



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS**

**"Evaluación de la Biodisponibilidad del Arsénico  
presente en Residuos Mineros"**

**TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACOBIOLOGO**

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

**Maricela Rodríguez Díaz de León**

**ASESORADA POR: DR. FERNANDO DIAZ-BARRIGA MTZ.**

**CO-ASESORA: M. C. LETICIA YAÑEZ ESTRADA**

**SAN LUIS POTOSI, S. L. P.**

**JUNIO DE 1996**

245  
8  
1

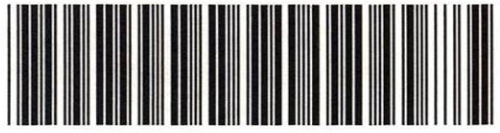
T

TP2

.A

R6

C.



1080076938





UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

**"Evaluación de la Biodisponibilidad del Arsénico  
presente en Residuos Mineros"**

**TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACOBIOLOGO**

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

**Maricela Rodríguez Díaz de León**

**ASESORADA POR: DR. FERNANDO DIAZ-BARRIGA MTZ.**

**CO-ASESORA: M. C. LETICIA YAÑEZ ESTRADA**

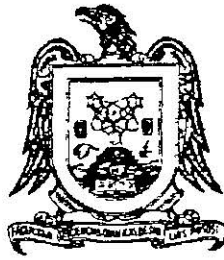
**SAN LUIS POTOSI, S. L. P.**

**JUNIO DE 1996**



X  
P245  
A8  
R6





## APROBACION DE TEMA DE TESIS

SRITA. MARICELA RODRIGUEZ DIAZ DE LEON.  
**P R E S E N T E:**

Por este conducto me permito informar a USTED que el H. Consejo Técnico Consultivo de esta Facultad de Ciencias Químicas, en sesión ordinaria de fecha 8 DE MAYO DE 1995., tuvo a bien aprobar el tema de su tesis profesional titulada: "EVALUACION DE LA BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DEL ARSENICO PRESENTE EN RESIDUOS MINEROS.", mismo que será asesorado por DR. FERNANDO DIAZ BARRIGA, para la presentación de su examen profesional de **QUÍMICO FARMACOBIOLOGO.**

Sin más por el momento queda de usted.

*Atentamente*



ING. ROGELIO A. COLUNGA REYNA  
SECRETARIO DE LA FACULTAD

San Luis Potosí, S.L.P. a 25 de septiembre de 1995

**TESIS REALIZADA EN :**

**LABORATORIO DE TOXICOLOGIA AMBIENTAL**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI.**



Dedico ésta tesis con todo mi cariño y respeto a mi madre, Sra. Lupita Díaz de León y a mis hermanos Martín, Feli, Lupita, Rosario, Trini, Víctor y J.R.

Mil gracias a Jesús, Lety Yañez, Lili, Lety Carrizales, a Don Angel y mi mayor agradecimiento a Fernando, por haberme dado la oportunidad de realizar esta tesis .

Un agradecimiento muy especial a CONACYT, proyecto No. 0378-M9107 por el apoyo otorgado para la realización de esta tesis.

Un viajero merece llamarse así cuando es capaz de abandonar las rutas trazadas, cuando se entrega al azar, cuando su fiel de la balanza guarda un equilibrio perfecto entre la búsqueda incesante y el abandono absoluto.

Un viajero sabe que debe ofrendar su vigilia al accidente y que en esa deriva debe permanecer alerta aunque inmerso en un estado de verdadera ensoñación. Logrará así la inmediatas de sus reflejos.

Un viajero es un animal en guardia que conoce su indefensión y se ha preparado como un guerrero. Sin embargo, no está hecho para el combate sino para construir sin ninguna tutela los trazos de su propia deriva.

Su viaje es juego, renuncia, extrema vigilancia.

Miriam M.

# INDICE

PAGINA

ABREVIATURAS

RESUMEN

1.0 GENERALIDADES

1.1 ARSENICO.....1

1.2 TOXICOCINETICA.....4

1.3 EFECTOS EN SALUD.....5

1.4 BIODISPONIBILIDAD.....9

2.0 ANTECEDENTES.....11

3.0 DESCRIPCION DEL SITIO DE ESTUDIO

3.1 LOCALIZACION.....16

3.2 ESTUDIOS PRELIMINARES.....20

4.0 OBJETIVO .....22

5.0 JUSTIFICACION.....22



<b>6.0 MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>23</b>
<b>6.5 METODOLOGIA.....</b>	<b>25</b>
<b>7.0 RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>8.0 DISCUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>9.0 CONCLUSIONES.....</b>	<b>44</b>
<b>10.0 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>45</b>
<b>11.0 GLOSARIO .....</b>	<b>48</b>
<b>12.0 APENDICES.....</b>	<b>53</b>

## ABREVIATURAS

As 3+, (III)	arsénico trivalente
As 5+, (V)	arsénico pentavalente
As <sub>2</sub> Se <sub>3</sub>	seleniuro de arsénico
MMA	ácido monometil arsinico
DMA	ácido dimetil arsinico
GSH	glutati3n reducido
ABC	área bajo la curva
Cp	concentraci3n plasmática
REA	cantidad total del compuesto eliminado en la orina
F	biodisponibilidad absoluta
FR	biodisponibilidad relativa
Na <sub>2</sub> HAsO <sub>4</sub>	arsenato de sodio
i.v.	intravenosa
ppm	partes por mill3n
HNO <sub>3</sub>	ácido nítrico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
HClO <sub>4</sub>	ácido perclorico
NIST	National Institute of Standards and Technology
HCl	ácido clorhídrico
t 1/2	tiempo de vida media de eliminaci3n
S1	desviaci3n estándar de la poblaci3n 1
S2	desviaci3n estándar de la poblaci3n 2
kd	constante de velocidad de eliminaci3n del arsénico
NaBH <sub>4</sub>	borohidruro de sodio

## RESUMEN

El arsénico es un metaloide ubicuo en el medio ambiente, que es liberado a éste, por procesos naturales (volcanes y depósitos de minerales), o por eventos antropomórficos, por ejemplo, en la industria metalúrgica es un subproducto de la fundición de diversos metales (plomo, cobre, zinc, níquel). En México, la actividad minera es una de las principales fuentes de arsénico.

Estudios previos realizados por el Laboratorio de Toxicología Ambiental de la Facultad de Medicina de la UASLP, han demostrado una alta contaminación por metales en el área de la Minera Santa María de La Paz, Villa de La Paz (S.L.P). Dentro de éstos metales, destaca el arsénico.

En base a los reportes en la literatura, sobre la toxicidad de este metaloide, se diseñó el presente trabajo. El objetivo fue evaluar la biodisponibilidad relativa del arsénico presente en sedimentos contaminados por los derrames de la Minera.

Para este estudio se utilizaron ratones macho de la cepa Balb/c, y se formaron tres grupos de experimentación: Grupo control 1 (  $\text{NaAsO}_2$  + alimento); Grupo control 2 (solución acuosa de  $\text{NaAsO}_2$ ) y el Grupo 3 (sedimento contaminado + alimento). Se colectaron muestras de orina, a las cuales se les cuantificó arsénico total, por Espectrofotometría de Absorción Atómica con Generador de Hidruros.

Los resultados de biodisponibilidad relativa fueron los siguientes: 11.33% (Grupo problema/ Grupo solución acuosa de  $\text{NaAsO}_2$ ) y 16.14% (Grupo problema/ Grupo  $\text{NaAsO}_2$  + alimento). Los resultados nos muestran la importancia de realizar este tipo de estudios, a fin de evaluar con certeza los riesgos en salud en sitios mineros.



# 1. GENERALIDADES

## 1.1 ARSENICO

El arsénico es un metaloide muy difundido en el medio ambiente por fuentes naturales y por procesos industriales (Tabla 1). Se le encuentra en suelo, agua, aire y alimentos. Pertenece al grupo VA, período 4 de la tabla periódica y tiene valencias de +5,+3, 0 y -3 ( 5,7, 9,28).

No es común que el arsénico se encuentre en su forma elemental; y por lo tanto, lo podemos encontrar combinado con varios elementos, tales como el oxígeno, cloro y azufre, formando así, los compuestos de arsénico inorgánico. También se encuentra combinado con carbono e hidrógeno formando los compuestos orgánicos de arsénico (7).

A los compuestos de arsénico tanto orgánicos como inorgánicos los podemos dividir en :

- compuestos de arsénico trivalente ( $As^{3+}$ )
- compuestos de arsénico pentavalentes ( $As^{5+}$ ),(12).

Es importante señalar que los compuestos orgánicos con valencia  $3+$  ó  $5+$  presentan una menor toxicidad con respecto a los arsenicales inorgánicos, debido a que son rápidamente excretados, principalmente en la orina. (7)

Esta es la razón por la cual en los estudios toxicológicos del arsénico se analiza más a los arsenicales inorgánicos.

Con respecto a la toxicidad de los compuestos de arsénico inorgánico, se ha reportado que el  $As^{3+}$  es más tóxico que el  $As^{5+}$  (9).

En la tabla 2, se indican las propiedades físicas y químicas del arsénico y de algunos compuestos de arsénico inorgánico.

**Tabla 1 Fuentes de exposición al arsénico y principales formas de arsénico encontradas en estas fuentes.**

FUENTES NATURALES	FUENTES INDUSTRIALES
<p>Minerales : Arsenopirita (<math>\text{FeAsS}</math>), rejalgar (<math>\text{As}_2\text{S}_2</math>), oropimento (<math>\text{As}_2\text{S}_3</math>), arsenolita (<math>\text{As}_2\text{O}_3</math>).</p> <p>Erosión de rocas superficiales y volcánicas</p> <p>Aguas superficiales y subterráneas</p>	<p>Descargas Industriales y lixiviados: arsénico metálico, <math>\text{AsO}_4</math>, <math>\text{As}_2\text{O}_3</math>, <math>\text{Ca}(\text{AsO}_4)_2</math> y <math>\text{Pb}(\text{AsO}_4)_2</math>.</p> <p>Industria de la cerámica y alfarería : <math>\text{AsCl}_3</math></p> <p>Industria del vidrio : <math>\text{AsO}_3</math></p> <p>Pinturas: <math>\text{Cu}(\text{COOHCH}_3)_2 \cdot 3 \text{Cu}(\text{AsO}_2)_2</math></p> <p>Preservadores de maderas: <math>\text{AsO}_3</math> y arsenito cúprico.</p>

**Tabla 2 Propiedades físicas y químicas del arsénico y de algunos compuestos de arsénico inorgánico.**

PROPIEDAD	ARSENICO	PENTOXIDO DE ARSENICO	TRIOXIDO DE ARSENICO	ARSENITO DE SODIO
Valencia	0	5+	3+	3+
Peso molecular	74.92	229.84	197.84	129.91
Color	Gris	Blanco	Blanco	Blanco
Estado físico	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Punto de fusión	817°C a 28 atm.	315° C	312.3° C	
Punto de ebullición	sublima a 613° C		465° C	
Solubilidad :				
agua	insoluble	soluble	soluble	muy soluble
solventes orgánicos		alcohol	glicerina	ligeramente
ácidos	HN03		alcohol	en alcohol
			HCl	
Densidad	5.727 g/cm3	4.32 g/cm3	3.73 g/cm3	1.87 g/cm3

## 1.2 TOXICOCINETICA

Se han realizado infinidad de estudios con respecto a la toxicocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) del arsénico pero nos enfocaremos en particular al arsenito y arsenato administrados por vía oral. En lo que respecta a la absorción del arsénico en humanos; algunos estudios han mostrado que el 5% de arsénico administrado oralmente, fue eliminado en heces (7). Para apoyar estos resultados, en otros estudios se indica que de 55 a 80 % del arsénico administrado oralmente se eliminó en orina (7).

En contraste a esto, al administrarse por la misma vía compuestos menos solubles como es el  $As_2Se_3$  y el arsenato de plomo, ambos son eliminados muy lentamente; por lo que se deduce que la absorción de compuestos insolubles o poco solubles de arsénico en el tracto gastrointestinal es menor (7).

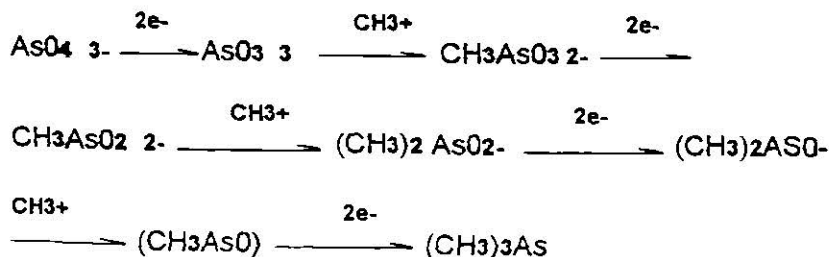
Una vez que se lleva a cabo la absorción por vía oral, el arsénico se distribuye al hígado, bazo, riñones, pulmones y tracto gastrointestinal, y en menor cantidad se acumula en músculo y tejido neural. Es importante señalar que el arsénico se une a los grupos SH de las proteínas, especialmente a la queratina, y por este motivo, se encuentran altas concentraciones de arsénico en piel, pelo y uñas después de una exposición crónica. Esto ocurre en especies animales como ratones, conejos, monos y humanos, no así en la rata, ya que el arsénico en esta especie, se une a la hemoglobina; y no se distribuye a otros tejidos (7). El siguiente paso importante, es el metabolismo, en este proceso, se llevan a cabo 2 tipos de reacciones:

- **Reacciones redox :**

En estas reacciones se intercambia arsenato y arsenito y se llevan a cabo en el plasma (29).



