



UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Departamento de Geología

ALTERACIONES TEMPRANAS EN CEREBRO E HÍGADO DE
RATONES CAUSADAS POR BAJAS CONCENTRACIONES DE
ARSÉNICO EN AGUA DE CONSUMO DEL VALLE DEL YAQUI,
SONORA, MÉXICO.

Que para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias-Geología

PRESENTA:

Geol. Sofía Elena Navarro Espinoza



Hermosillo, Sonora, México, Agosto del 2019

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Hermosillo, Sonora, a 19 de junio de 2019

Dr. Jesús Roberto Vidal Solano
Coordinador de Programa
Maestría en Ciencias-Geología
Departamento de Geología

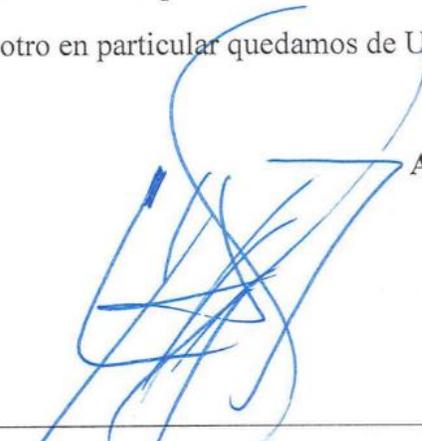
Por este conducto y de la manera más atenta, nos permitimos informarle que la alumna Sofía Elena Navarro Espinoza con expediente 212206018 ha concluido con su trabajo de tesis bajo nuestra dirección y consideramos que es adecuado para continuar con el trámite para la obtención del grado de Maestría en Ciencias-Geología, por lo tanto, sometemos a su consideración para su aprobación con el tema de tesis, intitulado:

“Alteraciones tempranas en cerebro e hígado de ratones causadas por bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México.”

Adjuntamos a la presente los borradores del trabajo de tesis para su revisión por el comité de Tesis.

Sin otro en particular quedamos de Usted.

A T E N T A M E N T E



Dr. Martín Rafael Pedroza Montero
Director de Tesis



Dra. Diana María Meza Figueroa
Co-directora de Tesis

C.c.p. Interesado
C.c.p. Archivo





"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

División de Ciencias Exactas y Naturales Departamento de Geología

Hermosillo, Sonora a 26 de junio de 2019

Dr. Martín Rafael Pedroza Montero

Director de Tesis

Dra. Diana María Meza Figueroa

Co-Directora de Tesis

Por este conducto les comunico que ha sido aprobado el tema de tesis propuesto por Ustedes, intitulado:

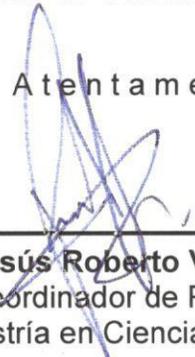
"ALTERACIONES TEMPRANAS EN CEREBRO E HIGADO DE RATONES CAUSADAS POR BAJAS CONCENTRACIONES DE ARSÉNICO EN AGUA DE CONSUMO DEL VALLE DEL YAQUI, SONORA, MÉXICO"

Esto, con el fin de que la alumna **SOFÍA ELENA NAVARRO ESPINOZA** pueda presentar su examen profesional, para la obtención del título de Grado. Asimismo les comunico que han sido asignados los siguientes sinodales:

Dra. Diana María Meza Figueroa	Presidente
Dra. Aracely Angulo Molina	Secretario
Dra. María Mercedes Meza Montenegro	Vocal (Sinodal Externo)
Dra. María Aurora Armienta Hernández	Vocal (Sinodal Externo)
Dr. Martín Rafael Pedroza Montero	Vocal

Sin otro en particular quedo de Ustedes

Atentamente



Dr. Jesús Roberto Vidal Solano
Coordinador de Programa
Maestría en Ciencias-Geología



El saber de mis hijos
hará mi grandeza
MAESTRIA EN
CIENCIAS
GEOLOGIA
DEPARTAMENTO
DE GEOLOGIA

C.c.p. Interesada
C.c.p. Archivo



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

División de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Geología

NOMBRE DE LA TESIS:

**"ALTERACIONES TEMPRANAS EN CEREBRO E HIGADO DE RATONES
CAUSADAS POR BAJAS CONCENTRACIONES DE ARSÉNICO EN AGUA DE
CONSUMO DEL VALLE DEL YAQUI, SONORA, MÉXICO"**

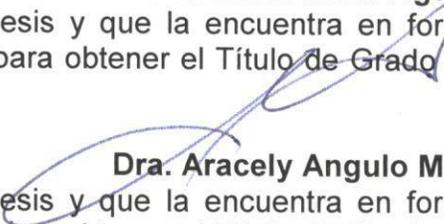
NOMBRE DE LA SUSTENTANTE:

SOFÍA ELENA NAVARRO ESPINOZA

El que suscribe, certifica que ha revisado esta tesis y que la encuentra en forma y contenido adecuada, como requerimiento parcial para obtener el Título de Grado en la Universidad de Sonora.


Dra. Diana María Meza Figueroa

El que suscribe, certifica que ha revisado esta tesis y que la encuentra en forma y contenido adecuada, como requerimiento parcial para obtener el Título de Grado en la Universidad de Sonora.


Dra. Aracely Angulo Molina

El que suscribe, certifica que ha revisado esta tesis y que la encuentra en forma y contenido adecuada, como requerimiento parcial para obtener el Título de Grado en la Universidad de Sonora.

Dra. María Mercedes Meza Montenegro

El que suscribe, certifica que ha revisado esta tesis y que la encuentra en forma y contenido adecuada, como requerimiento parcial para obtener el Título de Grado en la Universidad de Sonora.

Dra. María Aurora Armienta Hernández

El que suscribe, certifica que ha revisado esta tesis y que la encuentra en forma y contenido adecuada, como requerimiento parcial para obtener el Título de Grado en la Universidad de Sonora.


Dr. Martín Rafael Pedroza Montero

Atentamente


Dr. Jesús Roberto Vidal Solano
Coordinador de Programa
Maestría en Ciencias-Geología



El saber de mis hijos
hará mi grandeza
**MAESTRIA EN
CIENCIAS
GEOLOGIA
DEPARTAMENTO
DE GEOLOGIA**



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

División de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Geología

F07

Hermosillo, Sonora, a 02 de agosto de 2019

Dr. Jesús Vidal Solano
Coordinador de Programa
Maestría en Ciencias-Geología
Departamento de Geología

Por medio de la presente, nos permitimos informarle que después de revisar y aprobar el trabajo de tesis de la alumna **Sofía Elena Navarro Espinoza**, hemos acordado que la presentación del examen de grado de la alumna se lleve a cabo el lunes 12 de agosto del presente a las 10:30 horas.

Sin otro particular, quedamos a la espera de su respuesta.

ATENTAMENTE
Comité de Tesis

Dra. Diana María Meza Figueroa

Dra. Aracely Angulo Molina

Dra. María Mercedes Meza Montenegro

Dra. María Aurora Armienta Hernández

Dr. Martín Rafael Pedroza Montero
Director de Tesis

C.c.p. Archivo ✓





"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

División de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Geología

Hermosillo, Sonora a 06 de agosto de 2019

Dr. Martín Rafael Pedroza Moreno
Director de Tesis
Dra. Diana María Meza Figueroa
Co-Directora de Tesis

Por este conducto y en atención a la solicitud recibida el día 02 de julio del presente, les comunico que ha sido aprobada la fecha para la presentación de Examen de Grado de la alumna **SOFÍA ELENA NAVARRO ESPINOZA** propuesta por el Comité de Tesis.

Dicho examen se llevará a cabo el día **lunes 12 de agosto del presente a las 10:30 horas** en el *Aula Magna "Ing. Víctor Manuel Martínez Montaña"*, del *Departamento de Ingeniería Civil y Minas*.

Sin otro en particular quedo de Ustedes

Atentamente

Dr. Rogelio Monreal Saavedra
Coordinador de Programa
Maestría en Ciencias-Geología



El saber de mis hijos
hará mi grandeza
**MAESTRIA EN
CIENCIAS
GEOLOGIA
DEPARTAMENTO
DE GEOLOGIA**

C.c.p. Archivo

Productos obtenidos

Presentaciones en congresos internacionales

1. Negative effects on the brain of Arsenic nanostructured in drinking water from the Yaqui Valley, Sonora, Mexico. **Navarro-Espinoza, S.**, Meza-Figueroa, D., Angulo-Molina, A., Meza-Montenegro, M.M., Pedroza-Montero, M., 28th International Conference and Expo on Nanosciences and Nanotechnology, 2018, Barcelona, Spain.
2. Health risk assessment and the implications of low-level exposure of arsenic in drinking water of the Yaqui valley, Sonora, Mexico. **Navarro-Espinoza, S.**, Meza-Figueroa, D., Angulo-Molina, A., Meza-Montenegro, M.M., Pedroza-Montero, M., GSA meeting Rocky Mountain Cordillera, 2018, Flagstaff, United States.
3. An Arsenic Geologic Province in northern Mexico, and the implications of low-level exposure in drinking water: Insights from a Murine Model, **S. Navarro-Espinoza**, B. González-Grijalva, M. Acosta-Elias, A. Angulo-Molina, D. Meza-Figueroa, M. Pedroza-Montero, 7th International Conference on Medical Geology, 2017, Moscow, Russia.

Presentaciones en congresos nacionales

1. Diagnóstico general de la distribución de Arsénico en agua y suelos en el Estado de Sonora. **Navarro-Espinoza, S.**, Meza-Figueroa, D., Pedroza-Montero, M., Angulo-Molina, A., Meza-Montenegro, M.M., VII Congreso de Ecología, Universidad estatal de Sonora. 2018, Hermosillo, Sonora, México
2. Evidencia de una provincia Geológica Arsenical en el Norte de México y las implicaciones de la exposición de bajo nivel en el agua potable: Perspectivas desde un Modelo Murino. Navarro-Espinoza, S., Meza-Figueroa, D., Pedroza-Montero, M. Angulo-Molina, A., Meza-Montenegro, M.M., VI Congreso de Ecología, 2017, Universidad estatal de Sonora. Hermosillo, Sonora, México

Presentación de divulgación

1. Análisis Geoespacial, Índice de Geoacumulación y Factor de Enriquecimiento de Arsénico en suelos procedentes de la Cuenca del río Yaqui. **Navarro-Espinoza, S.**, XLI semana cultural de Geología. 2018, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México

Artículo científico

1. Early alterations in the brains and livers of mice exposed to low arsenic content in drinking water from the Yaqui River basin in northwest Mexico, **Sofía Navarro-Espinoza**, Diana Meza-Figueroa, Aracely Angulo-Molina, Guillermo López-Cervantes, Mercedes Meza-Montenegro, Aurora Armienta, Diego Soto-Puebla, Erika Silva-Campa, Alexel J. Burgara-Estrella, and Martín Pedroza-Montero.

Dedicatorias

A mi mamá

A mi papá

A mi hermana

A mi abuelita Lourdes

A mi esposo,

A mi preciosa hija, mi Emily...

Agradecimientos

Los agradecimientos de una tesis están colocados en las primeras páginas de esta. Sin embargo, generalmente la escritura de ellos corresponde al final. Cuando todos los objetivos están cumplidos y los capítulos ya están escritos. Por lo tanto, estoy aquí escribiendo en lo que representa la última página de mi tesis y en lo personal, es un momento glorioso. Porque cada oración presente en este trabajo y lo que significa es el reflejo de un gran esfuerzo. Muchas horas de estudio, horas de campo, de laboratorio y de escritorio. Horas que se transformaron en meses y después en años. Recordando el camino recorrido no puedo dejar de pensar en las personas que hicieron esto posible. A las que agradezco de todo corazón. Porque sin ustedes, jamás hubiera llegado a esta página.

Primeramente, agradezco a mi director de tesis el Dr. Martín Rafael Pedroza Montero por darme la oportunidad y depositar su confianza en mi para realizar este trabajo. Por su valiosa guía, por sus consejos y todo su apoyo durante mi formación. A la Dra. Diana María Meza Figueroa por compartir su conocimiento, ideas y experiencia. Por sus explicaciones tan acertadas y su paciencia. Por su motivación y sobre todo por confiar en mí. A la Dra. Aracely Angulo Molina por su gran apoyo desde el comienzo de este trabajo. Por sus consejos, comentarios y correcciones que siempre me ayudan a crecer.

