca J.T. Baker
- Acido clorhídrico conc. (HCl) grado ISO, marca Merck.
- Acido clorhídrico conc. (HCl) grado analítico, marca J.T. Baker.
- Acido sulfúrico conc. ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) grado analítico, marca J.T. Baker.
- Acido perclórico conc. ( $\text{HClO}_4$ ) grado analítico, marca J.T. Baker.
- Acido ascórbico cristales grado analítico, marca Merck.
- Hidróxido de sodio (NaOH) suprapuro, marca Merck.
- Borohidruro de sodio grado analítico, marca Merck.
- Solución Antifoam-B emulsión de silicona, marca J.T. Baker.
- Gas argón ultrapuro (99.998% min.).
- Gas helio cromatográfico (99.998% min.).
- Gas hidrógeno cromatográfico (99.998% min.).
- Aire seco ultrapuro.
- Nitrógeno líquido.

## 2.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio transversal seleccionando una población con antecedentes de exposición ambiental a arsénico (Díaz Barriga, 1993; Olivo, 1994), y una población control residente de un poblado con antecedentes de baja exposición del mismo elemento.

Se eligió como población expuesta a la zona Morales, área problema que presenta altas concentraciones ambientales de arsénico, ya que se encuentra ubicada alrededor de una fundidora de cobre. Como población control se eligió el área de Gral. I. Martínez, área urbana localizada a 7 km de la fundidora y en contra de la dominancia de los vientos (Fig. 2.1).

### 2.2.1 Selección del tamaño de la muestra.

Para efectuar el cálculo del tamaño de la muestra, se consideraron los estudios previos que se habían realizado en la zona (Díaz-Barriga y col., 1993; Olivo, 1994).

La fórmula que se empleó, fué la indicada para obtener una muestra aleatoria irrestricta (Scheaffer y col., 1989):

$$n = \frac{Npq}{(n-1)D + pq}$$

donde:

N = número de la población muestreada en los estudios previos = 75 niños

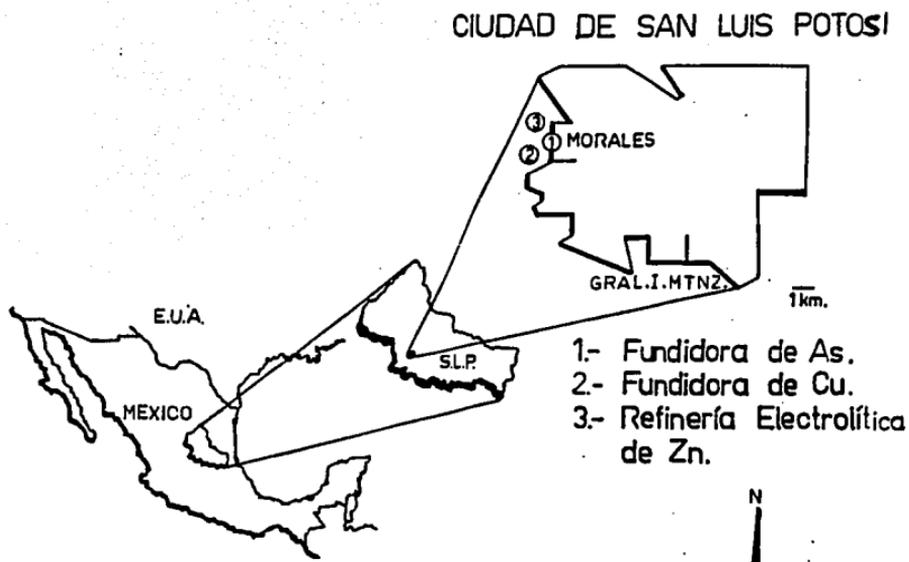
p = frecuencia de niños con niveles de As en orina por arriba de 100mg/L = 0.20

q = 1-p = 0.80

D = Varianza poblacional = 0.00062

Por lo tanto: 
$$n = \frac{(75)(0.20)(0.80)}{(57)0.000625 + (0.20)(0.80)} = 61$$

El tamaño de la muestra que se requiere para este estudio es de 61 niños. La selección de los mismos se muestra a continuación.



**Fig. 2.1 Localización geográfica de la Ciudad de San Luis Potosí y sus áreas de estudio.**

### 2.2.2 Selección de la población.

Se seleccionaron 31 niños de la zona problema, recuperados de los estudios previos (Díaz-Barriga y col., 1993; Olivo, 1994). Las edades de los niños fluctuaron entre 7-11 años. Todos los niños vivían y estudiaban en la zona de estudio por lo menos 3 años antes. Del área control se seleccionaron al azar 32 niños, que acudían a dos escuelas primarias ubicadas en la zona.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Niños con una edad entre 7-11 años.
- Tiempo de residencia en la zona de estudio por lo menos tres años antes de la realización de este estudio.
- Que la escuela donde asisten pertenezca al área de estudio.
- Contar con el consentimiento de los padres o tutores.

Los niños que presentaron al menos uno de los siguientes criterios de exclusión fueron eliminados del estudio:

- Niños cuyos padres o personas de convivencia cotidiana, laboran en industrias donde pueda existir la contaminación de tipo ocupacional por arsénico.
- Haber ingerido pescado o mariscos tres días antes de la toma de la muestra.
- Haber tenido contacto con insecticidas y fertilizantes en los últimos tres meses previos al estudio.
- Padecer alguna enfermedad
- Haber vivido en la zona de Morales anteriormente (para el grupo control).

A todos los niños que participaron en este estudio, se les aplicó un cuestionario (apéndice I) con la finalidad de conocer la siguiente información:

- a) datos generales del niño
- b) datos generales de los padres
- c) tiempo de residencia en la zona
- d) estado socioeconómico

e) datos utilizados para aplicar los criterios de inclusión o exclusión.

También se les realizó un examen clínico pediátrico que fue efectuado por pediatras locales.

### 2.3 RECOLECCION DE LAS MUESTRAS.

Las muestras de orina se obtuvieron por vaciamiento de vejiga de manera espontánea, en frascos de polietileno, previamente lavados con HNO<sub>3</sub> al 10% y enjuagados con agua desionizada, evitando tocar la boca del frasco; se rotularon con el nombre de cada niño y la fecha en que se realizó la recolección.

Estas muestras se conservaron a temperatura menor de 5°C e inmediatamente fueron llevadas a congelación hasta el momento de su análisis.

## 2.4 METODOS ANALITICOS.

### 2.4.1 Determinación de arsénico total en la orina de los niños.

#### *METODO.*

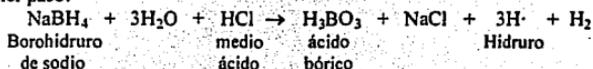
La determinación se llevó a cabo según procedimiento de digestión de Cox (1980).

*Principio:* La determinación de arsénico, en muestras de orina, se lleva a cabo mediante la conversión de  $As^{+5}$  a arsina, después de ser sometidas a una digestión con ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido perclórico a altas temperaturas ( $250^{\circ}C$ ).

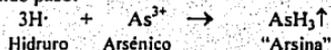
El arsénico digerido es reducido de  $As^{+5}$  a  $As^{+3}$ , por la adición de una mezcla de reductores (yoduro de potasio y ácido ascórbico). Al hacer reaccionar el  $As^{+3}$  en medio ácido con borohidruro de sodio se forma la "Arsina", la cual es volátil y es arrastrada por un gas inerte, a una celda de cuarzo en donde se logra la absorción de energía a una determinada longitud de onda. La energía absorbida es proporcional a la concentración de arsénico en la muestra.

La reacción transcurre de la siguiente manera:

Primer paso:



Segundo paso:



*Procedimiento.*

Para la determinación de arsénico total se colocó 2mL de la muestra de orina del grupo control y 0.5mL de orina en el caso del grupo expuesto en vasos de precipitados de 100mL y se procedió a realizar la siguiente digestión ácida:

A cada vaso de muestra, se adicionaron 5mL de ác. nítrico conc. y 1mL de ácido perclórico conc. Se cubrieron los vasos con vidrios de reloj y se colocaron en la parrilla a 100°C durante 1 hora. Se agregaron 2.5mL de ác. nítrico conc. y las muestras se calentaron nuevamente a 100°C, aumentando la temperatura poco a poco hasta obtener un volumen aproximado de 1mL.

Se adicionaron 2mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. y se calentaron nuevamente a 250°C hasta el momento en que la muestra perdió el color. Las muestras se transfirieron a matraces volumétricos de 10mL y se aforaron con HCl al 25%.

Se transfirió el contenido de los matraces a frascos de polietileno y se tomó una alícuota de 5mL, se le adicionó 0.5 mL de una mezcla reductora (yoduro de potasio 10% y ác. ascórbico 5%) y después de 20 minutos se realizó la determinación del contenido de arsénico total por espectrofotometría de absorción atómica con la técnica de generación de hidruros.

Se preparó una gráfica de calibración con las siguientes concentraciones: 4.2, 14.7, 31.5, 63.0mg/L de As. Los estándares de la curva de calibración se sometieron al mismo proceso de digestión descrito para las muestras de orina.

Las condiciones de operación del espectrofotómetro de absorción atómica fueron las siguientes:

**CONDICIONES DE OPERACION DEL ESPECTROFOTOMETRO DE  
ABSORCION ATOMICA, 3100.**

**TECNICA DE GENERACION DE HIDRUROS**

Longitud de onda (nm)	193.7
Slit (nm)	0.7
Corriente de lámpara (mA)	400.0
Energía	44.0
Reductor	NaBH <sub>4</sub> al 0.2% (p/v) en NaOH al 0.0% (p/v).
Flujo del reductor (ml/min)	3.5 - 5.5
Acarreador	HCl al 10% (v/v)
Flujo del acarreador (ml/min)	7.0 - 11.0
Velocidad de flujo de las bombas	
Bomba 1 (P1) (rpm)	100
Bomba 2 (P2) (rpm)	120
Medición	área de pico

**CALCULOS.**

Las concentraciones de arsénico en las muestras, se obtuvieron interpolando sus respuestas en la gráfica de calibración, usando el programa de computadora. La concentración original se obtuvo a partir de la concentración calculada en la gráfica de calibración corrigiéndolas por los factores de dilución que se aplicaron a las muestras durante el análisis.

**CONTROL DE CALIDAD.**

Todas las muestras y estándares se prepararon por duplicado, leyéndose cada un por duplicado, las muestras en las que se observó un coeficiente de variación mayor del 10% se prepararon y analizaron nuevamente. Con el fin de conocer la respuesta del equipo en el transcurso del análisis, cada 10 muestras se midió un estándar de la gráfica de calibración.

En cada lote de muestras se incluyó una muestra de orina de referencia de NIST, con los valores obtenidos para estas muestras se calculó la exactitud (la cercanía con la cual la conc. del estándar obtenida en la experimentación, se aproxima a la conc. teórica verdadera) y precisión (que tan lejos o cerca están los valores individuales entre ellos) del método usando las siguientes fórmulas:

**Exactitud**

$$E = \frac{C_p}{C_t} \times 100$$

donde:

C<sub>p</sub>= concentración práctica

C<sub>t</sub>= concentración teórica

**Precisión:**

$$P = \frac{C_1 - C_2}{(C_1 + C_2)/2} \times 100$$

donde:

C<sub>1</sub>= concentración mayor entre dos valores.

C<sub>2</sub>= concentración menor entre dos valores.

#### 2.4.2 Determinación de especies de arsénico en la orina de los niños.

Formación selectiva de arsinas a través de la generación de hidruros por espectrofotometría de absorción atómica.

##### *METODO.*

La especiación del arsénico se determinó mediante la técnica descrita por Crecelius y col. (1986).

*Principio:* Se basa en la capacidad que tienen los iones arseniato de formar arsina, el ácido monometilarsónico de formar metilarsina y el ácido dimetilarsínico de formar dimetilarsina. La formación de las diferentes arsinas se realiza a pH de 1 - 2, utilizando como reductor borohidruro de sodio.

La separación de las diferentes arsinas, se realiza por cromatografía en columna, utilizando temperaturas diferenciales de  $-293^{\circ}\text{C}$  a  $38^{\circ}\text{C}$  (empleando nitrógeno líquido y calentamiento eléctrico).

Cada una de las arsinas, es arrastrada por el gas acarreador (helio) a una celda de cuarzo en donde se logra la absorción de energía a una determinada longitud de onda, como se indica en la Fig. 2.2

La energía absorbida es proporcional a la concentración de cada una de las arsinas respectivamente.

##### *Procedimiento.*

Para la determinación de cada una de las muestras se colocaron 10mL de agua desionizada en el vaso de reacción, se adicionó 1mL de HCl (6M). Se colocó un volumen determinado de muestra de orina (0.1 - 4 mL ) y se dejó purgar el sistema con helio. Se sumergió la columna en nitrógeno líquido y a través del brazo lateral del vaso de reacción, se inyectaron 2mL de

borohidruro de sodio al 4% (p/v) y se dejó que la reacción transcurriera en un tiempo aproximadamente de 7 minutos.

Una vez transcurrido este tiempo, se dejó pasar el gas acarreador hacia la columna, se retiró el nitrógeno líquido y se calentó la columna por un tiempo aprox. de 2 minutos. Durante este paso se encendió el integrador para registrar el cromatograma de las arsinas correspondientes, Fig. 2.3.

Se preparó una gráfica de calibración con cuatro valores, cada uno de ellos contenía una mezcla de las tres diferentes especies de arsénico (AsI, MMA, DMA) con las siguientes concentraciones:

#### GRAFICA DE CALIBRACION

Punto	AsI(ng/mL)	MMA(ng/mL)	DMA(ng/mL)
1	5.0	5.0	10.0
2	10.0	10.0	20.0
3	20.0	20.0	40.0
4	40.0	40.0	80.0

La determinación de las arsinas correspondientes de cada mezcla de estándares se hizo de la misma manera que como se realizó para la especiación en las muestras de orina.