- **Reacciones de metilación :**



En esta reacción, el arsénico en su forma de oxidación pentavalente (AsV) es inicialmente reducido a arsénico trivalente (AsIII), que es metilado a MMA (ácido monometil arsinico) y DMA (ácido dimetil arsinico)

Esta metilación del arsénico inorgánico trivalente, ha sido demostrada en el citosol de hígado de rata, así, esta biotransformación, lleva a la síntesis de un derivado de arsénico monometilado (MMA) y a un derivado dimetilado (DMA), ambos pueden ser determinados por Absorción Atómica.

En la metilación, la S-adenosilmetionina es el donador de grupos metilo y la adición del glutatión reducido (GSH) es requerida para llevar a cabo la reacción (9,29).

Los metabolitos metilados, son menos tóxicos que el arsénico inorgánico, debido a que el arsénico metilado tiende a ser retenido en menor cantidad en los tejidos (8,28). Por lo tanto, la metilación es generalmente considerada como un mecanismo de detoxificación. En humanos, se deriva de análisis de productos de excreción urinaria (DMA, MMA, As<sup>3+</sup>, As<sup>5+</sup>), ya que esta es la principal ruta de excreción de los compuestos de arsénico (7). De hecho la concentración de arsénico en orina, se utiliza como indicador de exposición a este elemento (22)

### 1.3 EFECTOS EN SALUD

Gran parte de la población que vive cerca de sitios de desechos industriales, fundidoras o sitios de residuos mineros, tienen un alto riesgo en la exposición a infinidad de sustancias tóxicas, siendo el arsénico una de las más importantes(7). Las principales vías de exposición al arsénico por estas poblaciones son: la inhalación de polvos de arsénico en el aire o la ingestión de arsénico en el agua, en el suelo y en los alimentos.

A continuación se resumen algunos daños ocasionados por la exposición subcrónica y crónica al arsénico, principalmente por la vía oral. Hacemos mayor énfasis en esta vía ya que fue la misma que utilizamos en nuestras investigaciones.

**Tabla 3 Efectos en salud observados después de una exposición subcrónica.<sup>1</sup>**

ESPECIE	VIA	TIPO DE ARSENICO	EFFECTOS MENOS SEVEROS mg As/kg/día	EFFECTOS SEVEROS mg As/kg/día
Humano	oral	As 3+, As 5+	0.05 electrocardiograma anormal, anemia, hepatomegalia	0.05 dolor de garganta nausea, anorexia, sangrado gastrointestinal.
Humano	Oral	As 3+, As 5+		0.29 anemia, leucopenia, severa irritación gastrointestinal, diarrea.

<sup>1</sup> Exposición por 15 a 364 días

**Tabla 4 Efectos en salud provocados por la exposición crónica al arsénico. 2**

ESPECIE	VIA	TIPO DE ARSENICO	EFECTOS MENOS SEVEROS mg As/Kg/día	EFECTOS SEVEROS mg As/Kg/día
Humano	Oral	As 3+, As 5+	0.03  dolor abdominal, hepatomegalia, hiperqueratosis, cambios en pigmentación  0.019 hepatomegalia, electrocardio- grama anormal	0.014  enfermedad del pie negro.

2 Exposición de 365 días y más.



**Tabla 5 Efectos carcinogénicos producidos por la exposición al arsénico.**

ESPECIE	VIA	TIPO DE ARSENICO	EFECTOS SEVEROS mgAs/kg/día
Humano	Oral	As 3+, As 5+	0.02 CEL neoplasma de la vejiga, piel, pulmón y riñon. 0.009 CEL carcinoma de piel 0.014 CEL carcinoma de piel.

CEL= nivel de efecto carcinogenico.

## 1.4 BIODISPONIBILIDAD

La biodisponibilidad es la cantidad de un compuesto que llega a circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre (12,20). Experimentalmente es posible conocer la biodisponibilidad de un compuesto, comparando niveles plásmaticos o datos de excreción urinaria, después de una administración oral, intravenosa, intramuscular, etc (17).

Como la biodisponibilidad depende de la absorción que tengan los compuestos en el organismo, ésta varía dependiendo de la vía de exposición, solubilidad, estado de valencia, los complejos que forme la sustancia de interés y del tamaño de partícula, entre otros.

Una vez que el compuesto se absorbe en el organismo, se distribuye a varios órganos de acuerdo a principios toxicocinéticos (17), además, es importante señalar que la biodisponibilidad es controlada por 3 factores principales:

- La velocidad y alcance del compuesto administrado.
- El llamado efecto de primer paso; cuando el compuesto tóxico es absorbido por el tracto gastrointestinal, es llevado por la vena porta y pasa por el hígado. Puede también ser susceptible a la acción enzimática de degradación o bien ser excretados por vía biliar. Este fenómeno llamado de "primer paso", puede conducir, cuando el coeficiente de extracción por el hígado es importante, a una reducción considerable o aun a la desaparición de la actividad del compuesto tóxico.
- La unión a proteínas plasmáticas, la unión a tejidos, la distribución del compuesto a varios tejidos corporales, el metabolismo y la excreción, ya sea urinaria, fecal o por aire expirado (20).

Otros autores han definido a la biodisponibilidad como coeficiente de absorción, el cual es influenciado por la matriz en la que se encuentra el compuesto problema, ya sea en agua, en suelo y en alimentos (13).

El método más comunmente empleado para estimar la biodisponibilidad, es la comparación entre el área bajo la curva (ABC) del compuesto en plasma, calculado a partir de una curva de concentración plásmatica (Cp) vs. tiempo; o la cantidad total del compuesto eliminado en orina (REA) vs. tiempo, después de la administración enteral o parenteral del compuesto problema y del control.

Se usa el término biodisponibilidad absoluta (F) cuando el control es administrado por vía intravenosa, y se utiliza el término biodisponibilidad relativa (FR) cuando el control es administrado por una vía diferente a la intravenosa; por ejemplo, en solución y administrado por vía oral, ya que se tiene la certeza de que presenta una buena absorción (12,17):

- $$F = \frac{\text{ABC ( enteral, parenteral)}}{\text{ABC intravenosa}} \times 100$$

- $$FR = \frac{\text{REA (enteral,parenteral) (problema)}}{\text{REA (enteral, parenteral) (control)}} \times 100$$

REA = cantidad total del compuesto eliminado en orina.

## 2.0 ANTECEDENTES

### BIODISPONIBILIDAD DEL ARSENICO EN SUELO IMPACTADO POR ACTIVIDADES DE FUNDICION, SIGUIENDO LA ADMINIS TRACION POR VIA ORAL EN CONEJOS (15).

En el siguiente estudio se evaluó la biodisponibilidad del arsénico en suelos impactados por antiguas operaciones de fundición, en Anaconda, Montana, en los Estados Unidos.

El objetivo se basó en determinar el alcance de absorción y caracterizar la velocidad y rutas de excreción de arsénico en conejos machos y hembras, después de una administración oral única de suelo contaminado, utilizando para ello, 3 diferentes modos de administración.

La biodisponibilidad del arsénico después de la administración oral fue definida como el porcentaje de arsénico excretado en la orina de animales dosificados con suelo contaminado, comparado con los animales que recibieron la administración intravenosa (i.v) y oral de arsenato de sodio (control).

En este estudio, se obtuvieron los siguientes resultados, los cuales se muestran en la tabla 6 donde se indica que el arsénico es rápidamente eliminado de la circulación sistémica, ya que la excreción completa de arsénico para los tres grupos fue a las 72 horas. En base a esto, la principal ruta de excreción de arsénico es la orina, y además nos indica que para estudios *in vivo*, 5 días son suficientes para recobrar todo el arsénico que se absorbió.

Para los grupos a los cuales se les administró el suelo problema (tabla 7), indican una lenta absorción de arsénico del suelo, o que el suelo o el arsénico causan una disminución en la motilidad del tracto gastrointestinal. Los valores de arsénico recobrado en heces, reflejan la cantidad de arsénico que no fue absorbido y la fracción de arsénico absorbido y eliminado por excreción biliar.

El alto porcentaje de arsénico recobrado en heces para los grupos de suelo, comparado con los grupos oral e i.v., ( $\text{Na}_2\text{HAsO}_4$ ), indican que el arsénico administrado en suelo como matriz, se absorbió en menor cantidad que el arsénico administrado como  $\text{Na}_2\text{HAsO}_4$  y por lo tanto su biodisponibilidad es menor (tabla 8).

**Tabla 6 Tiempos en los cuales se obtuvieron las máximas concentraciones de arsénico en orina de conejos.**

CONCENTRACION MAXIMA (%)	TIEMPO (horas)	ADMINISTRACION
100	0 - 24	Intravenosa <sup>a</sup>
80	24-72	Oral <sup>a, °</sup>

<sup>a</sup> machos y hembras

<sup>°</sup> suelo y Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O

**Tabla 7 Tiempos en los cuales se obtuvieron las máximas concentraciones de arsénico en heces de conejos.**

CONCENTRACION MAXIMA (%)	TIEMPO (horas)	ADMINISTRACION
50	0 -24	oral <sup>a</sup> (Na <sub>2</sub> HAsO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O)
80	24- 72	oral <sup>a</sup> (suelo 0.2 y 0.5 g)
10	24- 72	i.v. <sup>a</sup> (Na <sub>2</sub> HAsO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O)

<sup>a</sup> machos y hembras

**Tabla 8 Porcentajes de biodisponibilidad relativa del arsénico del suelo problema.**

GRUPO	% FR
Suelo / i.v. <sup>a</sup>	28
Suelo/ oral <sup>a</sup>	48

<sup>a</sup> Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O

En base a los resultados anteriores se llegó a las conclusiones siguientes:

1. El arsénico que se encuentra en el suelo problema, está unido a minerales, y por lo tanto su solubilidad en el tracto gastrointestinal es controlada por los siguientes factores:

- solubilidad del arsénico unido al mineral
- encapsulación en matrices insolubles (silica)
- cinética de disolución

De acuerdo a éstas características se sabe que los sulfuros de arsénico son menos solubles que los óxidos.

2. El tamaño de partícula del suelo problema estuvo en el rango del tamaño de partícula de suelo que se adhiere a las manos de los niños que están expuestos al suelo ( < 100 µm)

**BIODISPONIBILIDAD DEL ARSENICO EN SUELO Y POLVO  
DE CASAS DE UN AREA IMPACTADA POR ACTIVIDADES  
DE FUNDICION, SIGUIENDO LA ADMINISTRACION ORAL  
EN MONOS CYNOMOLGUS (16).**

En el siguiente estudio se evaluó la biodisponibilidad del arsénico presente en suelo y polvo de las casas en un área de Anaconda, Montana. Para esto, se

utilizaron monos hembras de la especie *Cynomolgus* (de 2-3 kg de peso y de 3-3 ½ años de edad).

Para la adaptación de los animales y durante todo el estudio, se utilizaron cajas metabólicas de acero, todos fueron provistos de alimento y agua *ad libitum*. Antes de las administraciones se les dio un período de ayuno de 16 horas.

Los porcentajes de FR y de F (tabla 9), se calcularon con los datos de arsénico total en sangre, con los cuales se construyeron las curvas de Concentración sanguínea de arsénico vs., Tiempo (Método Area Bajo la Curva); y con los datos urinarios, se comparó la cantidad total de arsénico excretado en orina cuando fue administrado como  $\text{Na}_2\text{HAsO}_4$  (i.v), contra las administraciones orales de suelo, de polvo y de  $\text{Na}_2\text{HAsO}_4$ .

**Tabla 9 Porcentajes de Biodisponibilidad absoluta (%F) y Biodisponibilidad relativa (% FR), obtenidos con los diferentes tratamientos.**

TRATAMIENTO	MUESTRA	% F	% FR
$\text{Na}_2\text{HAsO}_4$ (oral)	orina	67.6	
polvo		19.2	
suelo		13.8	
$\text{Na}_2\text{HAsO}_4$ (oral)	sangre	91.3	
polvo		9.8	
suelo		10.9	
	orina		20
			28
	sangre		11 y 12
			61 y 40

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de biodisponibilidad hecho en conejos y en base a los resultados del estudio hecho en monos, concluimos que la biodisponibilidad varía dependiendo de la especie estudiada, ya que al administrarse suelo contaminado con arsénico, los resultados obtenidos se compararon con los del grupo que se le administro  $\text{NaHAsO}_4$  (i.v), y se obtuvo un 28 % de FR para conejos y un 11 y 12 % para monos hembras. Cuando se administro el suelo problema y se comparó con el grupo  $\text{NaHAsO}_4$  administrado por vía oral, también se obtuvieron diferencias significativas, ya que se obtuvo un 48 % de FR para conejos y un 20 % para monos hembras. En ambos casos, la administración del suelo problema fue en cápsulas de gelatina y el  $\text{NaHAsO}_4$  administrado por vía oral fue con una sonda gastrica, a esto le atribuimos que no se presentaron errores por administración y que los valores de FR son aceptables en ambos casos, ya que el arsénico administrado se recupero completamente en la orina. Este último punto, es el que nos da la pauta para aceptar o no un resultado de biodisponibilidad relativa.

