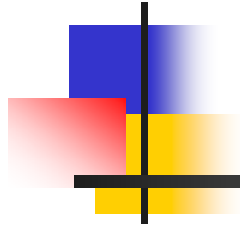




LOS BIOMARCADORES EN POBLACIÓN EXPUESTA CRÓNICAMENTE AL As EN ARGENTINA



**IV Congreso Argentino de Toxicología
I Congreso Internacional de Toxicología de la Infancia y
la Adolescencia**

**Bioq. Nancy Mónica Olivera
Cátedra de Toxicología y Química Legal
CENATOXA- FFyB-UBA**

Biomarcadores de Exposición



Evalúan la dosis interna

- Es la medición de la sustancia y/o metabolitos en medios biológicos
- **Dosis interna:** refleja la cantidad de la sustancia acumulada en uno o varios compartimientos del organismo



Biomarcadores de exposición

- El biomarcador de exposición preferido es la sustancia misma o un metabolito específico fácilmente obtenido a partir de fluidos biológicos o excretas, el cual es medido en un compartimiento del organismo**

(NAS/NRC 1989)

Biomarcadores de Exposición



Ventajas

- Relación directa con los efectos
- Representa la entrada por todas las vías



Biomarcadores de efecto

- **Es cualquier medición bioquímica, fisiológica u otra alteración en un organismo, que dependiendo de su magnitud, puede ser reconocida como indicador de enfermedad o alteración de la salud.**

(NAS/NRC 1989)

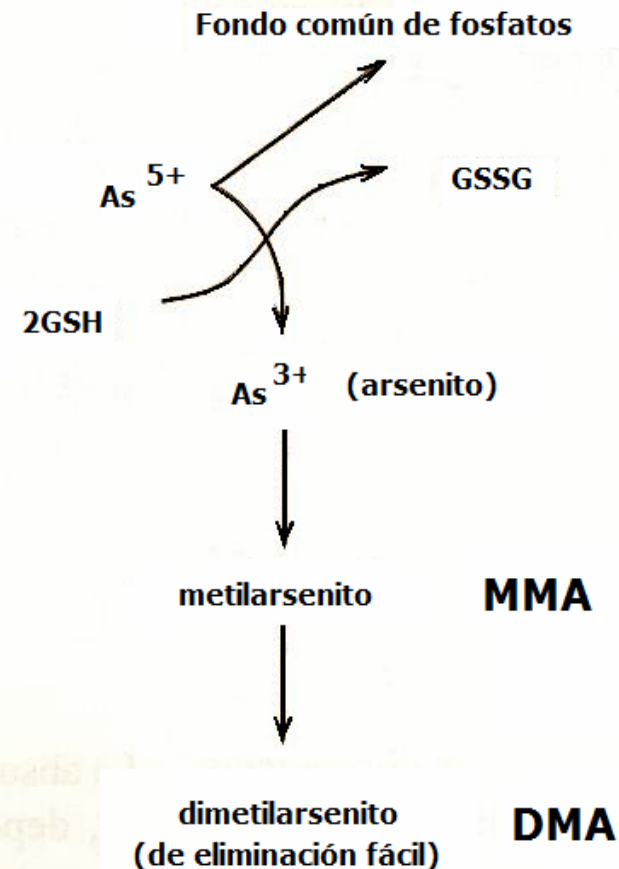
Biomarcadores de susceptibilidad



- Puede ser una **característica** genética intrínseca u otra característica o una enfermedad preexistente que provoca un aumento de la dosis absorbida una disminución en la dosis biológica afectiva o altera la respuesta del tejido blanco

Metabolitos del As

- Se metaboliza rápido y se excreta en orina como As inorgánico, metabolitos (MMA y DMA) y compuestos arsenicales orgánicos (arsenobetaina, arsenocolina y otros)



Biotransformación del arsénico en el ser humano

GSH → GSSG oxidación del glutatión (GSH) en su disulfuro, GSSG

As en medios biológicos

- El análisis de arsénico en muestras biológicas humanas como **orina**, **sangre**, **cabello** o **uñas** provee información de exposiciones individuales

As en medios biológicos

En muestras biológicas humanas

- orina**
- sangre**
- cabello**
- uñas**

Provee información de exposiciones individuales

As en Orina

Los niveles basales de As urinario son relativamente bajos: **<10 – 50 $\mu\text{g/L}$**