Las condiciones de operación del espectrofotómetro de absorción atómica fueron las siguientes:

**CONDICIONES DE OPERACION DEL ESPECTROFOTOMETRO DE  
 ABSORCION ATOMICA, 3100  
 TECNICA FORMACION SELECTIVA DE ARSINAS**

Longitud de onda (nm)	193.7
Slit (nm)	0.7
Corriente de lámpara (mA)	400.0
Energía	44.0
Reductor	NaBH <sub>4</sub> al 4% (p/v) en NaOH al 0.02M.
Acarreador	HCl 6M
Gas acarreador	Helio (99.998%)
Gases de flama	Hidrógeno (99.998%) Aire seco ultrapuro
Temperatura calentamiento	-293°C a 40°C
Medición	área de pico

**CALCULOS.**

Los datos de área de pico obtenidos para cada arsina de cada una de las muestras, se interpolan en la gráfica de calibración correspondiente para cada arsina para obtener la concentración correspondiente de las especies expresada en ng/mL.

**CONTROL DE CALIDAD.**

Todas las muestras se determinaron por duplicado incluyendo también las mezclas de la gráfica de calibración. Las muestras que presentaron un coeficiente de variación mayor al 10% se analizaron nuevamente. Con el fin de conocer la respuesta de equipo en el transcurso del análisis, cada 5 muestras se midió un estándar de la gráfica de calibración.

En cada lote de muestras se incluyó una muestra de orina de referencia, con la finalidad de controlar la precisión y exactitud del procedimiento.

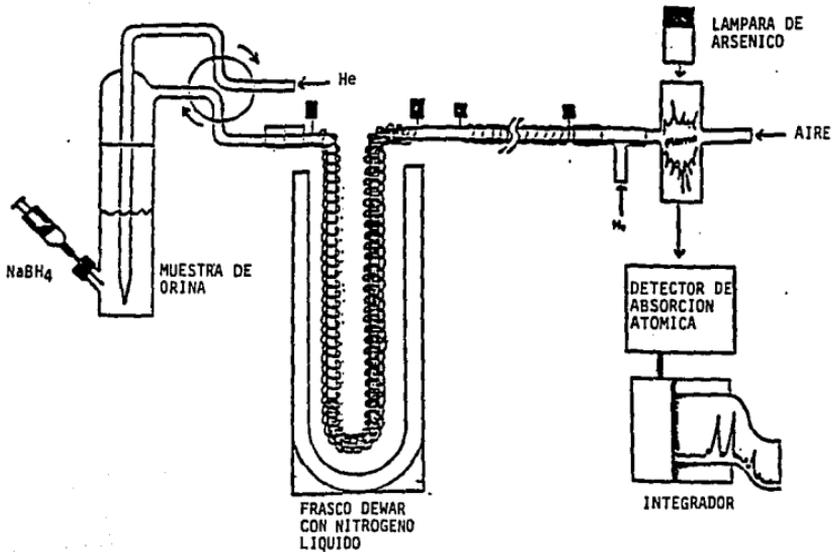


Fig. 2.2 Sistema para la formación selectiva de arsinas.  
(Crecelius, E. A. y col. 1986).

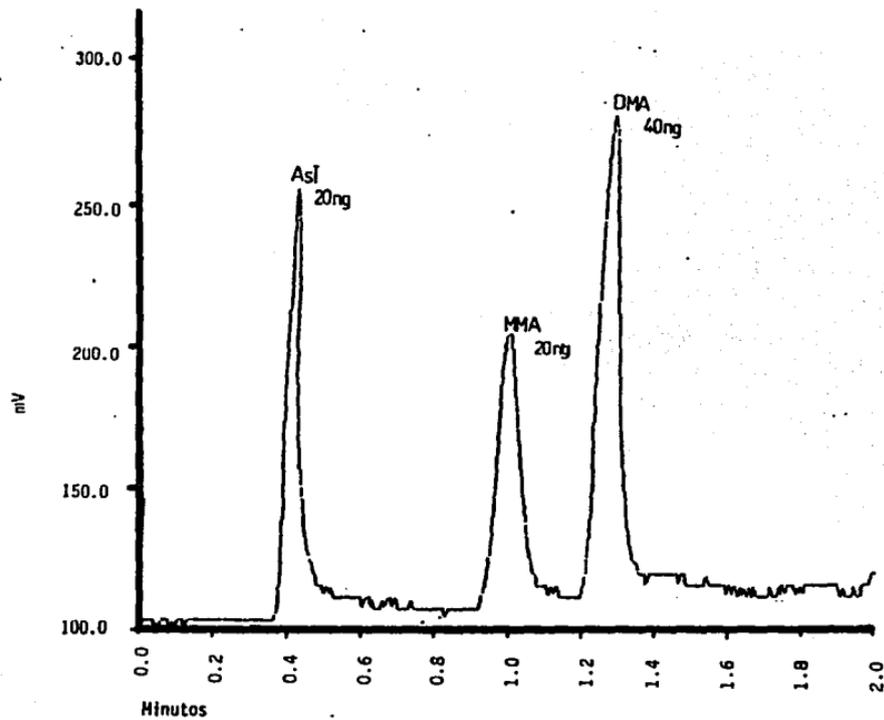


Fig. 2.3 Cromatograma de especies de arsénico.

### 2.4.3 Determinación de creatinina en orina.

Con la finalidad de ajustar las concentraciones de especies de arsénico y arsénico total obtenidos en  $\mu\text{g/L}$ , en relación al volumen urinario y ajustarlos en función de los valores de creatinina, expresando los resultados en  $\mu\text{g As/g creat.}$ , se procedió a cuantificar los niveles de creatinina, utilizando un kit comercial (Merckotest) para el mismo fin (sin desproteínizar).

#### *METODO.*

*Principio:* La creatinina forma en solución alcalina con ácido pícrico un compuesto de color anaranjado amarillento (reacción de Jaffé). La concentración del complejo colorido producido en un determinado tiempo de reacción corresponde a la concentración de creatinina.

#### *Procedimiento.*

La determinación de creatinina de cada una de las muestras de orina de los niños, se realizó utilizando un analizador para ensayos clínicos de laboratorio Vitalab, Eclipse.

Las muestras fueron colocadas en cubetas eppendorf con capacidad de  $500\mu\text{L}$ , de la misma manera el blanco de reactivos, el estándar de creatinina con una concentración de  $1\text{mg/dL}$  y un estándar de referencia con la misma concentración que el anterior.

Las condiciones de operación para el analizador fueron las siguientes:

**CONDICIONES DE OPERACION DEL ANALIZADOR VITALAB ECLIPSE  
TECNICA SIN DESPROTEINIZACIÓN.**

Filtro	505
Temperatura	37°C
Unidades de Medición	mg/dL
Solución mezcla 1:1	ácido pícrico 8.73 mmol/L y solución amortiguadora (NaOH 313 mmol/L, fosfato 12.5 mmol/L).

Una vez que fué seleccionado el programa de creatinina en el equipo y se calibró, se cuantificó el estándar del kit comercial y posteriormente se analizó el estándar de referencia con la finalidad de comprobar la respuesta del equipo.

Las muestras de orina se cuantificaron por duplicado y las muestras que presentaron  $\pm 10\%$  de variación del valor del estándar, se volvieron a analizar efectuando la dilución correspondiente.

***CALCULOS.***

Las concentraciones de creatinina en las muestras de orina, se obtuvieron a través del programa computarizado del analizador expresados en mg/dL.

### ***CONTROL DE CALIDAD.***

Todas las muestras se leyeron por duplicado, las muestras que presentaron un coeficiente de variación mayor al 10%, se analizaron nuevamente.

En cada lote de muestras se incluyó un estándar de referencia con la finalidad de controlar la respuesta del equipo.

#### **2.4.4 Proporciones relativas de especies de arsénico.**

A partir de las concentraciones de las especies de arsénico, se calcularon las proporciones relativas para cada especie, con respecto a la cantidad de arsénico total urinario.

$$\% = \text{Especie de As} / \text{As Total} \times 100$$

#### **2.4.5. Tasas indicadoras de Biotransformación.**

Con objeto de buscar otros indicadores que permitan identificar alguna alteración en el proceso de biotransformación del arsénico, aparte de las proporciones relativas, Del Razo y col. (manuscrito en preparación), han sugerido que el proceso de biotransformación del arsénico, puede ser evaluado a través de las tasas entre las concentraciones urinarias de los productos y los substratos que participan en la ruta metabólica del arsénico, con este fin se calcularon los valores de las tasas (MMA/AsI, DMA/MMA, DMA/AsI) en el grupo control y expuesto.

#### 2.4.6 Determinación de la distancia que existe entre la chimenea principal de la Fundidora de Cobre y el lugar de residencia de los niños.

Con el objeto de observar si existen modificaciones en las concentraciones de las especies de arsénico, a medida que aumenta o disminuye la distancia de las casas de los niños con respecto a la fuente de emisión, se midió esta distancia en base a un plano de la Ciudad de San Luis Potosí, en el cual se localizaron cada una de las direcciones de los niños que participaron en este estudio y dividiendo en círculos concéntricos de 200 m cada uno, de acuerdo a la escala del plano, se determinaron las distancias como se muestran en las Fig. 2.4 y 2.5.

#### 2.4.7 Determinación de la Exposición a Arsénico ponderada por el tiempo (EAspt).

Utilizando las concentraciones de arsénico en el aire de la población estudiada (Olivo, 1994): aire  $0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (expuesto) y  $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (control), debido a que consideramos que es la principal fuente de exposición de arsénico en Morales; así como el tiempo de residencia de cada uno de los niños, se determinó la Exposición a As ponderada por el tiempo. La EAspt se calculó con la finalidad de poder establecer la relación que existe entre las concentraciones de especies de arsénico y arsénico total urinario y la prevalencia de manifestaciones clínicas con el tiempo de la exposición a este elemento.

$$\text{EAspt} = (\text{As aire}) (\text{T. residencia})$$

$$\text{unidades} = \mu\text{g As}/\text{m}^3 \times \text{años.}$$

Fig. 2.4 Distancia entre el lugar de residencia de los niños de Morales y la fuente de emisión.

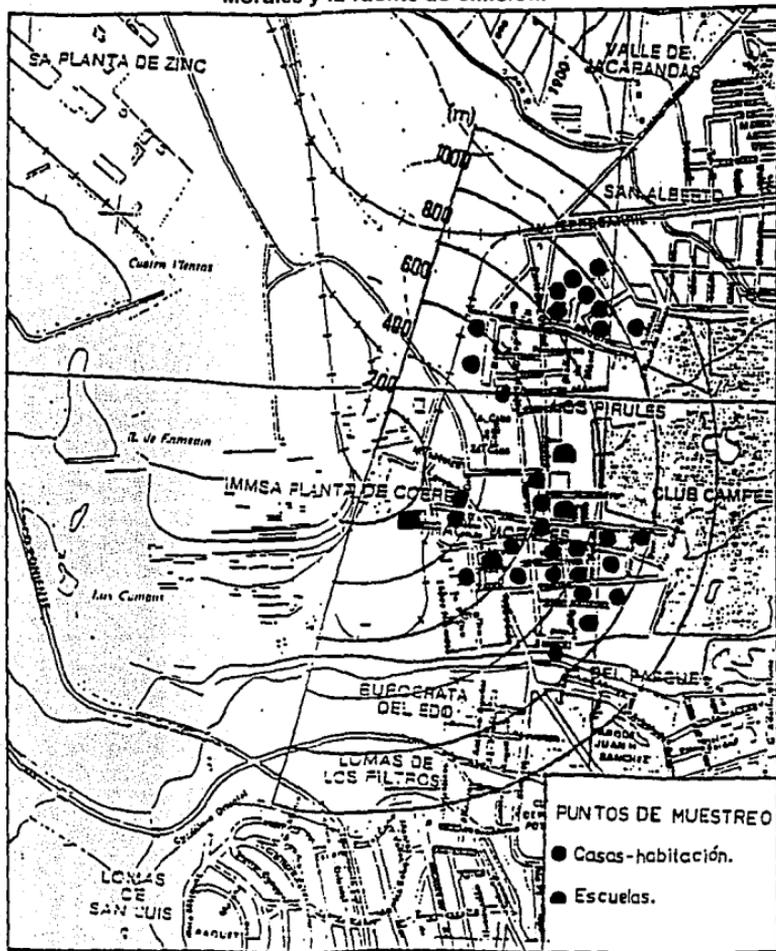
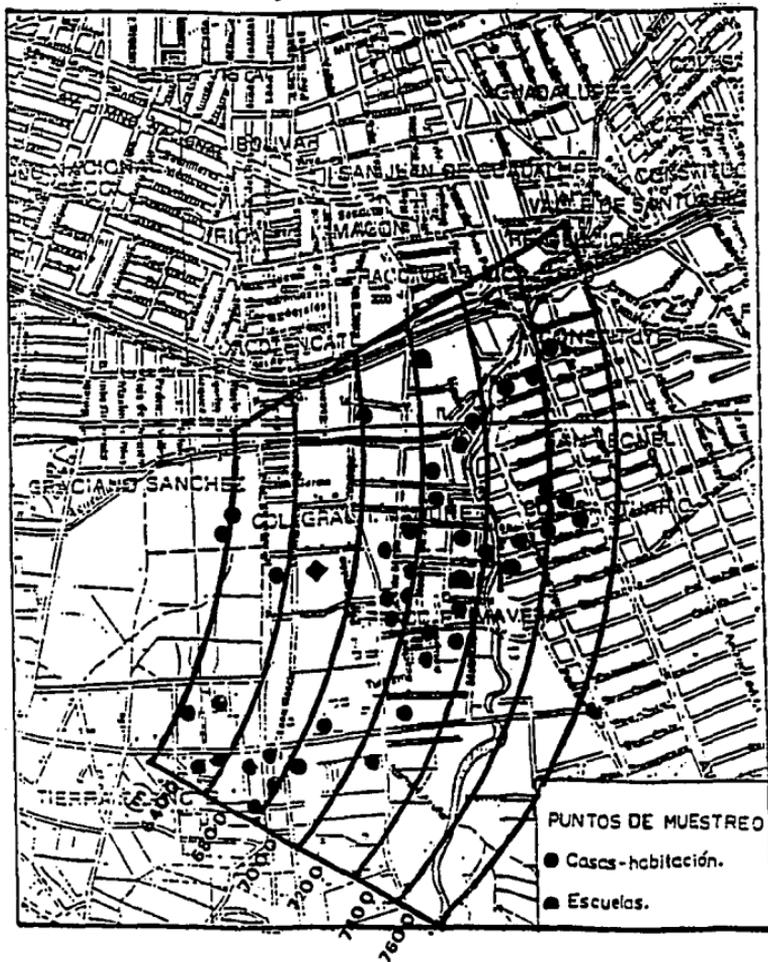


Fig. 2.5 Distancia entre el lugar de residencia de los niños de Gral.