La importancia de ambos estudios es que aunque se utilicen especies diferentes para los estudios de biodisponibilidad relativa, los resultados son aceptados, siempre y cuando se recupere totalmente en orina el arsénico administrado oralmente , y además, se debe hacer incapie que también puede variar la biodisponibilidad por la concentración de arsénico en el suelo problema, ya que se pueden obtener diferentes concentraciones de arsénico en diferentes muestras tomadas del mismo sitio, y ésto da como resultado diferentes porcentajes de biodisponibilidad.



## **3.0 DESCRIPCION DEL SITIO DE ESTUDIO**

### **3.1 LOCALIZACION**

El Municipio de Villa de La Paz se localiza al noroeste del estado de San Luis Potosí; limita al norte con el municipio de Cedral; al sur con el de Villa de Guadalupe, al este con Matehuala y al Oeste con Real de Catorce ( Figura 1). Se divide en 12 localidades de las cuales las más importantes son : La Boca, El Gato, Los Nazarios y la cabecera municipal **(24)**.

#### **3.1.1 HIDROGRAFIA**

No existen corrientes fluviales de importancia, sólo se localizan algunos arroyos intermitentes, los cuales se forman en las sierras y transportan agua sólo en la época de lluvias, sin ninguna utilidad económica **(24)**.

#### **3.1.2 CLASIFICACION Y USO DEL SUELO**

En el municipio predomina de manera notable el suelo de tipo litosol, el cual encontramos en la parte central, norte y oeste, se detecta que el litosol se asocia al de tipo rendzina. En la porción central y norte se denota una fase petrocálica. Hacia el este, sur y sureste encontramos áreas consideradas de suelo xerosol calcárico **(24)**.

#### **3.1.3 ECONOMIA**

Las principales actividades económicas del municipio son la minería de la cual podemos identificar a la Minera Santa María de la Paz y Anexas, S.A de C.V; cuya producción radica en concentrados de plomo, zinc, cobre, hierro, oro y plata; la ganadería ( ganado ovino, porcino, bovino, caprino y equino), y la industria del mármol **(24)**.

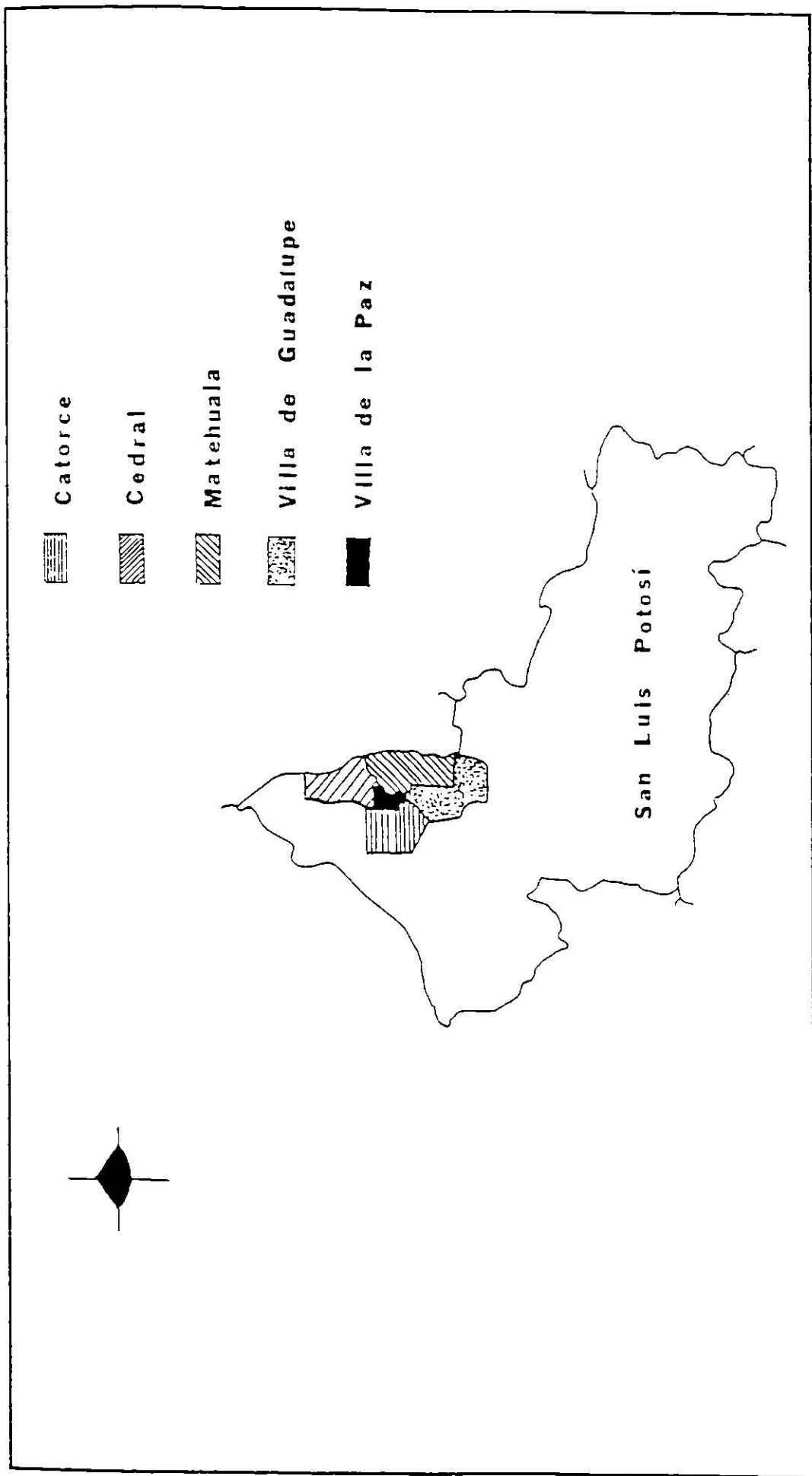


Figura 1. Localización de Villa de La Paz en el Estado de San Luis Potosí.

### **3.1.4 MINERA SANTA MARIA DE LA PAZ Y ANEXAS, S.A DE C.V.**

Las minas que conforman esta negociación, así como su planta concentradora, oficinas generales y departamentos de servicio, se ubican en La Paz, cabecera del municipio del mismo nombre, en la parte noroeste del estado de San Luis Potosí.

De acuerdo a los datos históricos de este municipio se tiene conocimiento que el 24 de enero de 1770 se realizó el primer denuncia con el nombre de Minas de Nuestra Señora de La Paz. En 1817 se vuelve a mencionar, ahora como abandonadas, presentándose una nueva denuncia. El 16 de noviembre de 1864 se constituye la Negociación Minera Santa María de la Paz y Anexas, S.A. de C.V.

En febrero de 1920 se fusiona la compañía Minera La Esmeralda. En 1936 inician las operaciones de la Hacienda de Beneficio, utilizando el método de flotación por espuma.

Actualmente, la planta de Beneficio está procesando 2 minerales, por el método de flotación por espuma, en circuitos independientes:

- a) Cobre: 600 ton/día, obteniéndose tres concentrados, uno de plomo con valores de plata, uno de zinc (marmatita) y uno de fierro (pirita).
- b) Plomo: 1500 ton/día, obteniéndose 3 concentrados, uno de plomo con valores de plata, uno de zinc (marmatita) y uno de fierro (pirita) **(26)**.

#### **3.1.4.1 PRODUCCION**

La Negociación Minera procesó en 1989 un promedio de 1650 ton/día de mineral plomo-zinc con valores de plata y una ley aproximada de 2% de arsénico. Con este tonelaje de mineral preprocesado se obtuvieron cerca de 170 ton/sem de concentrado de plomo con un grado promedio de 3.7% de arsénico, el cual equivale a un contenido de 6.3 ton de arsénico en el concentrado de plomo producido semanalmente **(1,2)**.

#### **3.1.4.2 PROCESAMIENTO DE MINERALES**

Los minerales previamente triturados, se muelen a la granulometría y dilución adecuada, en la presencia de reactivos depresores de minerales de zinc y fierro.

El mineral molido se acondiciona con el reactivo colector xantato isopropólico de sodio y el espumante RM-70, con los cuales se flotan los minerales de plomo/plata en un circuito de flotación que consta de 3 celdas Outokumpo 16R

para la flotación primaria, 2 celdas Outokumpo 16R para la flotación agotativa, 2 celdas Agitair 160 para una primera limpia y una celda Agitair 160 para una segunda limpia del concentrado primario. Las colas de la flotación agotativa se acondicionan con sulfato de cobre para la flotación del mineral de zinc en un circuito de flotación similar al del plomo/plata.

De este tratamiento se obtiene como subproducto principalmente el arsénico **(2)**.

Con el interés de saber la especie de arsénico presente como subproducto, se realizaron estudios petrográficos con la cabeza de flotación; el concentrado de plomo/plata y las colas de flotación, las cuales reportaron que el arsénico se encuentra como arsenopirita ( $\text{FeAsS}$ )

También se identificaron algunas especies de plata como pirargirita y argentita asociadas a galena, marmatita y pirita **(1)**.

### 3.2 ESTUDIOS PRELIMINARES

En épocas de lluvia, frecuentemente se presentan derrames de los jales de la minera Santa María de La Paz, llevando los desechos al arroyo de la Paz el cual a su vez los arrastra gradiente abajo pasando por la ciudad de Matehuala, los terrenos del ejido la Carbonera y el ejido de Cerrito Blanco, donde las aguas se introducen al subsuelo en una zona rica en fracturas geológicas.

Estudios previos del laboratorio de Toxicología Ambiental de la Facultad de Medicina de la UASLP ( Tabla 6 ) ; han demostrado presencia de altos niveles de metales en la zona.

**Tabla 6 Detección de arsénico, cadmio y plomo en muestras de agua superficiales del Arroyo de La Paz.**

METAL	ppb
Arsénico	14,306
Cadmio	236
Plomo	4,710

Con estos resultados puede observarse la gran contaminación que hay en el arroyo; posterior a este estudio, la empresa tomó algunas medidas y mejoró el manejo de sus residuos. Sin embargo el arroyo continua siendo un riesgo, ya que los metales se precipitan y quedan atrapados el sedimento (tabla 7).

**Tabla 7 Cuantificación de metales en el sedimento del Arroyo La Paz.**

METAL	ppm
Arsénico	4635
Cadmio	34
Cobre	4262
Cromo	20
Manganeso	2277
Níquel	152
Plomo	3306

Posteriormente con el fin de evaluar la presencia de estos metales en suelo en los puntos de influencia del Arroyo La Paz, se cuantificó arsénico, cadmio y plomo en seis puntos. Tres en el cauce del Arroyo La Paz, dos a diferentes profundidades de la zona del ejido de la Carbonera, que fue contaminada con las aguas del arroyo y una en la zona agrícola del ejido Cerrito Blanco, que es regada con agua contaminada. Es importante señalar que se evaluó la presencia de estos metales, principalmente arsénico y cadmio ya que se ha demostrado que mezclas, por ejemplo de arsénico y cadmio aumenta la toxicidad del arsénico (21).

En la tabla 8., se muestran los resultados del estudio, en donde se puede observar que el Arroyo de La Paz es fuente de contaminación para fuentes de agua en época de lluvias, y para el suelo, a través de procesos de inundación limitada de los terrenos aledaños al arroyo.

**Tabla 8 Detección de arsénico, cadmio y plomo en muestras de suelo superficial de dos ejidos en el municipio de Matehuala.**

PUNTO MUESTREADO	ARSENICO ppm	CADMIO ppm	PLOMO ppm
Arroyo La Paz 1	9570	8.4	360
Arroyo La Paz 2	12158	20.1	596
Arroyo La Paz 3	4635	34.2	3306
Suelo superficial de la Carbonera	4087	8.3	691
Suelo profundo de la Carbonera	45	nd	3
Tierra de cultivo de Cerrito Blanco	89	0.2	nd

Las muestras del arroyo de la Paz fueron tomadas antes de llegar a la ciudad de Matehuala (muestra 1), después de pasar Matehuala (muestra 2) y al llegar al lugar de la fractura (muestra 3); en todos los casos fueron muestras de sedimento en época donde el arroyo no llevaba agua. Las muestras del ejido de la Carbonera fueron colectadas en el área contaminada tanto del suelo superficial (primeros 10 cm) como del suelo profundo (a partir de 30 cm de la superficie). En Cerrito Blanco, se tomó una muestra del campo de cultivo que es regado con una fuente de agua contaminada.

