



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

MECANISMOS INMUNOTOXICOLÓGICOS DEL ARSÉNICO
INORGÁNICO, Y SUS BIOMARCADORES PARA UN CORRECTO
DIAGNÓSTICO.

MORALES BARBA GABRIELA ESTEFANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

MECANISMOS INMUNOTOXICOLÓGICOS DEL ARSÉNICO
INORGÁNICO, Y SUS BIOMARCADORES PARA UN CORRECTO
DIAGNÓSTICO.

MORALES BARBA GABRIELA ESTEFANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

MECANISMOS INMUNOTOXICOLÓGICOS DEL ARSÉNICO INORGÁNICO, Y SUS BIOMARCADORES PARA UN CORRECTO DIAGNÓSTICO.

MORALES BARBA GABRIELA ESTEFANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

LAM VIVANCO ADRIANA MERCEDES

MACHALA, 27 DE ABRIL DE 2021

MACHALA
27 de abril de 2021

MECANISMOS INMUNOTOXICOLÓGICOS DEL ARSÉNICO INORGÁNICO, Y SUS BIOMARCADORES PARA UN CORRECTO DIAGNÓSTICO.

por Gabriela Estefania Morales Barba

Fecha de entrega: 18-may-2021 04:06p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1589069977

Nombre del archivo: NICO,_Y_SUS_BIOMARCADORES_PARA_UN_CORRECTO_DIAGN_STICO._2.docx
(490.57K)

Total de palabras: 3533

Total de caracteres: 20780

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, MORALES BARBA GABRIELA ESTEFANIA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado MECANISMOS INMUNOTOXICOLÓGICOS DEL ARSÉNICO INORGÁNICO, Y SUS BIOMARCADORES PARA UN CORRECTO DIAGNÓSTICO., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 27 de abril de 2021



MORALES BARBA GABRIELA ESTEFANIA
0705803088

DEDICATORIA

A Dios por instruirme en el camino por darme las fuerzas y sabiduría, por su amor incondicional, a mis padres por sus palabras de apoyo que me llenaron de motivación día a día, que con sus consejos han sabido formarme con valores, a todos ellos gracias de todo corazón.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar doy gracias a Dios por guiar mi camino, por haberme dado las fuerzas de culminar esta etapa importante de mi vida, a mis padres que han sido los pilares fundamentales, de amor, esfuerzo, dedicación gracias, por permitirme cumplir este anhelo, por inculcar en mí el ejemplo de valentía de no temer ante las adversidades porque Dios está conmigo.

A la Universidad Técnica de Machala por permitirme ser parte de ella, a todos los maestros que fueron parte de mi formación profesional sobre todo a la Dra. Adriana Lam Vivanco por sus sabias palabras, por su paciencia a todos ellos muchas gracias.

RESUMEN

El arsénico es un metaloide que se encuentra ampliamente en la naturaleza, su toxicidad depende del estado de oxidación, siendo el estado trivalente el más tóxico, es por ello el interés en el ámbito de la salud pública. Los efectos crónicos suelen aparecer entre 5-20 años dependiendo de la dosis de exposición del individuo, esto se debe principalmente por el consumo de aguas contaminadas denominado hidroarsenismo. La presente investigación tiene como objetivo correlacionar los mecanismos inmunotoxicológicos y biomarcadores, mediante revisión bibliográfica, para la correcta detección del metaloide y estado de salud del paciente con sintomatología típica de intoxicación por iAs. Para su desarrollo se llevó a cabo un estudio descriptivo, basado en búsqueda de artículos científicos de alto impacto que aporten en el cumplimiento del objetivo de estudio. El mecanismo de acción de mayor análisis son los grupos sulfhidrilos y sustitución de grupos fosfatos por su alta genotoxicidad que reduce los niveles de glutatión produciendo apoptosis. El iAs produce agentes inmunotóxicos alterando el sistema inmunológico provocando patologías infecciosas, reacciones alérgicas entre otros, para detectar la exposición a sustancias tóxicas que conllevan a enfermedades es importante el uso de biomarcadores entre los cuales podemos mencionar el medidor biológico de exposición en sangre eficaz en exposiciones agudas, en orina empleado para medir las exposiciones vigentes, mientras que en cabello es usado en evaluaciones de exposiciones crónicas. Siendo el marcador de efecto el más utilizado ya que realiza alteraciones bioquímicas, intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos ocasionando daño en los cromosomas.

Palabras claves: arsénico, intoxicación, sistema inmunológico, biomarcadores, salud.