A mis sinodales la Dra. María Mercedes Meza Montenegro y la Dra. María Aurora Armienta, por su accesibilidad, amabilidad, tiempo y sus valiosos comentarios en las revisiones. Al Dr. José Guillermo López Cervantes, por su apoyo y colaboración en los estudios histológicos que se presentan en esta tesis. Por explicarme tan paciente y detalladamente. A la Dra. Erika Silva Campa y al Dr. Alexel Jesús Burgara Estrella, por su tiempo y apoyo para la interpretación de los datos.

Al Geol. Alberto Vejar Santacruz y a Ana Devora Figueroa, por su apoyo durante los muestreos. Al Instituto de Geología (ERNO-UNAM) especialmente al Quim. Pablo Peñaflores Escarceaga por su accesibilidad y apoyo para la preparación de las muestras. Al Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos (DIPA) especialmente al M.C. Rafael Cannet Romero por su apoyo y acceso al bioterio.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el financiamiento mediante el proyecto con clave PDCPN2014-01/248982. Además se agradece por la beca otorgada bajo el contrato 493874.

A mi familia: a mi mamá, a mi papá, mi hermana, a mi esposo y a mi hermosa hija, por apoyarme incondicionalmente. Por darme ánimos cuando más lo necesitaba. Por su cariño y comprensión. Por no dejarme caer nunca e impulsarme a no rendirme. Por su inspiración y todo el amor que me brindan.

A todos ustedes mi reconocimiento y gratitud.

Resumen

Este estudio muestra que la litología, particularmente los yacimientos minerales, desempeñan un papel importante en la acumulación de Arsénico (As) en los suelos, sedimentos y agua de la cuenca del río Yaqui. Esta cuenca alberga rocas volcánicas de la Sierra Madre Occidental y depósitos epitermales de alta sulfuración, relacionados con la orogenia Larámide en el noroeste de México. Se han reportado concentraciones importantes de As en agua de bebida en poblaciones ubicadas en esta cuenca, las cuales se habían vinculado previamente a las actividades agrícolas. El agua contaminada es la principal vía de ingesta de As. La presencia de este elemento debajo del límite establecido por la OMS ($10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) es frecuentemente subestimado debido a que se requieren altas concentraciones para los síntomas agudos o una exposición prolongada para patologías graves. En este trabajo estudiamos tres localidades de la cuenca del Yaqui: Cócorit, Vícam y Pótam, las cuales mostraron valores en agua de 6, 12 y $75 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivamente. Los efectos en la salud de As en el agua potable resultante se analizaron con un modelo murino, donde evaluamos los cambios de comportamiento, hematológicos e histológicos en el cerebro y el hígado. El uso de ratones permite descartar los factores ambientales externos y estudiar la exposición a As bajo condiciones controladas. Después de un breve período de diez días, se observaron cambios neuroconductuales comúnmente asociados con altas concentraciones de As, como la piloerección, el signo de Straub y la agresividad. En un lapso de 24 semanas, las mediciones de componentes hematológicos mostraron disminución de leucocitos. En este sentido, los estudios histológicos revelaron que las células cerebrales de todos los grupos expuestos sufrieron alteraciones, principalmente angulación, satelitosis y gliosis reactiva. Las células hepáticas presentaron degeneración hepatocelular y un aumento en las células binucleadas, que se encuentra comúnmente en el proceso de regeneración de hepatocitos. Todas estas degeneraciones o alteraciones son consistentes para exposiciones prolongadas o crónicas. Los hallazgos informados son importantes para complementar el mapa mundial de As al incluir nuevas regiones arsénicas y para llenar un vacío experimental al proporcionar información del modelo murino para comprender el papel de la dosis baja de As en la neurotoxicidad provocada por una exposición subcrónica.

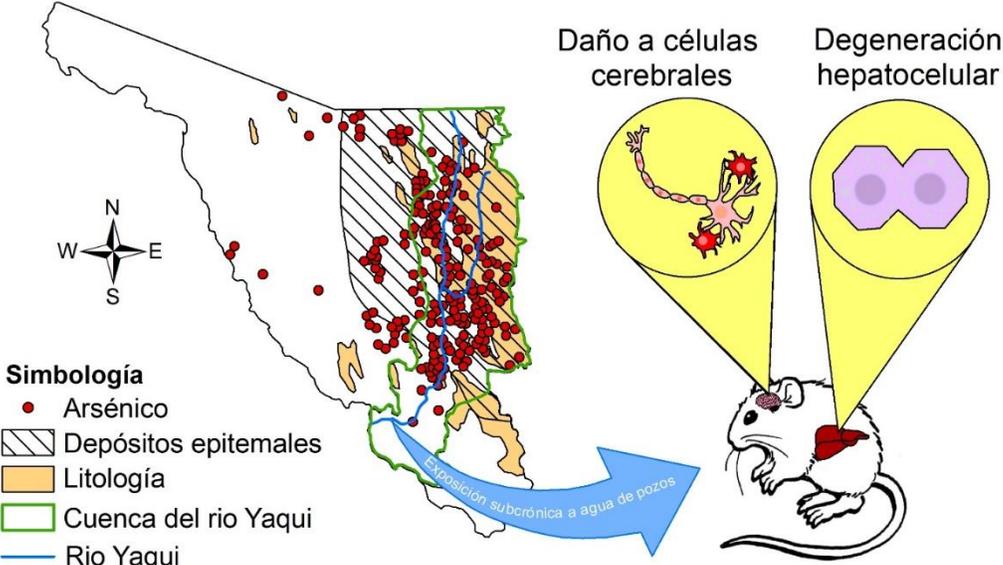
Palabras clave: Arsénico, Valle del Yaqui, Modelo *In vivo*

Abstract

This study shows that lithology, particularly ore deposits, may play a significant role in the accumulation of As in soils, sediments, and water from the Yaqui river basin. This basin hosts volcanic rocks of the Sierra Madre Occidental and some of the key epithermal deposits related to the Laramide orogeny in northern Mexico. Important concentrations of As have been reported in drinking water in populations located in this basin, which had previously been linked to agricultural activities. Contaminated water is the main route of intake of As. The presence of As below the WHO limit ($10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) was underestimated because it is required high concentrations for acute symptoms or long-time exposure for severe pathologies. In this work, the studied localities, Cócorit, Vícam, and Pótam shown As values in the water of 6, 12 and $75 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. The health effects of As in the resulting drinking water were analyzed with a murine model, where we evaluated both behavioral, hematological and histological changes on brain and liver. The use of mice disregards the external environmental factors and isolates the As stress. After a brief period of ten days, neurobehavioral changes commonly associated with high concentrations of As, such as piloerection, Straub's sign, and aggressiveness were observed. In a lapse of 24 weeks, hematological components measurements exhibited a decreasing leucocyte. In this sense, histological studies revealed that brain cells for all exposed groups suffered alterations, mostly angulation, satellitosis, and reactive gliosis. The liver cells presented hepatocellular degeneration and an increase in binucleated cells, commonly found in the process of hepatocyte regeneration. All these degenerations or alterations are consistent for a long time or chronic exposures. The reported findings are important to complement the As world map by including new arsenical regions and to fill an experimental gap by providing insights from in vivo model to understand the role of low dose As in neurotoxicity triggered by a sub-chronic exposure.

Keywords: Arsenic, Yaqui Valley, *In vivo* model

Resumen gráfico



Índice

<u>Resumen</u>	<u>IV</u>
<u>Abstract.....</u>	<u>V</u>
<u>Resumen gráfico</u>	<u>VI</u>
<u>Lista de tablas</u>	<u>IX</u>
<u>Lista de figuras</u>	<u>X</u>
<u>Abreviaturas.....</u>	<u>XII</u>
<u>1. INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>1</u>
<u>1.1 Hipótesis</u>	<u>3</u>
<u>1.2 Objetivos</u>	<u>3</u>
<u>1.2.1 General</u>	<u>3</u>
<u>1.2.2 Específicos.....</u>	<u>4</u>
<u>1.3 Antecedentes</u>	<u>4</u>
<u>1.3.1 Formas inorgánicas de As en agua y suelo</u>	<u>4</u>
<u>1.3.2 Presencia, distribución, movilidad y rutas de exposición del Arsénico</u>	<u>8</u>
<u>1.3.3 Mecanismo de toxicidad y efectos en la salud del Arsénico</u>	<u>10</u>
<u>1.3.4 Arsénico en el mundo y el caso específico de México</u>	<u>13</u>
<u>2. MATERIALES Y MÉTODOS</u>	<u>16</u>
<u>2.1 Recopilación y análisis bibliográfico.....</u>	<u>16</u>
<u>2.2 Área de estudio</u>	<u>16</u>
<u>2.3 Estudio de suelos.....</u>	<u>19</u>
<u>2.3.1 Colecta de muestras de suelos</u>	<u>19</u>
<u>2.3.2 Preparación de las muestras de suelos</u>	<u>21</u>
<u>2.3.3 Análisis químico de suelos</u>	<u>22</u>
<u>2.3.4 Índice de geoacumulación</u>	<u>23</u>
<u>2.3.5 Factor de enriquecimiento</u>	<u>24</u>
<u>2.4 Estudio de agua.....</u>	<u>25</u>
<u>2.4.1 Muestreo de agua de pozo</u>	<u>25</u>
<u>2.4.2 Preparación de las muestras</u>	<u>26</u>
<u>2.4.3 Análisis químico del agua</u>	<u>27</u>
<u>2.5 Evaluación de riesgo a la salud humana por ingesta de suelos y agua.....</u>	<u>28</u>

2.6 Exposición en un ensayo <i>in vivo</i> – Animales de experimentación.....	30
2.6.1 Adaptación y diseño experimental	30
2.6.2 Obtención de la sangre y los tejidos	31
2.6.3 Análisis histológico	32
2.6.4 Análisis estadístico.....	32
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
3.1 Distribución de Arsénico en México	33
3.2 Arsénico en sedimentos y suelos de Sonora.....	41
3.2.1 Índice de geo-acumulación y factor de enriquecimiento	43
3.3 Concentraciones de Arsénico en agua.....	45
3.4 Evaluación de riesgo a la salud humana por ingesta de suelo y agua.....	47
3.5 Exposición sub-crónica en un modelo murino	48
3.6 Hematología e histología.....	51
3.6.1 Biometría hemática	51
3.6.2 Corteza cerebral	52
3.6.3 Hígado	53
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	59
REFERENCIAS	62
ANEXO 1.....	70
ANEXO 2.....	73

Lista de tablas

Tabla 1.1. Rangos de concentración de Arsénico en diferentes especies minerales.....	6
Tabla 1.2. Rangos típicos de concentración de Arsénico en diferentes rocas, suelos y sedimentos	7
Tabla 2.1. Número de puntos a muestrear por cada localidad.....	19
Tabla 2.2. Índice de geo acumulación (I_{geo}) para niveles de contaminación en suelos y sedimentos modificada de (Müller 1981).....	24
Tabla 2.3. Datos en base a la “Guía técnica para orientar la elaboración de estudios de evaluación de riesgo ambiental de sitios contaminados”.....	30
Tabla 3.1. Relación de estudios con biomarcadores que demuestran los efectos tóxicos por exposición a Arsénico en diferentes estados de México	37
Tabla 3.2. Concentración de Arsénico en suelos procedente de poblaciones localizadas en la llanura de inundación de la cuenca del río Yaqui.	42
Tabla 3.3. Valores de Índice de Geoacumulación (I_{geo}) y Factor de Enriquecimiento (FE) para los suelos de las poblaciones estudiadas	44
Tabla 3.4. Concentración de Arsénico en agua procedente de poblaciones localizadas en el Valle del Yaqui.	37
Tabla 3.5. Valores de HQ y R asociados con la exposición a Arsénico en agua	38
Tabla 3.6. Resumen de lesiones observadas en los diferentes grupos expuestos.	39

