

Guía de Espacio curricular Toxicología de Alimentos N° 8

Docente: Carlos Martin

Curso: 7° año 2da Ciclo Orientado: Alimentos Turno: tarde

Institución Educativa: Escuela de Fruticultura y Enología de San Juan

Contenidos: Eje: Importancia de Toxicología, Conceptos Básicos, Biotransformacion .

Área curricular: Toxicología de Alimentos

Curso: 7° 2°

Titulo: Biotransformacion de agentes Xenobioticos

Actividad 1: lea atentamente el documento sobre arsénico un metaloide presente en agua en algunas zonas de la provincia de San Juan ,precisamente en Jachal, el objetivo es familiarizarnos con los estudios. Si desconoce algún termino investigar y agregar al glosario.

## **INTRODUCCIÓN**

El arsénico, As y número atómico 33, es un elemento de color gris plateado brillante, quebradizo, amorfo. Sus compuestos tienen conductividad baja; por eso se comporta como metal o como no metal y de ahí su denominación de metaloide. Al combinarse con oxígeno, cloro o azufre forma compuestos inorgánicos, y orgánicos al hacerlo con carbón o hidrógeno <sup>(1-3)</sup>. Se oxida fácilmente en contacto con el aire húmedo y produce trióxido. Siempre se le descubre como impureza de otros metales, cobre, plomo, cinc u oro y es raro hallarlo puro en la naturaleza. Es muy tóxico, aunque algunas de sus formas orgánicas intervienen en los procesos metabólicos de varias especies <sup>(4,5)</sup>. Su nombre deriva del griego *arsenikos*, que significa □potente□.

En el siglo pasado, Frost y Mckensie proponen el esquema del ciclo biogeoquímico del arsénico (migración fuente-suelo-aire-plantas-animal-hombre) semejante a los ciclos de otros elementos, C, O<sub>2</sub>, N y S, se puede observar en la figura 1.

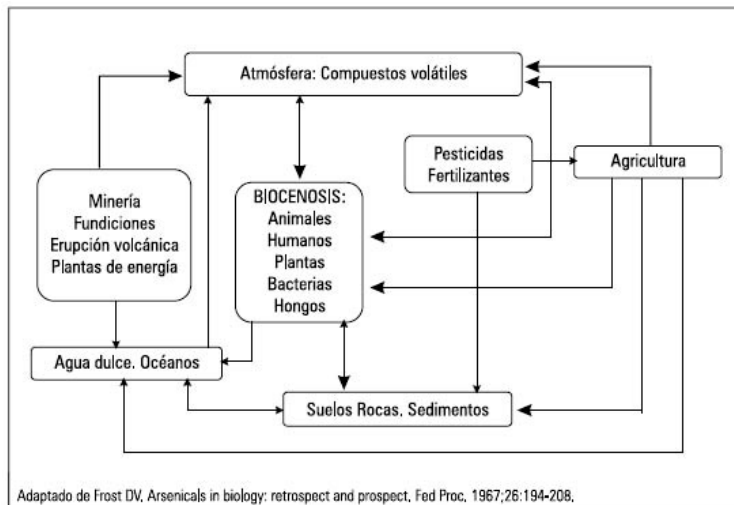


Figura 1. Ciclo del arsénico.

Su toxicidad depende de la forma química; así, del arsénico inorgánico (iAs) la forma trivalente (iAs<sup>3+</sup>) es más tóxica que la pentavalente (iAs<sup>5+</sup>) y ambas más que sus compuestos metilados: el ácido monometilarsónico (MMA) y el ácido dimetilarsínico (DMA). Los arsenicales orgánicos arsenobetaina, arsenocolina y arsenoazúcares son considerados no tóxicos <sup>(1-4)</sup>, a continuación podemos verlo en la figura 2.