ABSTRACT

Arsenic is a metalloid widely found in nature, its toxicity depends on the oxidation state, being the trivalent state the most toxic, that is why it is of interest in the field of public health. Chronic effects usually appear between 5-20 years depending on the dose of exposure of the individual, this is mainly due to the consumption of contaminated water called hydroarsenism. The present research aims to correlate the immunotoxicological mechanisms and biomarkers, through literature review, for the correct detection of the metalloid and health status of the patient with typical symptomatology of intoxication by iAs. For its development, a descriptive study was carried out, based on the search for high impact scientific articles that contribute to the fulfillment of the study objective. The most analyzed mechanism of action are sulfhydryl groups and substitution of phosphate groups due to its high genotoxicity that reduces glutathione levels producing apoptosis. In order to detect exposure to toxic substances that lead to diseases, the use of biomarkers is important, among which we can mention the biological exposure meter in blood effective in acute exposures, in urine used to measure current exposures, while in hair it is used in evaluations of chronic exposures. The effect marker is the most widely used since it performs biochemical alterations, sister chromatid exchange in lymphocytes causing chromosome damage.

Key words: arsenic, intoxication, immune system, biomarkers, health.

ÍNDICE

	pág.
DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTO	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo general	8
2.2 Objetivos específicos	8
3. CASO PRÁCTICO	8
4. DESARROLLO	9
4.1 Arsénico	9
4.2 Límites máximos permisibles	9
4.3 Inmunotoxicidad del As	10
4.4 Toxicidad del As	10
4.5 Metabolismo	10
4.6 Mecanismos moleculares y efectos subcelulares –celulares de toxicidad del arsénico	11
4.6.1 Grupos sulfhidrilos	11
4.6.2 Sustitución del grupo fosfato	12
4.7 Biomarcadores de exposición del arsénico	12
4.8 Metodología	14
5. DISCUSIÓN	15

6. CONCLUSIÓN	16
BIBLIOGRAFÍA	17
ANEXOS	22

ÍNDICE DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Dosis letales de As según su forma y nivel toxicológico en sangre, orina, pelo.....	9
Tabla 2. Límites máximos permisibles del As en agua de consumo humano.....	9
Tabla 3. Efectos de la contaminación de arsénico y el biomarcador de diagnóstico.....	13

ÍNDICE DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Biotransformación del arsénico inorgánico.....	11

1. INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico es el encargado de mantener la defensa natural del organismo, frente a agentes nocivos, mientras que la inmunotoxicología estudia interacciones de los xenobióticos junto con el sistema inmune, causando incidencia de algunas patologías oportunistas. Las biomoléculas más afectadas por los metales son las proteínas con actividad enzimática por lo que su patología es multisistémica. Entre los elementos metálicos más tóxicos se encuentran los metales pesados Pb, Hg y el semi-metal As.^{1,2,3}

El As es un metaloide de color gris plateado, quebradizo y amorfo, se oxida fácilmente en contacto con el aire húmedo, está presente en varias actividades del hombre como agricultura, metalurgia, ganadería, medicina, por sus propiedades letales recurren a él con fines suicidas u homicidas. En su forma inorgánica es altamente tóxico, en elevadas concentraciones produce arsenicosis o hidroarsenicismo presentando diferentes afectaciones relacionadas con la respuesta del sistema inmune como problemas respiratorios, enfermedades cardiovasculares, y efectos cancerígenos. Por ello, la OMS considera al As una de las sustancias más preocupantes para la salud pública siendo el límite permitido en agua de consumo humano 10 µg/l.^{4,5,6}

Su toxicidad depende de la forma química; la forma trivalente (iAs^{3+}) es altamente reactivo e interacciona con grupos tioles de proteínas, sus metabolitos metilados son altamente citotóxicos. El As tiene 2 etapas de metilación que es la reducción y metilación oxidativa utilizando glutatión (GSH) como reductor y S-adenosil metionina (SAM) como dador de grupos metilos. La falta de estos reduce su detoxificación.^{7,8}

El presente trabajo de investigación plantea la necesidad de correlacionar los mecanismos inmunotoxicológicos y biomarcadores, para la correcta detección del metaloide y estado de salud del paciente con sintomatología típica de intoxicación por iAs , se realizó mediante revisión bibliográfica, con la finalidad de describir y analizar los efectos que causa la toxicidad del arsénico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Correlacionar los mecanismos inmunotoxicológicos y biomarcadores mediante revisión bibliográfica, para la correcta detección del metaloide y estado de salud del paciente con sintomatología típica de intoxicación por iAs.