Lista de figuras

Figura 1.1. Diagrama esquemático del ciclo del Arsénico en el ambiente	6
Figura 1.2a. Diagrama Eh-pH en diferentes ambientes acuáticos naturales	9
Figura 1.2b. Diagrama pH-Eh de especies acuosas de Arsénico en el sistema As-O ₂ -H ₂ O	9
Figura 1.3. Factores que influyen en la toxicidad del Arsénico	10
Figura 1.4. Biodisponibilidad y su vinculación con bioaccesibilidad y bioactividad	11
Figura 1.5. Proceso de metilación del ADN y la interferencia del As.	12
Figura 1.6. Acuíferos sedimentarios importantes en todo el mundo y su correlación con cinturones orogénicos.....	15
Figura 1.7. Diagrama esquemático que representa el proceso de enriquecimiento de arcos magmáticos y su transferencia a cuencas sedimentarias	15
Figura 2.1. Localización del área de estudio.	18
Figura 2.2. Esquema de distribución en tresbolillo para la colecta de una muestra compuesta	20
Figura 2.3a. Colecta de una muestra de suelos mediante el método de tresbolillo	21
Figura 2.3b. Colecta de una muestra procedente de suelo pavimentado	21
Figura 2.3c. Muestra de suelo	21
Figura 2.4a. Secado de la muestra	22
Figura 2.4b. Limpieza de tamices y separación de la muestra	22
Figura 2.4c. Separación en fracciones con apoyo de Ro-TAP	22
Figura 2.5a. Muestras a analizar en la fracción menor a la malla #635.....	23
Figura 2.5b. Analizador portátil NITTON XLt3 de Thermo Scientific	23
Figura 2.5c. Proceso del análisis de una muestra y llenado de bitácora.	23
Figura 2.6a y 2.6b Muestreo de agua	26
Figura 2.6c. Muestras de agua almacenadas en el laboratorio	26
Figura 2.7a. Filtrado de las muestras de agua	27
Figura 2.7b. Filtro de membrana marca Type Hawp de 0,45 µm.....	27
Figura 2.7c. Preservación de las muestras por congelamiento.....	27
Figura 2.8a. Ácido nítrico utilizado para preservar el As disuelto naturalmente en las muestras.	27
Figura 2.8b. Muestras preparadas para el análisis químico.....	27
Figura 2.8c. Espectrofotómetro de emisión atómica con plasma inducidamente acoplado.....	27

Figura 2.9a. Medición del peso corporal.....	31
Figura 2.9b. Exposición subcrónica en ratones	31
Figura 2.10a Microtubo y microtainer.	32
Figura 2.10b Hígado de ratón	32
Figura 2.10c Cerebro de ratón	32
Figura 3.1 Mapa de distribución de Arsénico en acuíferos de México y su relación con la litología, yacimientos minerales y actividades agrícolas.	36
Figura 3.2. Distribución espacial de concentraciones de Arsénico en sedimentos de arroyo del estado de Sonora.	42
Figura 3.3 Cuadro comparativo de concentraciones de As en este trabajo con respecto a los rangos encontrados en otros países latinoamericanos.....	48
Figura 3.4 Peso corporal de los ratones.....	51
Figura 3.5 Alteraciones conductuales presentadas semanalmente por los diferentes grupos expuestos.	52
Figura 3.6a) Leucocitos totales	52
Figura 3.6b) Monocitos	53
Figura 3.6c) Neutrófilos	53
Figura 3.6d) Linfocitos.....	53
Figura 3.7a) Histología de la corteza cerebral del Grupo I.....	57
Figura 3.7b) Histología de la corteza cerebral del Grupo II.....	57
Figura 3.7c) Histología de la corteza cerebral del Grupo III.....	57
Figura 3.7d) Histología de la corteza cerebral del Grupo IV	57
Figura 3.8a) Histología de hígado Grupo I.....	58
Figura 3.8b) Histología de hígado Grupo II	58
Figura 3.8c) Histología de hígado Grupo III.....	58
Figura 3.8d) Histología de hígado Grupo IV-Degeneración vacuolar.....	58
Figura 3.8e) Histología de hígado Grupo IV-Necrosis	58
Figura 3.8f) Histología de hígado Grupo IV-Binucleación.....	58
Figura 3.7a) Glutamato-oxaloacetato transaminasa sérica (SGOT)	59
Figura 3.7b) Glutamato-piruvato transaminasa sérica (SGPT)	59
Figura 3.7c) Fosfatasa alcalina (ALP)	59

Abreviaturas

As: Arsénico

Eh: Potencial Redox

pH: Potencial de hidrogeno

MMA: Ácido Monometil Arsónico

DMA: Ácido Dimetil Arsónico

GSH: Antioxidante Glutación

SAM: S-Adenosil-Metionina

CH₃: Radical metilo

SGM: Servicio Geológico Mexicano

I_{geo}: Índice de Geoacumulación

FE: Factor de Enriquecimiento

HQ: Riesgo no carcinógeno

IR: Riesgo carcinógeno

ICP-AES: Espectrofotómetro de emisión atómica con plasma inducidamente acoplado

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

SGPT: Glutamato-piruvato transaminasa sérica

SGOT: Glutamato-oxaloacetato transaminasa sérica

ALP: Fosfatasa alcalina

H&E: Hematoxilina y Eosina

OMS: Organización Mundial de la Salud

SMO: Sierra Madre Occidental

FVTM: Faja Volcánica Trans-mexicana

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

DE: Ingesta Diaria Crónica

1. INTRODUCCIÓN

El Arsénico (As) es un elemento tóxico que se encuentra ampliamente distribuido en la corteza superficial (Argos et al. 2012; Chen et al. 2005). Este metaloide ha sido muy estudiado debido a sus efectos negativos en la salud y su persistencia en agua, suelos y alimentos (Bundschuh et al. 2012b; Shankar et al. 2014). Las personas expuestas a concentraciones altas de As han manifestado enfermedades y signos de intoxicación evidentes. Inclusive, algunos estudios han demostrado que bajas dosis de este elemento causan daño al organismo (Kozul et al. 2009). Se considera que el agua contaminada es la principal vía de ingesta para la exposición al As y es ampliamente conocida como una causa de efectos marcados en la salud pública en varios países (Argos et al. 2012; Cheng et al. 2018).

La geoquímica del agua es fuertemente controlada por la interacción con suelos y rocas. Cuando el agua recorre materiales geológicos con minerales de As puede enriquecerse al disolver este elemento. La presencia, distribución y movilidad del As dentro de los diferentes sistemas (rocas, agua, sedimentos), está influenciada por el contexto geológico propio del territorio, las condiciones ambientales predominantes, así como por actividades antropogénicas (Smedley y Kinniburgh 2002). En regiones áridas como el estado de Sonora (noroeste de México) los acuíferos son una de las principales fuentes de agua potable. Las altas temperaturas provocan una mayor concentración y disolución de As en las aguas debido al proceso de evaporación (Nicolli et al. 2010). Así mismo, el ambiente reductor presente en acuíferos profundos favorece el predominio de la especie trivalente. La especie reducida de As es la más soluble en agua, esto aumenta su bioaccesibilidad y en consecuencia es la más tóxica. En conjunto, la sobreexplotación de acuíferos para consumo humano promueve su abatimiento, forzando a obtener agua cada vez de zonas más profundas (lo que conlleva a un ambiente más reductor).

En Sonora la presencia de As en el agua potable se describió anteriormente en localidades ubicadas en la Cuenca del Rio Yaqui (García-Rico et al. 2019; Meza et al. 2004; Wyatt et al. 1998). Algunos estudios informaron la presencia de los metabolitos de As en orina de personas nativas de los pueblos indígenas, indicando la exposición crónica de As (García-Rico et al. 2019; Meza et al. 2004; Meza et al. 2005). Además, se realizó la evaluación de riesgo, donde se reportó un alto riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, incluido el cáncer (García-Rico et al. 2019; Maldonado-Escalante et al. 2018). Conjuntamente, se han realizado estudios con biomarcadores para comprender la exposición de la población y los efectos de As en el ADN de los pobladores nativos (Gómez-Rubio et al. 2010; Meza-Montenegro et al. 2013; Meza et al. 2007; Meza et al. 2004; Meza et al. 2005). Recientemente, Maldonado-Escalante et al. 2019 evaluó el daño genético (mediante ensayo cometa) en niños residentes de tres pueblos en esta región. Se reportaron valores de agua de bebida para Cócorit, Vícam y Pótam de 6.2, 36, y 108.2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivamente. Los resultados mostraron que la exposición crónica al As incito daño genético en los niños (Maldonado-Escalante et al. 2018). Estos efectos podrían persistir a lo largo del tiempo, induciendo inestabilidad genómica y cambios histológicos en los tejidos (Karri et al. 2018; Noman et al. 2015). A pesar de la evidencia de la investigación de biomarcadores que muestra la exposición y los efectos de As en la población del Valle del Yaqui, sigue en discusión si existe un vínculo directo con el agua potable como la principal vía de exposición para As.

La exposición a As afecta a casi todos los órganos. Sin embargo, el hígado es un objetivo en el envenenamiento por As. Se han reportado numerosos casos de enfermedad del hígado por la ingesta de As. Esto se debe a que la mayoría de los procesos de desintoxicación y metabolización de contaminantes se llevan a cabo en este órgano (Arias et al. 2011). El metabolismo del As tiene un rol importante en su toxicidad (Hughes 2002). Cuando el As inorgánico es ingerido es metilado y sus especies orgánicas son excretadas por la orina o almacenadas en los tejidos (Thomas et al. 2001). Se ha determinado que ulteriormente de una exposición, las especies orgánicas de As se almacenan en el cerebro. Este hallazgo indica que el As puede cruzar la barrera hematoencefálica (Manthari et al. 2018). Provocando afecciones no sólo a nivel funcional sino también alteraciones de la conducta (Tyler y Allan 2014). No obstante, los mecanismos que involucran daños tóxicos en el organismo completo o específicamente en órganos vitales como el hígado y el cerebro aún no se conocen bien y merecen más investigación.

El estudio de la toxicidad originada por la exposición a As en humanos es complejo, puesto a que los efectos ocurren en conjunto con otros factores. Agentes como la nutrición, la genética e inclusive la radiación solar pueden influir en la toxicidad del As (Rossman et al. 2001; Vahter 2002). El uso de modelos animales permite controlar las condiciones de exposición. De esta manera es posible establecer el potencial tóxico del As disuelto en el agua, sin la influencia de otros factores considerando sólo el tiempo de exposición (Santra et al. 2000; Smeester y Fry 2018; Waalkes et al. 2004). Los resultados obtenidos en modelos animales se pueden traducir a los efectos inducidos a nivel biológico en humanos.

En este estudio proponemos estudiar la distribución de As en acuíferos y suelos de Mexico, particularmente en el estado de Sonora, para determinar las zonas de mayor riesgo de exposición a As y su relación con otras características geológicas. Adicionalmente y considerando los estudios previos con biomarcadores en el Valle del Yaqui, evaluaremos en un modelo murino los efectos tóxicos y los cambios histológicos inducidos por As a nivel celular, enfocándonos en el hígado y cerebro. En esta ocasión simularemos la exposición sub-crónica de agua potable de Cócorit, Vícam y Pótam, poblaciones que ya se reportaron con alto riesgo. Este enfoque puede proporcionar elementos que ayudan a comprender la relación entre el riesgo generado por materiales geológicos a grandes escalas y los efectos en la salud.

1.1 Hipótesis

El agua de consumo humano del Valle del Yaqui en el Estado de Sonora, México, tiene concentraciones de As que altera las células del hígado y el cerebro en un modelo murino durante una exposición subcrónica.

1.2 Objetivos

1.2.1 General

Evaluar mediante un modelo murino los efectos tóxicos inducidos por la exposición sub-crónica a agua con concentraciones naturales de As, proveniente de pozos de tres pueblos indígenas en el Valle del Yaqui.

1.2.2 Específicos

- i. Crear un mapa de distribución de concentraciones de As en México y en el estado de Sonora a partir de información preexistente y evaluar su posible asociación con otros aspectos geológicos de la región.
- ii. Colectar y analizar muestras de sedimento para corroborar y fortalecer la información obtenida de trabajos previos. Además, estudiar el índice de geo-acumulación y el factor de enriquecimiento en tres poblaciones a lo largo de la cuenca del río Yaqui.
- iii. Colectar y analizar muestras de agua de consumo humano procedente de tres diferentes pozos de localidades en el Valle del Yaqui (Cócorit, Vícam y Pótam) y calcular el riesgo a la salud humana.
- iv. Efectuar la exposición sub-crónica de agua potable con diferentes niveles de As de las localidades de Cócorit, Vícam y Pótam en un modelo *in vivo* de ratones CD1 y evaluar las posibles alteraciones a nivel conductual y biológico con énfasis en hígado y cerebro.