I. Mtnz. y la fuente de emisión.

60



## 2.5 ANALISIS DE LOS DATOS.

Con los resultados obtenidos en la cuantificación de las concentraciones urinarias de cada una de las especies (AsI, MMA y DMA), así como del arsénico total y los datos recabados del cuestionario aplicado en ambas poblaciones, se realizó una base de datos y se efectuó la estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión de los datos).

Para las variables continuas, se realizó la prueba de bondad de ajuste Kolmogorov-Smirnov, con la finalidad de determinar si los datos de cada una de las poblaciones se ajustaban a una distribución normal, las variables que no siguieron una distribución normal, se transformaron a logaritmo y se volvió a realizar la prueba para comprobar que estas variables se ajustaban a una distribución normal. Posteriormente se llevaron a cabo las pruebas de hipótesis para la comparación de las medidas de las muestras de la población expuesta y la población control, empleando como prueba la t de Student, tomando como valor de significancia  $p < 0.05$ . Para examinar la relación entre las variables continuas y categóricas, se calculó el coeficiente de asociación, utilizando la correlación de Spearman.

## RESULTADOS

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Control de calidad de los procedimientos de Laboratorio.

Las tablas 3.1, 3.2 y 3.3 presentan los valores de exactitud y precisión, calculados a partir del estándar de referencia NIST, en la cuantificación de arsénico total y cada una de las especies de arsénico, así como de creatinina urinaria: Los resultados indican que se trabajó dentro del intervalo de calidad aceptado.

**TABLA 3.1  
CONTROL DE CALIDAD EN LA CUANTIFICACION DE ARSENICO TOTAL  
URINARIO.**

Concentración estándar ( $\mu\text{g/L}$ )	Exactitud (%) <sup>1</sup>	Precisión (%) <sup>1</sup>
18.4	104.7 $\pm$ 1.5	8.4 $\pm$ 1.2

<sup>1</sup> media  $\pm$  desviación estándar.

**TABLA 3.2  
CONTROL DE CALIDAD EN LA CUANTIFICACION DE ESPECIES DE ARSENICO  
URINARIOS.**

Especie de Arsénico	Concentración estándar ( $\mu\text{g/L}$ )	Exactitud (%) <sup>1</sup>	Precisión (%) <sup>1</sup>
AsI	20	90.5 $\pm$ 6.1	6.5 $\pm$ 0.6
MMA	20	101.5 $\pm$ 9.0	7.1 $\pm$ 1.1
DMA	40	93.0 $\pm$ 9.9	4.8 $\pm$ 1.0

<sup>1</sup> media  $\pm$  desviación estándar.

**TABLA 3.3**  
**CONTROL DE CALIDAD EN LA CUANTIFICACION DE CREATININA URINARIA.**

Concentración estándar (mg/dL)	Exactitud (%) <sup>1</sup>	Precisión (%) <sup>1</sup>
1.80	82.2 ± 7.1	0.7 ± 1.6

<sup>1</sup> media ± desviación estándar.

### 3.2 Características de la muestra estudiada.

Participaron 63 niños en el monitoreo, 32 correspondieron al grupo control (Gral. I. Martínez) y 31 al grupo expuesto (Morales); todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión.

El rango de edad fué de 8 a 11 años para el grupo control y de 7 a 11 años para el grupo expuesto, con una media y mediana de 9 en ambos grupos.

En la tabla 3.4, se muestra la distribución por sexo y por número de individuos estudiados en cada grupo, en donde se observa que el número total de individuos en el grupo control y el expuesto fué muy similar; sin embargo puede apreciarse que el número de niños fué significativamente mayor al número de niñas en el grupo control.

**TABLA 3.4 DISTRIBUCION DE LA MUESTRA POR SEXO.**

Grupo	Masculino (%)	Femenino (%)	Total
Control	21 (65.6%)*	11 (34.4%)	32
Expuesto	13 (41.9%)	18 (58.1%)	31
Total	34	29	63

\*  $p \leq 0.05$  Prueba de  $\chi^2$

En base a los datos generales recabados en la encuesta, aplicada a las poblaciones control y expuesta se pudo apreciar lo siguiente: que las condiciones socioeconómicas, el tiempo de residencia y la edad promedio de los padres entre el grupo control y expuesto fueron muy similares.

En relación a algunos indicadores del estado nutricional de los niños, se encontró una media para el peso corporal de 28.8 kg para los niños de Gral. I. Martínez y 30.4 kg para los niños de Morales. La talla promedio fué de 130.2 y 131.6 cm respectivamente. Por lo tanto no se encontró diferencia significativa entre la talla y el peso corporal entre los niños de Gral. I. Mtz. y Morales. (Tabla 3.5).

**TABLA 3.5 CARACTERISTICAS GENERALES DE LA MUESTRA EN ESTUDIO\*.**

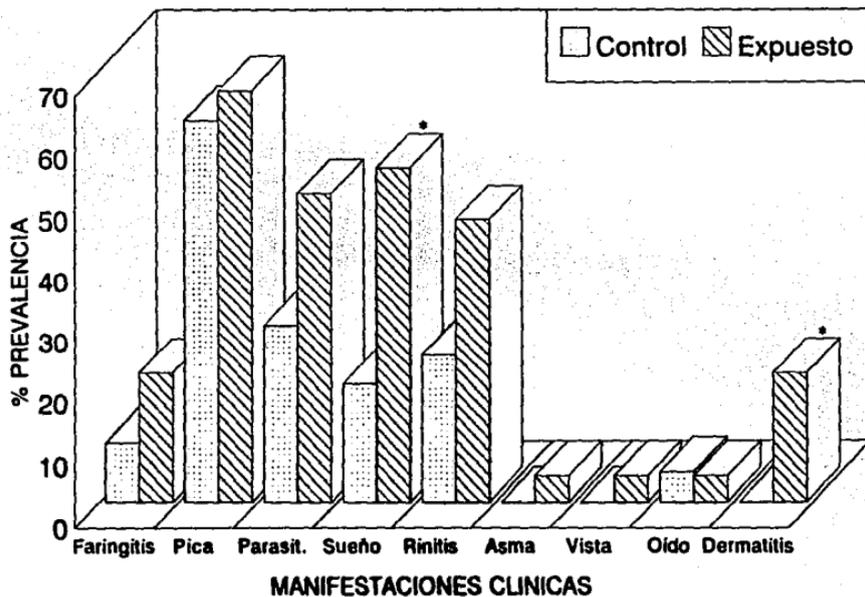
Características	Gral. I. Martínez (control)	Morales (expuesto)
Edad del padre	35 años	37 años
Edad de la madre	32 años	33 años
Peso de los niños al nacer	3.13 kg	3.29 kg
Peso de los niños	30.4 kg	28.8 kg
Talla de los niños	131.6 cm	130.2 cm
Tiempo de residencia	8 años	8 años

\* Valor promedio.

Por lo que respecta a la exploración física, en la Figura 3.1, se muestra la prevalencia de algunas alteraciones en la poblaciones estudiadas.

En el grupo expuesto se observó un aumento estadísticamente significativo en la prevalencia de dermatitis y alteraciones del sueño. En el resto de los aparatos y sistemas estudiados no se observó cambio significativo.

FIG. 3.1 PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLINICAS  
EN LA POBLACION INFANTIL DE SAN LUIS POTOSI.



\* $p < 0.05$  Prueba  $\chi^2$

### 3.3 Concentraciones de especies de arsénico y arsénico total en las muestras de orina.

Los resultados de la determinación de arsénico urinario ajustados por concentración de creatinina en la población estudiada, mostraron que los niños de Morales presentaron concentraciones de especies de arsénico y arsénico total mayores que los niños de Gral. I. Mtnz (Control-A) (Tabla 3.6).

Al comparar las concentraciones de arsénico total obtenidas en las muestras de orina, con el valor estimado de intervención ambiental ( $75\mu\text{g/g}$  de creatinina) propuesto en esta tesis para la población infantil, se observó que el 74.1% de los niños de Morales rebasaron este valor, mientras que sólo el 37.5% de los niños de Gral. I. Mrtz., rebasó dicho valor (Tabla 3.7 y Fig 3.2).

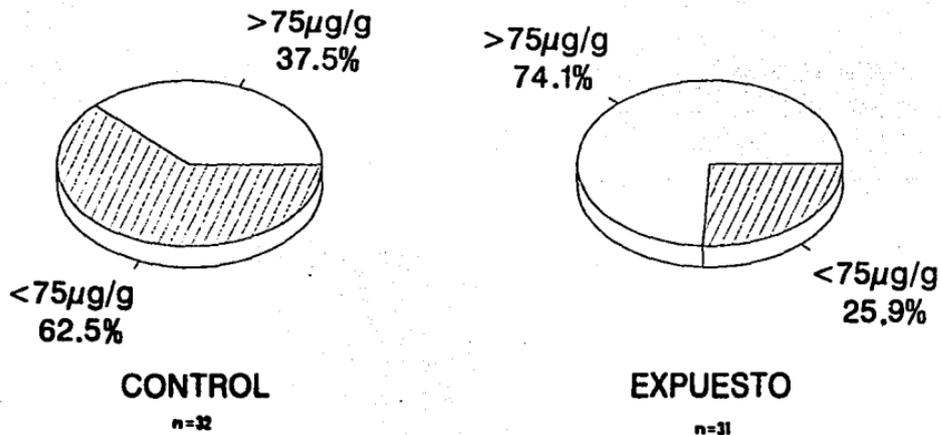
**TABLA 3.7**  
**NIVELES DE ARSENICO TOTAL URINARIO ( $\mu\text{g/g creat.}$ ) QUE REBASARON EL VALOR DE INTERVENCION AMBIENTAL ESTIMADO ( $75\mu\text{g/g creat.}$ ) EN LA POBLACION INFANTIL DE S.L.P.**

	Gral. I. Mrtz. (Grupo control) n=32	Morales (Grupo expuesto) n=31
Número de casos > $75\mu\text{g/g creat.}$	12	23
%	37.5	74.1

Debido a que el objetivo de este estudio es evaluar el perfil de excreción urinaria de los niños expuestos a arsénico en la zona de Morales y detectar si a estos niveles de exposición, existen alteraciones en el proceso de biotransformación de este metaloide, utilizando como patrón de excreción normal las proporciones y las tasas indicadoras de daño en individuos de baja exposición, decidimos eliminar de la población de Gral. I. Mtnz. a aquellos valores que sobrepasaron el límite de intervención ambiental (Tabla 3.8). Al grupo de Gral. I. Martinez

**FIGURA 3.2 CONCENTRACION DE ARSENICO TOTAL URINARIO Y SU RELACION  
CON EL VALOR DE INTERVENCION AMBIENTAL ESTIMADO ( $75\mu\text{g/g creat.}$ )  
EN LA POBLACION INFANTIL DE S.L.P.**

---



que incluyó a todos los niños, lo identificamos como Control A y al grupo donde se eliminaron los 12 valores altos de arsénico, Control B.

**TABLA 3.8**  
**CONCENTRACIONES DE ARSENICO TOTAL URINARIO DE LOS CASOS DE**  
**GRAL. I. MRTNZ. QUE SOBREPASARON EL LIMITE DE INTERVENCION**  
**AMBIENTAL (75µg/g creat.).**

Caso No.	AsT (µg/g creat.)	Caso No.	AsT (µg/g creat.)
C1	89.2	C7	88.4
C2	227.8	C8	112.8
C3	147.8	C9	137.8
C4	165.6	C10	117.9
C5	186.2	C11	87.1
C6	86.4	C12	84.6

Tomando en consideración lo anterior, se encontró que los niños del grupo Morales presentaron concentraciones urinarias de especies de arsénico (AsI, MMA, DMA) y arsénico total, significativamente superiores al grupo de Gral. I. Mtz. (Tabla 3.6 y Fig. 3.3).

**TABLA 3.6**  
**CONCENTRACIONES URINARIAS DE ESPECIES DE ARSENICO Y**  
**ARSENICO TOTAL.**

Especie de arsénico ( $\mu\text{g/g creat.}$ )	(n)	Media geométrica	SD	Median a	Percentiles		Rango
					25th	75th	
<b>Poblado</b>							
<b>Arsénico Inorgánico</b>							
Control-A	32	11.1	10.2	12.4	6.6	15.2	(1.9-46.7)
Control-B	20	8.2	8.8	9.0	5.2	11.7	(1.9-44.3)
Expuesto	31	15.5 <sup>2,3</sup>	9.4	14.8	11.9	24.6	(4.2-40.1)
<b>MMA</b>							
Control-A	32	5.8	6.4	5.7	4.0	7.8	(1.9-37.2)
Control-B	20	4.2	1.5	5.0	3.0	5.6	(1.8-6.8)
Expuesto	31	8.9 <sup>1</sup>	4.8	9.9	6.3	12.4	(2.5-21.3)
<b>DMA</b>							
Control-A	32	42.7	39.6	21.7	24.6	67.3	(13.7-151)
Control-B	20	27.5	9.7	26.7	21.6	38.4	(13.7-45.0)
Expuesto	31	66.7 <sup>1</sup>	32.5	67.6	51.3	92.9	(16.1-147)
<b>Arsénico Orgánico (MMA+DMA)</b>							
Control-A	32	49.0	44.1	44.2	30.5	73.1	(16.3-181)
Control-B	20	32.0	10.4	31.4	24.7	43.1	(16.3-51.0)
Expuesto	31	77.5 <sup>1</sup>	33.3	78.2	59.2	105.8	(27.5-159)
<b>Arsénico Total</b>							
Control-A	32	62.0	50.0	54.9	41.1	88.8	(21.6-227)
Control-B	20	41.8	13.1	42.5	32.2	54.3	(21.6-66.5)
Expuesto	31	96.2 <sup>1</sup>	34.9	95.6	74.4	119.1	(51-186)

Control-A: Todos los niños que participaron de Gral. I. Muz.