2.2 Objetivos específicos

- Evaluar los efectos inmunotoxicológicos de la exposición al arsénico, frente a la respuesta inmunitaria.
- Determinar los mecanismos inmunotóxicos del iAs y sus biomarcadores para la correcta detección diagnóstica.

3. CASO PRÁCTICO

La exposición a arsénico (As) en el agua de beber se relaciona con enfermedades que presentan diferente incidencia dependiendo del área geográfica. Los efectos más evidentes están relacionados con el desarrollo de cáncer de piel y con alteraciones en otros órganos, como el hígado, el riñón, la vejiga o los pulmones que también pueden conducir a cáncer. Probablemente la carcinogenicidad del As esté asociada con los efectos genotóxicos que presenta ya que se ha demostrado que el As produce mutaciones puntuales, aberraciones cromosómicas, aneuploidías y la inhibición de enzimas de reparación del DNA. La exposición a As es capaz de modificar vías de activación específicas en los linfocitos, particularmente en las células T ayudadoras (Th) basado en el análisis e interpretación bioquímica sobre los mecanismos moleculares de estas alteraciones han indicado que el As modifica la vía de diferenciación de las células Th hacia el tipo Th1 variando el estado de fosforilación de algunas proteínas directamente unidas al receptor de célula T (TCR) lo que conduce a alterar la cascada de transducción de señal dependiente del TCR e interferir con las señales de activación de los linfocitos T, llevándolos hacia la apoptosis y, en última instancia, hacia la falta de una respuesta inmune adecuada, elabore su juicio clínico sobre esta modificación genética dentro de la célula.

3.1 Pregunta a resolver

Desde el punto de vista bioquímico ¿Describir los mecanismos de inmunotoxicidad del arsénico en la salud, y los biomarcadores para el diagnóstico?

4. DESARROLLO

4.1 Arsénico

Las especies inorgánicas como el arsenito (AsIII) y el arseniato (AsV) son las más dañinas para el ser humano, siendo expuestos principalmente en aguas de consumo diario asociados a sedimentos y rocas volcánicas, suelos, refinерías de metales. Es considerado un agente cancerígeno llegando a producir tumores, la exposición prolongada del As inorgánico en aguas de consumo y dieta a altas concentraciones produce patologías crónicas como el HACRE, llegando a producir otros síntomas como problemas en la piel, conjuntivitis, bronquitis, pulmonía, parálisis, deterioro del sistema nervioso y sistema digestivo.^{9,10,11}

Tabla 1. Dosis letales de As según su forma y nivel toxicológico en sangre, orina, pelo.

Especie de arsénico	DL 50	Muestras	Nivel toxicológico
As ³⁺	mg Kg ⁻¹	Sangre	> 8 µg/dl
As ⁵⁺ (inorgánico)	10	Orina	> 100 µg/L
As ⁵⁺ (orgánico)	150	Pelo	1-3 mg/100 g
	1800		

Fuente: Rodríguez, M.(2017) & Hernández, P.(2018)

4.2 Límites máximos permisibles

Tabla 2. Límites máximos permisibles del As en agua de consumo humano.

Entidad	Concentración del As
Organización mundial de la salud (OMS)	10 µg/L-1
Normativa Técnica Ecuatoriana(2020)	0,01 mg/l
Agencia de protección ambiental	10 µg/L-1

Fuente:Rangel, M.(2015) & Norma Técnica Ecuatoriana.(2020)

4.3 Inmunotoxicidad del As

La respuesta inmune específica empieza una vez que una célula presentadora de antígeno profesional (APC) está con un antígeno (Ag), lo fagocita, lo procesa por degradación de proteínas y lo muestra en la membrana junto a una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Esta activación crea la diferenciación de las células T y éstas paralelamente inician cascadas de respuestas celulares que culminan con la supresión del Ag. La exposición a iAs inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos y modifica el perfil de citocinas que secretan dependiendo del tipo de estímulo que se adapte a las células. También disminuye la cantidad de células T ayudadoras (CD4) relacionadas con las células T citotóxicas (CD8) en personas expuestas, conllevando a la inmunosupresión general. Además conduce la secreción de factores inflamatorios como el factor de estimulación de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) asociados al desarrollo de cáncer, produciendo inmunodeficiencia.^{15,16,17}