1.3 Antecedentes

1.3.1 Formas inorgánicas de As en el agua y suelo

El As es un metaloide de número atómico 33 y masa atómica de $74.92 \text{ gr}\cdot\text{mol}^{-1}$, sólido y de color gris metálico en su forma elemental. Se encuentra naturalmente en la corteza terrestre en un promedio de $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, donde ocupa el lugar número 20th de abundancia. (O'Day 2006). Los depósitos sedimentarios (aluviales, glaciales y lacustres) típicamente contienen de $1\text{-}15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de As. La concentración de As en los suelos muestra un rango similar al que se encuentra en los sedimentos, excepto los que están contaminados por actividades industriales o agrícolas. En contraste, la concentración de As en aguas superficiales es de $0.1\text{-}2.0 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, mientras que en acuíferos es de $>10 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (Plant et al. 2003). Las fuentes de As en el medio ambiente pueden ser geogénicas o antropogénicas. Las principales fuentes geológicas de As son erupciones volcánicas, rocas sedimentarias (principalmente lutitas ricas en materia orgánica) y rocas que hospedan yacimientos minerales (Basu et al. 2014). La liberación de As a la superficie es el resultado de

procesos como intemperismo y erosión de las rocas portadoras de minerales con este elemento (Bissen y Frimmel 2003). Los compuestos de As de origen antropogénico provienen de la liberación o re-movilización del elemento como producto de actividades humanas (minería, agricultura, extracción de aguas subterráneas, etc.)(Mandal y Suzuki 2002).

Los estados de oxidación más comunes del As inorgánico en el agua son: +5 (arsenato), +3 (arsenito), 0 (As), y -3 (arsina) (Watts and Teel 2003). Considerando la distribución de elementos realizada por Goldschmidt en las distintas zonas de la Tierra según su naturaleza y afinidad, el As está clasificado como calcófilo. De tal manera que, las mayores concentraciones de As aparecen en sulfuros como pirita, calcopirita, galena y marcasita, en donde el As se encuentra sustituyendo al azufre en la estructura (O'Day 2006). Este elemento se encuentra en más de 300 minerales de los cuales alrededor del 60% son arseniatos, 20% son sulfuros y sulfosales, mientras que el 20% se compone de arseniuros, arsenitos, óxidos, silicatos y As elemental (Tabla 1.1) (Bowell y Parshley 2001).

El As se incorpora a los minerales primarios (formados durante la cristalización de una roca) de manera limitada mediante la sustitución de As^{+3} por Fe^{+3} o Al^{+3} . Por lo tanto, las concentraciones de As en silicatos son típicamente $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ o menos. La exposición de los minerales primarios a la atmósfera y a las aguas promueve reacciones de alteración que forman minerales secundarios (Drahota y Filippi 2009). Estas reacciones fomentan su concentración en agua y sedimentos, donde es movilizado principalmente por agentes geológicos. De esta forma, su retención o redistribución depende de las condiciones ambientales (Figura 1.1). El As es un componente ubicuo en sistemas geotermales tanto activos como fósiles, donde aparece junto a Hg, Sb, Se, Tl, B, Li, F y H_2S , todos ellos reconocidos actualmente como contaminantes de origen geotermal (Webster y Nordstrom 2003). Igualmente, pueden encontrarse altas concentraciones de As en áreas mineralizadas asociadas a los metales de transición como Ag, Au, Cd, Mo, P, Pb, Sb y W (Kinniburgh y Smedley 2001). Finalmente, por procesos de erosión de minerales de As, este se concentra en arcillas y otros sedimentos de grano fino, especialmente con alto contenido de sulfuros, materia orgánica y óxidos de hierro (Bissen y Frimmel 2003; Gulens et al. 1979). Consecutivamente, puede formar diferentes rocas sedimentarias o seguir en movimiento. Las concentraciones típicas totales de As en rocas y sedimentos se presentan en la Tabla 1.2. Los mecanismos detallados de movilidad del As en el ambiente se describen en el apartado 1.3.2.

La exposición subcrónica a bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

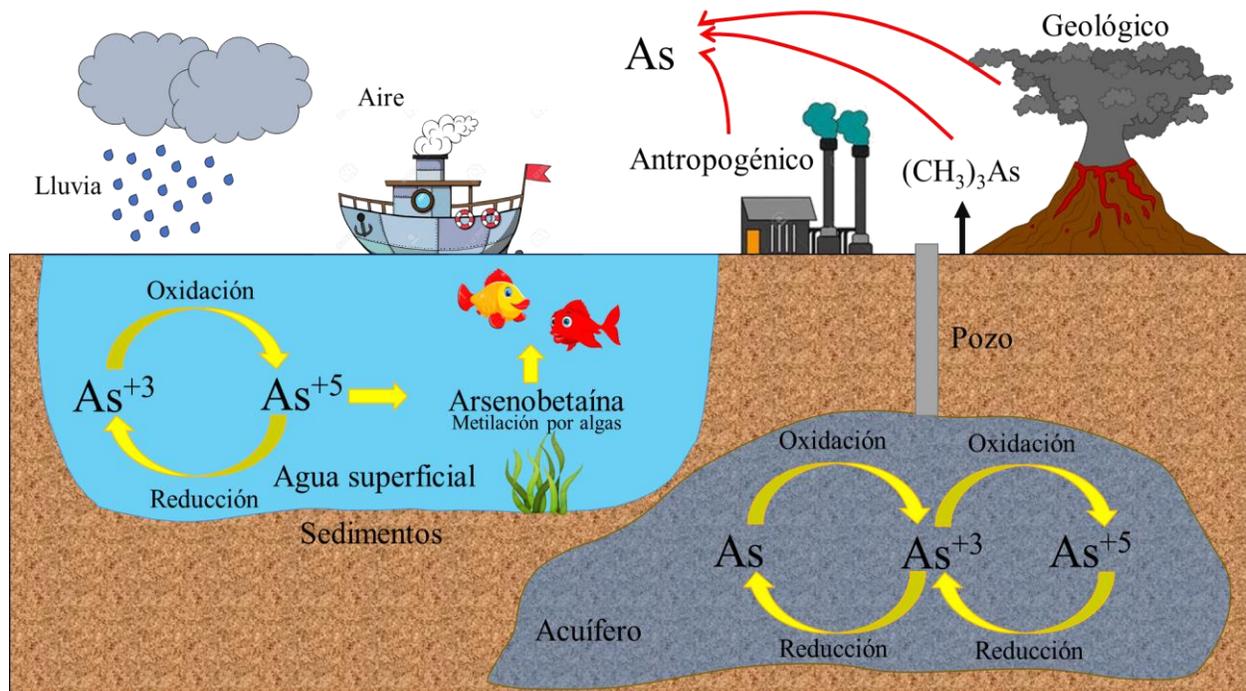


Figura 1. 1. Diagrama esquemático del ciclo del Arsénico en el ambiente. Las flechas rojas indican las fuentes de As, mientras que las amarillas describen los mecanismos de especiación de As en función de las condiciones ambientales (modificado de (Yüksel et al. 2018)).

Mineral	Arsénico (mg·kg ⁻¹)	Mineral	Arsénico (mg·kg ⁻¹)
Sulfuros		Silicatos	
Pirita	100-77000	Anfiboles	1.1-2.3
Pirrotita	5-100	Olivinos	0.08-0.17
Marcasita	20-126000	Piroxenos	0.05-0.8
Galena	5-10000	Carbonatos	
Esfalerita	5-17000	Calcita	1.8
Calcopirita	10-5,000	Dolomita	< 3
Óxidos		Siderita	< 3
Hematita	Hasta 160	Sulfatos	
Oxi-hidroxidos de Fe	Hasta 76,000	Yeso/Anhidrita	<1-6
Magnetita	2.7-4.1	Barita	< 1-12
Ilmenita	< 1	Jarosita	34-1,000
Silicatos		Otros minerales	
Cuarzo	0.4-1.3	Apatita	< 1-1,000
Feldespatos	< 0.1-2.1	Halita	< 3-30
Biotita	1.4	Fluorita	< 2

Tabla 1.1 Rangos de concentración de Arsénico en diferentes especies minerales (modificado de (Smedley and Kinniburgh 2002))

Roca / Tipo de sedimento	Arsénico (mg·kg⁻¹)
Rocas ígneas	
Ultrabásicas	0.003 - 15.8
Básicas	0.06 - 113
Intemedias	0.09- 13.4
Ácidas	0.2 - 15
Rocas metamórficas	
Cuarцитas	2.2 - 7.6
Corneanas	0.7 - 11
Filitas y Pizarras	0.5 - 143
Esquistos/ Gneis	< 0.1 - 18.5
Anfibolita y Greenstone	0.4 - 4.5
Rocas sedimentarias	
Lutitas marinas	3 - 490
Lutitas (dorsal atlántica)	48 - 361
Lutitas no-marinas	3 - 12
Areniscas	0.6 - 120
Caliza/Dolomías	0.1 - 20.1
Fosfortias	0.4 - 188
Formaciones de Fey sedimentos ricos en Fe	1 - 2900
Evaporitas (Yeso / Anhidrita)	0.1 - 10
Carbones	0.3 - 35000
Sedimentos no consolidados	
Arenas aluviales (Bangladesh)	1.0 - 6.2
Arcillas aluviales (Bangladesh)	2.7 - 14.7
Sedimentos de lago	0.5 - 44
Promedio mundial sedimentos en río	5
Limos de ríos y lagos	< 1 - 72
Sedimentos de margen continental	2.3 - 8.2
Suelos	
Mezcla de suelos	0.1 - 55
Turba y pantanos	2 - 36
Turba	Hasta 9
Suelos ácidos sulfatados	1.5 - 45
Suelos cercanos a depósitos de sulfuros	2 - 8,000
Depósitos superficiales contaminados	
Sedimentos de lagos contaminados	80 - 1,104
Sedimentos de tanque de relaves	396 - 2,000
Suelos contaminados por relaves	120 - 52,000
Sedimentos contaminados por industrias	0.38 - 1,260

Tabla 1.2 Rangos de concentración de Arsénico en diferentes tipos de rocas y sedimentos (modificado de (Smedley and Kinniburgh 2002)).

1.3.2 Presencia, distribución, movilidad y rutas de exposición del Arsénico

La presencia de As en aguas y sedimentos depende principalmente de la composición geológica de la superficie de recarga y del suelo o subsuelo que recorre el agua (Smedley y Kinniburgh 2002). El estado de oxidación en la que se encuentre el As depende de las condiciones de potencial redox (Eh) y potencial de hidrógeno (pH) (Braman y Foreback 1973; Matisoff et al. 1982; Robertson 1989). En un ambiente acuático aeróbico (Eh alto) la especie predominante será As^{+5} , por otro lado, en un ambiente anaeróbico (Eh bajo) la especie predominante será As^{+3} (Figura 1.2). La especiación inorgánica es importante ya que la protonación y carga del As en diferentes estados de oxidación tiene un fuerte efecto en su comportamiento, por ejemplo, en su movilidad y toxicidad. En ese contexto, los factores ambientales o materiales disueltos que alteren el Eh y pH influyen en la movilidad y toxicidad del As (Bissen y Frimmel 2003).

La movilidad de los elementos está relacionada a su disponibilidad y su potencial para lixiviarse de los perfiles del suelo y rocas al agua subterránea. Los átomos de As^{+3} son más móviles que los de As^{+5} . Por lo tanto, si las condiciones favorecen la presencia de As^{+5} influenciará fuertemente en la adsorción del As disuelto. La adsorción es la retención de As por la superficie de otro material sin estar dentro de su estructura. En condiciones oxidantes generalmente sobre la superficie (ríos y lagos), el Fe^{+2} es oxidado a Fe^{+3} y el Mg^{+2} es oxidado a Mg^{+3} , en este caso precipitan y adsorben átomos de As (Deschamps et al. 2003). Otros materiales que adsorben al As son las arcillas, materiales húmicos y calcáreos (Plant et al. 2003). Este proceso promueve la presencia de As en suelos y sedimentos (Jacobs et al. 1970; Zhou et al. 2017). En consecuencia, las concentraciones de As disuelto en el agua disminuyen (Robertson 1989). Un aumento en el pH (principalmente por encima de 8,5) del arseniato tiende a desorberse de las superficies de óxido, lo que aumenta la concentración de As en la solución. Este proceso se puede magnificar en acuíferos no consolidados debido a las altas relaciones sólido/solución. (Akter et al. 2005; Smedley y Kinniburgh 2002). El aumento del pH se puede relacionar con la meteorización mineral y las reacciones de intercambio iónico, la salinización de los suelos y la evaporación en las regiones áridas y semiáridas (Del Razo et al. 1990) En los ríos, en ocasiones suele presentarse una rápida acumulación de sedimentos, los cuales pueden incluir materia orgánica acumulada. Los procesos de descomposición del material orgánico consumen todo el O_2 , NO_3 y SO_4 disueltos. De esta manera se desarrollan las condiciones

reductoras sobre la superficie. Este es el mecanismo más común que promueve la movilización del As en ambientes en contacto con la atmosfera (James 1988).