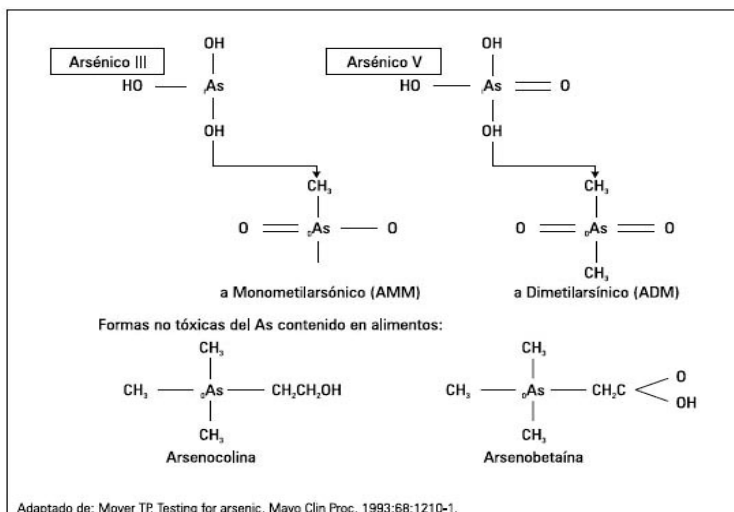


Figura 2. Estructura de las formas inorgánicas y orgánicas del arsénico.

De otro lado, los pobladores de algunas zonas de los andes australes de Sudamérica, y otras de Asia, Norteamérica e India, además en algunas zonas del Perú, ingieren As proveniente del agua de bebida, lo que constituye un problema actual de salud pública pues causa, en esas poblaciones, la enfermedad ambiental llamada hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) y, es más, en algunas de estas áreas endémicas se describe otra enfermedad ambiental, *blackfoot* <sup>(2,3,24)</sup>. En fin, el arsénico siempre está presente en nuestra vida diaria. Interviene en los procesos metabólicos de varias especies, entre ellas el *H. sapiens*; otras se biotransforman transformándolo en arsenobetaina y arsenocolina <sup>(1-4)</sup> y algunas bacterias lo usan para obtener energía en condiciones anóxicas mediante quimiosíntesis, proceso análogo a la fotosíntesis <sup>(10)</sup>.

### **EXPOSICIÓN**

Luego de un período relativamente prolongado de exposición, el arsénico puede producir intoxicación crónica que suele ser de difícil diagnóstico aun conociendo la fuente. En general, las manifestaciones tóxicas se inician al primer contacto con el arsénico y el síntoma inicial es irritación de piel y mucosas debidas al ácido arsenioso que resulta de la unión del As con el agua de los tejidos. Si la inflamación se hace crónica puede degenerar en cáncer, con la particularidad de aparecer varios años después de haber cesado la exposición. También produce deterioro, funcional o maligno, en otros órganos: corazón, pulmón, riñón, hígado, sangre e inclusive consigue atravesar las barreras hematoencefálica y placentaria.

### **TOXICOCINÉTICA**

#### **Absorción**

En exposición ocupacional la inhalación es la vía de ingreso más importante del As y sus compuestos, máxime en el caso de la arsina. Por esta vía su absorción está condicionada por el tamaño de las partículas, por su solubilidad y por la forma química del compuesto. En el aire del ambiente laboral metalúrgico predomina el  $iAs^{+3}$  en forma de partículas y su inhalación sigue las pautas de los aerodispersoides: las partículas más grandes se depositan en el tracto respiratorio superior y desde allí pueden ser removidas por las vibrisas o por el moco hacia el exterior o al tubo digestivo y en este, dependiendo de su solubilidad, se absorben bien. En el pulmón, las partículas menores de  $7\ \mu m$  se absorben entre 75 y 85% <sup>(1-4,17)</sup>.

El  $iAs^{3+}$  es más soluble en lípidos; el  $iAs^{5+}$  se absorbe mejor por el intestino y la absorción de ambos a lo largo de la vía digestiva, disueltos en agua, llega a 95% <sup>(17,31)</sup>.

Por piel, los arsenicales húmedos se absorben bien; secos, su absorción solo alcanza 2%.

### Distribución:

Luego de absorbido, el arsénico llega a la sangre y se une a las globulinas. Su posdistribución dentro de las primeras 24 horas lo lleva, entre otros órganos, a hígado, pulmón, riñón y bazo, donde al acoplarse a los grupos sulfidrilos de las proteínas se acumula. En el tejido óseo compite con el fósforo, lo desplaza y puede permanecer allí durante años. Una pequeña cantidad atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria <sup>(29,30)</sup>. Dentro de las siguientes 30 horas, se deposita en cabello y uñas. Los niveles de As en secciones de pelo indican el tiempo transcurrido desde el inicio de la exposición <sup>(1-4,32)</sup>.