Determinaciones posibles:

- **As total**
- **Asi: As^{III} , As^{V} , MMA, DMA**
- **Asi: As^{III} , As^{V} , MMA, DMA (especiación)**

Interpretación

- **El As total urinario es un biomarcador de exposición reciente y presenta inconvenientes**
- **Cuando hay consumo de alimentos de origen marino, la arsenobetaina presente en ellos, incrementa los niveles de As total urinario**



Interpretación

- ❑ **Evaluar la exposición a As inorgánico (Asi) utilizando el As total urinario, puede llevar a una sobre estimación de la exposición.**
- ❑ **Debe medirse la excreción de Asi (Asi+MMA+DMA) para evaluar el índice de exposición arsenical.**

Interpretación



- **El cocinado de los alimentos de origen marino modifica el contenido de As y las especies arsenicales en alimentos***
- **La arsenobetaina puede transformarse a óxido de trimetilarsina (TMAO) y tetrametilarsonio (TMA⁺)**
- **Los arseno-azúcares presentes en algas marinas y en algunos bivalvos son metabolizados a DMA y excretados en orina****

*** Devesa et al., 2001; ** Le et al., 1994; Ma & Le, 1998**



As en Sangre

- ❑ **La concentración de As en sangre es baja**
- ❑ **Existe una pobre correlación entre la concentración de As en el agua de bebida y en la sangre**
- ❑ **Deben tomarse recaudos a fin de evitarse contaminaciones de las muestras**
- ❑ **No hay estudios sobre estabilidad de las muestras de sangre para el análisis de especiación**

As en Cabello y uñas

- ❑ **As en cabello y uñas: indicadores de exposiciones pasadas al As**
- ❑ **El Asi es la forma predominante en pelo, con muy bajos niveles de DMA**
- ❑ **Tiene la ventaja que la toma de muestra es no invasiva**
- ❑ **Desventaja: problemas de contaminación**
- ❑ **Niveles basales en cabello: 0,02 a 1 $\mu\text{g/g}$**



As en uñas

- Se puede tomar muestras de uñas de manos y pies
- Se estima que por cada incremento de 10 veces la concentración de As el agua, se duplica la concentración de As en las uñas de los pies



As en uñas

- **El As en uñas humanas se ha utilizado como bioindicador de exposición en estudios epidemiológicos en numerosas oportunidades**
- **La uñas reflejan exposiciones que han ocurrido 6-12 meses antes**

As en uñas y pelo en Bangladesh



As en $\mu\text{g/g}$ en 5 individuos que consumen agua con As >50 ng/ml en Bangladesh