El As puede acumularse en suelos, sedimentos, acuíferos, agua superficial y aire. Cuando se concentra en estos entornos se transmite a plantas, animales y humanos (Arslan et al. 2017). La principal ruta de exposición es la ingesta de agua y alimentos contaminados. Otras rutas de exposición son la absorción de As por la piel y la inhalación de pequeñas partículas. La presencia de altos niveles de As en muchas regiones del mundo es una amenaza para la salud humana, debido a los efectos tóxicos producto de la interacción con los procesos celulares vitales.

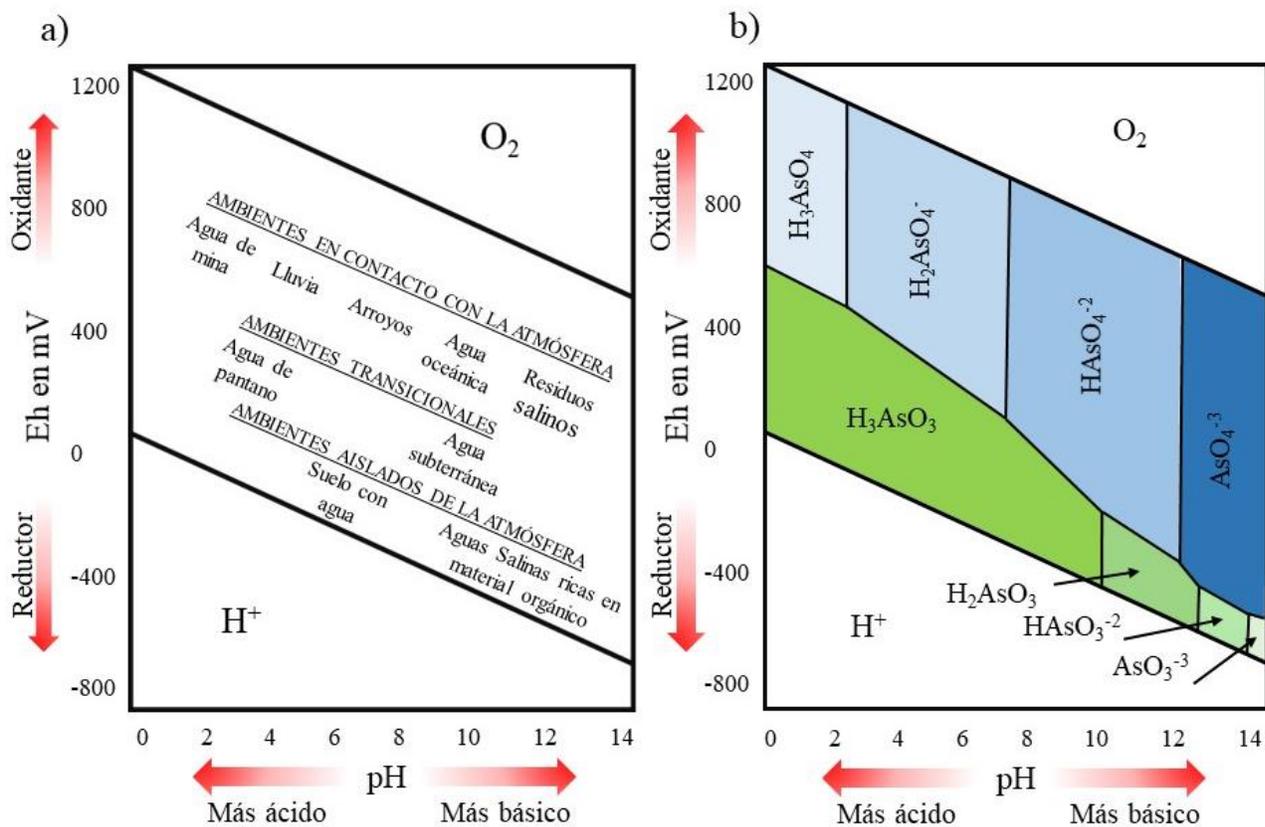


Figura 1.2 a) Diagrama Eh-pH en diferentes ambientes acuático-naturales. b) Diagrama pH-Eh de especies acuosas de As en el sistema $As-O_2-H_2O$. Los compartimentos en azul representan las especies pentavalentes de As y los verdes las especies trivalentes, de esta manera se observa que las especies As (+5) predominan en ambientes en contacto con la atmosfera mientras que las de As (+3) en acuíferos y ambientes con alto contenido orgánico.

1.3.3 Mecanismo de toxicidad y efectos a la salud del Arsénico

La toxicidad del As resulta de su capacidad para interferir con una serie de procesos bioquímicos clave. Existen algunos factores que pueden influir la toxicidad del As (Figura 1.3). Por ejemplo, en relación con el estado de valencia, el Arsenito (As^{+3}) es más soluble en agua que el Arseniato (As^{+5}), por lo tanto, es más tóxico. Sin embargo, ambos compuestos se absorben rápida y extensamente desde el tracto digestivo. El arseniato puede interferir con la bioquímica del fosfato (fosforilación oxidativa) como producto de su similitud química. El Arsenito tiende para inactivar grupos sulfhidrilo de residuos de cisteína en proteínas (Bjørklund et al. 2018). Por otro lado, si la dosis de As ingerida es muy alta el efecto puede ser letal, causando la muerte. No obstante, las dosis bajas de As pueden ser fatales si se consumen por un periodo largo de tiempo (Bissen y Frimmel 2003).

La intoxicación por exposición aguda a As consiste en la ingesta de altas concentraciones de este elemento, en un periodo de tiempo corto. Los síntomas inmediatos incluyen vómitos, dolor abdominal, diarrea, entumecimiento y hormigueo de extremidades, además puede causar miocardiopatía e hipotensión (Jomova et al. 2011; WHO 1981). La exposición crónica consiste en la ingesta de bajas concentraciones de As en un periodo de tiempo largo. Generalmente los primeros síntomas se observan en la piel e incluyen hiperpigmentación y queratosis, principalmente en las palmas de las manos y la planta de los pies, desórdenes en el sistema nervioso, así como distintitos tipos de cáncer (Hughes 2002; WHO 1981).

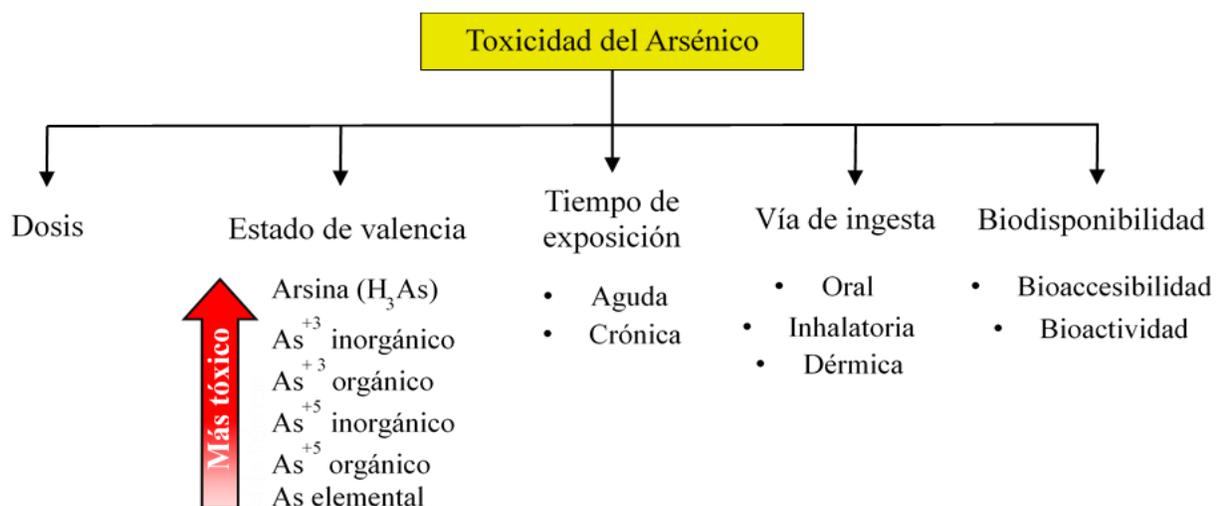


Figura 1.3 Factores que influyen en la toxicidad del Arsénico.

Aunque la toxicidad del As varía acorde a su estado de valencia y el tipo de exposición, la biodisponibilidad del As juega un rol importante en la manifestación de los efectos tóxicos, ya que define el papel del As dentro de un organismo vivo (Gamboa-Loira et al. 2017). La biodisponibilidad se define como el grado en el que las sustancias químicas pueden ser absorbidas o metabolizadas por receptores humanos o naturales, o quedar disponibles para interactuar con los sistemas biológicos (Hund-Rinke y Simon 2008). Para que una sustancia sea biodisponible, antes debe ser bioaccesible y bioactiva (Figura 1.4).

La fracción bioaccesible de un compuesto representa aquella porción que es liberada a partir de su matriz (suelo, sedimento, agua). Cuando la matriz es el agua la bioaccesibilidad será del 100% debido a que la sustancia fue disuelta (liberada) para incorporarse (Oomen et al. 2002). En el caso del ser humano la liberación de la fracción bioaccesible ocurre en el espacio gastrointestinal, en el proceso de la digestión, quedando potencialmente disponible para absorción intestinal. Cuando el compuesto es bioaccesible e ingresa al organismo, adquiere la capacidad de generar una respuesta fisiológica determinada por la interacción con las células, a esto se le conoce como bioactividad.

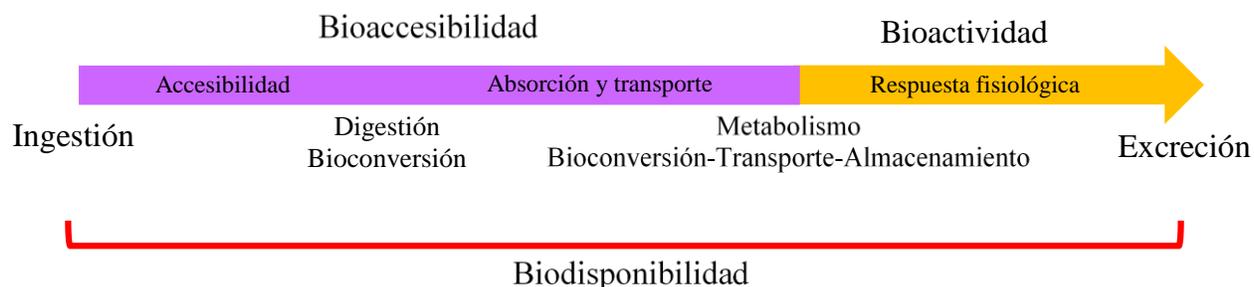


Figura 1.4 Biodisponibilidad y su vinculación con bioaccesibilidad y bioactividad.

Cuando el As es ingerido, es absorbido por el torrente sanguíneo y transportado a los órganos donde es metabolizado (Plant et al. 2003). La metabolización del As consiste en dos etapas: La primera implica la reducción de As^{+5} a As^{+3} . Posteriormente ocurre la metilación oxidativa de As^{+3} para formar la especie orgánica de As^{+5} monometilarsénico (MMA). La MMA puede sufrir una segunda etapa de metilación para formar ácido dimetilánico (DMA). Finalmente, es excretado por la orina y una fracción se almacena en los tejidos (Thomas et al. 2001). La DMA es el metabolito principal encontrado en la orina humana. La reducción de As^{+5} a As^{+3} ocurre por la ganancia de

dos electrones donados principalmente por el antioxidante glutatión (GSH). Además, durante la fase oxidativa donde ocurre la conversión inorgánico-orgánico (metilación) es consumida una molécula de metilo la cual es donada por una coenzima denominada S-adenosil-metionina (SAM) (Figura 4) (Bailey et al. 2013; Bustaffa et al. 2014). SAM es un constituyente esencial para la correcta metilación del ADN al ser el donador de moléculas de metilo (CH_3), que son responsables de la regulación de la expresión génica (Bjørklund et al. 2018; Hughes 2002).

De esta manera, el As puede afectar a la expresión génica e interferir con los patrones de metilación del ADN al adquirir la molécula de metilo necesaria para su metabolización y excreción. Además de cáncer otras enfermedades son desarrolladas debido al estrés oxidativo causado por la adquisición de antioxidantes también necesarios para su metabolización. Estos mecanismos pueden perturbar a las células y por consiguiente a los tejidos. Las lesiones y alteraciones celulares pueden observarse a través de un estudio histológico.