4.4 Toxicidad del As

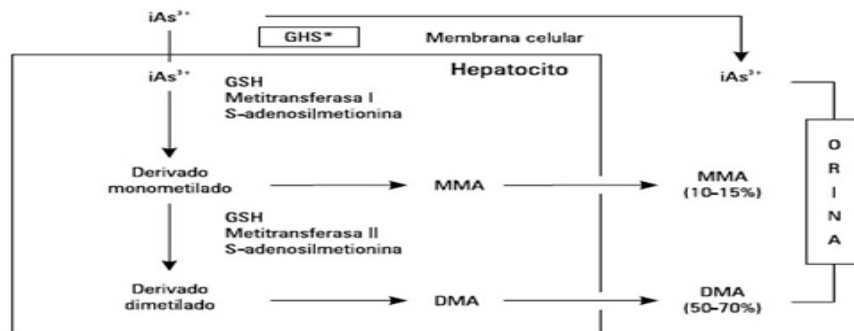
La toxicidad del arsénico depende de su forma, estado de oxidación, estado físico, solubilidad en medio biológico, además de componentes nutricionales. Las vías de ingreso del As al organismo son por medio de la piel, inhalación e ingestión, dentro del 90 % del As inorgánico se da por vía oral; debido a que la contaminación de As se da principalmente por aguas contaminadas ocasionando efectos en varios órganos y sistemas. Este compuesto se adhiere a la célula por su liposolubilidad, lo que permite la absorción celular; siendo absorbido por vía gastrointestinal en relación a la solubilidad en agua. Una vez que llega a una exposición de arsénico inorgánico, este se procesa dentro del hígado, produciendo un cambio del arsénico pentavalente al trivalente por medio de la reducción y metilación a ácido monometilarsónico (MMA) y ácido dimetilarsinoso (DMA).^{3,19,20,21}

4.5 Metabolismo

El arsénico (As III y As V) es rápidamente absorbido por el tracto digestivo. En el estado V de oxidación se reduce a III, seguido de la metilación con S-adenosilmetionina

(SAM) en presencia de glutatión (GSH), una molécula que cuida el sistema biológico. Esto conduce a productos menos tóxicos tales como el ácido dimetilarsínico (DMA) y ácido monometilarsénico (MMA), que se excretan principalmente con la orina. Este es un proceso de desintoxicación; sin embargo, en esta vía, pueden surgir intermedios reactivos como MMA III y DMA III, que pueden tener efectos genotóxicos.^{19,22}

Figura 1. Biotransformación del arsénico inorgánico



Fuente: Ramírez, A.(2013)

4.6 Mecanismos moleculares y efectos subcelulares –celulares de toxicidad del arsénico

4.6.1 Grupos sulfhidrilos

El complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (PDHc), es una de las enzimas afectadas en este mecanismo, conformada por tres enzimas la piruvato deshidrogenasa (PDH), dihidrolipoil transacetilasa (DLT) y dihidrolipoil deshidrogenasa (DLD), catalizando la producción de acetil coenzima A (ACoA), nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y flavina adenina dinucleótido reducido (FADH₂). El PDH es esencial en el ciclo del ácido cítrico, para su activación requiere de ácido lipoico una molécula con grupos sulfhidrilos, interrumpiendo de esta manera la producción de NADH, FADH₂ Y ACoA, cuando ocurre un desbalance del PDH provoca alteración en la respiración celular y en la producción del ATP, llevando al mal y al deceso celular (**Ver Anexo 1**).^{3,23,24}

El arsenito a través de unión de grupos sulhidrilos de cisteína o por grupos enzimáticos ditiolíticos inhiben varias proteínas entre ellas la glutatión reductasa, la tiorredoxina (importante en el balance redox del tiol), las ADN ligasas, enzimas reparadoras de ADN y piruvato kinasa.^{3,23,24}

4.6.2 Sustitución del grupo fosfato

El ácido arsénico (AsO_4H_3) y el ácido fosfórico (PO_4H_3) tienen una estructura química y constantes de disociación parecidas razón por la cual el arseniato puede llegar a reemplazar al fosfato en muchas reacciones, como la formación de ésteres por unión de grupos hidroxilos llegando a producir ésteres de arseniato más lábiles (menos estables) y se hidrolizan más simple. El arseniato desacopla la formación de ATP in vitro por un mecanismo llamado arsenolisis, la cual se crea en el proceso de la glucólisis (donde el arseniato forma el 1-arseno, 3-fosfoglicerato) y fosforilación oxidativa (acoplándose a la adenosina difosfato (ADP) para formar el ADP-arseniato), aminorando la formación de ATP. (Ver Anexo 2).^{3,23,25}

4.7 Biomarcadores de exposición del arsénico

Los biomarcadores se clasifican en exposición o dosis interna, efecto o respuesta y susceptibilidad. Los biomarcadores de exposición son orina, sangre y pelo, siendo el más común la exposición del arsénico total en la orina, luego de la ingesta crónica de iAs, pueden desarrollarse lesiones dermatológicas. Los biomarcadores de respuesta del arsénico pueden detectarse con técnicas bioquímicas y genéticas específicas que permiten mostrar el deterioro directo al ADN, además de abarcar clastogenicidad en linfocitos periféricos, micronúcleos en mucosa oral y células de la vejiga e inducción de hemooxigenasa. Los biomarcadores de susceptibilidad miden las influencias genotóxicas, más que nada de los genes que codifican las enzimas reparadoras de ADN y proteínas relacionadas en el periodo celular.^{24,25,26}

Tabla 3. Efectos de la contaminación de arsénico y el biomarcador de diagnóstico.