Pelo	Uñas
7,0	14,0
2,0	3,2
19,5	40,1
3,2	4,3
5,6	10,0

Pelo= $1\mu\text{g/g}$; Uñas= $1\mu\text{g/g}$

Slotnick, M. et al., 2005

Marcadores de susceptibilidad

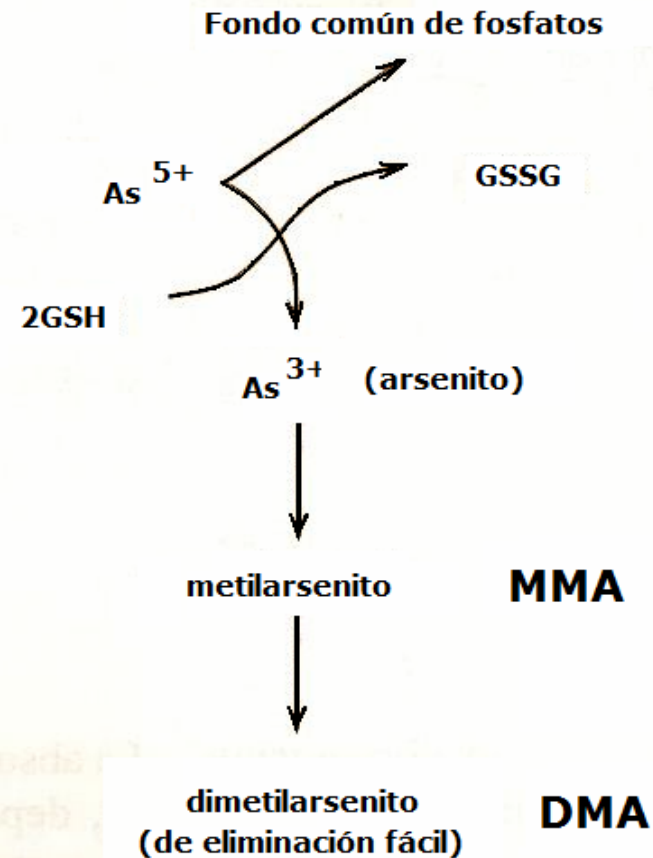
Perfil metabólico



Asi= 10-30%

MMA= 10-20%

DMA= 60-80%



Biotransformación del arsénico en el ser humano

GSH → GSSG oxidación del glutatión (GSH) en su disulfuro, GSSG

Dosis biológica efectiva: MMA% y razón DMA/MMA



Referencia	Biomarcador	Efecto sobre la salud	Hallazgos
Hsueh y col (1997)	MMA%	Cáncer de piel	3X riesgo de cáncer de piel cuando MMA > 26.7%
Yu y col (2000)	MMA%	Cáncer de piel	5.5 X riesgo de cáncer de piel cuando MMA > 15.5%
Chen y col (2003a)	DMA/MMA	Cáncer de piel	Relación dosis respuesta entre exposición acumulada a arsénico y cáncer de piel para aquellos con una relación DMA/MMA ≤ 5
Chen y col (2003b)	DMA/MMA	Cáncer de vejiga	Relación dosis respuesta entre exposición acumulada a arsénico y cáncer de piel para aquellos con una relación DMA/MMA ≤ 4.8

BIOMARKERS OF EXPOSURE, EFFECT, AND SUSCEPTIBILITY OF ARSENIC-INDUCED HEALTH HAZARDS IN TAIWAN . Chen 206 (2005) 198-206 Toxicology and applied Pharmacology

Relación entre las proporciones relativas de especies arsenicales en orina y el grado de exposición en México



Población (México)	población	As H ₂ O (µg/L)
(Coahuila)	34	408
(Nazareno)	35	31

Biomarcador	CONTROL	EXPUESTO
As total	21	561
Asi%	8.7	30.6
MMA%	6.8	11.3
DMA%	78.5	54.1
MMA/Asi	0.78	0.37
DMA/MMA	11.5	4.8
DMA/Asi	9.0	1.8

Biomarcador	Expuestos sin signos en piel	Expuestos con signos dermatológicos
As I %	30.2	31.1
MMA%	9.5	4.3
DMA%	57	51
As total	494	664
MMA/Asi	0.3	0.5
DMA/MMA	6.0	3.5
DMA/Asi	1.8	1.6

ALTERED PROFILE OF URINARY ARSENIC METABOLITES IN ADULTS WITH CHRONIC ARSENICISM
 Del Razo 71(1996) 211-217 ARCH. TOXICOL.

Relación entre las proporciones relativas de especies arsenicales en orina y el grado de exposición en Chile



Localidad (Chile)	Población	As (H ₂ O) µg/L
San Pedro	122	600
Toconao	98	15

	Tocoano	San Pedro
AsU (µg/L)	60	580
I As %	15	18
MMA %	11	15
DMA %	75	67
DMA/MMA	6.7	4.2

METHYLATION STUDY OF A POPULATION ENVIRONMENTALLY EXPOSED TO ARSENIC IN DRINKING WATER. Hopenhayn-Rich (1996) Environmental Health Perspectives 104, 6, 620-628

Biomarcadores de exposición al As en un estudio poblacional en Argentina- Proyecto AECI