## **4.0 OBJETIVO**

Evaluar la biodisponibilidad relativa del arsénico presente en muestras de sedimento del arroyo de La Paz.

## **5.0 JUSTIFICACION**

Se desconoce la capacidad de absorción del arsénico presente en el sedimento

Por consiguiente, se desconoce el nivel de riesgo que significan los sedimentos, para los humanos expuestos a ellos.

Conociendo la biodisponibilidad seremos capaces de definir el grado de absorción y en consecuencia, podemos definir el nivel de riesgo.

## 6.0 MATERIALES Y METODOS

### 6.1 EQUIPO

	MARCA
Balanza analítica	Sartorius
Cajas metabólicas	Nalgene Company (SYBRON)
Campana de extracción	Ind. Alder
Cánula de acero inoxidable	
Espectrofotometro 23-80	Perkin - Elmer
Generador de Hidruros MHS-10	Perkin - Elmer
Horno de Microondas MDS-2000	CEM
Lámpara de cátodo hueco para determinar arsénico	Perkin - Elmer
Micropipetas (40µ l - 200µ l) (200µ l - 1000µ l)	Oxford
Pipetor	Oxford
Platos Calientes	CORNING
Vasos de teflón (100ml)	CEM

### 6.2 MATERIAL BIOLÓGICO

15 ratones macho de la cepa Balb/c ( 5 ratones por grupo)

### 6.3 REACTIVOS

	MARCA
Acido clorhídrico	Merck
Acido nítrico	Mallinckrodt
Acido perclorico	Merck
Acido sulfúrico	Merck
Agua (desionizada)	HEALTH
Alimento 5001	Lab diet



Arsenito de sodio	Sigma
Borohidruro de sodio	Sigma
Estándar para arsénico (en agua) (82.1 +/- 1.2 ng/ml)	NIST * (standard reference material 1643 C)
Estándar para arsénico (103 +/- 11 µg As/g)	Kodak Laboratory and Research Products.
Hidróxido de sodio	Merck

\* National Institute of Standards and Technology.

#### 6.4 SOLUCIONES DE TRABAJO

- HCl al 3% :  
3ml de HCl conc., por cada 100 ml de agua desionizada.
- HNO<sub>3</sub> al 0.2 % :  
200 µl de HNO<sub>3</sub> conc., por cada 100 ml de agua desionizada
- NaBH<sub>4</sub> al 3 % en NaOH al 1 % :  
(para preparar 300 ml), pesar 3 g de NaOH y disolverlos en 200 ml de agua desionizada. y agregar poco a poco 9 g de NaBH<sub>4</sub>, agitar la solución constantemente hasta disolución completa y agregar el volumen de agua para completar 300 ml y filtrar.

## 6.5 METODOLOGIA

El estudio se realizó con ratones macho de la cepa Balb/c, con un peso promedio de 25 +/- 5g,( la edad cronológica fue entre un mes y medio aproximadamente).

La dosis de arsénico como arsenito de sodio seleccionada fue equivalente a la Dosis No Letal de  $\text{NaAsO}_2$ , **11 mg  $\text{NaAsO}_2$  / Kg de peso** (valores obtenidos por estudios previos del Lab., de Toxicología Ambiental ).

Antes de la administración del compuesto de interés, los roedores se sometieron a diferentes etapas de adaptación, las cuales consistieron en :

**1era. etapa.**- los ratones se colocaron individualmente en cajas colectivas con cama de aserrín (Figura 2), se les proporcionó de alimento en pelets y agua *ad libitum*, la duración de esta fue de una semana.

**2da., etapa.**- los ratones se transfirieron a cajas metabólicas (Figura 3), en esta etapa se comenzó a controlar la ingesta de alimento diario, que fue de 5g de alimento molido y agua ad libitum, ésta etapa también fue de una semana. Dentro de esta etapa se colectaron muestras de orina de los ratones, con el fin de obtener valores basales de arsénico , ya que el alimento de los ratones por lo general esta hecho a base de harinas de pescado y este tiene cierto porcentaje de arsénico, el cual nos influiría en los resultados obtenidos después de la administración del compuesto .

**3era., etapa.**- antes de la administración del compuesto de interés, los roedores se mantuvieron en un período de ayuno de 24 horas. Al término del período de ayuno, los ratones se pesaron nuevamente , ya que con este peso nos basamos para la distribución de los mismos en los diferentes grupos de experimentación y también para calcular los regímenes de dosificación correspondiente.

El número total de ratones (15) se dividió en 3 grupos (5 ratones/grupo):

1. Grupo control ( $\text{NaAsO}_2$  en alimento)
2. Grupo control ( $\text{NaAsO}_2$  en agua)
3. Grupo problema (Sedimento contaminado con arsénico en alimento)

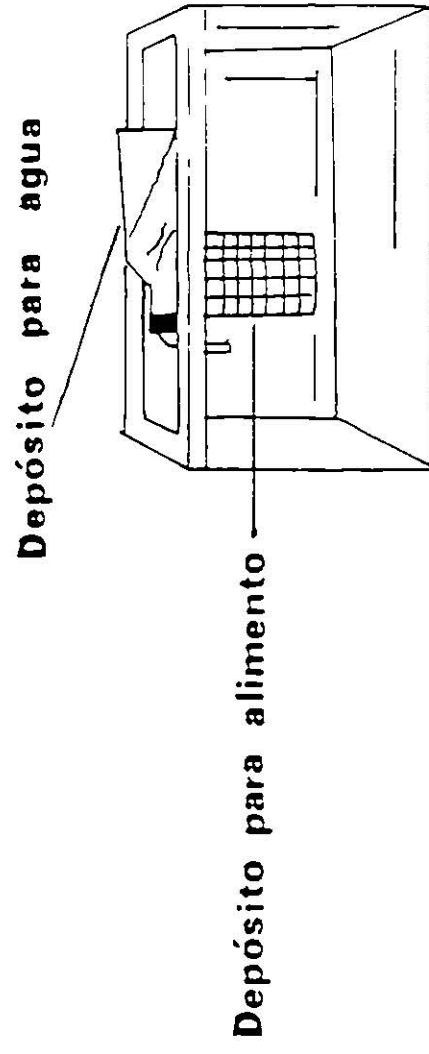


Figura 2. Caja colectiva

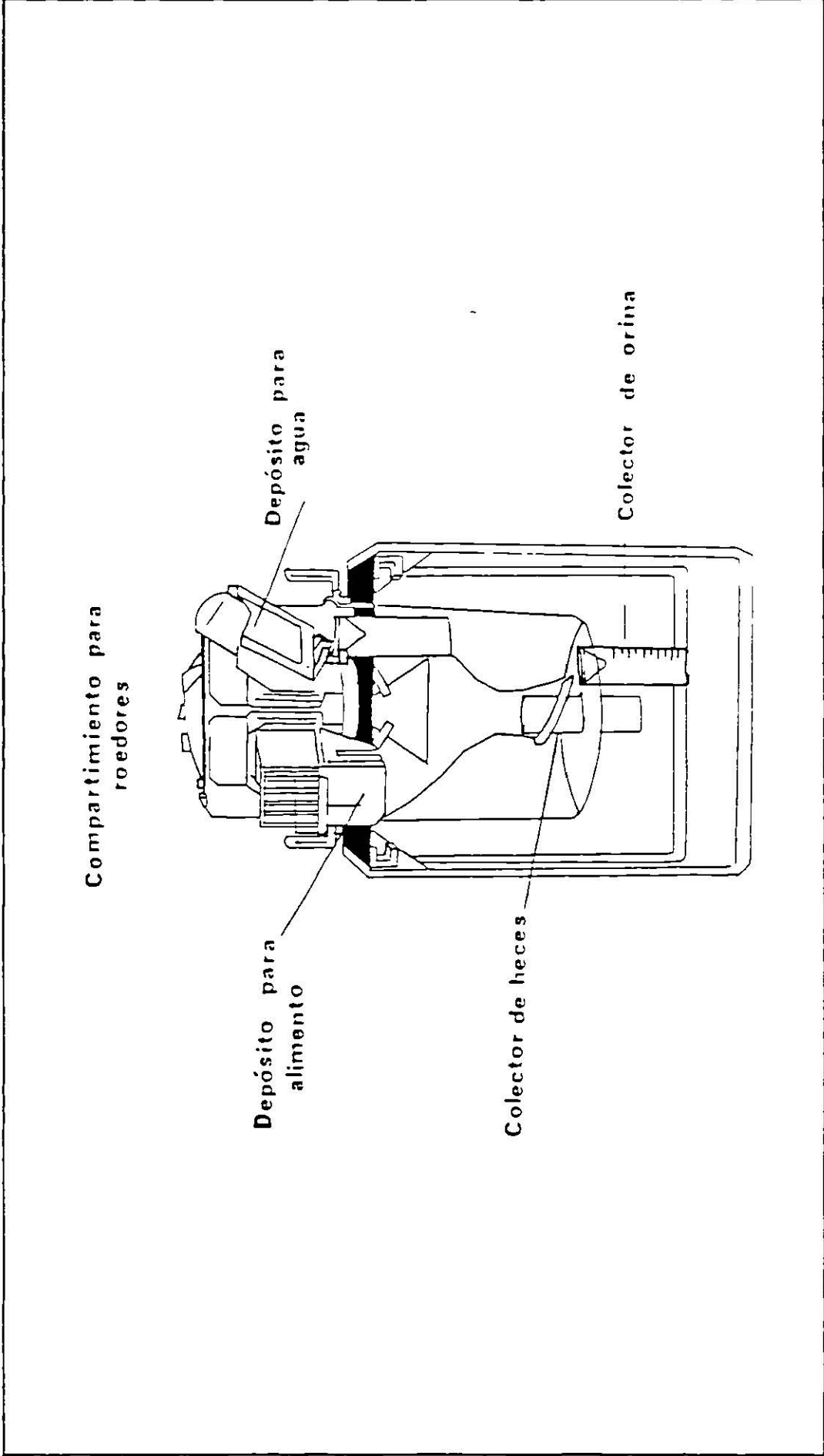


Figura 3. Caja metabólica

## **GRUPO 1**

Primero se cuantificó el arsénico presente en el alimento de los ratones y la cantidad de arsénico fue de 369 ng As/g. Debido a que esta cantidad es muy pequeña, pensamos que no influyó en gran parte en nuestros resultados.

Posteriormente, se administró el arsénico por vía oral y en dosis única como NaAsO<sub>2</sub> (11 mg /Kg de peso). Para esta administración, el NaAsO<sub>2</sub> se mezcló con alimento molido (0.5g), esta mezcla se preparó en un recipiente de plástico y se homogeneizó con un aplicador de madera. Enseguida se pasó a los comederos de las cajas metabólicas.

## **GRUPO 2**

El arsénico se administró por vía oral y en dosis única como NaAsO<sub>2</sub> (11 mg NaAsO<sub>2</sub>/ Kg de peso) en agua.

Se preparó una solución patrón con la dosis correspondiente, teniendo un volumen final de 5 ml. El volumen administrado fue de 0.2 ml y la administración se llevó a cabo con una cánula de acero inoxidable de forma curva.

## **GRUPO 3**

Primero se cuantificó el arsénico presente en el suelo problema, esto fue por técnicas de Absorción Atómica con Generador de Hidruros, dando 4635 ppm de arsénico ( 4.6 mg As/Kg ).

Para cada ratón se calculó la cantidad de suelo correspondiente a la dosis de 11mg NaAsO<sub>2</sub> /kg de peso, y esta se mezcló con 0.5g de alimento molido. La mezcla se hizo en un recipiente de plástico con un aplicador de madera y se pasó a los comederos de las cajas metabólicas.

Para respetar el ciclo circadiano de los ratones , las administraciones fueron nocturnas, cuidando que siempre fueran entre las 7:00 P.M. y las 7:30 P.M.; esto se hizo para que el estudio mantuviera homogeneidad. Se realizó un estudio piloto previo a este protocolo para homogeneizar factores como períodos de adaptación , hora de administración y tiempo de muestreo.

En los 3 grupos, se colectó la primera muestra de orina después de 36 horas; posterior a esta se colectaron muestras cada 24 horas por un período de 10 días. Las muestras de orina se colectaron en viales de polipropileno graduados, y se congelaron hasta el día de su tratamiento.

# PROTOCOLO PARA LA CUANTIFICACION DE ARSENICO POR ABSORCION ATOMICA

## SEDIMENTO

La muestra de sedimento se homogeneizó y se trituró en un mortero, posteriormente se secó a 60°C durante 3 horas y se tamizó. Posteriormente se volvió a homogeneizar y se pesó 0.1 g, el cual se transfirió a un vaso de teflón y se resuspendió en 10 ml de HNO<sub>3</sub> al 25%. En seguida, la digestión de las muestras se realizó en un horno de microondas, en el apéndice 5 se muestra el programa utilizado.

Una vez terminada la digestión, se filtró la mezcla (suelo + HNO<sub>3</sub>) utilizando papel Whatman No.1 y se ajustó a un volumen de 25 ml con agua desionizada, finalmente se pasó a un tubo de polipropileno.