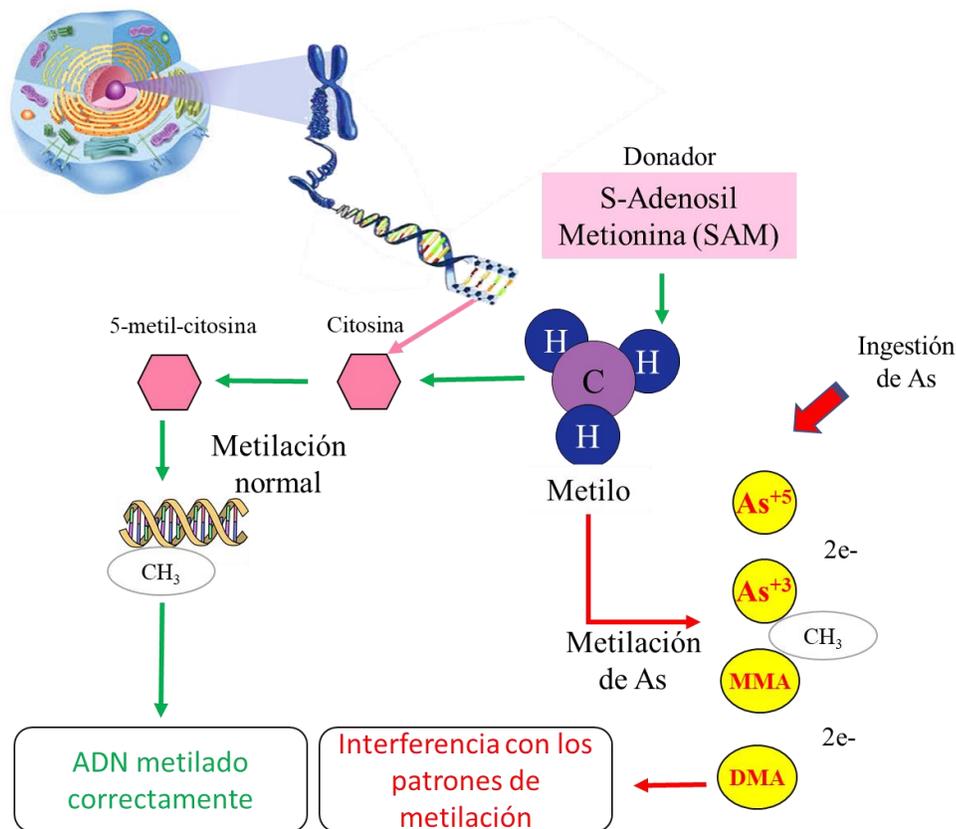


Figura 1.5 Proceso de metilación del ADN y la interferencia del As. Las líneas verdes indican el mecanismo de metilación del ADN normal, mientras que las rojas representan la interferencia de la metilación del ADN por el consumo de las moléculas de metilo.

1.3.4 Arsénico en el mundo y el caso específico de México

Los numerosos casos de presencia de As en agua subterránea en el mundo están relacionados con ambientes geológicos diferentes: formaciones volcánicas, formaciones volcano-sedimentarias, distritos mineros, sistemas hidrotermales, cuencas aluviales terciarias y cuaternarias (Basu et al. 2014). Un estudio reciente señala la existencia de un patrón en la configuración de los principales acuíferos contaminados a nivel global (figura 1.6). De esta manera se muestra la correlación de acuíferos con altos contenidos de As y su geo-posición en los límites de placas convergentes, específicamente acuíferos en cuencas sedimentarias formadas cerca de los arcos magmáticos. Este hallazgo pone en evidencia la fuente primaria de As en los acuíferos del mundo. No se han encontrado rocas con altos contenido de As en zonas de subducción entre dos placas oceánicas. Lo que sugiere un enriquecimiento del material magmático y fluidos hidrotermales con As que proviene de la corteza terrestre (figura 1.7) (Abhijit Mukherjee et al. 2019).

En América Latina, el problema de la contaminación con agua se conoce en 14 de los 20 países: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Perú y Uruguay. Considerando el límite de $0.01 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ para el agua potable establecida por agencias internacionales y varias agencias nacionales, el número de personas expuestas se estima en aproximadamente 14 millones (Bundschuh et al. 2012a). Numerosos estudios realizados en América Latina han reportado una serie de efectos adversos para la salud que incluyen cáncer, problemas reproductivos, enfermedades cardiovasculares, pulmonares y deterioro cognitivo en niños con alta exposición (Bundschuh et al. 2008; Castro De Esparza 2008). En los países latinoamericanos las fuentes de As son, en la mayoría de los casos, naturales, y la liberación se debe en gran parte a la lixiviación de rocas volcánicas, cuerpos de minerales sulfídicos, alteraciones hidrotermales y sus productos de intemperismo, y también de fluidos geotérmicos locales y exhalaciones volcánicas. En conjunto, las actividades mineras y las industrias metalúrgicas relacionadas son importantes contribuyentes locales para los recursos hídricos. El control de movilidad predominante en los acuíferos aluviales es la desorción de As de oxi-hidróxidos de metales a pH alto (> 8). En los Andes, la Cordillera de América Central y la Faja Volcánica Transmexicana, la oxidación de los minerales de sulfuro es el principal proceso de movilización (Bundschuh et al. 2012a). Es bien conocido que la ocurrencia de altas

concentraciones de As en aguas subterráneas y superficiales puede atribuirse a entornos geológicos específicos y condiciones climáticas. Por lo tanto, es posible utilizar estas características territoriales, que se sabe que tienen alta contaminación, para explorar áreas con contaminación potencial en otro país o región con condiciones geológicas y climáticas similares. Este enfoque puede ser útil para explorar y delimitar las áreas de alto y bajo riesgo (Bundschuh et al. 2008; Bundschuh et al. 2012a).

En México se han desarrollado investigaciones principalmente orientados a la identificación de signos y síntomas de intoxicación crónica. Los estudios sobre el comportamiento del As en el ambiente comenzaron con la determinación de las concentraciones totales de As en el agua potable de las zonas donde se observaron los efectos en la salud (Armienta y Segovia 2008). Las primeras publicaciones corresponden a la región de la Comarca Lagunera. En esta región se propone una fuente mixta parcialmente natural relacionada con un sistema hidrotermal extinto y otra antropogénica correspondiente a los pesticidas utilizados en los campos de algodón (Hita et al. 1995). En Zimapán, México central, el modelado hidrogeoquímico junto con análisis mineralógico y químico de formaciones rocosas mostró la oxidación de arsenopirita y la disolución de escorodita como procesos plausibles de liberación (Armienta et al. 1997; Armienta et al. 2001). En San Luis Potosí, la oxidación de los minerales de sulfuro contenidos en los desechos de la mina, la oxidación de arsenopirita en el acuífero y la liberación natural de As por la disolución de los sulfuros presentes en el acuífero en condiciones de alta alcalinidad y anaeróbicas causan el aumento de As en las aguas subterráneas (Razo et al. 2004). En Baja California se realizó un modelado geoquímico que indicó que la dilución, la precipitación de calcita y la absorción de As en las superficies de hidróxido de hierro son los procesos más probables que ocurren a lo largo de la trayectoria del flujo (Carrillo-Chávez et al. 2000).

Las aguas subterráneas enriquecidas con arsénico también se detectaron al noroeste de México, en el estado de Sonora. Los resultados de los análisis realizados en 173 muestras de los pozos durante dos períodos de muestreo mostraron que las concentraciones eran de 0,002 a 0,305 mg·L⁻¹ (Wyatt et al. 1998). En el Valle Yaqui, Sonora, se reportó la exposición crónica de indígenas nativos a concentraciones medias de arsénico de 5.5 - 43.3 µg·L⁻¹ en agua de pozo (Meza et al. 2004) y más recientemente se obtuvieron niveles de As total que oscilaron entre 2.7 - 98.7 µg·L⁻¹ (García-Rico et al. 2019).

La exposición subcrónica a bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

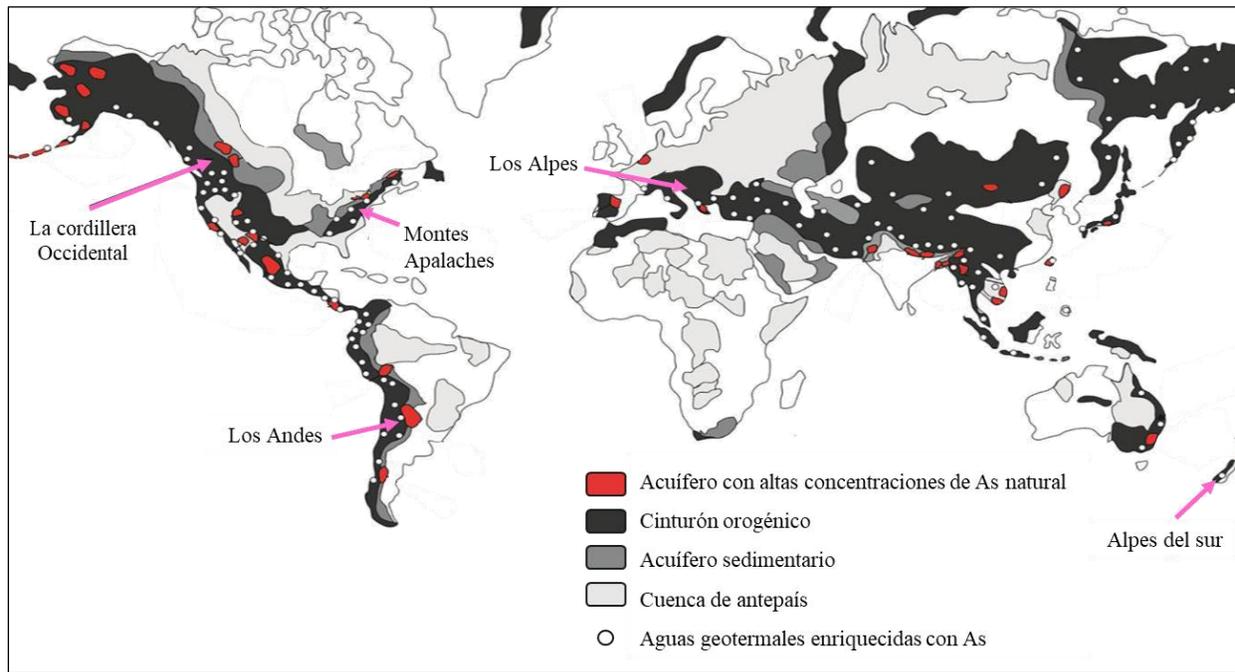


Figura 1.6. Acuíferos sedimentarios importantes en todo el mundo y su correlación con cinturones orogénicos. Se señalan en rojo los reservorios con altas concentraciones de As (modificada de (Abhijit Mukherjee et al. 2019)).

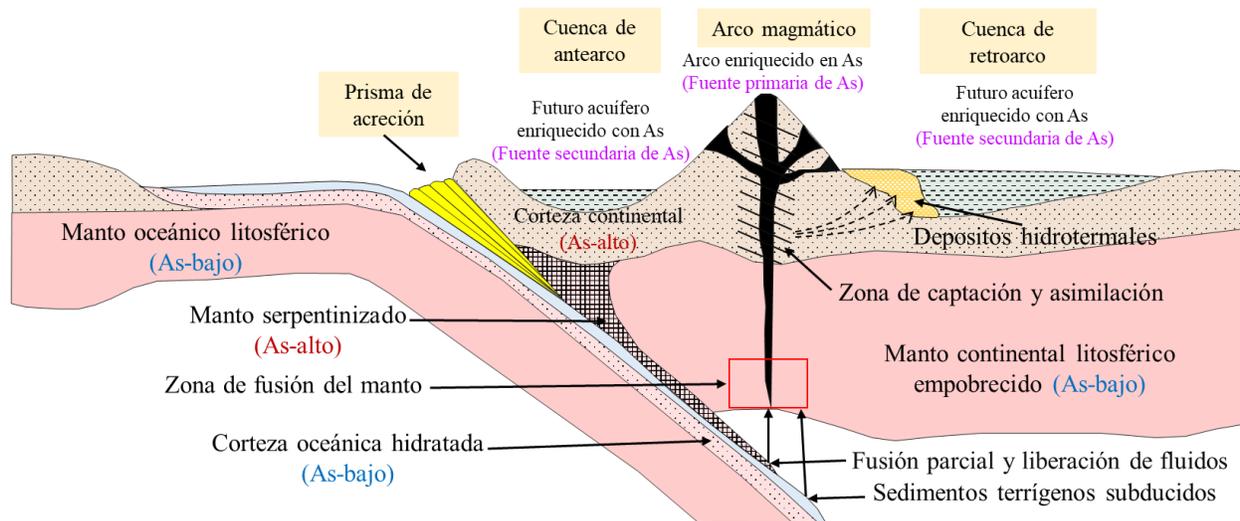


Figura 1.7. Diagrama esquemático que representa el proceso de enriquecimiento en arcos magmáticos, y su transferencia a las cuencas sedimentarias. La fuente primaria corresponde a la asimilación de la corteza continental. Las rocas serpentizadas pueden contener altas concentraciones de As, pero en este caso no es móvil a temperaturas menores a 300° C. (modificada de (Abhijit Mukherjee et al. 2019)).