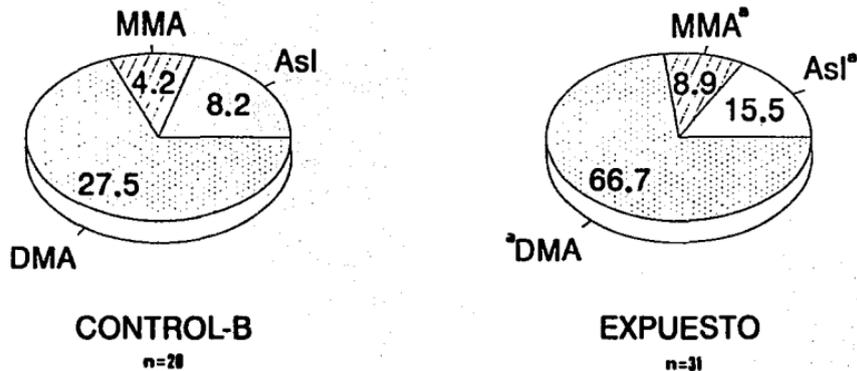
Control-B: Niños con valores de AsT menores a  $75\mu\text{g/g}$  de creat.

<sup>1</sup>  $p \leq 0.01$  vs Control-A y Control-B. / student después de transformar a log.

<sup>2</sup>  $p = 0.06$  vs Control-A.

<sup>3</sup>  $p = 0.01$  vs Control-B.

FIGURA 3.3 CONCENTRACIONES URINARIAS DE ESPECIES DE ARSENICO EN LA POBLACION INFANTIL DE S.L.P. (MEDIA GEOMETRICA)



\*p<0.01 vs control-B

Concentración= ug/g creat.

### **3.4. Proporciones relativas de especies de arsénico.**

En la tabla 3.9 se muestran las proporciones de las especies de arsénico en los dos poblados estudiados, en donde se aprecia que no existió una alteración significativa en las proporciones de especies de arsénico entre el grupo control-B y el expuesto.

En ambos grupos se encontró que aproximadamente el 80% del arsénico urinario se excretó en la forma orgánica (arsénico monometilado y dimetilado). La Fig. 3.4 ilustra estas proporciones.

**TABLA 3.9**  
**PROPORCIONES RELATIVAS DE ESPECIES URINARIAS DE**  
**ARSENICO.**

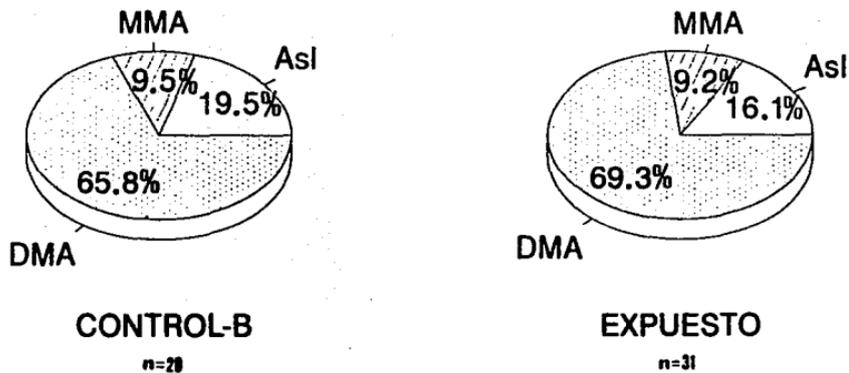
Especie de arsénico %*	(n)	Media geométrica	SD	Mediana	Percentiles		Rango
					25th	75th	
<b>Poblado</b>							
<b>Arsénico Inorgánico</b>							
Control-A	32	11.1	11.6	16.9	14.1	21.0	(8.8-66.6)
Control-B	20	19.5	13.2	17.8	14.8	23.9	(8.8-66.6)
Expuesto	31	16.1	10.4	15.6	11.6	28.1	(4.0-47.2)
<b>MMA</b>							
Control-A	32	9.4	3.46	9.4	7.1	12.1	(4.5-16.5)
Control-B	20	9.5	3.1	9.6	8.7	12.6	(4.7-16.5)
Expuesto	31	9.2	5.4	8.5	6.3	14.1	(3.24-21.9)
<b>DMA</b>							
Control-A	32	68.8	11.5	71.8	67.7	77.3	(24.4-84.4)
Control-B	20	65.8	12.8	70.1	67.7	73.4	(24.4-82.5)
Expuesto	31	69.3	13.1	73.8	62.5	79.8	(30.8-92.2)
<b>Arsénico Orgánico (MMA+DMA)</b>							
Control-A	32	79.1	11.1	83.1	67.7	77.3	(24.4-84.4)
Control-B	20	74.5	13.2	82.2	76.1	85.2	(33.4-91.1)
Expuesto	31	80.5	10.4	73.8	62.5	79.8	(30.8-92.2)

Control-A: Todos lo niños que participaron de Gral. 1. Minz.

Control-B: Niños con valores de AsT menores a 75µg/g de creat.

\* %= Especie de As/ As Total x 100.

FIGURA 3.4 PROPORCIONES RELATIVAS DE ESPECIES URINARIAS DE ARSENICO (MEDIA GEOMETRICA)



%=Especie de As/As Total x 100

### 3.5 Tasas indicadoras de biotransformación.

La tabla 3.10 muestra los resultados de las tasas en el grupo control-B y el grupo expuesto, en donde puede observarse que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

**TABLA 3.10**

**TASAS DE ESPECIES DE ARSENICO EN LAS MUESTRAS DE ORINA EN LA POBLACION INFANTIL DE S.L.P.**

Tasa	n	Media geométrica	(Intervalo de confianza 95%)
<b>MMA/AsI</b>			
Control-A	32	0.5	(0.1-1.2)
Control-B	20	0.5	(0.4-1.7)
Expuesto	31	0.6	(0.4-0.7)
<b>DMA/MMA</b>			
Control-A	32	7.2	(6.1-8.7)
Control-B	20	6.6	(5.7-8.6)
Expuesto	31	7.5	(1.4-28.4)
<b>DMA/AsI</b>			
Control-A	32	3.8	(3.2-5.7)
Control-B	20	3.4	(3.1-4.9)
Expuesto	31	4.3	(3.1-4.8)

Control-A: Todos los niños que participaron de Gral. 1. Minz.

Control-B: Niños con valores de AsT menores a 75µg/g de creat.

### **3.6 Asociación de factores que afectan la excreción de arsénico.**

Con el fin de conocer las correlaciones de los niveles de cada una de las especies de arsénico (AsI, MMA,DMA) y arsénico total, con los posibles factores que pueden afectar el proceso de biotransformación del arsénico como: colonia, tiempo de residencia, distancia, sexo, exposición a As ponderada por el tiempo (EAspt) y las manifestaciones observadas en el diagnóstico clínico; se realizó un análisis bivariado aplicando la prueba de correlación de Spearman (Tabla 3.11).

TABLA 3.11

## ANÁLISIS BIVARIADO\* DE ESPECIES DE ARSENICO CON FACTORES RELACIONADOS CON LA BIOTRANSFORMACION DE ARSENICO

(n= 63).

	Col.	EAstpt	Sexo	Edad	T res	Dist	Pica	Faring	Parasit	Sueño	Asma	Vista	Dermat	Rinitis	Oído
AsI	-0.26 <sup>b</sup>	0.25 <sup>b</sup>	0.25 <sup>b</sup>	0.065	-0.03	-0.35 <sup>a</sup>	0.056	-0.08	-0.16	0.122	-0.09	-0.04	-0.15	0.069	0.177
MMA	-0.38 <sup>b</sup>	0.20 <sup>c</sup>	0.10	-0.17	-0.20	-0.35 <sup>a</sup>	-0.02	-0.11	-0.28 <sup>c</sup>	-0.02	-0.07	0.087	0.058	0.193	0.053
DMA	-0.36 <sup>b</sup>	0.16	0.03	-0.03	-0.25 <sup>b</sup>	-0.27 <sup>b</sup>	0.179	-0.44 <sup>a</sup>	0.013	-0.17	0.062	-0.07	-0.11	-0.26 <sup>c</sup>	0.085
AsO	-0.40 <sup>b</sup>	0.18	0.04	-0.06	-0.25 <sup>b</sup>	-0.30 <sup>b</sup>	0.164	-0.44 <sup>a</sup>	-0.02	-0.17	0.037	-0.06	-0.09	-0.22	0.089
AsT	-0.41 <sup>b</sup>	0.22 <sup>c</sup>	0.06	-0.04	-0.23 <sup>c</sup>	-0.36 <sup>a</sup>	0.143	-0.39 <sup>a</sup>	-0.09	-0.12	0.025	-0.04	-0.13	-0.16	0.116
Col.		-0.83 <sup>a</sup>	0.24 <sup>c</sup>	0.022	0.163	0.87 <sup>a</sup>	-0.02	0.139	0.185	0.34 <sup>b</sup>	0.137	0.137	0.32 <sup>b</sup>	0.201	-0.03
EAstpt			-0.25 <sup>b</sup>	0.34 <sup>a</sup>	0.40 <sup>a</sup>	-0.76 <sup>a</sup>	-0.10	-0.14	-0.16	-0.25 <sup>c</sup>	-0.16	-0.06	-0.29 <sup>b</sup>	-0.29 <sup>c</sup>	0.10
Sexo				-0.18	-0.02	0.23 <sup>c</sup>	-0.19	-0.3 <sup>c</sup>	-0.24	-0.85	0.131	0.131	0.014	-0.03	-0.04

<sup>a</sup> p ≤ 0.01<sup>b</sup> p ≤ 0.05<sup>c</sup> p ≤ 0.10

\* SPEARMAN

El análisis mostró una relación significativa entre los niveles urinarios de especies de arsénico y arsénico total, con la colonia a la cual pertenecen los niños, la distancia que hay del lugar de residencia a la fuente de emisión y la exposición a arsénico ponderada por el tiempo.

La tabla 3.12 muestra la relación entre la concentración de arsénico total y la distancia promedio que existe de la fundidora de cobre a la población estudiada, en donde se observa que dicha relación es inversa, es decir, a medida que aumenta la distancia, la concentración de arsénico total disminuye y por lo tanto, la concentración de arsénico encontrada en el grupo Morales es significativamente mayor a la del grupo Gral. I. Mtnz. que esta más alejada del foco de emisión.

**TABLA 3.12**  
**CONCENTRACIONES DE ARSENICO TOTAL EN RELACION A LA DISTANCIA DE**  
**LAS POBLACIONES ESTUDIADAS A LA FUNDIDORA DE COBRE.**

	Distancia (m) (valor promedio)	Arsénico total ( $\mu\text{g/g}$ de creat.) Media geométrica
Control (Gral. I. Martínez)	7030	62.0
Expuesto (Morales)	750	96.2*

\*  $p = 0.01$  vs Gral. I. Martínez.  $t$  student después de transformar a log.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Al evaluar la relación de la concentración de arsénico total, en función de la exposición ponderada por el tiempo, agrupada en tres categorías, encontramos que la excreción urinaria de AsT es significativamente mayor en el grupo de Morales al comparar con el grupo de Gral. I. Mrtnz., sin embargo los grupos de mayor exposición (Morales) no mostraron diferencia entre sí (Tabla 3.13).

**TABLA 3.13**  
**CONCENTRACIONES DE ARSENICO TOTAL EN RELACION A LA EXPOSICION A**  
**ARSENICO PONDERADA POR EL TIEMPO ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$  x años).**

	n	$EAspt$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ x años)	Arsénico total ( $\mu\text{g}/\text{g}$ de creat.) Media geométrica
Control (Gral. I. Mrtnz)	32	< 2.5	62.0
Expuesto (Morales)	11	2.6 - 5.0	101.3 <sup>2</sup>
	20	> 5.0	102.6 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> p = 0.05, <sup>2</sup> p = 0.10 vs control. / student después de transformar a log.

El patrón de excreción urinaria de arsénico de acuerdo al sexo se presenta en la tabla 3.14 y en la figura 3.5, en donde se aprecian las siguientes alteraciones:

- a) Aumento significativo en las concentraciones urinarias de las especies AsI, MMA y DMA, y en consecuencia en la excreción urinaria de AsO y AsT, en el grupo de niñas expuestas, comparado con el grupo de las niñas control-B.
- b) Aumento significativo en la concentración urinaria de los compuestos MMA y DMA, y en consecuencia un aumento significativo en la concentración de AsO y AsT en el grupo de niños expuestos, al compararlos con el grupo de niños control-B.
- c) Disminución significativa en la concentración urinaria de AsI y un aumento significativo en la concentración urinaria del compuesto DMA y en consecuencia AsO y AsT en el grupo de niños expuestos al compararlos con el grupo de niñas expuestas.

La tabla 3.15 muestra las proporciones urinarias de especies de arsénico de acuerdo al sexo de la población, en donde se puede distinguir que los niños del grupo expuesto, extrañamente, presentaron una disminución significativa (dos veces menor) en la proporción de arsénico inorgánico y un incremento ( $p < 0.10$ ) en las proporciones del compuesto dimetilado de arsénico y en consecuencia, aumentó la proporción del arsénico orgánico total, al comparar con las niñas del grupo expuesto y con los niños del grupo control-B, mientras que en la población femenina, no hubo cambios significativos entre el grupo control-B y el grupo expuesto. Las proporciones de los niños y las niñas del grupo control-B permanecieron sin cambios significativos. La figura 3.6 ilustra estas proporciones.