Efecto	Mecanismo	Biomarcadores	Tipo
<p>Cardiovascular: al ingresar a circulación sanguínea estimula las enzimas NOX NAD (P)H oxidasa) del endotelio productora de superóxido al contacto con el óxido nítrico se inactiva presentando vasodilatación.^{13,29,33}</p>	<p>La generación de especies reactivas de oxígeno(ERO) y nitrógeno(ERN) por la alta toxicidad del As.²³</p>	<p>Intervienen la creatina cinasa total (CK), la creatina cinasa MB (CK-MB), la mioglobina, la troponina I cardíaca (TnIc). La acetilcolinesterasa (AChE). La MAO enzima que interviene en la inactivación de catecolaminas.^{30,31}</p>	<p>De efecto</p>
<p>Nefrotoxicidad: el aumento de la urea y creatinina en sangre es producto de la necrosis tubular.²³</p>	<p>Generación de especies reactivas de oxígeno, producto de la glutatión peroxidasa ,glutatión S-transferasa, provocando sobreexpresión del gen codificante.²³</p>	<p>Funcionales: creatinina sérica, beta2-microglobulina.³⁰</p> <p>Proteínas: albúmina, transferrina, globulina ligada a retinol.³⁰</p> <p>Enzimas urinarias: (GST), p-N-acetil-D-glucosaminidasa.^{24,25, 26,27}</p>	<p>De efecto</p>

Efecto	Mecanismo	Biomarcadores	Tipo
<p>Genotoxicidad: produce deterioro del daño al ADN y a nivel cromosómico.²³</p>	<p>A nivel celular está inducido por la formación de ERO(especies reactivas de oxígeno).²³</p>	<p>Las técnicas utilizadas son: las aflatoxinas y las aminas aromáticas, aminas heterocíclicas, micotoxinas, capaz de aberraciones cromosómicas(CA) e intercambios de cromátidas hermanas (SCE).^{1,24,25,26,27,28}</p>	<p>De efecto</p>
<p>Neurológicos: presenta remoción de mielina y cilindrones, produciendo hiperfunción motora, temblor, a largo plazo puede llegar a causar enfermedad de Parkinson.^{13,23}</p>	<p>ERO, asociado al incremento de especies reactivas de oxígeno, aminora la capacidad antioxidante de la célula neural.²³</p>	<p>Indicadores sustitutos del tejido nervioso (líquido cefalorraquídeo, plasma, células sanguíneas; enzimas(acetil colinesterasa eritrocitaria).^{31,32}</p>	<p>De efecto</p>
<p>Hepatotoxicidad: caracterizado por hepatomegalia, fibrosis portal (no-cirrótica), variación de las enzimas aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa.²³</p>	<p>La generación de ERO, por incremento de la peroxidación lipídica, disminución de los niveles de glutatión y tiorredoxina.²³</p>	<p>Metabolizados por el sistema citocromo P-450 afectan los sistemas enzimáticos.^{31,32}</p>	<p>De efecto y susceptibilidad</p>

4.8 Metodología

La metodología utilizada en la presente investigación fue de carácter descriptivo, mediante revisión de artículos científicos, de fuentes como SCIELO, EBSCO HOST, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, orientadas al tema de estudio.

5. DISCUSIÓN

Olmos V, Ridolfi A, refieren que la producción de generación de especies reactivas de oxígeno por parte del As, podría tratarse de un mecanismo directo de inducción de peroxidación lipídica por parte del arsenito o sus intermediarios metabólicos, producto de la inhibición de la actividad de enzimas como la glutatión reductasa y la tiorredoxina reductasa, estas protegen a la célula contra el deterioro oxidativo o podrían generarse gracias a la estimulación de las enzimas NADH o NADPH oxidasas.²³