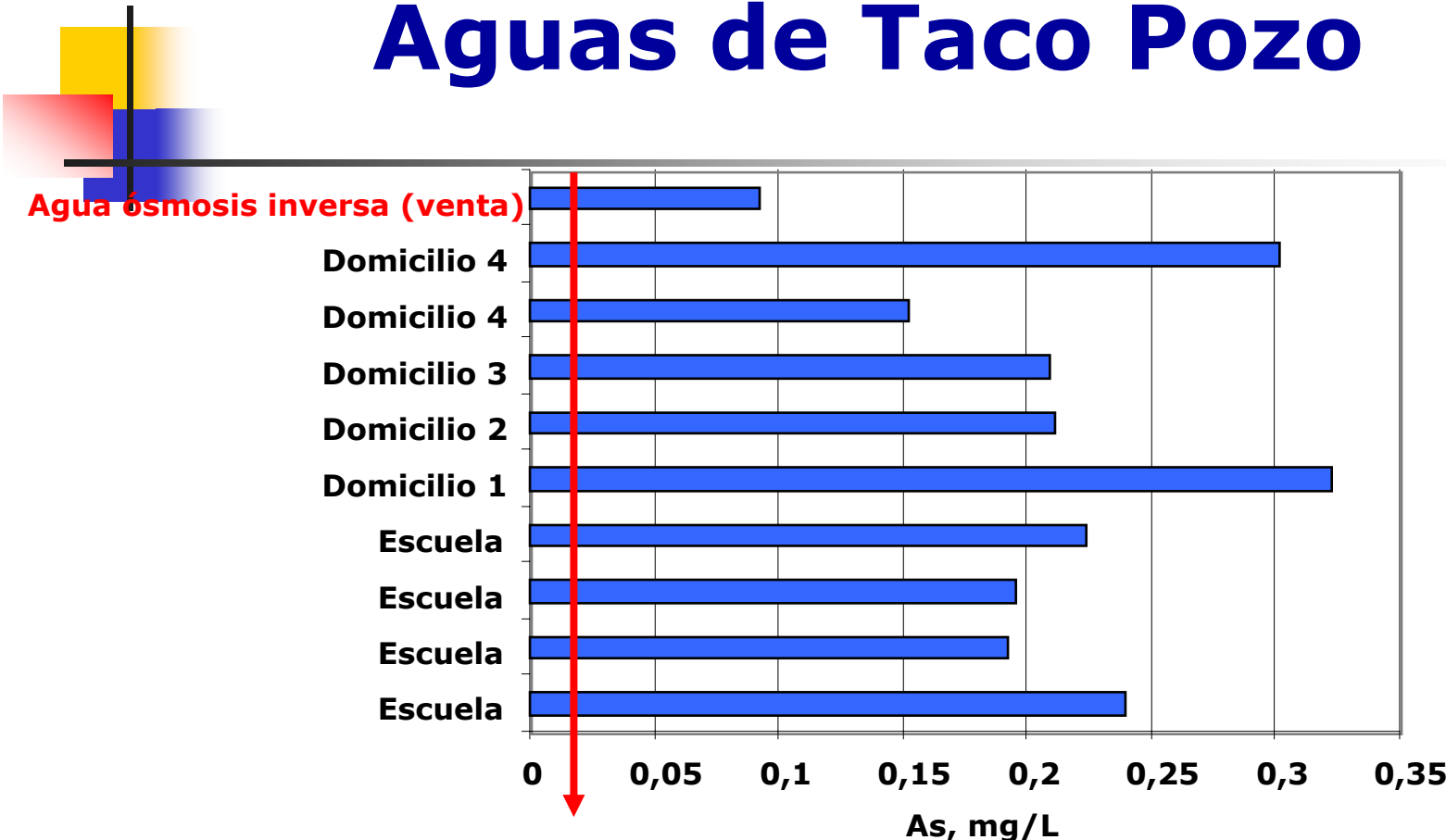
Población estudiada

- ❑ Chaco (Taco Pozo y zonas aledañas)

Muestras Recolectadas:

- ❑ Agua
- ❑ Orina (primera micción)/corrección por creat.
- ❑ Pelos
- ❑ Uñas
- ❑ Encuesta y consentimiento firmado