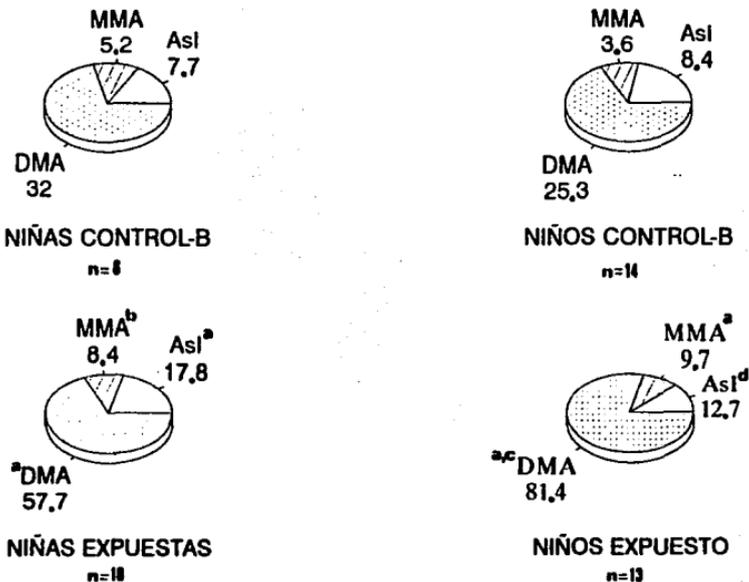
**TABLA 3.14**  
**CONCENTRACIONES URINARIAS DE ARSENICO ( $\mu\text{g/g}$  de creat.) DE ACUERDO AL**  
**SEXO DE LA POBLACION.**

Especie de arsénico ( $\mu\text{g/g}$ creat.)	Media (Intervalo de Geométrica confianza 95%)	Media (Intervalo de Geométrica confianza 95%)
	<b>NINAS</b>	<b>NINOS</b>
	<b>CONTROL - A</b>	
	n = 11	n = 21
AsI	11.9 (8.3-17.1)	10.7 (7.6-15.2)
MMA	6.6 (5.1-8.6)	5.5 (3.9-7.6)
DMA	50.0 (33.7-72.3)	39.3 (28.3-54.5)
AsO	57.2 (39.6-82.7)	45.3 (32.8-62.5)
AsT	69.7 (48.9-99.3)	58.3 (43.2-78.6)
	<b>CONTROL - B</b>	
	n = 6	n = 14
AsI	7.7 (5.6-11.1)	8.4 (4.8-17.8)
MMA	5.2 (4.0-6.6)	3.6 (3.0-4.9)
DMA	32.0 (23.9-42.0)	25.3 (20.8-33.3)
AsO	37.5 (29.4-55.7)	29.2 (24.4-37.7)
AsT	46.0 (37.6-55.7)	39.7 (33.1-51.6)
	<b>EXPUESTO</b>	
	n = 18	n = 13
AsI	17.8 <sup>1</sup> (13.7-23.1)	12.7 <sup>4</sup> (8.9-18.2)
MMA	8.4 <sup>2</sup> (6.2-11.3)	9.7 <sup>1</sup> (7.5-12.4)
DMA	57.7 <sup>1</sup> (45.1-73.9)	81.4 <sup>1,3</sup> (63.5-104.3)
AsO	68.1 <sup>1</sup> (55.2-83.9)	92.7 <sup>1,3</sup> (74.6-115.0)
AsT	88.3 <sup>1</sup> (74.2-105.2)	108.3 <sup>1,4</sup> (90.1-130.1)

Control-A: Todos los niños que participaron de Gral. I. Mtnz.  
 Control-B: Niños con valores de AsT menores a  $75\mu\text{g/g}$  de creat.

<sup>1</sup>  $p \leq 0.01$  <sup>2</sup>  $p = 0.06$  vs respectivo control-B. / student después de transformar a log.  
<sup>3</sup>  $p \leq 0.05$ , <sup>4</sup>  $p = 0.10$  vs niñas.

FIGURA 3.5 CONCENTRACIONES URINARIAS DE ESPECIES DE ARSENICO DE ACUERDO AL SEXO (MEDIA GEOMETRICA).



<sup>a</sup>p<0.01 <sup>b</sup>p=0.06 vs control-B.  
<sup>c</sup>p=0.05 <sup>d</sup>p=0.10 vs niñas expuestas.  
 Concentración=ug/g creat.

**TABLA 3.15**  
**PROPORCIONES URINARIAS DE ESPECIES DE ARSENICO EN LA POBLACION**  
**FEMENINA Y MASCULINA.**

Especie de arsénico %*	Media (Intervalo de Geométrica confianza 95%)	Media (Intervalo de Geométrica confianza 95%)
	<b>NINAS</b>	<b>NINOS</b>
	<b>CONTROL - A</b>	
	n = 11	n = 21
AsI	17.1 (13.9-21.0)	18.4 (14.8-22.8)
MMA	9.5 (7.4-12.3)	9.4 (8.0-11.1)
DMA	71.7 (66.8-77.0)	67.4 (59.7-76.0)
AsO	82.0 (78.4-85.8)	77.7 (70.2-85.9)
	<b>CONTROL - B</b>	
	n = 6	n = 14
AsI	18.2 (11.7-24.7)	21.1 (15.0-33.8)
MMA	11.8 (7.9-15.7)	9.2 (8.0-11.3)
DMA	69.9 (62.3-77.6)	63.6 (66.0-56.8)
AsO	81.7 (75.3-88.3)	73.6 (66.2-85.0)
	<b>EXPUESTO</b>	
	n = 18	n = 13
AsI	20.2 (16.0-25.3)	11.8 <sup>1,3</sup> (8.1-17.0)
MMA	9.5 (7.2-12.3)	8.9 (6.5-12.3)
DMA	65.3 (57.9-73.7)	72.5 <sup>2,4</sup> (68.5-82.4)
AsO	77.1 (71.8-82.7)	85.6 <sup>1,3</sup> (85.5-91.6)

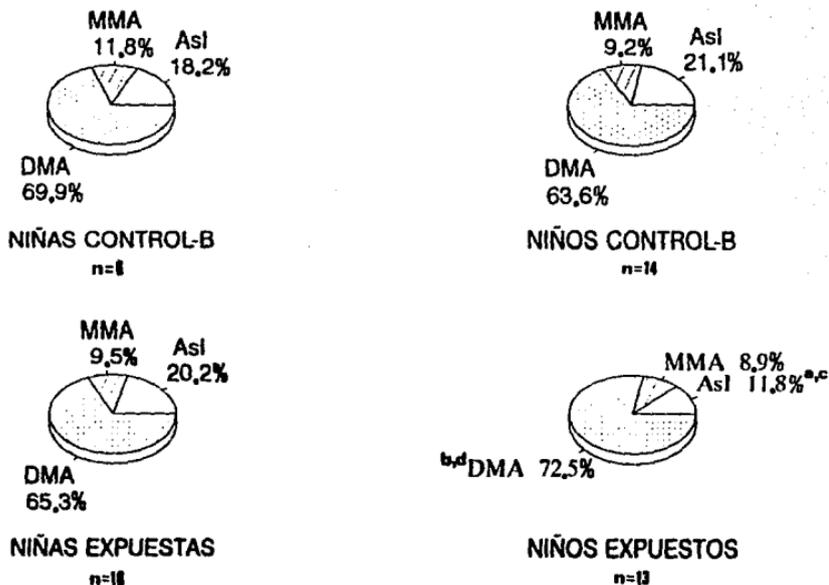
Control-A: Todos lo niños que participaron de Gral. I. Minz.

Control-B: Niños con valores de AsT menores a 75µg/g de creat.

<sup>1</sup> p ≤ 0.05    <sup>2</sup> p = 0.06 vs niños control-B. / student después de transformar a log.

<sup>3</sup> p ≤ 0.05    <sup>4</sup> p = 0.10 vs niñas.

FIGURA 3.6 PROPORCIONES RELATIVAS DE ESPECIES DE ARSENICO DE ACUERDO AL SEXO (MEDIA GEOMETRICA)



<sup>a</sup>p=0.05 <sup>b</sup>p=0.06 vs niños control-B.  
<sup>c</sup>p=0.05 <sup>d</sup>p=0.10 vs niñas expuestas.  
 %=Especie de As/As Total x 100.

La tabla 3.16 muestra las tasas indicadoras del proceso de biotransformación, en la que puede apreciarse un aumento significativo en los valores de las tasas MMA/AsI y DMA/AsI, de los niños en comparación con los valores de las niñas del grupo de Morales.

Este mismo análisis se realizó para el grupo de Gral. I. Mtnz., no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Fig. 3.7).

No se observaron diferencias entre los valores de las tasas correspondientes al grupo de niñas expuestas, con respecto al grupo de niñas control-B, sin embargo, las tasas DMA/AsI y MMA/AsI de niños expuestos fueron significativamente mayores a las de los niños control-B.

**TABLA 3.16**  
**TASAS DE LAS ESPECIES DE ARSENICO EN LA POBLACION INFANTIL DE S.L.P.**

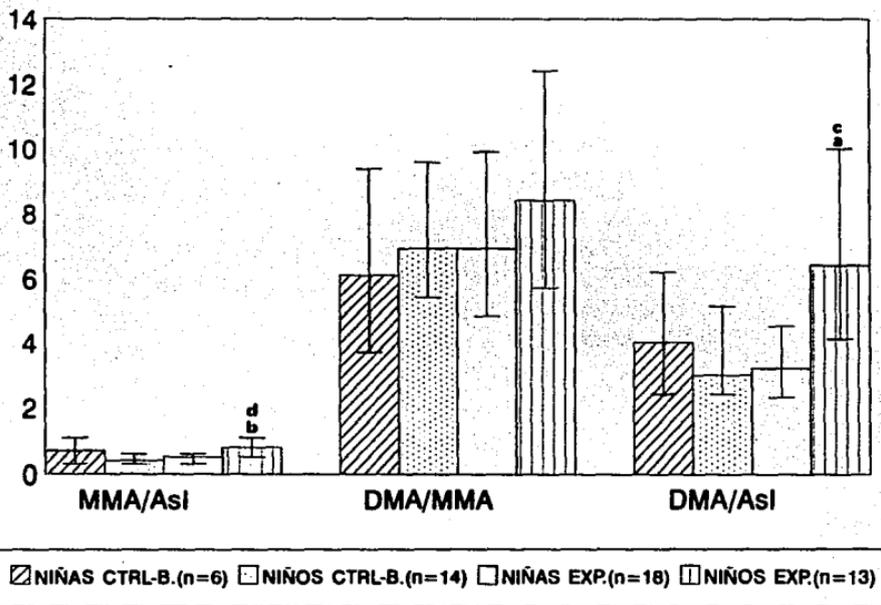
TASA	Media geométrica	(Intervalo de confianza 95%)	Media geométrica	(Intervalo de confianza 95%)
	NIÑAS		NIÑOS	
<b>CONTROL - A</b>				
MMA/AsI	0.6	(0.4-1.2)	0.5	(0.1-1.1)
DMA/MMA	7.6	(3.8-18.8)	7.2	(2.7-17.1)
DMA/AsI	4.2	(2.1-7.3)	3.4	(0.4-9.3)
	n= 11		n= 21	
<b>CONTROL - B</b>				
MMA/AsI	0.7	(0.3-1.1)	0.4	(0.3-0.6)
DMA/MMA	6.1	(3.7-9.4)	6.9	(5.4-9.6)
DMA/AsI	4.0	(2.4-6.2)	3.0	(2.4-5.1)
	n= 6		n= 14	
<b>EXPUESTO</b>				
MMA/AsI	0.5	(0.3-0.6)	0.8 <sup>2,4</sup>	(0.5-1.1)
DMA/MMA	6.9	(4.8-9.9)	8.4	(5.7-12.4)
DMA/AsI	3.2	(2.3-4.5)	6.4 <sup>1,3</sup>	(4.1-10.0)
	n= 18		n= 13	

Control-A: Todos lo niños que participaron de Gral. I. Mtnz.

Control-B: Niños con valores de AsT menores a 75µg/g de creat.

<sup>1</sup> p = 0.05, <sup>2</sup> p = 0.10 vs niños control-B. / student después de transformar a log  
<sup>3</sup> p = 0.01, <sup>4</sup> p = 0.05 vs niñas.

FIG. 3.7 TASAS DE ESPECIES DE ARSENICO DE ACUERDO AL SEXO (MEDIA GEOMETRICA)



<sup>a</sup>p=0.05 <sup>b</sup>p=0.1 vs niños control-B.  
<sup>c</sup>p=0.01 <sup>d</sup>p=0.05 vs niñas expuestas.

**DISCUSION**

#### 4.0 DISCUSION.

En la actualidad, nuestro país se encuentra ubicado dentro de los cinco principales productores de arsénico a nivel mundial, y la mayoría del arsénico que se produce proviene de la zona industrial metalúrgica Fundidora Minera México, ubicada al poniente de la Ciudad de San Luis Potosí.

Como consecuencia de la intensa actividad que se desarrolla en esa zona a partir del año de 1988, periódicamente han sido realizados diferentes monitoreos ambientales, bajo la responsabilidad de la Facultad de Medicina de S.L.P., CINVESTAV-IPN, Minera México y SEDESOL, cuyos resultados, indican la presencia de altas concentraciones de arsénico y otros metales en el suelo, polvo y aire de la zona donde se encuentra ubicada la Minera (Fraccionamiento Morales). Para los fines de este estudio, se consideraron los resultados del monitoreo ambiental obtenidos previamente por CINVESTAV-IPN (Olivo,1994).

Teniendo como base la población infantil previamente evaluada por Díaz-Barriga y col. (1993), en este trabajo, se logró recuperar el 55% de los niños que participaron anteriormente. En la tabla 3.4 se muestra la distribución de la población en ambos grupos estudiados, en donde el número total de niños pertenecientes al grupo control fué muy similar al del grupo expuesto, sin embargo en el grupo control existió una diferencia significativa en la distribución de acuerdo al sexo, fué mayor el número de niños participantes; debido principalmente a una mayor apatía de la gente en el grupo control para participar en el estudio, aunado al hecho de que comparativamente con las niñas, es más fácil la obtención de la muestra de orina proveniente de los niños. Aparte de la diferencia en la distribución del sexo no se observaron diferencias significativas en relación a las características generales evaluadas en ambas poblaciones de estudio (Tabla 3.5).