### Excreción:

La vida media del iAs [circulante] es de 6 horas. La de sus metabolitos es 7,4 para el MMA y 5,6 para DMA. Los porcentajes de excreción renal son para el DMA de 50 a 70%, para el MMA de 15 a 20% y alrededor del 20% se excreta sin metilar <sup>(33)</sup>.

### TOXICODINAMIA

La toxicidad de los compuestos arsenicales es compleja y depende de la vía de ingreso, de su valencia y de su forma química. El iAs es el responsable de la intoxicación en el humano y la arsina es el compuesto más tóxico.

### Mecanismo bioquímico de acción

El arsénico actúa formando enlaces covalentes con el átomo de azufre de los grupos sulfidrilol, reacción importante porque condiciona que el iAs ingrese a las reacciones bioquímicas solamente en presencia de agua; de esta manera sus compuestos sólidos inorgánicos no podrán actuar en el organismo hasta no ser reducidos. El  $iAs^{3+}$  ingresa al sistema piruvato-oxidasas ligándose a los grupos sulfidrilos de la proteína, de lo que resulta un complejo anular muy estable. El mecanismo de acción tóxica del  $iAs^{5+}$  no está plenamente dilucidado; se acepta que previamente es reducido a formas trivalentes.

Además, el iAs compite con el fosfato inorgánico en las reacciones de fosforilación, produciendo ésteres inestables. Otros estudios muestran que desacopla la fosforilación oxidativa compitiendo con el fósforo en uno de los pasos de conservación de energía de la reacción. Se ha sugerido también su acción inhibitoria no hidrolítica en la mitocondria ligada a funciones energéticas <sup>(1,4,35)</sup>.

### Biotransformación

La investigación actual demuestra que la biotransformación del arsénico y su capacidad de metilación varía y depende de su forma química, de la dosis, del tiempo de exposición, de una dieta rica en metionina y proteínas y de la especie expuesta. Aún no está bien establecida toda la vía metabólica, pero se sabe que su metabolismo ocurre en el hígado con intervención de procesos secuenciales de metilación oxidativa. Así, la biotransformación del  $iAs^{+3}$  requiere de un primer paso de metilación para obtener ácido monometilarsónico, MMA, y luego en una segunda metilación se alcanza el ácido dimetilarsínico, DMA. La S-adenosinmetionina actuaría como donador de los grupos metilo y el glutatión, un tripéptido no proteínico, como principal agente reductor y detoxificador al donar electrones y transportar al As (figura 3).

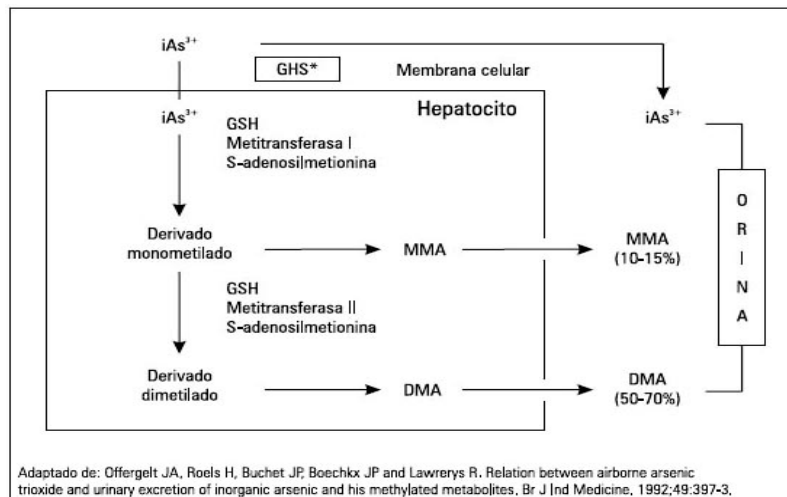


Figura 3. Biotransformación del arsénico inorgánico. GHS\* = Glutathione S-transferase

## HACER

El HACRE, hidroarsenicismo crónico regional endémico, es una enfermedad ambiental presente en ciertas regiones de los Andes australes de Sudamérica. Los afectados viven principalmente en poblaciones rurales dispersas o periurbanas. Se calcula que alrededor de 100 millones de personas están en riesgo en Asia; en América Latina, la población en riesgo supera los 14 millones de habitantes, con alta incidencia en Argentina (alrededor de 4 millones de personas), Chile, El Salvador, México, Nicaragua y EE UU <sup>(24)</sup>.