Resultados de As en Aguas de Taco Pozo



0,01 mg/L

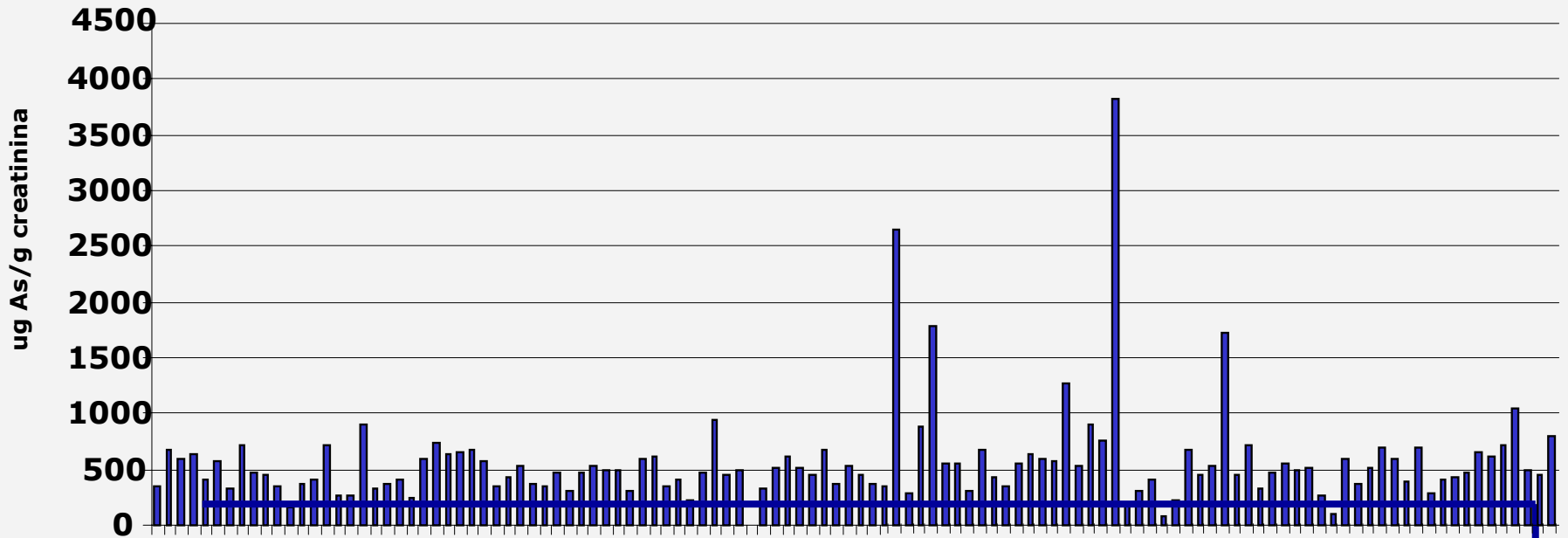
Valor recomendado por la Organización Mundial de la Salud

RESULTADOS EN ORINA



Escuela Taco Pozo

19 veces



As en pelo



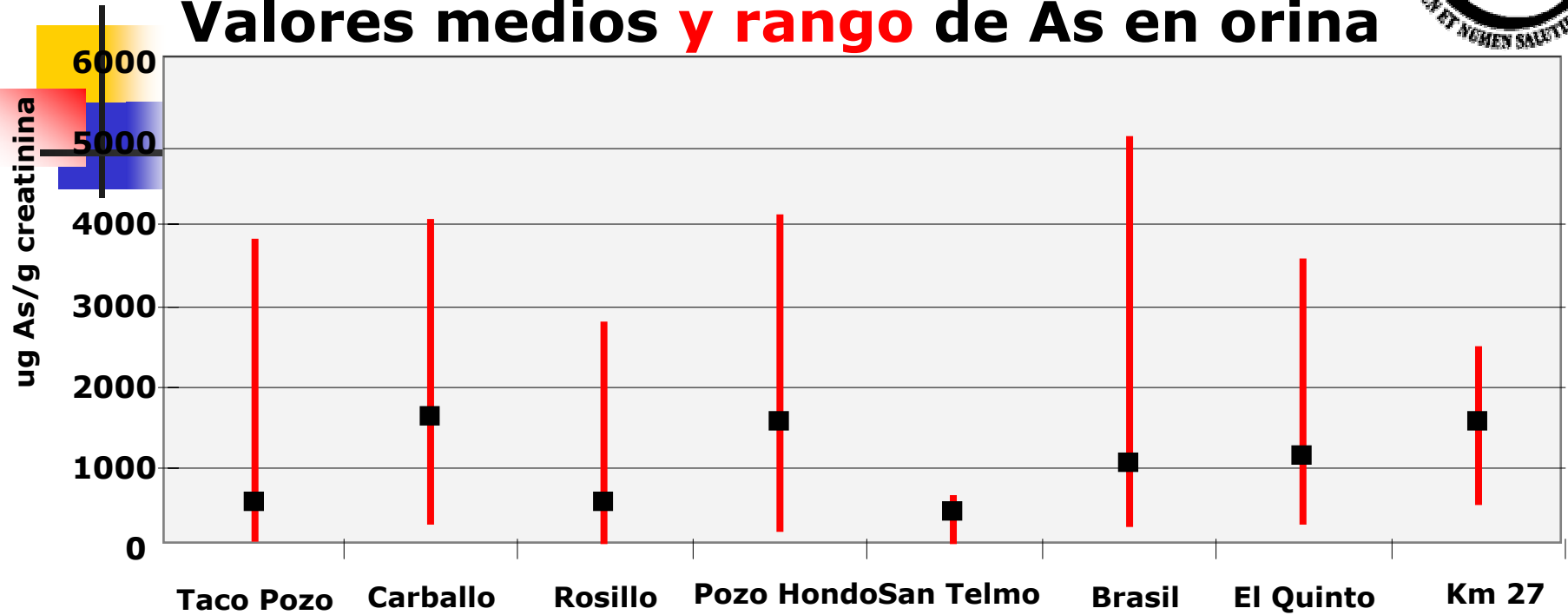
90% de la población estudiada excede el valor de **1 mg/kg, por encima del cual se considera que existen efectos en la salud**