En relación a la prevalencia de las manifestaciones clínico-pediátricas, se observó un aumento significativo en la presencia de alteraciones del sueño y dermatitis en el grupo expuesto (Fig. 3.1). Estos efectos pueden ser ocasionados por las altas concentraciones de plomo, cadmio y arsénico que prevalecen en el suelo polvo y aire de la zona de Morales, (Olivo, 1994). Aunque

es difícil adjudicar el aumento en la prevalencia de alteraciones del sueño y dermatitis de manera particular, a alguno de los tres elementos que se han reportado en altas concentraciones, es importante considerar los antecedentes en la literatura en relación a la exposición de As en donde se ha observado que dependiendo de la dosis, es común la presencia de alteraciones cutáneas como dermatitis, melanososis, hipo e hiperpigmentación, hiperqueratosis y cáncer, a consecuencia de la exposición crónica oral de As (Yeh, 1973; Borgoño y col., 1977; Cebrián y col., 1983). Este tipo de manifestaciones en la piel, fueron observadas también por Perry y col. (1948), en un grupo de trabajadores expuestos al As a través del aire, proveniente de la planta farmacéutica, donde laboraban. Por otra parte, los problemas de sueño, hiperactividad y retraso del aprendizaje son característicos de la intoxicación subclínica por plomo en niños (Piomelli y col., 1984).

La presencia de arsénico en orina ha sido considerada un buen indicador de su exposición, debido a que aproximadamente el 65-75% del arsénico inorgánico absorbido, es eliminado a través de la orina (Vahter, 1988). Además la presencia de especies de arsénico en la orina se ha utilizado para evaluar la biotransformación del arsénico en el organismo tanto en individuos humanos como en animales de laboratorio (Farmer, 1990; Hopenhayn-Rich, 1993).

Los métodos tradicionales para el análisis de arsénico en orina utilizan el ajuste de la concentración de arsénico en función de la presencia de creatinina urinaria. Recientemente se ha sugerido que el uso de creatinina para corregir la concentración de diferentes químicos en la orina puede no mejorar la correlación de la dosis de exposición para todas las sustancias químicas (Boeniger y col., 1993). Los autores sugieren que la corrección con creatinina puede ser usada exitosamente para las sustancias que son eliminadas principalmente a través de filtración renal y que la corrección por creatinina no debería aplicarse a sustancias que se reabsorban o sean eliminadas a través de transporte pasivo, ya que estos procesos son dependientes de la concentración. Como alternativa para no realizar la corrección se recomienda

utilizar muestras de orina recolectadas durante 24 horas y considerando esta recomendación poco práctica se sugiere utilizar la primera muestra de orina obtenida durante el día, sin embargo en este estudio, como evaluamos a una población infantil, obtuvimos la muestra de orina por vaciamiento espontáneo de vejiga debido a la falta de control de los niños para obtener la muestra de orina en otras condiciones.

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de excreción de arsénico, se cree que se realiza principalmente a través de filtración renal, sin embargo, existe un estudio que sugiere una discreta secreción tubular de arsenito (Ginsburg, 1965). Debido a las condiciones de obtención de la muestra, decidimos realizar la corrección de arsénico en orina en relación a la concentración de creatinina urinaria.

ATSDR (1992) considera como persona expuesta a As, a aquellos individuos cuya concentración urinaria sea igual o mayor a  $100\mu\text{gAs/L}$ , por otra parte, en un estudio reciente realizado en niños que habitan en los alrededores de una zona industrial, Olivo y col. (1994) sugirieron el valor de  $50\mu\text{gAs/L}$  como valor de intervención ambiental, considerando la ausencia de alteraciones neurológicas clínicas observadas en 35/59 niños cuya concentración urinaria promedio fué de  $50.5\mu\text{gAs/L}$ , en el resto de niños estudiados (24) donde se observaron dichas alteraciones clínicas, el promedio de concentración urinaria fue de  $97.3\mu\text{gAs/L}$ . Con base a esta información y para los fines de este estudio, se calculó el valor de intervención ambiental, considerando la excreción urinaria de As corregida por unidad de creatinina. De esta manera si tomamos en cuenta que  $0.6-0.8\text{g/L}$  es el rango promedio de creatinina urinaria, considerado como normal en niños de 8 a 11 años (Gordillo, 1995), el valor de intervención calculado en este estudio correspondería a  $62.5-83.3\mu\text{g/g}$ , por lo que seleccionamos  $75\mu\text{gAs/g}$  creatinina como el valor de intervención ambiental para arsénico en orina corregido por unidad de creatinina.

Los resultados obtenidos en el monitoreo biológico, indican que los valores de arsénico total en la orina de los niños residentes de la zona de Morales (Tabla 3.6), fueron significativamente mayores (0.01) a los obtenidos en los niños de la zona de Graf. I. Mtz. (Control A), en donde el

74.1% de los niños expuestos superaron el valor de intervención ambiental ( $75 \mu\text{g/g}$  de creat.), mientras que el 34% de los niños del grupo control A rebasó dicho valor (Tabla 3.7 y Fig. 3.2). Debido a que el grupo considerado control presentó 12/32 niños con concentración en orina mayor a  $75 \mu\text{g/g}$  de creat., se excluyeron del grupo a dichos niños (Tabla 3.8) con la finalidad de conocer cual es el patrón normal de excreción urinaria de especies de arsénico en niños controles. La presencia de elevados niveles de arsénico urinario en los 12 casos control, sugiere una exposición mayor a este metaloide que pudo deberse a una posible estancia temporal de los niños, a las inmediaciones de la Fundidora, antes de la donación de la muestra. Otra posible causa pudo ser la ingesta de productos derivados del mar, aunque en el cuestionario, los padres de los niños reportaron que sus hijos no ingerieron dichos alimentos 3 días antes de la donación de la muestra de orina., por lo tanto para realizar el análisis de los resultados obtenidos, se consideró como grupo control los valores menores a  $75 \mu\text{g/g}$  de creat., y se designó al grupo: Control B.

Tomando en cuenta las consideraciones anteriores, la Tabla 3.6 muestra que la concentración urinaria de arsénico total en los niños que viven en Morales fué significativamente mayor (dos veces) que en los niños control-B, lo cual indica un aumento de la carga corporal de arsénico en los niños que viven en la zona de Morales (Fig. 3.3).

El valor medio de arsénico total en orina determinado en este estudio, para el grupo control-B ( $41.8 \mu\text{g/g}$  de creat.) y el grupo expuesto ( $96.2 \mu\text{g/g}$  de creat.), fué inferior al encontrado en un estudio previo reportado por Díaz-Barriga y col., 1993 ( $87.5$  y  $191.1 \mu\text{g/g}$  de creat. respectivamente), esta disminución puede explicarse principalmente por : 1) La diferencia de edad de los niños de estudio, en el estudio reportado en 1993 los niños tenían 3-6 años de edad y en el actual 7-11 años, se considera que en esta edad desaparecen algunos hábitos como la pica, que es un factor importante que contribuye al aumento de la exposición de arsénico (CDC, 1991); 2) La implementación de algunas medidas anticontaminantes que la empresa Minera México realizó, a partir de los resultados reportados por Díaz-Barriga y col. (1993), estas

medidas incluyeron la pavimentación de la mayoría de las calles en la zona de Morales, así como la creación de áreas verdes y la limpieza de terrenos baldíos.

Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio podemos apreciar que estas medidas no fueron suficientes y que aún persiste un aumento en el riesgo a padecer efectos adversos a la salud de los habitantes aledaños a la Fundidora de Cobre, debido a la continuación de la exposición a altas concentraciones de As.

La determinación de especies de arsénico (AsI, MMA y DMA) en orina, ha sido considerada como el método de elección para realizar monitoreos biológicos en individuos expuestos a este metal (Offergelt y col., 1992). En la determinación de la exposición a As, es esencial tener en cuenta, la separación del arsénico inorgánico y sus metabolitos, de los organoarsenicales derivados de la dieta, por este motivo se excluyó del estudio a los niños participantes que hubieran ingerido pescado o mariscos tres días anteriores a la recolección de la muestra de orina, debido a que constituyen una fuente importante de compuestos organoarsenicales.

En la tabla 3.6 y en la fig 3.3 se presentan las concentraciones urinarias de las especies de arsénico de los grupos estudiados, en donde se aprecia que los niveles de las especies urinarias de AsI, MMA y DMA, fueron significativamente mayores en los niños del grupo expuesto comparativamente con los niños del grupo control B.

Al comparar la proporción excretada de las especies arsenicales en los dos grupos de estudio (Tabla 3.9) en general, no se aprecia alteración en el patrón de excreción urinaria de los niños que viven en el área de Morales, en ambos grupos el compuesto DMA fué la especie predominante (aprox. 72%) y cerca de 17% del AsI se excretó sin metilar.

En otros estudios realizados en adultos expuestos crónicamente a As por vía inhalatoria, Farmer y Johnson (1990) y Offergelt y col. (1992) reportaron una proporción menor de compuestos dimetilados (55-63%) acompañado de una mayor excreción urinaria en la proporción de AsI (20-

24%). También, Del Razo y col. (1995) reportaron una alteración en el patrón de excreción urinaria en individuos expuestos a altas concentraciones de As inorgánico, a través del agua de bebida (400  $\mu\text{g/L}$ ), esta alteración consistió en un aumento en la excreción de las proporciones de AsI y MMA acompañado de una disminución en la proporción de compuestos dimetilados. Por lo que se ha concluido que los individuos expuestos a altas concentraciones de As presentan alteraciones en su patrón de excreción de especies de As.

Con la finalidad de evaluar cada paso del proceso de biotransformación de arsénico y con base a las supuestas reacciones que ocurren en el organismo, Del Razo y col. (manuscrito en preparación) propusieron el uso de tasas que relacionan la excreción de los productos con los sustratos; de tal manera que la relación MMA/AsI evalúa el primer paso de la metilación, la relación DMA/MMA el segundo paso y la relación DMA/AsI el proceso total de metilación. Los autores reportan que la disminución en los valores de estas tasas son indicadores de una disminución en su capacidad de metilación.

La Tabla 3.10 presenta los valores de las tasas de especies de arsénico, obtenidas para la población infantil estudiada, donde no se aprecian diferencias significativas en las tasas de especies de As entre ambos grupos.

Los resultados obtenidos tanto en las proporciones de las especies de As como en las tasas que relacionan las especies de As, sugieren que a pesar de los altos niveles en la excreción urinaria de los niños que viven en la colonia Morales, en el tiempo que han estado expuestos (aprox. 8 años), su capacidad de biotransformación no ha sido alterada, lo que no descarta la posibilidad que pueda existir una disminución en su capacidad de biotransformación de As al aumentar su tiempo ó dosis de exposición a este metaloide.

Al realizar el análisis bivariado de las especies de arsénico y arsénico total con los posibles factores que pueden afectar el proceso de la biotransformación del arsénico, destacan, la relación significativa entre los niveles de especies de arsénico y arsénico total con 1) La colonia de

estudio, 2) La distancia del lugar de residencia de los niños a la fuente de emisión, 3) La exposición a As ponderada por el tiempo (EAspt) y 4) El sexo (Tabla 3.11). Por esta razón decidimos analizar con más detalle la relación existente con estas variables.

La colonia de estudio y la distancia de ubicación son variables que están directamente correlacionadas, por lo que se decidió aplicar en particular, una prueba de hipótesis para evaluar la distancia de ubicación de la vivienda del niño con su excreción urinaria de AsT, en la tabla 3.12 se observa que la excreción urinaria de AsT es significativamente mayor en el grupo de Morales que está ubicado a menor distancia de la chimenea principal de la Fundidora de Cobre. Al comparar los niveles de excreción urinaria obtenidos en este estudio con otros reportes disponibles en la literatura, encontramos que Landrigan y Baker (1981), estudiaron la exposición de As en niños que habitaban a 600 m de las fundidoras de Ajo y Anaconda, en Motana, reportando concentraciones urinarias de arsénico de 80.8 y 30.8  $\mu\text{gAs/L}$  respectivamente; como los valores están expresados en unidad de volumen es difícil la comparación con los valores obtenidos en este estudio.

Considerando que el aire es la principal vía de exposición, para el cálculo de la exposición ponderada por el tiempo (EAspt) se utilizaron las concentraciones de As en aire, obtenidos de Olivo y col., 1994; esta variable depende de la distancia de ubicación de la zona de estudio; también las variables edad y tiempo de residencia están directamente relacionadas. Al evaluar la concentración de arsénico en función de la EAspt (tabla 3.13), encontramos que si bien los niveles urinarios de arsénico total son significativamente mayores al grupo expuesto, no existe un aumento significativo en la excreción de As total, al aumentar el valor de EAspt en el grupo expuesto, lo que probablemente nos sugiere que la diferencia en el tiempo de exposición en los niños que viven en Morales, no ha contribuido a una variación en la excreción de AsT.

A pesar de que en general los resultados obtenidos en la población infantil, no mostraron alteraciones en el perfil de excreción urinaria de arsénico, al estratificar la población de acuerdo

al sexo (tabla 3.14), observamos que tanto las niñas, como los niños que viven en la zona de Morales presentaron niveles urinarios de especies de arsénico y arsénico total significativamente superiores al comparar con su respectivo grupo control-B, sin embargo, observamos que el aumento en la excreción urinaria de As en el grupo de Morales fué más pronunciado en los niños varones, que en las niñas, debido principalmente al aumento significativo de la concentración del compuesto dimetilado en los niños varones, al compararlo con las niñas, aunque la concentración de arsénico inorgánico urinario fué significativamente mayor en las niñas. Este resultado concuerda con el reporte de Díaz-Barriga y col. (1993), en donde se encontraron concentraciones de arsénico total significativamente más altas en las muestras de pelo de los niños varones (1.14  $\mu\text{g/g}$ ) que en el de las niñas (0.516 $\mu\text{g/g}$ ). Por otra parte Kalman y col. (1990), cuantificaron las especies de arsénico en la orina de niños vecinos a una fundidora de cobre en Tacoma, WA., encontrando un incremento significativo en todas las especies de arsénico y arsénico total urinario en niños menores de 7 años, en donde los niños varones tuvieron niveles más altos que las niñas del mismo grupo, los autores sugieren que las diferencias observadas en función al sexo puedan estar relacionadas a cambios fisiológicos ó en el comportamiento debido al sexo.