2 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Recopilación bibliográfica

La etapa inicial de gabinete consistió en la compilación de información existente incluyendo artículos, mapas y otros documentos científicos. De esta manera agrupamos una base de datos georreferenciados de las características territoriales de México. Los datos digitalizados consisten en la concentración de As en acuíferos de México, yacimientos minerales epitermales y pórfidos de cobre, principales zonas agrícolas y estudios previos de problemas a la salud producto de exposición a As (Armienta y Segovia 2008; Camprubí 2013; Limón-Pacheco et al. 2018). El conjunto de datos consistió en polígonos vectoriales y las características topográficas en formato ráster. Adicionalmente, analizamos detalladamente la distribución del As en los sedimentos del Estado de Sonora. La información fue obtenida de una base de datos de acceso público de más de 3400 muestras generadas por el Servicio Geológico Mexicano (SGM). El conjunto de datos se dividió en cuatro categorías considerando el contenido total de As en sedimentos: $<25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $26\text{-}50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $51\text{-}100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $> 100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Los datos del SGM fueron corroborados por un estudio en suelos superficiales de tres áreas a lo largo de la cuenca del río Yaqui. Subsiguientemente, los datos espaciales de México y Sonora se mapearon con el software del sistema de información geográfica ArcGIS 9.1. Los mapas obtenidos ayudaron a definir las áreas geográficas dentro del estado, donde se producen los niveles más altos de As en los sedimentos. Se consideraron las distribuciones de las áreas tanto agrícolas como mineras.

2.2 Área de estudio

Este estudio se llevó a cabo en la cuenca del río Yaqui. El río Yaqui es el sistema de ríos más grande del estado de Sonora en términos de volumen de escurrimiento y extensión. El curso de este río encuentra interrumpido por varias presas hidroeléctricas, que crean importantes embalses

como los de la presa Lázaro Cárdenas (Angostura), la presa Plutarco Elías Calles (El Novillo), y la presa Álvaro Obregón (El Oviáchic). Estas presas y la configuración geomorfológica separan el área en tres subcuencas (Luna-Escalante 2007) . Para corroborar los datos de As en sedimentos de arroyo del SGM establecimos un área de estudio procedente de cada subcuenca. De esta manera seleccionamos una zona de subcuenca alta (Subcuenca Angostura), subcuenca media (Subcuenca Novillo) y subcuenca baja (Subcuenca Oviáchic) y se considera una población por segmento. En dichas regiones realizamos un muestreo de suelos para determinar las concentraciones de As y obtener el Índice de geoacumulación (I_{geo}), el Factor de Enriquecimiento (FE) y el riesgo a la salud por ingesta de suelos (HQ e IR). Las localidades seleccionadas fueron 1) Esqueda (Cuenca alta), 2) San Pedro la Cueva (Cuenca media) y 3) Pótam (cuenca baja).

Por otro lado, múltiples trabajos en agua indican una alta vulnerabilidad en las localidades que viven en la subcuenca Oviachic. Estudios hidrológicos indican un alto riesgo de sequía. Adicionalmente, más del 50% de la población total de la cuenca vive en pueblos y ciudades ubicadas esta subcuenca (Minjarez-Sosa et al. 2014). Además, algunas poblaciones que se localizan en esta subcuenca ponen en evidencia efectos tóxicos producidos por la exposición a As. En atención a lo cual, realizamos un estudio para la evaluación de toxicidad en el hígado y el cerebro. Por ese motivo, fueron seleccionadas muestras de agua procedentes de tres poblaciones que pertenecen al Valle del Yaqui: Cócorit, Vícam y Pótam, las cuales son abastecidas con aguas del acuífero del Yaqui. En estas poblaciones el agua subterránea es una fuente importante de abastecimiento público y las fuentes de agua alternativa (agua embotellada) no se utilizan. El sistema de acuíferos del valle Yaqui está compuesto principalmente por un relleno aluvial que consiste en depósitos del Paleógeno Cuaternario y subyacente que incluyen gravas, arenas, arcillas y depósitos de evaporita consolidados y no consolidados. Los valores de pH varían entre 4.5 y 8.7, pero la mayoría del área tiene valores superiores a 7. El acuífero profundo (30-100 m) representa la zona seleccionada por la mayoría de los pozos de producción en la región del valle Yaqui. Esta zona es una de las áreas de producción agrícola más importantes de México. El clima va de seco a extremadamente seco, con una temperatura promedio anual de 24°C, la temperatura máxima promedio de 31°C y el mes de junio, el promedio mínimo de 16°C en enero. Todas las zonas de estudio. Las zonas de estudio se muestran en la Figura 2.1.



Figura 2.1 Localización del área de estudio. La línea azul representa el río Yaqui y las zonas engrosadas de la misma línea figura cada presa. Cada una de estas divide el paso del agua formando las subcuencas. En el mapa las subcuencas aparecen limitadas por la línea punteada negra. Cada población seleccionada para muestreo de suelos corresponde a una subcuenca. El estudio de toxicidad de agua se realizó con muestras procedentes de la subcuenca baja, obedeciendo los antecedentes de toxicidad evidenciados en las poblaciones expuestas.

2.3 Estudio de Suelos

2.3.1 Colecta de muestras de suelos

El área de estudio consiste en tres zonas de la cuenca del Río Yaqui. Cada localidad seleccionada representa una de las subcuencas de la cuenca del río Yaqui. Las localidades son Esqueda (norte de la cuenca), San Pedro de la Cueva (al centro de la cuenca) y Pótam (sur de la cuenca).

- i. El muestreo de suelo se realizó en base a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana **NMX-AA-132-SCFI-2006** “*Muestreo de suelos para la identificación y la cuantificación de metales y metaloides, y manejo de la muestra*” siguiendo todas las especificaciones técnicas para la obtención y el manejo de muestras.
- ii. Para la obtención del número de puntos de muestreo de cada sitio de estudio, se utilizó la fórmula establecida en la misma norma, la cual fue modificada para los objetivos de este trabajo de tesis y consiste en:

$$Y = ((X) 0.3 * (11.71)) / 2$$

Donde: Y = es el número de puntos de muestreo.

X = es la superficie del suelo de la localidad de estudio expresada en hectáreas.

Para determinar la superficie de suelo de cada localidad, se utilizó el programa de Google Earth Pro, en el cual se trazó un polígono de la zona urbana y se obtuvo el área en hectáreas, de esta manera se calculó la cantidad de puntos a muestrear (Tabla 2.1).

Localidad	Puntos por muestrear
Esqueda, Son.	32
San Pedro de la Cueva, Son.	19
Pótam, Son.	28

Tabla 2.1 Número de puntos a muestrear por cada localidad.

- iii. Una vez obtenido el número de puntos de muestreo, se procedió a distribuirlos sistemáticamente, apoyándose en una retícula cuadrada, de tal manera que no conduzca a errores por sesgo.
- iv. Se retiraron restos de plantas y piedras mayores a 2 cm antes de tomar la muestra. Para el muestreo se utilizó el siguiente material:
- Pala de jardinero de acero inoxidable,
 - Bolsas de polietileno de alta densidad con cierre hermético,
 - Brocha de cerda fina,
 - Cinta métrica,
 - Marcadores permanentes de punto fino,
 - Cámara fotográfica y
 - Geoposicionador global (GPS) marca Garmin modelo Oregón.
 -
- v. La colecta de muestra de suelo se llevó a cabo de dos maneras debido a la naturaleza de estas:
- Para las muestras de suelo, se utilizó una pala de jardinero. Las muestras se colectaron tomando el suelo superficial (0 cm a 10 cm) utilizando el método de tresbolillo (Figura 2.3a), el cual consiste en tomar 5 muestras simples para formar una muestra compuesta (Figura 2.2).

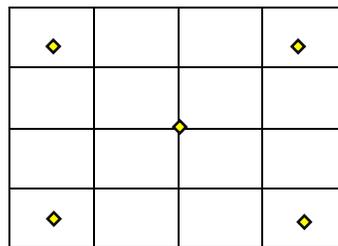


Figura 2.2 Esquema de distribución en tresbolillo para la colecta de una muestra compuesta.

- Muestras en calles pavimentadas y banquetas: la muestra fue colectada realizando un barrido de una sección de la calle utilizando escoba y recogedor de plástico (procedimiento descrito en la misma norma) (Figura 2.3b).

- vi. Todas las muestras colectadas fueron colocadas en bolsas herméticas de polipropileno previamente rotuladas con información referente al punto. Para evitar contaminación de las muestras durante la colecta, el equipo de muestreo se limpió entre muestra y muestra utilizando una brocha de cerda fina (NMX-AA-132-SCFI-2006).
- vii. Durante la colecta de suelos superficiales, se tomaron diversos cuidados y precauciones para asegurar la calidad del muestreo. En cada punto, se tomó una fotografía y las coordenadas geográficas (Figura 2.3c) y se llenó la cadena de custodia. Esto con el fin de resguardar la integridad de las muestras y su información de campo durante su traslado al laboratorio.

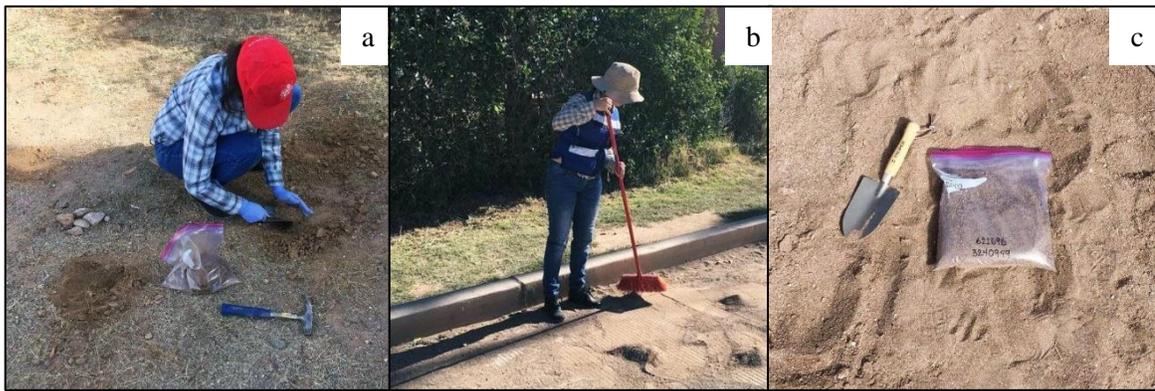


Figura 2.3 a) Colecta de una muestra de suelos mediante el método de tresbolillo, b) Colecta de una muestra procedente de suelo pavimentado, c) Muestra de suelo

2.3.2 Preparación de las muestras

Debido a que la preparación de las muestras es tan importante como el muestreo y análisis de estas. Se describe la metodología para la preparación de las muestras de suelo antes de su ingreso al Análisis químico.

- i. De cada una de las muestras se tomó aproximadamente 1 kg, los cuales se secaron en un horno convencional marca VWR Scientific Products, HAFO Series 1600, durante un periodo de 24 horas, a una temperatura de 34°C F (Figura 2.4a). El propósito del secado de las muestras es de facilitar su manejo, mejorar la homogenización y evitar reacciones químicas indeseadas. Las muestras se pesaron antes y después del secado en una báscula marca chaus.