1 mg/kg

Resultados en Taco Pozo y zonas aledañas



Valores medios y rango de As en orina



Valor medio de As en orina para todas la población incluida en el estudios: 1075 μ g As/g creatinina

19 veces superior al valor normal en poblaciones no expuestas

¡GRAVE SITUACIÓN DE RIESGO!

Media, desviación estándar, rango y mediana de las variables analizadas.

Comparación de las medias según el sexo.



	Hombres n = 77 (48,7% del total)			Mujeres n = 81 (51,3% del total)			P
	Media	Rango	Mediana	Media	Rango	Mediana	
DMA (µg/l)	568,24	4,8 – 2010,8	536,3	519,62	1,8 – 2663,3	416,6	N.S.
MMA (µg/l)	189,14	1,2 – 762,6	148,1	153,06	1,2 – 702,7	83	N.S.
IAs (µg/l)	152,75	0,7 – 508,8	113,2	119,49	0,9 – 531,7	70,9	N.S.
Suma (µg/l)	939,88	7 – 3328	787,2	799,08	4,3 – 3441,1	552,8	N.S.
DMA %	65,32	33,2 – 88,4	67	69,23	35,6 – 92,1	71	< 0,05
MMA %	19,09	7,5 – 48	17,6	17,16	3 – 36	16,5	N.S.
IAs %	16,09	2,6 – 48,8	15,9	13,02	1,6 – 29,3	12,5	< 0,01
DMA/MMA	4,1	0,9 – 11,3	3,9	4,91	1,2 – 27,9	4,4	N.S.
As agua (µg/l)	519,73	0 – 1453	519	421,69	10 – 1453	409	N.S.



Media, desviación estándar, rango y mediana de las variables analizadas. Comparación de las medias según la edad

	Edad ≤ 12 años, n = 91 (58,7% del total)			Edad ≥ 13 años, n = 64 (41,3% del total)			P
	Media	Rango	Mediana	Media	Rango	Mediana	
DMA (µg/l)	533,16	6,5 – 2010,8	484,4	536,95	1,8 – 2663,3	408,9	N.S.
MMA (µg/l)	149,51	1,3 – 669,1	95,1	190,14	1,2 – 762,6	135,5	N.S.
IAs (µg/l)	122,86	0,7 – 508,8	74,8	144	0,9 – 531,7	99,4	N.S.
Suma (µg/l)	836,22	8,5 – 3328	676,2	872,01	4,3 – 3441,1	733,25	N.S.
DMA %	69,45	33,2 – 92,1	71,3	64,76	42,7 – 85,7	65,85	< 0,05
MMA %	16,7	6,3 – 48	16,1	19,88	3 – 36	18,7	< 0,01
IAs %	13,75	1,6 – 48,8	12,5	15,36	1,7 – 34	15,05	N.S.
DMA/MMA	4,79	0,9 – 14,6	4,4	4,22	1,2 – 27,9	3,6	N.S.
As agua (µg/l)	485,6	0 – 1453	435	400,4	10 – 1453	409	N.S.



Gracias