Consideramos que este efecto, puede ser explicado principalmente por diferencias en el comportamiento de los niños, debido a la posibilidad que presentan los varones a diferencia de las niñas, de permanecer mayor tiempo, jugando en la calle y por lo tanto de estar más en contacto con la fuentes de contaminación de As (suelo, polvo y aire). Aunque no puede ser descartada, la posibilidad de una mayor capacidad de absorción y/o excreción de As, en los varones.

Interesantemente, el análisis de las proporciones de especies de As, estratificando los grupos de acuerdo al sexo (tabla 3.15), nos muestra alteraciones dependientes del sexo, en las proporciones de las especies excretadas en el grupo de Morales, observando que las niñas presentan un aumento significativo en la proporción de arsénico inorgánico acompañado de una disminución

significativa de la proporción de DMA, en consecuencia la proporción de arsénico orgánico excretada en orina es significativamente menor a la de los niños varones, sin embargo cuando comparamos las proporciones de especies de As con su respectivo grupo control no se observa alteración en el patrón de excreción de las niñas, extrañamente, los niños del grupo de Morales presentaron diferencias en sentido opuesto a lo esperado en las proporciones de arsénico inorgánico y DMA comparativamente con los niños controles-B, es decir una disminución de la proporción de AsI y un aumento de la proporción de DMA.

Al utilizar las tasas de especies de As (tabla 3.16), que es el otro parámetro empleado para evaluar alteraciones en la biotransformación de As encontramos resultados similares a los encontrados con las proporciones, ya que el grupo de niñas presentaron disminuciones significativas en las tasas MMA/AsI y DMA/AsI comparativamente con los niños, lo que nos indica una alteración en el primer paso de la metilación. También observamos aumento significativo de estas dos tasas en los varones del grupo de Morales al comparar con los varones del grupo de Gral. I. Mtz.

Las alteraciones observadas en el grupo de niñas coincide parcialmente con las reportadas en individuos expuestos crónicamente a altas concentraciones de As (Del Razo y col., 1995), en donde el aumento de las proporciones de AsI y MMA, acompañado de la disminución de la proporción de DMA, así como una disminución en MMA/AsI, DMA/MMA y DMA/AsI, ha sido considerado como una disminución en su capacidad de metilación. Aunque en este estudio no observamos alteraciones en la proporción de MMA, ni disminución de la tasa DMA/MMA las alteraciones observadas en el grupo de niñas de Morales nos sugiere que estas presentan menor habilidad en la metilación de As, comparativamente con los niños, a consecuencia de una alteración en el primer paso de la metilación.

Con respecto a los cambios observados en los niños varones del grupo de Morales al compararlos con su grupo control-B, es difícil la interpretación de estos resultados, debido a que se esperaría un aumento de AsI y una disminución de DMA y los cambios observados fueron en

sentido opuesto, (disminución de la proporción de AsI, aumento de la proporción de DMA, aumento en las tasas de MMA/AsI y de DMA/AsI). Si consideramos que precisamente los niños varones del grupo expuesto presentaron un aumento significativo en la excreción de especies de As y AsT parecería que este posible aumento en la exposición de arsénico estimuló su metilación.

No existen antecedentes disponibles en la literatura que apoyen diferencias en los efectos tóxicos dependientes del sexo, en poblaciones infantiles expuestas a As. Kalman y col. (1990) reportaron aumento en la excreción de especies de As y AsT en niños varones, aunque no encontraron alteraciones en las proporciones de las especies, probablemente porque estos niños estuvieron expuestos a menores concentraciones de AsT que los niños de nuestro estudio (niñas= 30.1 niños= 65.2 $\mu$ g/L).

En poblaciones adultas expuestas crónicamente a altas concentraciones de As a través del agua de bebida, se han reportado diferencias dependientes del sexo, Bates y col. (1992) reportaron mayor mortalidad en mujeres debido a la presencia de cáncer interno en vejiga, riñón y pulmón. Por otra parte Gonshebbatt y col. (1994) reportaron mayor daño en la proliferación de linfocitos en las mujeres expuestas.

Generalmente los cambios hormonales que afectan la biotransformación de xenobióticos se manifiestan desde la pubertad hasta la edad adulta, sin embargo en este estudio observamos que las niñas de 7-11 años presentaron menor capacidad de metilación de As, a pesar de que su excreción urinaria fué menor.

## CONCLUSIONES

## 5. CONCLUSIONES

1.- A pesar de las medidas anticontaminantes realizadas en el Fraccionamiento Morales, 74% de los niños que habitan en esta zona, rebasaron el límite de intervención ambiental ( $75 \mu\text{g/g}$  de creat.). Aunque sus niveles de arsénico urinario fueron menores a los reportados por Díaz-Barriga y col. (1993).

2.- A pesar del tiempo de exposición y los altos niveles de excreción de As en orina, la población infantil en general no presentó alteraciones en la capacidad de biotransformación del arsénico. Sin embargo no se descarta la posibilidad de que al continuar la exposición de arsénico, conforme aumente el tiempo de exposición, la eficiencia de la capacidad de metilación de arsénico disminuya.

3.- Al analizar los niveles de excreción urinaria de especies de arsénico en función del sexo se observaron que los niños varones que habitan el Fraccionamiento Morales, presentaron niveles significativamente mayores, a las niñas. Probablemente por permanecer mayor tiempo, jugando en la calle y por lo tanto de estar más tiempo en contacto con la fuentes de contaminación de As (suelo, polvo y aire). Aunque no puede ser descartada, la posibilidad de una mayor capacidad de absorción y/o excreción de As, en los varones.

4.- Al comparar con los niños, las niñas presentaron un aumento en la proporción de arsénico inorgánico acompañado de la disminución de DMA, así como disminución de las tasas de MMA/AsI y de DMA/AsI, sugiriendo que las niñas, presentan menor habilidad en la metilación de As a consecuencia de una alteración en el primer paso de la metilación.

5.- Al comparar con el grupo control-B, los niños del grupo de Morales presentaron disminución de la proporción de AsI, aumento de la proporción de DMA, aumento en las tasas de MMA/AsI y de DMA/AsI. Si consideramos que precisamente los niños varones del grupo expuesto presentaron un aumento significativo en la excreción de especies de As y AsT parecería que este posible aumento en la exposición de arsénico estimuló su metilación.

**APENDICE I**  
**FORMATO DE ENCUESTA**

**CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL IPN  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UASLP**

CLAVE \_\_\_\_\_  
FECHA \_\_\_\_\_

**I.- IDENTIFICACION.**

- 1.- NOMBRE DEL NIÑO: \_\_\_\_\_
- 2.- FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_
- 3.- NOMBRE DEL FAMILIAR ENTREVISTADO: \_\_\_\_\_
- 4.- DOMICILIO: \_\_\_\_\_  
COLONIA: \_\_\_\_\_
- 5.- TIEMPO DE RESIDIR EN LA COLONIA: \_\_\_\_\_
- 6.- NOMBRE DE LA ESCUELA: \_\_\_\_\_
- 7.- ¿EL NIÑO ASISTE A LA ESCUELA UBICADA DENTRO DE LA COLONIA?  
SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
- 8.- EN CASO DE ASISTIR A LA ESCUELA FUERA DE LA LA COLONIA:  
A) NOMBRE DE ESCUELA: \_\_\_\_\_  
B) DOMICILIO: \_\_\_\_\_  
C) HORARIO EN EL QUE ASISTE: \_\_\_\_\_
- 9.- ¿HA CONSUMIDO EL NIÑO EN LOS ULTIMOS TRES DIAS PESCADO O  
MARISCOS?  
SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**II.- CARACTERISTICAS DE LA VIVIENDA.**

- 10.- ¿DE QUE MATERIAL ESTA HECHA SU CASA?  
A) CONCRETO B) LAMINA C) CARTON D) OTRO
- 11.- ¿DE QUE MATERIAL ESTAN HECHOS LOS PISOS? \_\_\_\_\_
- 12.- SU CASA CUENTA CON TODOS LOS SERVICIOS:  
A) AGUA \_\_\_\_\_ B) LUZ \_\_\_\_\_ C) DRENAJE \_\_\_\_\_ D) TELEFONO \_\_\_\_\_
- 13.- ¿CUANTOS CUARTOS HAY EN SU CASA SIN CONTAR COCINA Y BAÑOS?  
\_\_\_\_\_
- 14.- ¿CUANTAS PERSONAS VIVEN PERMANENTEMENTE EN SU CASA?  
\_\_\_\_\_

**III.- DATOS DEL PADRE.**

15.- EDAD: \_\_\_\_\_

16.- ESCOLARIDAD: \_\_\_\_\_

- A) ANALFABETA B) SABE LEER Y ESCRIBIR C) PRIMARIA  
 D) SECUNDARIA E) BACHILLETARO F) PROFESIONAL

17.- TRABAJA: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

18.- ¿TRABAJA EN ALGUNA DE LAS FUNDADORAS DE MORALES?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

(EN CASO DE SER NEGATIVA SU RESPUESTA PASE A LA PREGUNTA No.21)

19.- EN CASO DE SER AFIRMATIVO ESPECIFIQUE:

- A) COBRE Y ARSENICO \_\_\_\_\_ TIEMPO \_\_\_\_\_  
 B) ELECTROLITICA ZINC \_\_\_\_\_ TIEMPO \_\_\_\_\_

20.- ¿ALGUN OTRO INTEGRANTE DE LA FAMILIA, TRABAJA EN LA FUNDIDORA?

SI \_\_\_\_\_ ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

21.- ¿LLEVA A SU CASA LA ROPA Y ZAPATOS DE TRABAJO?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

22.- ¿HA CAMBIADO DE EMPLEO EN LOS ULTIMOS DOS AÑOS?

SI \_\_\_\_\_ ESPECIFIQUE EL TIPO \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

23.- ¿FUMA EL PAPA DEL NIÑO? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**IV.- DATOS DE LA MADRE.**

24.- EDAD: \_\_\_\_\_

25.- ESCOLARIDAD: \_\_\_\_\_

- A) ANALFABETA B) SABE LEER Y ESCRIBIR C) PRIMARIA  
 D) SECUNDARIA E) BACHILLETARO F) PROFESIONAL

26.- ¿TRABAJA FUERA DE CASA? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

27.- ¿FUMA? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

28.- ¿TUVO MANIFESTACIONES GRAVES DURANTE EL EMBARAZO?

SI \_\_\_\_\_ ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_  
NO \_\_\_\_\_

29.- ¿DURANTE EL EMBARAZO CONSUMIO MEDICAMENTOS O ALCOHOL?

SI \_\_\_\_\_ ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_  
NO \_\_\_\_\_

**EXAMEN CLINICO - PEDIATRICO.****V.- DATOS DEL NIÑO.**

- 30.- PESO AL NACER: \_\_\_\_\_ kg
- 31.- ¿FUE NIÑO PREMATURO?  
SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
- 32.- ¿TUVO HIPOXIA AL NACER?  
SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
- 33.- ¿HA RECIBIDO TRAUMATISMO GRAVE EN LA CABEZA?  
SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
- 34.- ¿HA PADECIDO ALGUNA ENFERMEDAD EN LOS ULTIMOS TRES MESES?  
SI \_\_\_\_\_ ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_  
NO \_\_\_\_\_
- 35.- PADECE ALGUNA DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES:  
A) RINITIS ALERGICA \_\_\_\_\_  
B) ASMA BRONQUIAL \_\_\_\_\_  
C) DERMATITIS \_\_\_\_\_  
D) FARINGOAMIGDALITIS \_\_\_\_\_  
E) PARASITOSIS \_\_\_\_\_
- 36.- PICA:  
A) SE MUERDE LAS UÑAS \_\_\_\_\_  
B) SE METE LOS DEDOS A LA BOCA \_\_\_\_\_  
C) SE METE COSAS A LA BOCA \_\_\_\_\_  
D) COME TIERRA \_\_\_\_\_
- 37.- PROBLEMAS DE CONDUCTA:  
A) ES NIÑO PROBLEMA EN LA ESCUELA \_\_\_\_\_  
B) CUANTOS AÑOS HA REPROBADO \_\_\_\_\_  
C) HIPERQUINESIA \_\_\_\_\_
- 38.- ALTERACIONES DEL SUEÑO:  
A) INSOMNIO \_\_\_\_\_  
B) SUEÑO INTRANQUILO \_\_\_\_\_  
C) SONAMBULISMO \_\_\_\_\_

**VI.- EXPLORACION FISICA.**

39.- PESO: \_\_\_\_\_ kg

40.- TALLA: \_\_\_\_\_ cm

**VII.- EXPLORACION POR REGIONES (EN CASO DE SER ANORMAL ESPECIFIQUE).**CLAVE: 1.- NORMAL  
2.- ANORMAL

- 41.- OJOS \_\_\_\_\_
- 42.- OIDOS \_\_\_\_\_
- 43.- NARIZ \_\_\_\_\_
- 44.- DIENTES \_\_\_\_\_
- 45.- GARGANTA \_\_\_\_\_
- 46.- CUELLO \_\_\_\_\_
- 47.- TORAX \_\_\_\_\_
- 48.- ABDOMEN \_\_\_\_\_
- 49.- GENITALES \_\_\_\_\_
- 50.- EXTREMOS SUPERIORES \_\_\_\_\_
- 51.- EXTREMOS INFERIORES \_\_\_\_\_

**BIBLIOGRAFIA**

## 6. BIBLIOGRAFIA.

Aposhian, H. V. y Aposhian, M. M. (1989). Newer developments in arsenic toxicity. J. of Amer. College of Toxicol. 8: 1297-1305.

Armstrong, C. W., Stroube, R. B., Rubio, T., Siudyla, E. A. y Miller, G. B. (1984). Outbreak of fatal arsenic poisoning caused by contaminated drinking water. Archives of Environ. Health 39: 276-279.