## ORINA

En un vaso de precipitado se colocaron de 0.1 ml a 1 ml de orina, a ésta se le adicionó una mezcla ácida de HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub> 6:1:1.

Las muestras se colocaron sobre una parrilla de calentamiento con una temperatura de 60- 70°C, el vaso de precipitado se tapó con un vidrio de reloj y se dejó aproximadamente 6 horas, después de las cuales se llevó a semisequedad al llegar a este punto, los vasos se destaparon y se siguió manteniendo la misma temperatura, terminado este proceso se resuspendió el residuo en 25 ml de HCl al 3%.

## ALIMENTO

Se pesaron de 0.1g a 0.5g de alimento molido y se pasaron a un vaso de precipitado, se le adicionó una mezcla de HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub> 6:1:1.

Al vaso de precipitado se le colocó un vidrio de reloj y se pasó a la parrilla de calentamiento a una temperatura de 60 -70°C, manteniéndola así por 8 o 10 horas, una vez terminado este proceso se llevó a semisequedad a la misma temperatura, y por último el residuo se resuspendió en 25 ml de HCl al 3%.

Todas las muestras se procesaron por duplicado, incluyendo una curva estándar que se preparó a partir de un estándar de arsénico de 1000 ppm (de VWR scientific Inc): por dilución seriada se prepararon en vasos de precipitado estándares de 10, 20 y 40 ng de arsénico, se les adicionó una mezcla de HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub> 6:1:1, estos se colocaron en parrillas de calentamiento,

previamente tapados con un vidrio de reloj y la temperatura fluctuó entre 60 y 70 °C. Al término de la digestión, el residuo que fue llevado a semisequedad, también se resuspendió en HCl al 3%.

Como control de calidad se emplearon los estándares certificados : NIST para arsénico en agua (82.1 +/- 1.2 ng As/ml) y un estándar de gelatina certificada por Eastman Kodak para arsénico (103 +/- 11 µg As/g). Todas las muestras ya digeridas, fueron leídas, mediante la técnica de generación de hidruros (Apéndice 4).

## 7.0 RESULTADOS

Se cuantificó arsénico en el alimento sobrante de algunos ratones del grupo 3 (alimento + sedimento contaminado) y los resultados obtenidos indicaron una recuperación del 93 +/- 7 %, para este análisis se digirieron junto con el alimento curvas de adición de estándar en alimento (10, 20, 40 ng As/ de un estándar de 1 ppm As) . Posteriormente, con los valores promedio obtenidos de la concentración total de arsénico eliminado en orina, se calcularon para cada uno de los grupos los siguientes parámetros toxicocinéticos (Tabla 13) :

- cantidad total de arsénico eliminado (REA)
- tiempo de vida media de eliminación (  $t_{1/2}$  )
- constante de la velocidad de eliminación (kd)

Para el cálculo de estos parámetros se siguió el método de Sigma Menos en el cual se asume un modelo abierto de un compartimiento y el tiempo de muestreo tiene que ser cuando menos de  $10 t_{1/2}$ .

Analizando los datos de REA obtenidos de los 3 grupos, podemos apreciar que la cantidad total de arsénico eliminado en orina fue mayor para el grupo 1 (alimento +  $\text{NaAsO}_2$ ), para el grupo 2 (solución acuosa de  $\text{NaAsO}_2$ ) se obtuvo un 45% y para el grupo 3 (alimento + sedimento) se eliminó sólo el 10 % de la dosis administrada.

Podemos suponer que estas diferencias se deben a la matriz en la cual se administró el arsénico.

En base a nuestros estudios el  $t_{1/2}$  calculado fue de 50.90 hrs., para el grupo 3 (mezcla de alimento + sedimento), 39.32 hrs., para el grupo 1 (mezcla  $\text{NaAsO}_2$  + alimento) y 48.70 hrs., para el grupo 2 ( solución acuosa de  $\text{NaAsO}_2$ ).

No fue muy variable la kd para los 3 grupos, ésta indica que la velocidad de eliminación es indistinta a la matriz.

De acuerdo a nuestro objetivo, se calculó la biodisponibilidad relativa (FR) del arsénico en sedimento (Tabla 14) :

- Con respecto a la biodisponibilidad del arsénico del  $\text{NaAsO}_2$  en alimento (control 1)
- y al arsénico del  $\text{NaAsO}_2$  en solución acuosa (control 2)

Para estos cálculos se utilizaron los valores promedio de REA y se corrigieron por la dosis administrada ( mg As/Kg).

Se obtuvo un 11.33% de FR de arsénico en sedimento problema con respecto al grupo 2 ; y un 16.14% de FR del arsénico del mismo sedimento comparándolo con el grupo 3.



En el apéndice No.3 se indica la fórmula utilizada para el cálculo de biodisponibilidad relativa.

Con el fin de determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las medias aritméticas de los parámetros toxicocinéticos de los 3 grupos, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney (cuando las desviaciones estándar de las medias aritméticas fueron diferentes); y la prueba de t de student ( si  $S_1=S_2$ ).En el apendice 2 se muestran los métodos empleados para estas pruebas estadísticas.

.En las figuras 4,5,6,7, se indica la cinética de eliminación del arsénico de los 3 grupos tratados, los valores promedio de REA y el tiempo de muestreo se indican en las tablas

**Tabla 13 Valores promedio de los Parámetros Toxicocinéticos**

PARAMETRO TOXICOCINETICO	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
REA ( $\mu\text{g As}$ )	110.09 (13.54) <sup>a</sup>	62.86 (5.78)	10.32 (2.37)
t $\frac{1}{2}$ (horas)	39.32 (11.75)	48.70 (8.70)	50.90 (13.31)
kd (horas -1)	0.0190 (0.0073)	0.0146 (0.002)	0.0144 (0.0038)
Dosis de arsénico total administrado (mg As/kg de peso)	7.67 (0.63)	6.308 (0.03)	6.39 (0.11)
n	4	5	5

Grupo 1 NaAsO<sub>2</sub> + Alimento

Grupo 2 NaAsO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O

Grupo 3 Sedimento + alimento

<sup>a</sup> Los valores entre paréntesis son la desviación estándar.

REA = cantidad total de arsénico eliminado en la orina

t  $\frac{1}{2}$  = tiempo de vida media de eliminación del arsénico en orina

kd = constante de velocidad de eliminación del arsénico

**Tabla 14 Biodisponibilidad relativa (FR) del arsénico presente en el sedimento problema.**

GRUPO	FR (%)
3 vs. 1	11.33
3 vs. 2	16.14

Grupo 1 NaAsO<sub>2</sub> + Alimento

Grupo 2 NaAsO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O

Grupo 3 Sedimento + Alimento

# GRUPO 1

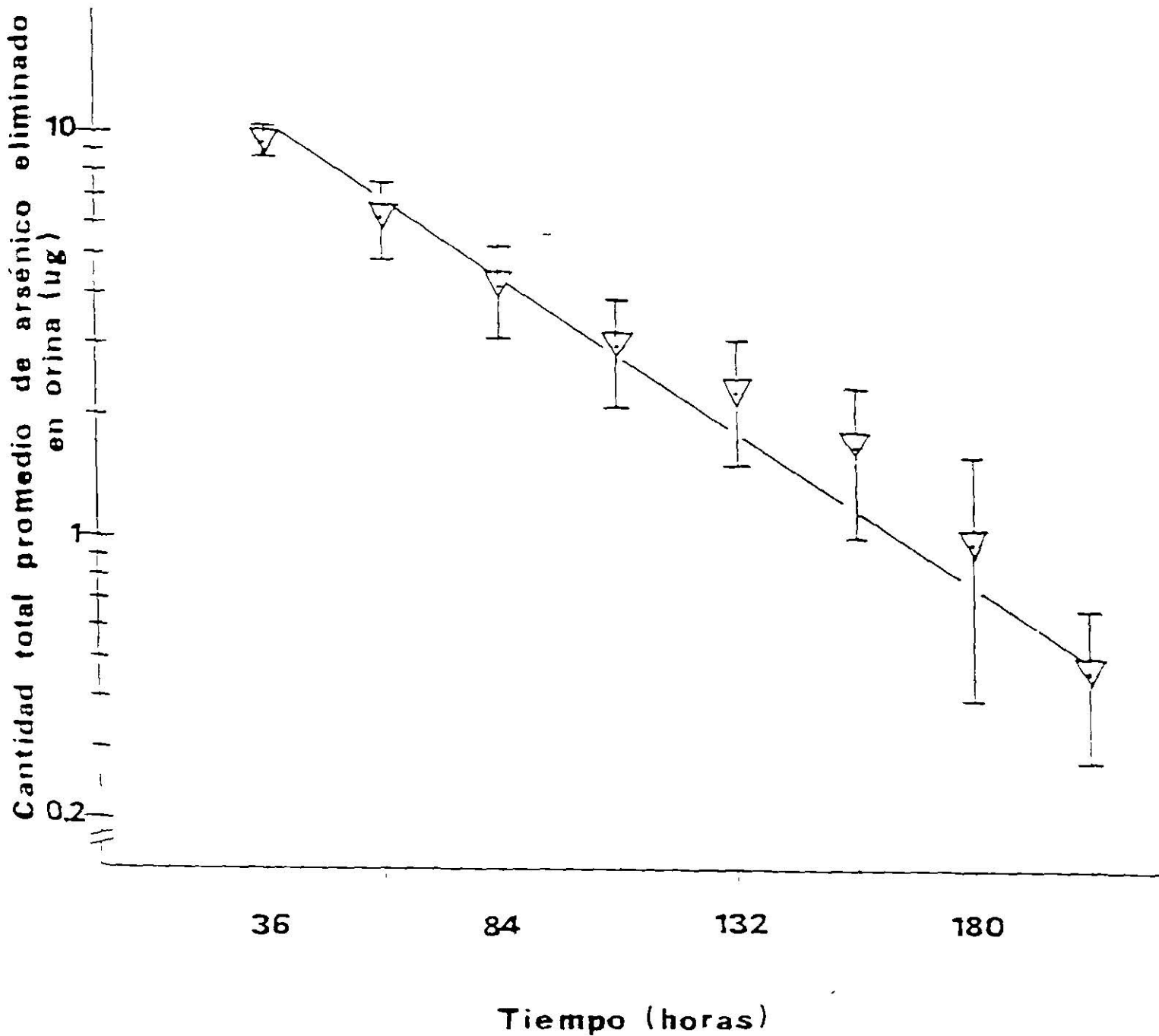


Figura 4. Cantidad total promedio de arsénico eliminado en orina. vs., tiempo, después de una administración oral de una mezcla de alimento al cual se le adiciono una dosis equivalente de  $\text{NaAsO}_2$  (11 mg /kg de peso).

**Tabla 15 Cantidad total de arsénico eliminado en orina ( $\mu\text{g}$ ) vs. tiempo; Grupo 1.**

CANTIDAD TOTAL DE ARSENICO ELIMINADO EN ORINA ( $\mu\text{g}$ )	TIEMPO (horas)
9.43 (0.79) <sup>a</sup>	36
6.16 (1.33)	60
4.22 (1.11)	84
3.09 (0.92)	108
2.45 (0.86)	132
1.75 (0.74)	156
0.98 (0.65)	180
0.47 (0.19)	204

<sup>a</sup> valores entre paréntesis son las desviaciones estándar de los valores promedio.