Lo cual coincide con Benedí E, que sostiene que si se modifican las condiciones redox de la célula, va a inducir un mal oxidativo en las biomoléculas, los lípidos o las proteínas. El organismo tiene diversas especies antioxidantes cuya funcionalidad es contrarrestar los radicales libres y neutralizar los oxidantes. El sistema antioxidante endógeno se apoya en antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) o las tiorredoxinas (Trx) fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis redox celular.^{34,35,36}

Señala Vega L, en su estudio sobre mecanismos moleculares que la actividad inmunotóxica del iAs puede tener como blanco moléculas concretas que regulan la diferenciación de las células T en 2 subpoblaciones las células CD4 (Th1) y CD8 (Th2), y sobre moléculas que participan en la activación de la cascada de transducción de señales, como las quinasas activadas por mitógenos (MAPK), quinasa N-terminal de c-Jun (JNK) y p38, la expresión de las moléculas CD8 y CD4 varía, indicando que la rapidez de recambio de proteínas en la membrana se altera produciendo una señal de inmadurez de las células inmunes.¹⁷

Tal como manifiesta Olmos V, Ridolfi A, que los mecanismo que ocasionan toxicidad son las respuestas de proteínas no plegadas ocasionando mal de la inmunidad humoral y celular referente a funcionalidad, otro es la vía de transducción de señalización de activación del complejo receptor de células T al aumentar los niveles de fosforilación de las quinasas Lck y Fyn, además el As reduce células T ayudadoras comparativamente de células citotóxicas, esta inmunosupresión ayuda a la carcinogénesis.²³

Baker B, Cassano V, Murray y Gill F, nos dicen que los biomarcadores son de gran utilidad como métodos diagnósticos y preventivos. El As en sangre no es un biomarcador confiable ya que se elimina rápidamente, en orina es el biomarcador de exposición utilizado en exposiciones agudas, sin embargo el biomarcador de efecto es el más usado por sus modificaciones en la estructura celular, alteraciones enzimáticas, otros de los biomarcadores es un hemograma completo, y el análisis de anticuerpos Ig en suero debido a que niveles altos de IgG e IgE en suero de sujetos expuestos, sugiere que el sistema inmunológico puede estar funcionalmente deteriorado .^{18,31,37}

6. CONCLUSIÓN

El arsénico es capaz de ejercer efectos tóxicos sobre las vías metabólicas modulando el sistema de defensa antioxidante, interrumpiendo la vía glucolítica y el periodo del ácido cítrico, e inhibiendo de esta forma la fosforilación oxidativa, produciendo alteraciones tempranas o tardías en los individuos, para su detección se necesitan marcadores biológicos de efecto ya que estos pueden ser específicos o generales, constituyendo alteraciones bioquímicas, genéticas o fisiológicas.

La ingesta crónica de iAs por aguas o alimentos contaminados ocasionan alteraciones en la piel gracias a niveles altos de IgG e IgE en suero, asociado a patologías como la arsenicosis que evidencian un recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre periférica en comparación con individuos no expuestos, produciendo efectos inhibitorios sobre su capacidad proliferativa. Además conduce a la inmunosupresión, debido a la carencia de respuesta en la secreción de IL-2 y reducción de células T ayudadoras (CD4) provocando infecciones, asma, patologías parasitarias, alergias, causados por la variación del estado basal de fosforilación de numerosas proteínas en la señalización de las células del sistema inmune.^{18,38}

Los mecanismos de toxicidad del arsénico sugieren que el tóxico metálico puede alterar la estabilidad y la regulación de las células inmunes fosforilando proteínas específicas, esenciales en la activación y diferenciación celular, es por ello que el uso de biomarcadores es eficaz para descubrir efectos tempranos previos al desenlace patológico.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Argentina, P. de la A. T. Acta Toxicológica de Argentina. *Acta Toxicológica Argentina* **2011**, *19*, 30-116.
- (2) Gimenez, M. A. L., Paternáin, J. L., & Hardisson, A. Riesgos toxicológicos por la exposición a metales. *Rev. Toxicol.* **2001**, *18*, 165-169.
- (3) Ferrer, A. Intoxicación por metales. *An. Sist. Sanit. Navar.* **2003**, *26* (SUPPL. 1), 141-153. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272003000200008>.
- (4) Ramírez, A. V. Exposición ocupacional y ambiental al arsénico. Actualización bibliográfica para investigación científica. *AIDS Policy Law* **2013**, *74*(3) (4), 237-247.
- (5) Organización Mundial De La Salud. Arsénico <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/arsenic> (accessed mar 4, **2021**).
- (6) Reyes, Y. C.; Vergara, I.; Torres, O. E.; Díaz, M.; Gonzáles, E. E. Resolutions Adopted at the General Session of the VIII All India Pediatric Conference at Vellore on the 21st December, 1956. *Indian J. Pediatr.* **2016**, *24* (1), 14. <https://doi.org/10.1007/BF02796157>.
- (7) Schwerdtle, T.; Ingo, W.; Mackiw, I.; Hartwig, A. Inducción del daño oxidativo del ADN por el arsenito y sus metabolitos metilados trivalentes y pentavalentes en células humanas cultivadas y ADN aislado. **2003**, *24* (5), 967-974.
- (8) CONICET, R. de S. A. del. *Arsénico en agua -*; **2018**.