Armstrong, C. W., Stroube, R. B., y Rubio, T. (1984). Outbreak of fatal arsenic poisoning caused by contaminated drinking water. Arch. Environ. Health 39: 276-279.

ATSDR (1992). Toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. US Department Of Health & Human Services.

Beckett, W. S., Moore, J. L., Keogh, J. P. y Bleecker, M. (1986). Acute encephalopathy due to occupational exposure to arsenic. British Journal of Industrial Medicine 43: 66-67.

Betolero, F., Pozzi, G., Sabbioni, E. y Saffioni, U. (1987). Cellular uptake and metabolic reduction of pentavalent to trivalent arsenic as determinants of cytotoxicity and morphological transformation. Carcinogenesis 8: 803-808.

Boeniger, M. F., Lowry, L. K. y Rosenberg, J. (1993). Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 54: 615-627.

Borgoño, J. M., Vicent, P., Venturino, H. e Infante, A. (1977). Arsenic in the drinking water of the city of Antofagasta: epidemiological and clinical study before and after the installation of a treatment plant. Environ. Health Perspectives 19: 103-105.

Braman, R. S., Johnson, D. L., Foreback, C. C., Ammons, J. M. y Bricker, J.L. (1977). Separation and determination of nanogram amounts of inorganic arsenic and methylarsenic compounds. Analytical Chemistry 49: 621-625.

Buchet, J. P. y Lauwerys, R. (1985). Study of inorganic arsenic methylation by rat liver *in vitro*: Relevance for the interpretation of observations in man. Arch. Toxicol. 57: 125-129.

Buchet, J. P. y Lauwerys, R. (1987). Study of Factors influencing the *in vivo* methylation of inorganic arsenic in rats. Toxicology and Applied Pharmacology 91: 65-74.

Buchet, J. P. y Lauwerys, R. (1988). Role of thiols in the *in vitro* methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol. Biochemical Pharmacology 37: 3149-3153.

Cebrián, M. E., Albores, A., Aguilar, M. y Blakely, E. (1983). Chronic arsenic poisoning in the North of Mexico. *Human Toxicol.* 2: 121-133.

Cebrián, M. E., Albores, A., García-Vargas, G., Del Razo, L. M. y Ostrosky-Wegman, P. (1994). Chronic arsenic poisoning in humans: the case of Mexico. Nriagu, J. O. (Ed) John Wiley & Sons, INC. pp. 93-107.

Chen, C. J., Chen, C. W., Wu, M. M. y Kuo, T. L. (1992). Cancer potencial in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br. J. Cancer* 66: 888-892.

Crececius, E. A. (1977) Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ. Health Perspectives* 19: 147-150.

Crececius, E. A., Bloom, N. S., Cowan, C. E. y Jenne, E. A. (1986). Speciation of selenium and arsenic in natural waters and sediments. *Ecological Studies Program, Energy Analysis and Environment Division.* 2: 1-28.

Del Razo, L. M., Arellano, M. A. y Cebrián, M. E. (1990). The oxidation states of arsenic in well-water from a chronic arsenic area of Northern Mexico. *Environ. Pollution* 64: 143-153.

Del Razo, L. M., Hernández, J. L., García-Vargas, G. G., Ostrosky-Wegman, P., Cortinas, C. y Cebrián, M. E. (1994). Urinary excretion of arsenic species in a human populations chronically exposed to arsenic via drinking water, A pilot study. *Environ. Geoch. Health.* (en prensa).

Del Razo, L. M., García-Vargas, G., Vargas, H., Albores, A., Gensebatt, M. E., Montero, R., Ostrosky, P., Kelsh, M. y Cebrián M. E. (1995, Artículo enviado a publicación). Alterations in the profile of urinary arsenic metabolites in humans chronically exposed to arsenic in Mexico. Artículo enviado a publicación.

Díaz-Barriga, F., Llamas, E., Mejía, J. J., Yáñez, L., Medina, J. L., Vera, E., Del Razo, L. M. y Cebrián, M. E. (1993). Arsenic and cadmium exposure in children living near a smelter complex in San Luis Potosí, México. *Environ. Res.* 62: 242-250.

El arsénico y su utilización. (1985). IMSS, México 16: 7-11.

EPA (Environmental Protection Agency). 1984. Health assessment document for inorganic arsenic. Final report. Research Triangle Park, NC: Environmental Protection Agency. EPA 600/8-83-021F.

Farmer, J. G. y Johnson, L. R. (1990). Assessment of occupational exposure to inorganic arsenic based concentrations and speciation of arsenic. *British Journal of Industrial Medicine* 47: 342-348.

Fowle, J. R. (1992). Health effects of arsenic in drinking water: research needs. *Environmental Geochemistry and Health* 14: 63-68.

Franzblau, A. y Lillis R. Acute arsenic intoxication from environmental arsenic exposure. *Archives of Environ. Health* 44: 385-390.

Gaceta Ecológica. (1990). SEDUE (Secretaría e Desarrollo Urbano y Ecología) 2(6):28.

Georis, B., Cardenas, A., Buchet, J. P. y Lauwerys, R. (1990). Inorganic arsenic methylation by rat tissue slices. *Toxicology* 63: 73-84.

Gonsebatt, M. E., Vega, L., Montero, R., García-Vargas, G., Del Razo, L. M., Albores, A., Cebrián, M. E. y Ostrosky-Wegman, P. (1994). Lymphocyte replicating ability in individuals exposed to arsenic via drinking water. *Mutation Research*.

González, A. C., Hernández-Arreortúa, H., Guzmán, J. B. y Mora, J. F. (1972). Arsenicismo crónico en una comunidad rural y subdesarrollada. *Rev. Inv. Salud Pública* 32: 82-88.

Gorby, M. S. (1988). Arsenic poisoning (clinical conference). *West J. Med.* 149: 308-315.

Gorby, M.S. (1994). Arsenic in human medicine. Nriagu, J. O. (Ed) John Wiley & Sons, INC. pp. 1-15.

Gordillo, G. (1995). *Nefrología Pediátrica*. Ed. Doyma-Mosby. 1a. Ed. México-Madrid.

Hamamoto, E. (1955). Infant arsenic poisoning by powdered milk. *Nihon Iji Shimpo* 1649: 3-12. Citado en ATSDR (1992).

Hodgson, E. y Levi, P. E. (1987). *A textbook of modern toxicology*. Ed. Elsevier.USA.

Hopenhayn-Rich, C., Smith, A. H. y Goeden, H. M. (1993). Human studies do not support the methylation threshold hypothesis for the toxicity of inorganic arsenic. *Environ. Research* 60: 161-177.

IRPTC (1991). Arsenic. International Register of Potentially Toxic Chemicals, United Nations Environment Programme, Geneva Vol. 10, núm. 2, pp. 27-30.

Jacobson-Kram, D., Montalbano, D. (1985). The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic, *Environ. Mutagenesis* 7: 707-804.

Kalman, D. A., Hughes, J., Belle, G., Burbacher, T., Bolgiano, D., Coble, K., Mottet, K. y Polissar, L. (1990). The effect of variable environmental arsenic contamination on urinary concentrations of arsenic species. *Environ. Health Perspectives* 89: 145-151.

Kirk and Othmer, D. F. editors. (1978). *Encyclopedia of chemical technology*. John Wiley and Sons, USA. Vol. 3: 243-250.

Landrigan, P. J. y Baker, E. (1981). Exposure of children to heavy metals from smelters: Epidemiology and toxic consequences. *Environ. Res.* 25: 204-224.

Leslie, A.C. D. y Smith, H. (1978). Napoleon Bonaparte's exposure to arsenic during 1816. *Arch. Toxicol.* 41: 163-167.

Marafante, E. y Vahter, M. (1984). The effect of methyltransferase inhibition on the metabolism of [ $^{74}\text{As}$ ] arsenite in mice and rabbits. *Chem. Biol. Interactions* 50: 49-57.

Marafante, E., Vahter, M. y Envall, J. (1985). The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem. Biol. Interactions* 56: 225-238.

McKinney, J. D. (1992). Metabolism and disposition of inorganic arsenic in laboratory animals and humans. *Environmental Geochemistry and Health* 14: 43-48.

Mitchell, R. A., Chang, B. F., Huang, C. H. y DeMaster, E. G. (1971). Inhibition of mitochondrial energy linked functions by arsenate. Evidence for a nonhydrolytic mode of inhibitor action. *Biochemistry* 10: 2049-2053.

Murphy, M. J., Lyon, L. W. y Taylor, J. W. (1981). Subacute arsenic neuropathy: Clinical and electrophysiological observations. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 44: 896-900.

Mürer, A. J., Abildtrup, A., Poulsen, O. M. y Christensen, J. M. (1992). Effect of seafood consumption on the urinary level of total hydride-generating arsenic compounds, instability of arsenobetaine and arsenocholine. *Analyst* 117: 677-680.

Núñez, R., Harada, A., Quintana, J. y Campos, R. (1992). Casuística de intoxicación aguda por arsénico en la ciudad de Chihuahua, Chih., en un periodo de un año. XV Congreso Nacional de Farmacología, San Miguel Allende, México.

Offergelt, J. A., Roels, H., Buchet, J. P., Boeckx, M. y Lauwerys, R. (1992). Relation between airborne trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *British Journal of Industrial Medicine* 49: 387-393.

Olivo, T. R. (1994). Evaluación de la exposición y del posible daño neurológico en niños expuestos a arsénico, plomo y cadmio en la ciudad de San Luis Potosí. Tesis de maestría, CINVESTAV-IPN.

Olivo, T., Carrizales, L., Santos, M. A., Díaz-Barriga, F., Sierra, A. y Cebrián, M. E. (1992). Niveles de arsénico, plomo y cadmio en una población infantil localizada alrededor de una fundidora de cobre en San Luis Potosí. XV Congreso Nacional de Farmacología, San Miguel Allende, México.

Ostrosky-Wegman, P., Gonsebatt, M. E., Montero, R., Vega, L., Barba, H., Espinosa, J., Palao, A., Cortinas, C., García-Vargas, G., Del Razo, L. M. y Cebrián, M. E. (1991). Lymphocyte proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Mutation Research* 250: 477- 482.

Perry, K., Bowler, R. G., Buckell, H. M., Druett, H. A., Schilling, R.S. (1948). Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic-II: Clinical and environmental investigations. *Br. J. Ind. Med.* 5: 6-15.

Peters, R. A. (1955). Biochemistry of some toxic agents, 1. Present state of Knowledge of biochemical lesions induced by trivalent arsenical poisoning. *Bull John Hopkins Hosp.* 97: 1-20. (Citado en Reichl y col. 1989).

Scheaffer, R. L. y Mendenhall, W. (1989). Elementos de muestreo. Ed. Iberoamericana. México, D.F.

Reichl, F., Szinicz, L., Kreppel, H. y Forth, W. (1989). Effects on mitochondrial metabolism in livers of guinea pigs after a single or repeated injection of  $As_2O_3$ . *Arch. Toxicol.* 63: 419-422.

Sandoval, H. O y Venturino, H. P. (1987). Contaminación ambiental por arsénico en Chile. *Ambiente y Salud* 1: 30-37.

Scott, N., Hatlelid, K. M., MacKenzie, N. E. y Carter, D. E. (1993). Reactions of arsenic (III) and arsenic (V) species with glutathione. *Chemical Research in Toxicol.* 6: 102-106.

Shields, J. (1991). Ambient air arsenic levels along the Texas-Mexico border. *J. Air Waste Manage Assoc.* 41: 827-831.

Smith, A. H., Hopenhayn-Rich, C., Warner, M. L. B., Moore, L. y Smith, M. T. (1993). Rationale for selecting exfoliated bladder cell micronuclei as potential biomarkers for arsenic genotoxicity. *Journal of Toxicology and Environ. Health* 40: 223-234.

Stöhrer, G. (1991). Arsenic: opportunity for risk assessment. *Arch. Toxicol.* 525-531.

Szinicz, L. y Forth, W. (1988). Effect of  $As_2O_3$  on gluconeogenesis. *Arch. Toxicol.* 61: 444-449.

Thompson, D. J. (1993). A chemical hypothesis for arsenic methylation in mammals. *Chem. Biol. Interactons* 88: 89-114.

Tseng, W. P., Chu, H. N., How, S. W., Fong, J. M., Lin, C. S. y Yeh, S. (1968) Prevalence of skin cancer in a endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J. Nat. Cancer Inst.* 40: 453-463.

Tsuda, T., Babazono, A., Ogawa, T., Hamada, H., Mino, Y., Aoyama, H., Kurumatani, N., Nagira, T., Hotta, N., Harada, M. y Inomata, S. (1992). Inorganic arsenic: a dangerous enigma for mankind. *Applied Organometallic Chemistry* 6: 309-322.

Vahter, M. (1983). Metabolism of arsenic in biological and environmental effects of arsenic. B. A. Fowler (Ed.). Elsevier, Amsterdam. pp. 172-198.

Vahter, M. (1986). Environmental and occupational exposure to inorganic arsenic. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 59: 31-34.

Vahter, M. E. (1988). Arsenic. Biological monitoring of toxic metals. Clarkson, T. W., Friberg, L., Nordberg, G. T. and Sager, P. R. eds: Plenum Press. New York and London, pp. 303-321.

W.H.O. (1992). Revision of the WHO guidelines for Drinking-Water Quality. Report of the final task group meeting Geneva, Switzerland, September 1992.

WHO. (1981). "Arsenic-Environmental Health Criteria 18", World Health Organization, Geneva.

WHO. (1987). Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food, Environmental Health Criteria 70, World Health Organization, Geneva.

Yamauchi, H. y Yamamura, Y. (1984). Metabolism and excretion of orally ingested trimethylarsenic in man. *Environ. Contam. Toxicol.* 32: 682-687.

Yamauchi, H. y Yamamura, Y. (1985). Metabolism and excretion of orally administered arsenic trioxide in the Hamster. *Toxicology* 34: 113-121.

Yamauchi, H., Takahashi, K., Mashiko, M., Saitoh, J. y Yamamura, Y. (1992). Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Applied Organometallic Chemistry* 6: 383-388.

Yeh, H. (1973) Skin cancer in chronic arsenicism. *Hum. Pathol.* 4: 469-485.