GRUPO 2

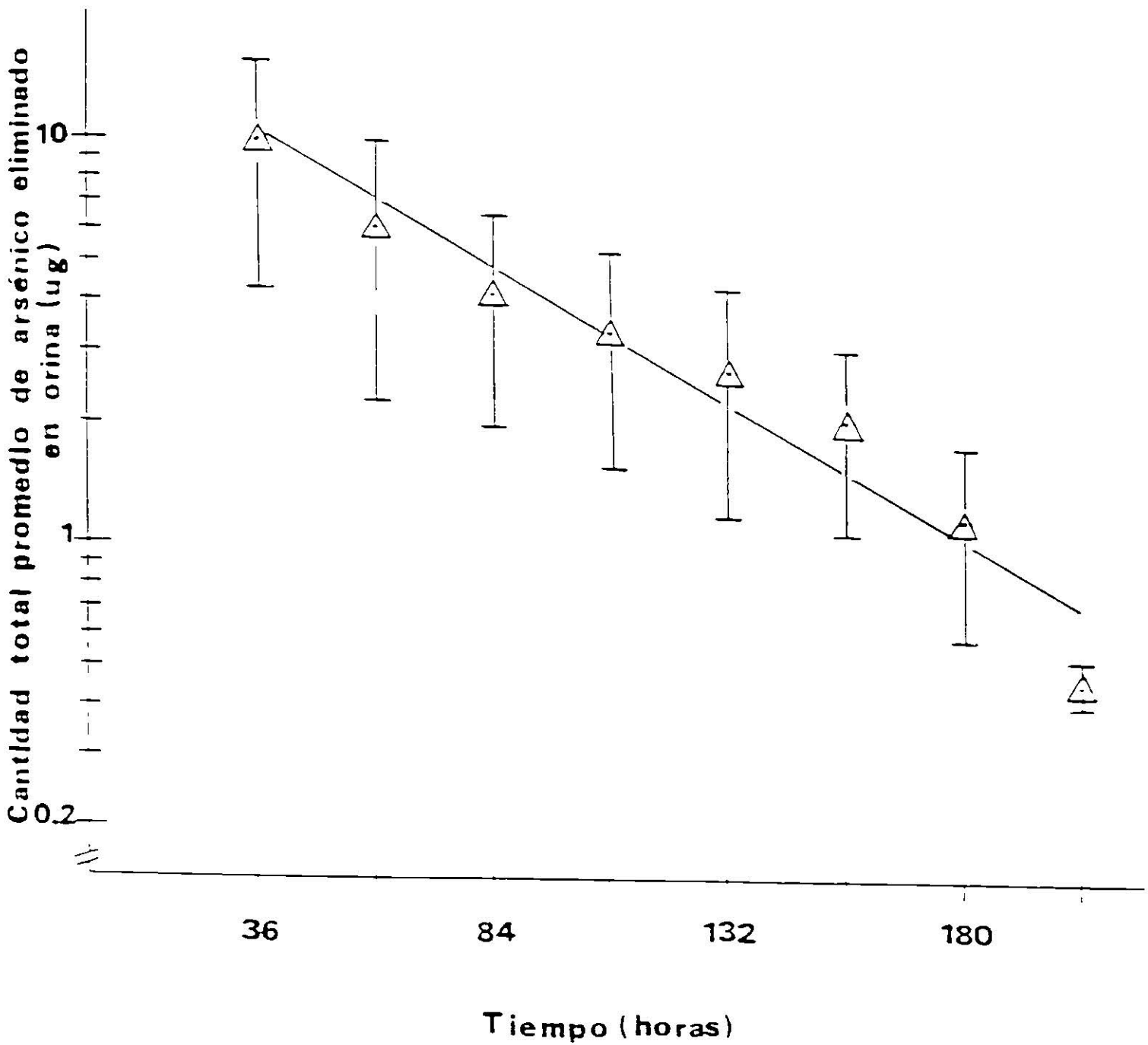


Figura 5 Cantidad total promedio de arsénico eliminado vs., tiempo, después de una administración oral de solución acuosa de  $\text{NaAsO}_2$ , dosis equivalente a 11 mg/kg de peso.

**Tabla 16. Cantidad total de arsénico eliminado en orina vs. tiempo ; Grupo 2**

CANTIDAD TOTAL DE ARSENICO ELIMINADO EN ORINA ( $\mu$ g)	TIEMPO (horas)
10 (5.77) <sup>a</sup>	36
6.25 (3.92)	60
4.37 (2.38)	84
3.52 (1.94)	108
2.88 (1.64)	132
2.10 (1.08)	156
1.27 (0.60)	180
0.47 (0.06)	204

<sup>a</sup> valores entre paréntesis son las desviaciones estándar de los valores promedio.

### GRUPO 3

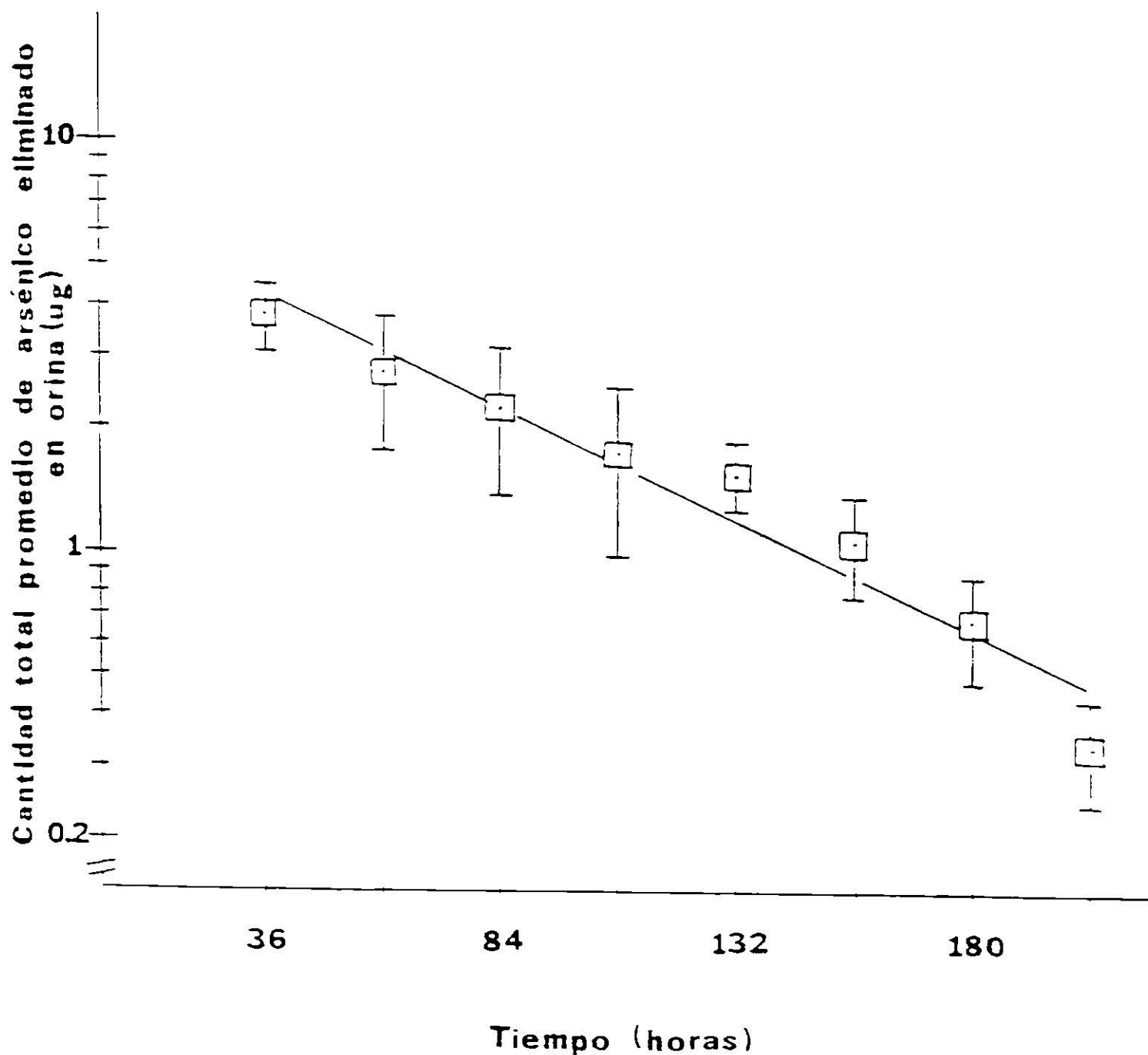


Figura 6. Cantidad total promedio de arsénico eliminado en orina vs., tiempo, después de una administración oral de una mezcla de alimento + sedimento. El sedimento contenía una dosis equivalente a 11 mg NaAsO<sub>2</sub>/kg de peso.



**Tabla 17 Cantidad total de arsénico eliminado en orina vs. Tiempo ;  
Grupo 3**

CANTIDAD TOTAL DE ARSENICO ELIMINADO EN ORINA ( $\mu$ g)	TIEMPO (horas)
3.80 (0.74) <sup>a</sup>	36
2.88 (1.01)	60
2.30 (0.94)	84
1.81 (0.82)	108
1.60 (0.35)	132
1.12 (0.33)	156
0.71 (0.21)	180
0.35 (0.10)	204

<sup>a</sup> valores entre paréntesis son las desviaciones estándar de los valores promedio.

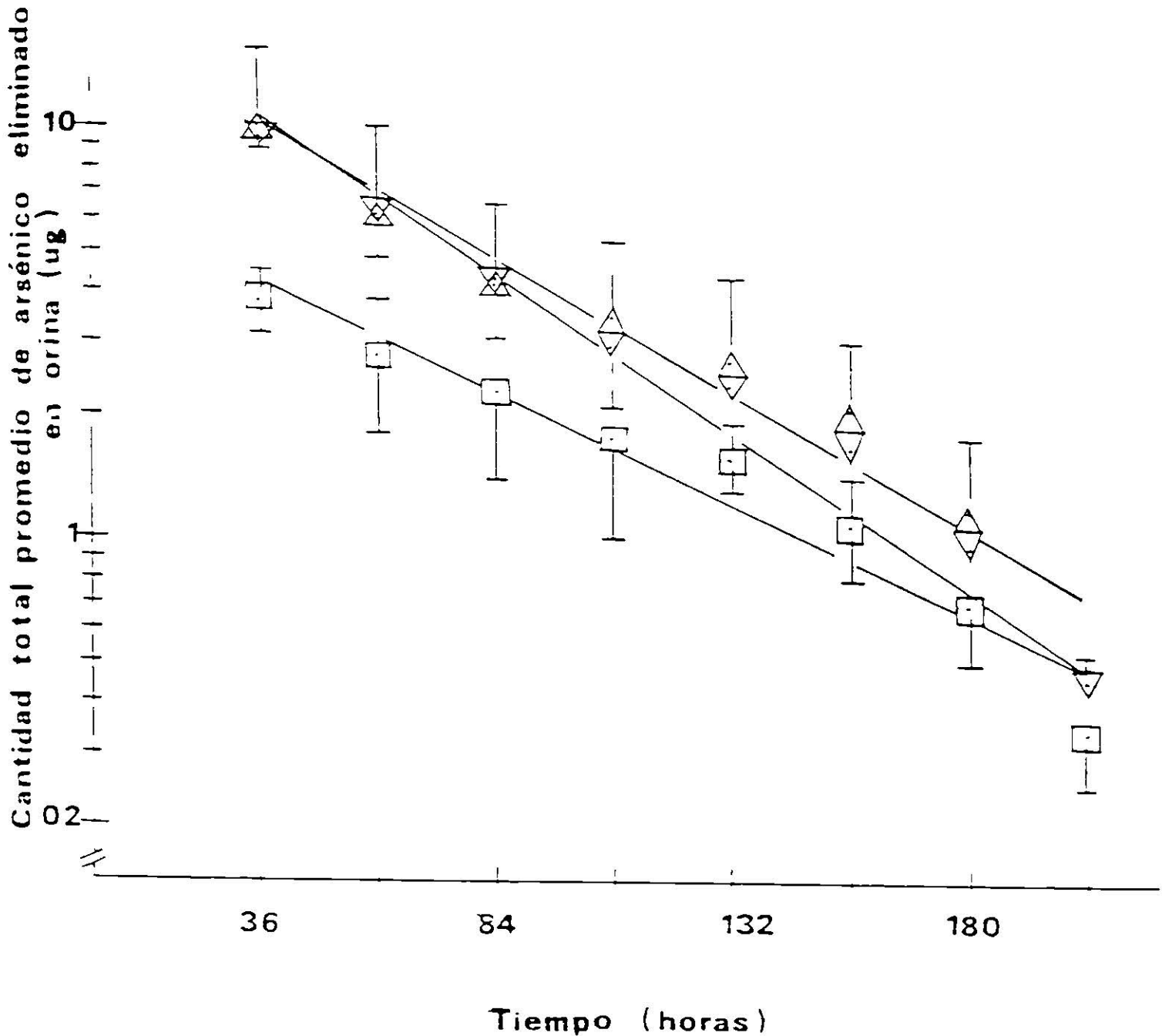


Figura 7 Cantidad total promedio de arsénico eliminado en orina vs., tiempo, después de una administración oral única de arsénico en diferentes matrices:

- ▽ mezcla de alimento + NaAsO<sub>2</sub>
- △ solución acuosa de NaAsO<sub>2</sub>
- mezcla de alimento + sedimento contaminado con arsénico.

A los 3 grupos se les dio una dosis equivalente a 11 mg NaAsO<sub>2</sub>/kg de peso.

## 8.0 DISCUSION

En años recientes, el desarrollo industrial ha contribuido a la generación de desechos tóxicos en el medio ambiente, sin contar aún con un control adecuado de los mismos, y por lo tanto, todavía no se garantiza que éstos sean inofensivos para la población que esta potencial o accidentalmente expuesta a ellos.

Dentro de estos desechos tóxicos, se encuentran los metales pesados, principalmente el plomo y el arsénico.

El arsénico es un metaloide ampliamente difundido en el medio ambiente, tanto por procesos naturales como por procesos industriales. En México es un subproducto importante de las actividades mineras y junto con otros metales, contribuye al impacto ambiental de zonas cercanas a estas industrias. La población que vive cerca de estas regiones, esta expuesta al arsénico por medio del agua contaminada, suelo y por las partículas de arsénico en el aire. De estas poblaciones, la infantil es la de mayor riesgo, ya que ella presenta más frecuentemente un impulso a ingerir sustancias no comestibles (pica), como por ejemplo suelo, y este impulso las puede llevar a presentar manifestaciones más severas en cuanto a la ingestión de arsénico se refiere.