- (9) Coral, C. K.V; Oviedo, J. E.; Carrillo, D.; Martínez, F. M. Arsénico en aguas, suelos y sedimentos de la Reserva Biológica de Limoncocha - Ecuador con fines de conservación. *INNOVA Res. J.* **2019**, 4 (3), 158-169. <https://doi.org/10.33890/innova.v4.n3.2019.944>.
- (10) Carreras, A. N. M.; Bovi Mitre, M. Revista de Toxicología ÓRGANO OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE TOXICOLOGÍA. *Rev. Toxicol.* **2018**, 35 (2018), 11-17.
- (11) Mendoza, C. O.; Sánchez, P. R. A.; Barrón, Q. J.; Cuevas, A. H. B.; Escalante, M. P.; Solano, B. R. Riesgos potenciales de salud por consumo de agua con arsénico en Colima, México. *Salud Pública Mex.* **2017**, 59 (1), 34. <https://doi.org/10.21149/8413>.
- (12) Rodríguez, M. H. L.; Peña, M. M.; Gutiérrez, R. A. V.; González, T. C. L.; Montes, F. S. L.; López, A. G. G. Biorremediación de arsénico mediada por microorganismos genéticamente modificados. *Rev. Terra Latinoam.* **2017**, 35 (4), 353. <https://doi.org/10.28940/terra.v35i4.220>.
- (13) De la Rosa Hernández, P. M. Efectos Toxicológicos :Arsénico. *VISIÓN CRIMINOLÓGICA-CRIMINALÍSTICA* **2018**, 36-43.
- (14) Rangel, M. E. A.; Montañez, H. L. E.; Luévanos, E. M. P.; Balagurusamy, N. Impact of Arsenic on the Environment and its Microbial Transformation. *TERRA Latinoam.* **2015**, 33 (2), 103-118.

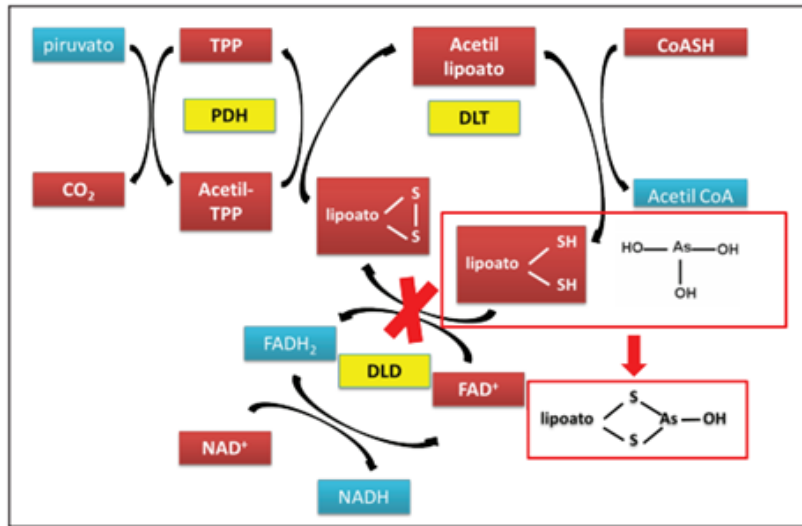
- (15) NORMA TÉCNICA ECUATORIANA, N. I. 1108 S. R. *AGUA PARA CONSUMO HUMANO. REQUISITOS*; Quito -Ecuador, **2020**.
- (16) Canalis, A. M.; Pérez, R. D.; Falchini, G. E.; Soria, E. A. Arsenotoxicidad aguda experimental en ratones Balb / c: marcadores orgánicos y compromiso esplénico. *Biomédica* **2021**, *41* (1), 99-110.
- (17) Vega, L. DEL ARSÉNICO. *MENSAJE BIOQUÍMICO* **2009**, *33* (May).
- (18) Islam, L. N. Immunotoxic Effects of Arsenic Exposure. *Handb. Arsen. Toxicol.* **2015**, 493-519.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418688-0.00021-6>.
- (19) Lam, V. A.; Torres, E. J. J.; Centeno, S.M.; Santos, L. J. Citotoxicidad del arsénico en trabajadores mineros expuestos , análisis constitucional- marco medio ambiente Arsenic cytotoxicity in exposed mining workers , constitutional analysis - environment framework Citotoxicidade de arsênio em trabalhadores de min. *Polo del Conoc.* **2020**, *5* (12), 279-294.
<https://doi.org/10.23857/pc.v5i12.2047>.
- (20) Medina, P. M.; Robles, P.; Mendoza, M.; Torres, C. Artículo de Revisión Arsenic Intake : Impact in Human Nutrition and Health. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* **2018**, *35* (1), 93-102.
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3604.93>.
- (21) Monroy, T. R.; Espinoza, P. J. A. Factores que intensifican el riesgo toxicológico en comunidades expuestas al arsénico en agua. *CienciaUAT* **2018**, *12* (2), 148. <https://doi.org/10.29059/cienciauat.v12i2.803>.
- (22) Ait-M Bark Gil, K. J. Trabajo fin de grado, Universidad la Laguna, **2020**.