La enfermedad es causada por ingesta de agua que ha atravesado formaciones geológicas con alto tenor de sales arsenicales inorgánicas, las que por solubilización o lixiviación transfieren el As a esta agua que llena los acuíferos, de donde mediante pozos o directamente se le extrae para consumo por las poblaciones aledañas que se exponen así al As por tiempo prolongado. Además, en algunas zonas del Perú, como la cuenca alta del río Mantaro y otras, también existe este riesgo por la presencia de arsénico en las aguas de ríos, riachuelos o puquiales contaminados por la industria minero metalúrgica.

El doctor A. Ayerza describió el HACRE a comienzo del sXX en Bell Ville, Córdoba, Argentina, y le llamó Enfermedad de Bell Ville. En estas zonas, el agua llega a contener hasta 3,0 mg/L de iAs; la OMS recomienda máximo 0,01 mg/L (10 ppb) para el agua de consumo humano. La enfermedad tuvo su acmé en la década de los pasados 70 cuando, frente a una vasta sequía, el Banco Mundial y la UNICEF destinaron fondos para perforar pozos y dotar de agua principalmente a las poblaciones asiáticas que morían por tal sequía. La sed se palió, pero luego de varios años de consumir agua de pozo estas poblaciones comienzan a presentar signos y síntomas de exposición crónica al As. Al investigar la etiología, efectivamente, se detecta presencia de As en el agua de consumo.

Los organismos internacionales de salud que estudian el problema, concluyen que "las poblaciones sufren una forma especial de intoxicación crónica por As" y que "la toxicidad del arsénico no había sido considerada al momento de evaluar la salubridad de esas aguas de pozo". Este episodio de envenenamiento es considerado como la intoxicación masiva más grande a nivel mundial, no superada ni por Chernobyl <sup>(77)</sup>.

Los síntomas del HACRE se caracterizan por una secuencia de trastornos dermatológicos que incluyen hiperhidrosis, hiperqueratosis palmo plantar y leucomelanodermia. Con el tiempo, las lesiones se agrietan y se tornan dolorosas hasta la incapacidad y llegan a malignizarse. En adición a este cáncer, las poblaciones expuestas pueden presentar otros cánceres en vejiga, pulmón, hígado y riñón u otra patología atribuible al As, como EPOC, bronquitis crónica y bronquiectasias; fibrosis portal no cirrótica; polineuropatía; hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, alteraciones del EKG o diabetes mellitus. En niños se le ha asociado a discapacidad del desarrollo cognitivo, alteraciones psicológicas y del habla, también retraso mental. En la gestación se describe aumento de la mortalidad fetal y neonatal, así como peso bajo al nacer.

En cuanto a tratamiento, en casos severos sirven las pautas establecidas para la exposición ocupacional y también la prevención, no consumiendo aguas contaminadas con As; es la medida racional y técnica para el control del HACRE.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klaassen CD & Watkins JB. Eds. Casarett and Doull's Essentials of Toxicology 2th ed. McGraw- Hill; 2010.

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832013000300014](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000300014)

#### Actividad 2: Responda el cuestionario

- 1) ¿Le pareció útil el documento?
- 2) ¿Cree que pudiese haber casos de HACRE EN San Juan, por qué ?
- 3) ¿Sería útil aplicar una política de prevención en San Juan?
- 4) Investigue si se registro un caso similar en nuestra provincia o región cuyana

Para dudas o consultas enviar correo a [carlosandresmartin@hotmail.com](mailto:carlosandresmartin@hotmail.com)

Director: Enólogo Sergio Montero