Recientemente, se han realizado estudios con referencia a la toxicidad del arsénico, en este caso, hemos hecho mayor referencia a los estudios realizados sobre la biodisponibilidad del arsénico de suelos contaminados provenientes de sitios mineros, los cuales se han llevado a cabo en los Estados Unidos (Anaconda Montana) (15,16).

Estos estudios realizados en conejos y monos nos muestran que los porcentajes de biodisponibilidad son variados (suelo/ $\text{NaHAsO}_4$ , i.v : 28 % en conejos y 12% en monos; suelo/ $\text{NaHAsO}_4$ , oral: 48% en conejos y 20% en monos), dependiendo de: la especie utilizada en el estudio; de la concentración de arsénico en el suelo ( 3900 ppm de arsénico en el suelo administrado a conejos y 410 ppm de arsénico en el suelo administrado a los monos hembras) ; y del tamaño de partícula del suelo. Aunque las diferencias son significativas, los porcentajes de biodisponibilidad relativa obtenidos, son aceptables, por que ambos estudios se basaron en evaluar al alcance de absorción del arsénico del suelo y por lo tanto en la recuperación total del arsénico en orina. al ser éste, administrado por vía oral.

El objetivo de nuestro trabajo se basó principalmente en evaluar la biodisponibilidad relativa del arsénico de un sedimento proveniente de una

región minera, Villa de La Paz, S.L.P, tomando en cuenta los protocolos utilizados para el estudio en conejos y en monos hembras, ya mencionados anteriormente.

Como se desconoce la absorción del arsénico del sedimento problema, nuestros resultados estan basados únicamente en la cantidad total de arsénico eliminado en orina, además, es importante señalar que la única vía de administración utilizada fue la oral.

De acuerdo a nuestros resultados, la biodisponibilidad relativa fue del 11.33% (Grupo 3 Sedimento + Alimento vs. Grupo 1  $\text{NaAsO}_2$  + Alimento) y 16.14% (Grupo 3 Sedimento + Alimento vs. Grupo 2  $\text{NaAsO}_2$  en agua) .

La baja biodisponibilidad puede deberse a:

1.- El arsénico presente en el sedimento es menos soluble que el arsénico del arsenito de sodio (sal).

Esto pudiera deberse a que la absorción de compuestos de arsénico inorgánico en el tracto gastrointestinal, depende en gran parte de la solubilidad del compuesto, y de la matriz en la que sea administrado (agua, alimento, sedimento, etc).

Más específicamente, el arsénico encontrado en minerales, es a menudo encapsulado en matrices insolubles (silica), y esto disminuye su solubilidad y por lo tanto la biodisponibilidad (4).

2.- Complejación del arsénico con otros minerales, en el sedimento.

En sitios mineros, la mineralogía del suelo es muy diversa, y esta constituida principalmente por restos de sulfuros y oxidos de los metales.

En los desechos de la Minera Santa María de La Paz, el arsénico se encuentra como arsenopirita, y en este mineral, el arsénico forma un complejo con el azufre y el hierro (2) . De acuerdo a esto, y a los antecedentes, los resultados de biodisponibilidad relativa obtenidos en conejos , en monos y en ratones, indican que el arsénico presente en el suelo o sedimento, se absorbe en menor cantidad que el arsénico de las sales utilizadas como control ( $\text{NaHAsO}_4$  y  $\text{NaAsO}_2$ ).

Es importante señalar que aún con baja biodisponibilidad, la concentración del arsénico en el sedimento es lo suficientemente alta como para inducir un daño en salud. Por consiguiente, habrá que estudiar a la población humana expuesta.

En lo general, nuestro trabajo indica la necesidad de incrementar la vigilancia de la industria minera, en lo referente al tratamiento y almacenaje de sus desechos.

## 9.0 CONCLUSIONES

1.- Los estudios de biodisponibilidad nos permiten determinar la cantidad que se absorbe en el organismo de un compuesto dado y la velocidad con lo cuál esto ocurre. No necesariamente el que se presenten niveles altos del contaminante en el ambiente, significa la absorción en porcentajes también elevados. Esta biodisponibilidad dependerá de factores fisicoquímicos tales como el tamaño de partícula, solubilidad, forma química, combinación con otros compuestos; y de factores biológicos como : especie, sexo, nutrición, edad, y patología.

2.- En lo que respecta al arsénico del sedimento estudiado, concluimos que es biodisponible de acuerdo a los resultados obtenidos (11.33 % y 16.14 %), este bajo porcentaje pudiera deberse a :

En contraste a la sal utilizada como control ( $\text{NaAsO}_2$ ), la disolución del arsénico unido a las fases sólidas (silica), esta limitada por factores geoquímicos que controlan la biodisponibilidad del metal en el sedimento, que incluyen: la composición del mineral, el grado de encapsulación y por lo tanto, la velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal (directamente relacionado al tamaño de partícula).

3.- Nuestros resultados en cierta forma son bajos, pero aún así, esto no impide que el riesgo por exposición crónica a la ingesta de este sedimento sea elevado; y no es precisamente por los valores de FR obtenidos, sino por la concentración tan elevada de arsénico que se encuentra en el sedimento (4635ppm).

## 10.0

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alejandro López V., María del Carmen Ojeda E. " El comportamiento de arsénico en el circuito de flotación plomo de la negociación minera Santa María de La Paz y Anexas, S.A. de C.V." Compendio de trabajos realizados por el Instituto de Metalurgia UASLP., pp 15-39.1992
- 2.- Alejandro López V. Petronilo Lara Orozco. " La Columna de flotación plomo de la negociación minera Santa María de La Paz y Anexas, S.A de C.V., para el control de Arsénico, Zinc e insoluble en Concentrado de Plomo". Procesamiento de Minerales 2.. Marzo de1994., pp 19-24.1992
- 3.- Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rail Alan S.Nies. Las Bases Farmacologicas de la Terapéutica. 8ta. Ed., Editorial Medica Panamericana (1991).
- 4.- Andy Davis, Michael V. Ruby ,D. Bergstrom. "Bioavailability of Arsenic and Lead in soil from the Butte, Montana,Mining Distric", Environ Sci. Technol., Vol 26, No.3 . 1992.
- 5.- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Arsenic Toxicity U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.1990
- 6.- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Evaluación de riesgos en salud por la exposición a residuos peligrosos . U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service.1992
- 7.- ATSDR (Agency for Toxic Substances ans Disease Registry). Toxicological profile for Arsenic. U.S. Department of Health and Human Services . Public Health Service. 1992
- 8.- Buchet J.P., Lauwerys R.,Roels,H." Comparation of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethyl arsonate or dimethyl arsiniate in man". Int Arch Occup Environ Health 48., pp 71-79. 1981
- 9.- Buchet J.P., Lauwerys R. "Role of thiols in the in-vitro methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol".Biochemical Pharmacology Vol 37. No. 16 pp 3149-3159 1988

- 10.- Bruce A. Fowler. " Toxicology of Environmental Arsenic". Adu in Modern Toxicol. 2., pp 79-122.1977
- 11.- Carlos Ramón García . Apuntes de Farmacocinética (1985).
- 12.- Casarett and Doulls. Toxicology. The Basic Science of the Poison .3a. Edition. Mcmillian (1986).
- 13.- Dennis J. Paustenbach " The risk assesment of environmental and human Health Hazards : A textbook of case studies". pp 27 - 105 (1989).
- 14.- Environmental Health Criteria 18 "Arsenic" World Health Organization pp 50 - 91.1981
- 15.- G.B. Freeman, J.D. Jonhson, J.M. Killinger, S.C. Liao. A.O. Davis . " Bioavailability of Arsenic in soil impacted by Smelter Activities Following Oral Administration in Rabbits". Ambiental and applied Toxicology. 21.,pp 83-88. 1993
- 16.- G.B. Freeman,R.A.School "Bioavailability of Arsenic in soil and house dust impacted by Smelter Activities Following Oral Administration in Cynomolgus Monkeys" Fundamental and Applied Toxicology 28 pp 215-222 .1995
- 17.-Gibaldi Milo. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 2nd.Ed., Philadelphia (1974).
- 18.- Instillation and Operation Manual. Microwave Sample Preparation System. Model MDS-2000 (1991).
- 19.-Jerrold H.Zar. Biostatistical Analysis. Prentice-Hall. Inc pp 101-105 (1974).
- 20.-John G Wagner Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. 1st.Ed (1975).
- 21.-Leticia Yañez, L. Carrizales. J. Mejía. L.Batres. F. Díaz-Barriga "Arsenic-Cadmium, interaction in rats: Toxic effects in the heart and tissue metal shifts". Toxicology 67, pp 227-234.1991
- 22.- Marie E. Vahter . "Arsenic". National Institute of Environmental Medicine, Sweden
- 23.- Michael S. Kramer. Clinical Epidemiology and Biostatistics pp 152, 160-161 (1988)

- 24.-** Municipios de San Luis Potosí. Elaborada por los centros estatales de estudios municipales y coordinada por el Centro Nacional de Estudios Municipales de la Secretaría de Gobernación , pp 248 - 250, Julio (1988).
- 25.-** Perkin-Elmer, Operator's Manual. Mercury/Hydride System MHS-10. (1982)
- 26.-** Petronilo Lara Orozco. " Efecto de la inclinación de un ciclón en un circuito de Molienda". Compendio de trabajos realizados por el Instituto de Metalurgia UASLP., pp 67-85. 1992
- 27.-** Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM -117-SS11. " Método de prueba para la determinación de Cadmio, Arsénico, Plomo, Estaño, Cobre, Fierro, Zinc y Mercurio en alimentos, agua potable y agua purificada, por absorción atómica". Diario Oficial de la Federación . 1994
- 28.-** S.Tamaki and W.I Frankenberger Jr. "Environmental Biochemistry of Arsenic". Reviews of Environmental Contamination and Toxicology 124., pp 79-110. 1992
- 29.-** Willard R. Chappell, Charles O. Abernathy, C. Richard Cotherin . ARSENIC., pp 172-173, 224-225 (1994).



## 11.0 GLOSARIO

**ABSORCION** .- paso de sustancias a través de los tejidos y en dirección a los mismos como ocurre con las partículas alimentarias digeridas que van hacia las células intestinales o el paso de líquidos hacia los túbulos renales.

**AGITAIR, CELDAS**.- celdas de flotación mecánica. Tienen profundidad constante. Alta relación de área de espuma a volumen de celda. Impulsor de disco con postes. Con mamparas abundantes. Las celdas más grandes tienen cuatro impulsores. El aire se introduce a baja presión por la flecha del impulsor. Muy usadas para minerales y carbón. Volumen de 0.008 a 18.4 m<sup>3</sup>.

**ANEMIA**.- trastorno que se caracteriza por la disminución de la hemoglobina sanguínea hasta concentraciones inferiores a los límites normales.

**ANOREXIA**.- falta o pérdida del apetito, lo que ocasiona abstinencia de comer.

**ARSENICO**.- elemento químico abundante en la corteza terrestre, presente en la misma en forma de arseniuros metálicos, sulfuros arseniosos y óxidos arseniosos. Su número atómico es 33 y su peso atómico 74.91; posee dos estados de oxidación: trivalente y pentavalente. El arsénico no se encuentra generalmente en forma simple, sino que se obtiene a partir de los minerales de cobre, plomo, y cinc entre otros.

**ARSENOLITA**.- óxido de arsénico( $As_2O_3$ ) que se presenta en masas blancas, pulverulentas o cristaliza en el sistema cúbico.

**ARSENOPIRITA**.- sulfoarseniuro de hierro ( $FeAsS$ ) cristalizado en el sistema monoclinico. de color blanco y brillo metálico. Densidad: 6. Dureza: 5, 5-6.

**BALB/C**.- cepa de ratones albinos, utilizados para experimentación.

**BIODISPONIBILIDAD**.- es la cantidad de un compuesto que llega a circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre.

**CITOSOL**.- constituye más de la mitad del volumen total de la célula, y éste es el sitio de reacciones proteicas por las cuales algunas moléculas pequeñas son degradadas y otras son sintetizadas para fabricar macromoléculas.

**DISTRIBUCION**.- una vez que se encuentra el compuesto tóxico en la sangre circulante, es distribuido a los tejidos corporales, en donde, de acuerdo a la intensidad de la circulación tisular y a las características de éste, y del tejido, va a ser absorbido, metabolizado, retenido o excretado.

**ELECTROCARDIOGRAMA.-** registro gráfico obtenido mediante un electrocardiografó.

**ELECTROMIOGRAFIA.-** gráfica que registra la actividad eléctrica intrínseca de un músculo esquelético.

**ELIMINACION.-** expeler del organismo una sustancia.

**ESPUMANTE.-** son reactivos orgánicos solubles en agua que se adsorbn en la interfase aire-agua. Son moléculas heteropolares, con un grupo polar que da la solubilidad en agua, y un grupo hidrocarbonado no polar.

**FAN.-** condición del ventilador interno del horno de microondas (MDS- 2000), este sirve para evitar acumulación de vapores tóxicos o explosivos dentro del mismo

**FLOTACION.-** método utilizado para la concentración de minerales; se utiliza para procesar casi todos los minerales sulfurosos y se aplica extensamente para los minerales metálicos no sulfurosos, los minerales industriales y el carbón mineral. Esta basado en la química interfacial de las partículas minerales en solución.