- (23) Olmos, V.; Ridolfi, A. S. Revisión Hydroarsenicism : Mechanisms of action related to arsenic toxicity. *Acta Toxicol. Argent.* **2018**, *26* (1), 32-44.
- (24) Shen, S.; Li, X. F.; Cullen, W. R.; Weinfeld, M.; Le, X. C. Arsenic binding to proteins. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (10), 7769-7792. <https://doi.org/10.1021/cr300015c>.
- (25) Hughes, M. F.; Beck, B. D.; Chen, Y.; Lewis, A. S.; Thomas, D. J. Arsenic exposure and toxicology: A historical perspective. *Toxicol. Sci.* **2011**, *123* (2), 305-332. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr184>.
- (26) Ticona, M. W. R. Niveles de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, **2018**.
- (27) Arlene, A. F. “Estrés oxidativo inducido por arsénico en branquia de carpa común (*Cyprinus carpio*)”. Universidad Autónoma Del Estado De México, **2018**.
- (28) Hughes, M. F. Biomarkers of exposure: A case study with inorganic arsenic. *Environ. Health Perspect.* **2006**, *114* (11), 1790-1796. <https://doi.org/10.1289/ehp.9058>.
- (29) Saborío, M. L.; Hidalgo, M. L. F. Consumo de arsénico y riesgo cardiovascular. **2015**, *32* (1), 114-118.
- (30) Cruz, C. E. M. Biomarcadores moleculares en la medicina moderna Molecular biomarkers in modern medicine. *Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Mar. Vidaurreta* **2014**, *39* (6). <https://doi.org/10.3823/004.Hern>.
- (31) Gil, H. F. El papel de los biomarcadores en Toxicología Humana Fernando. *Rev. Toxicol.* **2000**, *17*, 19-26.

- (32) Ramírez, A. V. Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia. *An. la Fac. Med.* **2006**, 67 (1), 49-58. <https://doi.org/10.15381/anales.v67i1.1294>.
- (33) Medina, H.; Jesus, M.; Espinoza, R. G.; Arreola, M. B. E. Evaluación del efecto de mezclas de contaminantes ambientales en peces mediante el uso de biomarcadores. *Rev. Bio Ciencias* **2014**, 2 (4), 2-176.
- (34) Jaramillo, J. F.; Rincón, S. A. R.; Posadas del Río, F. A. *Toxicología Básica*; **2006**.
- (35) Martínez, G. V. Biomonitorización genotóxica de poblaciones humanas expuestas ambientalmente al arsénico, Universitat Autònoma de Barcelona Facultat, **2005**.
- (36) Benedí, E. A. Complejos de Au(I) y Au(III): una posible alternativa a la quimioterapia actual, Universidad de Zaragoza, **2019**.
- (37) Baker, B. A.; Cassano, V. A.; Murray, C. Arsenic Exposure, Assessment, Toxicity, Diagnosis, and Management. *J. Occupational and Environmental Medicine.* **2018**, 60 (12), 634-639. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001485>.
- (38) Vega, L. El sistema inmune como blanco de los efectos de contaminantes ambientales. **2007**.

ANEXOS

Anexo 1. Reacciones catalizadas por el complejo piruvato deshidrogenasa (PDHc) e inhibición provocada por el arsenito



Anexo 2. Esquema de la incorporación de fosfato (arriba) o arseniato (abajo) en el pasaje de gliceraldehído 3-fosfato a 3-fosfoglicerato de la glucólisis.