**HEMOGLOBINA.-** compuesto complejo de hierro y proteína que forma parte del glóbulo rojo y sirve para transportar oxígeno a las células de los tejidos desde los pulmones y dióxido de carbono en dirección contraria . Cada glóbulo rojo contiene entre 200 y 300 moléculas de hemoglobina; cada una de éstas contiene a su vez cuatro grupos hemo y cada grupo hemo puede transportar una molécula de oxígeno.

**HEPATOMEGALIA.-** aumento del tamaño del hígado que suele deberse a una enfermedad del mismo.

**HIPERQUERATOSIS.-** crecimiento exagerado de la capa córnea de la piel.

**LEUCOPENIA.-** disminución anormal del número de glóbulos blancos, por debajo de 5000 por mm<sup>3</sup>. Puede deberse a efectos secundarios farmacológicos, radiaciones u otras afecciones y puede afectar a uno o todos los tipos de leucocitos. Las dos formas más comunes son la leucopenia neutrofílica y la leucopenia linfocítica.

**LITOSOL.-** son suelos que se encuentran en todos los climas y con muy diversos tipos de vegetación. Tienen características muy variables, en función del material que los forma. Pueden ser fértiles o infértiles, arenosos o arcillosos.

**MAQUINAS DE FLOTACION.-** tiene la función primaria de hacer que las partículas que se han convertido en hidrofóbicas entren en contacto y se

adhieran a las burbujas de aire, permitiendo así que dichas partículas se eleven a la superficie y formen una espuma, la cual puede ser removida. Hay dos categorías: las máquinas de flotación mecánica y las máquinas de flotación neumática. Dentro de cada categoría existen dos tipos, las que se trabajan como un solo tanque y las que se trabajan como una batería de tanques (o celdas) en serie. La mayor parte de la flotación se lleva a cabo en bancos de celdas de flotación.

**METABOLISMO.-** conjunto de procesos químicos que tienen lugar en los órganos vivos y conducen al crecimiento, la generación de la energía, la eliminación de los desechos y otras funciones fisiológicas, como las relacionadas con la distribución de nutrientes por la sangre después de la digestión.

**METALOIDE.-** cuerpo simple, mal conductor de la electricidad y del calor, que combinado con el oxígeno produce compuestos ácidos o neutros: los metaloides son flúor, cloro, bromo, yodo, oxígeno, azufre, selenio, telurio, nitrógeno, fósforo, arsénico, antimonio, carbono, silicio, boro, helio, neón, argón, criptón, xenón y a veces, el hidrógeno.

**METASTASIS.-** proceso por el que las células tumorales se diseminan hacia partes distantes del organismo.

**METILACION.-** es una reacción bioquímica para la biotransformación de compuestos endógenos y exógenos.

**NEOPLASMAS.-** crecimiento anormal de un tejido nuevo, benigno o maligno.

**NEUROPATIA.-** inflamación y degeneración de los nervios periféricos.

**OROPIMENTO.-** sulfurato de arsénico cristalizado en el sistema monoclinico. Es de color amarillo, traslúcido y flexible, y se forma por alteración del realgar por meteorización de otros minerales de arsénico. Es venenoso; se emplea como pigmento amarillo y como reductor.

**OUTOKUMPO, CELDAS .-** celdas de flotación mecánica. Tiene un impulsor (de turbina plana) curvo para dar dispersión uniforme del aire y mantener suspensión uniforme de los sólidos gruesos en toda la celda. El aire se introduce a baja presión por la flecha del impulsor. Se utiliza para minerales.

**OXIDACION.-** reacción en la que la valencia positiva de un compuesto o de un radical aumenta debido a la pérdida de electrones.

**PICA.-** impulso que lleva a ingerir sustancias que no son comestibles como suelo, excrementos, tiza, cal, pegamentos, almidón, cabellos, etc. Este apetito

desordenado puede aparecer en algunos estados de deficiencias nutricionales, en el embarazo y en ciertos trastornos mentales.

**PSI.-** presión a la que se lleva a cabo la digestión de las muestras en el horno de microondas (MDS-2000). Presión requerida.

**QUERATINA.-** sustancia proteica fundamental del tejido cutáneo, piloso, córneo, etc.

**REDUCCION.-** adición de uno o más electrones a una molécula o átomo de una sustancia.

**REJALGAR.-** sulfuro de arsénico cristalizado en el sistema monoclinico, de color rojo resinoso. En presencia de aire y luz, se descompone en polvo, pierde el color, y se transforma en oropimento. Se encuentra muy difundido en la naturaleza, formando pequeñas masas, que se emplean para la obtención de arsénico, y sales del mismo útiles en pirotecnia.

**RENDZINA.-** estos suelos se presentan en climas cálidos o templados con lluvias moderadas o abundantes. Su vegetación natural es de matorral, selva o bosque.

Son generalmente arcillosos.

**RUTA DE EXPOSICION.-** una ruta de exposición es el proceso por el cual un individuo esta expuesto a residuos que son originados de alguna fuente de contaminación

**SAFENA.-** cada una de las dos venas principales que van a lo largo de la piema.

**SEDIMENTO.-** materia que, habiendo estado en suspensión en un líquido; se posa en el fondo. Depósito natural dejado por el agua o viento.

**SUELO.-** superficie (tierra, campo, terreno).

**TAP.-** tiempo de digestión de las muestras en el horno de microondas (MDS-2000), a la presión requerida.

**TIME.-** tiempo requerido para alcanzar la presión requerida, (Horno de microondas MDS-2000).

**TOXICOCINETICA.-** estudio de la acción de los tóxicos en el organismo, incluidas las vías y mecanismos de absorción y excreción, la velocidad de comienzo de su acción y la duración de ésta, la biotransformación del

compuesto tóxico en el organismo y los efectos y vías de excreción de sus metabolitos.

**VENOPUNCION.-** técnica que consiste en puncionar transcutáneamente una vena con una aguja de acero unida a una jeringa o un catéter, o con un estilete rígido y agudo, o una cánula con un catéter de plástico flexible en su interior. El objeto del procedimiento es extraer una muestra de sangre, realizar una flebotomía, administrar una medicación o una infusión intravenosa o inyectar una sustancia radioopaca para explorar radiológicamente una parte o sistema del organismo.

**VIA DE EXPOSICION.-** medio por el cual el contaminante entra o esta en contacto con el organismo :

como la ingestión, inhalación, contacto con piel, absorción dérmica.

## 12.0 APENDICES

### 12.1 APENDICE 1

#### PARAMETROS DE ELIMINACION

Estos parámetros se evaluarán asumiendo que el organismo en estudio se comporta como un modelo abierto de un compartimiento .

- **VIDA MEDIA BIOLÓGICA DE ELIMINACION ( T 1/2)**

El tiempo de vida media , se define como el tiempo requerido para eliminar el 50% de la cantidad de compuesto que esta presente en el organismo.

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{m}$$

$$0.693 = \ln 2$$

$$m = \text{pendiente de la curva.}$$

Es un parámetro relativamente constante en una población, aunque hay una serie de factores que lo modifican (sexo, edad, raza, estado fisiológico, factores genéticos, etc. (11)

- **CONSTANTE DE LA VELOCIDAD DE ELIMINACION**

$$K_d = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

## METODOS EMPLEADOS PARA LAS PRUEBAS ESTADISTICAS

## • PRUEBA T DE STUDENT

Se utilizó para estimar la diferencia entre el nivel promedio de arsénico eliminado entre el grupo problema y los grupos control.(19,23)

$$t = \frac{X_2 - X_1}{\sqrt{\frac{(S_2)^2}{n_2} + \frac{(S_1)^2}{n_1}}}$$

X = media muestral

S = desviación estándar

n = número de datos

## • PRUEBA DE MANN- WHITNEY

Prueba no paramétrica. se usa únicamente si S1 y S2 son significativamente diferentes.(19,23)

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1 (n_1 + 1)}{2} - R_1$$

n1 = población 1

n2 = población 2

U = estadígrafo U

R1 = suma de rangos

### 12.3 APENDICE 3

- **FORMULA PARA BIODISPONIBILIDAD RELATIVA**

$$FR = \frac{\text{Cantidad total de arsénico eliminado en orina } (\mu\text{g}), \text{ gpo.}, \text{ problema}}{\text{Cantidad total de arsénico eliminado en orina } (\mu\text{g}), \text{ gpo.}, \text{ control}} \quad (17,18)$$

- **FORMULA PARA BIODISPONIBILIDAD RELATIVA CUANDO LAS DOSIS SON DIFERENTES**

$$FR = \frac{\text{Cantidad total de arsénico en orina } (\mu\text{g}), \text{ gpo.}, \text{ problema}}{\text{Cantidad total de arsénico en orina } (\mu\text{g}), \text{ gpo.}, \text{ control}} \times \frac{\text{Dosis (mg As/Kg) gpo., contro}}{\text{Dosis (mg AS/Kg) gpo., problema}} \times 100 \quad (17,20)$$



## 12.4 APENDICE 4

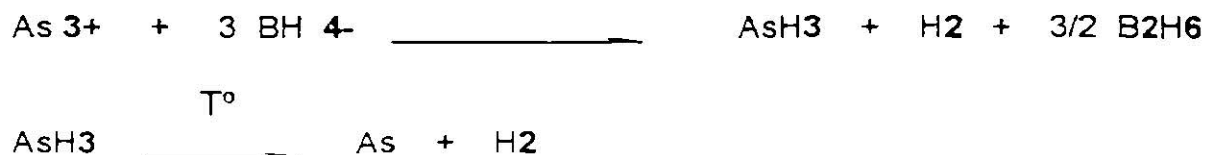
### PRINCIPIO QUIMICO PARA LA GENERACION DEL HIDRURO DE ARSENICO

En la espectrofotometría de absorción atómica por generación de hidruros, las muestras reaccionan en un dispositivo externo con un agente reductor, como es el borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ). Los productos gaseosos de reacción se llevan a una celda de muestreo que se encuentra en el paso óptico del espectrómetro de absorción atómica, en este caso, los productos de reacción son hidruros volátiles.

Estos compuestos moleculares no son capaces de dar una señal de absorción atómica, por lo tanto la celda se calienta para disociar el hidruro gaseoso en átomos libres.

Cuando el hidruro gaseoso se disocia en la celda calentada en átomos libres, la absorción atómica crece y cae a medida que se crean los átomos y escapan de la celda de absorción.

Se mide el máximo de absorción o altura de pico como señal analítica. (27)





## 12.6 APENDICE 6

### TRATAMIENTO NECESARIO PARA EL MATERIAL QUE SE EMPLEA EN ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION ATOMICA

Todo el material tanto de vidrio como de plástico se debe someter al tratamiento siguiente:

primeramente lavar con agua corriente y Extran, previo remojo; se enjuaga con agua destilada y se pasa a un recipiente que contiene  $\text{HNO}_3$  5%, se deja reposar 24 horas, después de las cuales se enjuaga con agua deionizada. Por último se seca en un horno a la temperatura de  $50^\circ$  / 5 horas.

El material se enfría e inmediatamente se tapa y guarda protegido del polvo.

### LAVADO DE CAJAS METABOLICAS

Se lavan con Extran y agua corriente, después se lavan con  $\text{HNO}_3$  0.2% y agua desionizada, este procedimiento se llevo acabo cada tercer día durante todo el tiempo que duro cada ensayo. Es importante dejar secar las cajas metabólicas a la temperatura ambiente.

## 12.7 APENDICE 7

### METODO SIGMA MENOS

Este método se aplica a la excreción de un compuesto en orina; consiste en graficar  $\ln(A_{ex\infty} - A_{ex})$  vs. tiempo, donde  $(A_{ex\infty} - A_{ex})$  representa la SUMA (SIGMA) de las cantidades de compuesto excretado hasta el tiempo en que puede considerarse que la excreción se ha completado ( $A_{ex\infty}$ ), MENOS la cantidad acumulada de compuesto excretado hasta el tiempo  $t$  ( $A_{ex}$ ).

Para este método es necesario coleccionar muestras de orina hasta que la excreción de compuesto haya terminado. Wagner sugiere un período de colección de cuando menos 10 vidas medias.

Si no se determina el verdadero valor de recuperación ( $A_{ex\infty}$ ) se obtiene una gráfica curva.

La curvatura de la gráfica resultante de una subestimación la  $A_{ex\infty}$ , da la falsa impresión de que la eliminación del compuesto se hace relativamente más rápida a medida que procede, lo cual sería cierto si la eliminación ocurriera por procesos simultáneos de orden cero y de primer orden. Una sobre-estimación de  $A_{ex\infty}$  dá la impresión falsa de que la eliminación del fármaco se hace relativamente más lenta a medida que procese, que podría también ser cierto si el compuesto se encontrará unido extensamente a proteínas plasmáticas o tisulares.

También se le llama Método ARE (Amount Remaining to be Excreted). **(11)**