- ii. Posteriormente se llevó a cabo el proceso de tamizado utilizando un equipo Ro-TAP HAVER & BOECKER durante un periodo de 10 minutos, las medidas de tamices a utilizar fueron: mallas #18 (1.000 μm), #35 (0.500 μm), #60 (0.250 μm), #120 (0.125 μm), #230 (0.063 μm), #325 (0.044 μm) y malla # 635 (0.020 μm). (Figuras 2.4b y 2.4c).
- iii. Los tamices fueron cuidadosamente lavados en un baño ultrasónico marca Cole-Parmer 8899 para evitar contaminación de las muestras. Todas las fracciones fueron almacenadas en bolsas herméticas pequeñas de polipropileno previamente rotuladas y agrupadas según las coordenadas de procedencia.

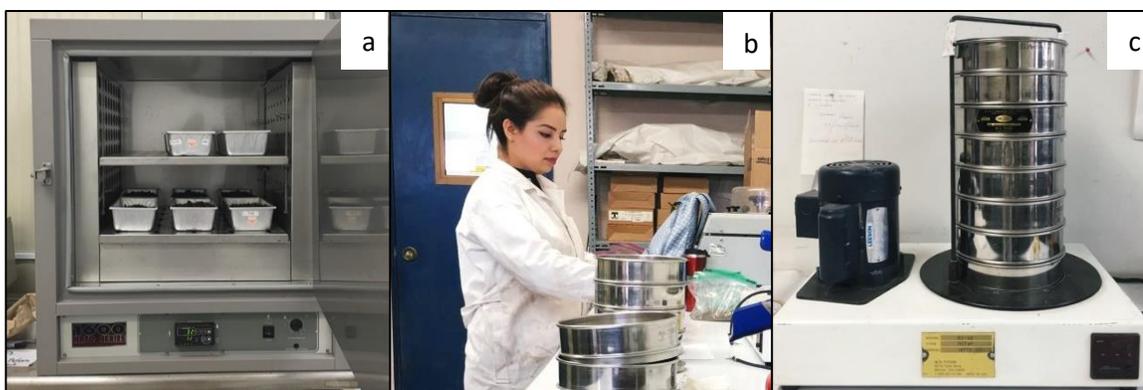


Figura 2.4. a) Secado de la muestra, b) Limpieza de tamices y separación de la muestra y c) Separación en fracciones con apoyo de Ro-TAP.

2.3.3 Análisis químico de los suelos

- i. En análisis de concentración de As total y otros elementos en las muestras de suelos, se realizó en la fracción menor a la malla #635 (Figura 2.5a).
- ii. El equipo utilizado consiste en un analizador portátil NITTON XLt3 de Thermo Scientific del laboratorio de geoquímica de la Universidad de Sonora (Figuras 2.5b y 2.5c).
- iii. Los procedimientos de calibración y control de calidad se realizarán de acuerdo con los procedimientos estandarizados en el Método 6200 de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (USEPA 2007). Actualmente, este método ya se encuentra validado para matrices de suelo.

- iv. El control de calidad incluye análisis de blancos, material de referencia (exactitud). Se analizaron los estándares certificados NIST SRM-2709, NIST SRM-2710 y NIST SRM-2711.). La recuperación de estándares osciló entre 110-120%. El límite de detección para As es $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.



Figura 2.5. a) Muestras a analizar en la fracción menor a la malla #635, b) Analizador portátil NITTON XLt3 de Thermo Scientific y c) Proceso del análisis de una muestra y llenado de bitácora.

2.3.4 Índice de geoacumulación

El índice de geoacumulación (I_{geo}) es un método ampliamente utilizado en estudios de metales traza desde los 60's donde originalmente estaba aplicado a investigaciones de los sedimentos de fondo (Muller 1969) y más recientemente se ha aplicado con éxito a la medición de la contaminación del suelo (Loska et al. 2003). Este método permite conocer la contaminación con sustancias orgánicas o inorgánicas del suelo, mediante la comparación de las concentraciones actuales con niveles preindustriales.

El valor del índice de geoacumulación se describe con la siguiente ecuación:

$$I_{\text{geo}} = \ln \frac{C_n}{0.2 B_n}$$

Donde:

C_n : Es la concentración de un elemento particular en la muestra de suelo obtenida.

B_n : Es la concentración de fondo del elemento estudiado.

El I_{geo} categoriza el grado de contaminación de los sedimentos desde no contaminados a fuertemente contaminados (en una escala del 0 al 6 respectivamente).

La interpretación del grado de contaminación se desarrolla basándose en la siguiente tabla:

clase I_{geo}	valor I_{geo}	Nivel de contaminación
0	$I_{geo} \leq 0$	No contaminado
1	$0 < I_{geo} < 1$	No contaminado a Moderadamente contaminado
2	$1 < I_{geo} < 2$	Moderadamente contaminado
3	$2 < I_{geo} < 3$	Moderado a fuertemente contaminado
4	$3 < I_{geo} < 4$	Fuertemente contaminado
5	$4 < I_{geo} < 5$	Fuertemente a extremadamente contaminado
6	$5 < I_{geo}$	Extremadamente contaminado

Tabla 2.2. Índice de geo acumulación (I_{geo}) para niveles de contaminación en suelos y sedimentos modificada de (Muller 1969).

2.3.5 Factor de enriquecimiento

La formación del suelo está en función del clima, vegetación, organismos del suelo, tiempo y litología. Aunque la roca madre o depósitos sedimentarios (Geología) son comúnmente el punto de inicio para la formación del perfil de suelos, las actividades antropogénicas pueden frecuentemente contribuir con humo vehicular, plaguicidas, pesticidas. El factor de enriquecimiento (EF) es una técnica de normalización de la concentración de un determinado elemento en el suelo con respecto los valores geoquímicos de fondo encontrados en la corteza terrestre (Abraham y Parker 2008).

Se evaluó el FE para definir si el origen de As y otros elementos en suelos de tres poblaciones es geogénico o antropogénico. Las concentraciones de As se normalizaron con respecto a Fe. El hierro se seleccionó porque es la fase principal adsorbente para los metales traza, y es un indicador

cuasiconservativo de las fases portadoras de metales naturales en los sedimentos fluviales y suelos (Bhuiyan et al. 2010). Los valores se normalizaron con muestras no contaminadas (control) y que fueron colectadas de lugares distantes a los núcleos poblacionales estudiados.

La fórmula para obtener el factor de enriquecimiento es:

$$FE = \frac{C_{n(m)} / C_{Fe(m)}}{C_{n(c)} / C_{Fe(c)}}$$

Donde:

$C_{n(m)}$: Es la concentración de un elemento particular en la muestra de suelo obtenida.

$C_{Fe(m)}$: Es la concentración de Fe en la muestra de suelo obtenida.

$C_{n(c)}$: Es la concentración de fondo del elemento estudiado.

$C_{Fe(c)}$: Es la concentración de fondo del Fe.

Si $FE < 1.5$ el material proviene de una fuente natural, si el $FE > 1.5$ entonces el material es originado por una fuente antropogénica.

2.4 Estudio de agua

2.4.1 Muestreo de agua de pozo

- i. Para realizar el muestreo de agua se siguieron los lineamientos establecidos por la **NOM-014-SSA1-1993** "*Procedimientos sanitarios para el muestreo de agua para uso y consumo humano en sistemas de abastecimiento de agua públicos y privados*".
- ii. Para recolectar el agua, utilizamos botellas de polipropileno previamente lavadas con detergente, agua desionizada y ácido nítrico al 20% (v/v) durante tres días, y finalmente con agua desionizada una vez más.
- iii. Para el muestreo se dejó correr el agua de la llave durante 3 minutos y posteriormente fue recolectada en los envases preparados previamente (Figura 2.6a y 2.6b). En todos los casos se efectuó el muestreo de 10 L agua del abastecimiento de agua potable, que proviene directamente del pozo (Figura 2.6c).

- iv. Las muestras tomadas se colocaron en hielera con bolsas de hielo cerradas para su transporte al laboratorio, a una temperatura entre 4 y 10°C, cuidando de no congelar las muestras.
- v. En cada punto muestreado de tomaron las coordenadas geográficas y se llenó la cadena de custodia correspondiente con el fin de resguardar la integridad de las muestras y su información de campo.

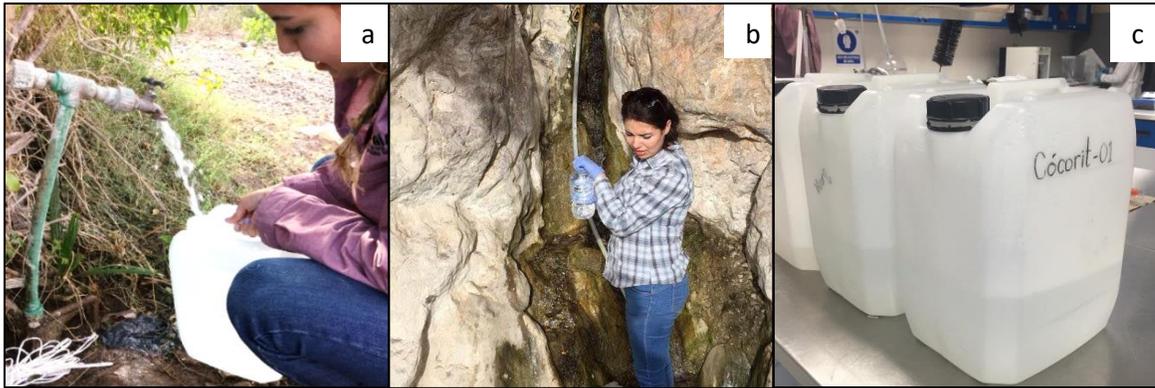


Figura 2.6. a) y b) Muestreo de agua, y c) muestras de agua almacenadas en el laboratorio.

2.4.2 Preparación de las muestras

- i. Una muestra de 0.5 litros de cada contenedor fue separada en botellas de polietileno previamente lavadas y esterilizadas, para ser adicionada con 5ml de ácido nítrico. Esto con el fin de preservarla tal como se encontró en condiciones naturales.
- ii. El agua restante se utilizó para suministro de los ratones por lo que fue filtrada (Figura 2.7a) utilizando un filtro de membrana marca Type Hawp de 0,45 μm (Figura 2.7b), con el objetivo de eliminar bacterias y otros materiales que pudieran enfermar a los animales.
- iii. Posteriormente se colocaron en recipientes de polietileno de 150 ml de capacidad previamente lavados y esterilizados en autoclave (120°C y 1 atm) durante 15 minutos. Finalmente, las muestras fueron congeladas para su preservación y se descongelaron en partes semanalmente, con el objetivo de ir suministrando a los ratones (Figura 2.7c).

La exposición subcrónica a bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

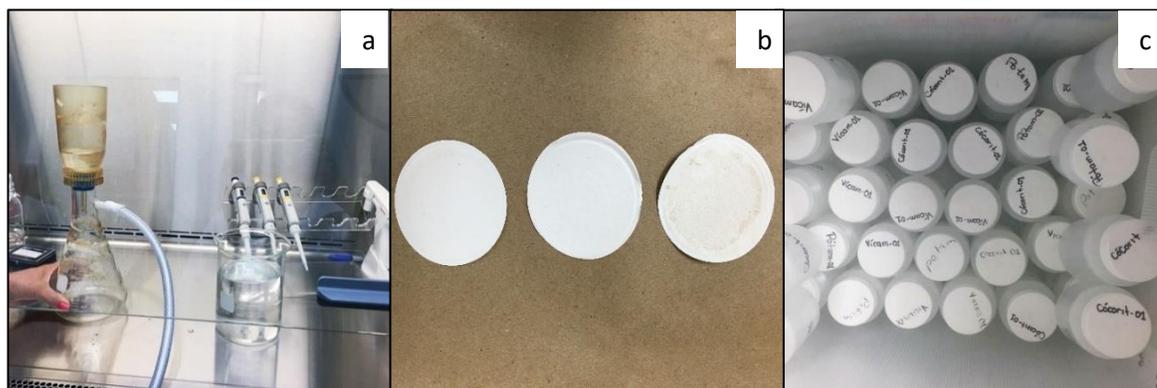


Figura 2.7 a) Filtrado de las muestras de agua, b) filtro de membrana marca Type Hawp de 0,45 μm y c) Preservación de las muestras por congelamiento.

2.4.3 Análisis químico del agua

- i. El análisis de As total de las muestras se llevó a cabo en el agua previamente acidificada con ácido nítrico (Figuras 2.8a y 2.8b).
- ii. El análisis se realizó con un Espectrofotómetro de emisión atómica con plasma inducidamente acoplado (ICP-AES) marca PerkinElmer 4200 DV ICP-AES (Figura 2.8c).
- iii. El método utilizado es descrito USEPA 200.7 Revision 4.4: *Determination of Metals and Trace Elements in Water and Wastes by Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry*.

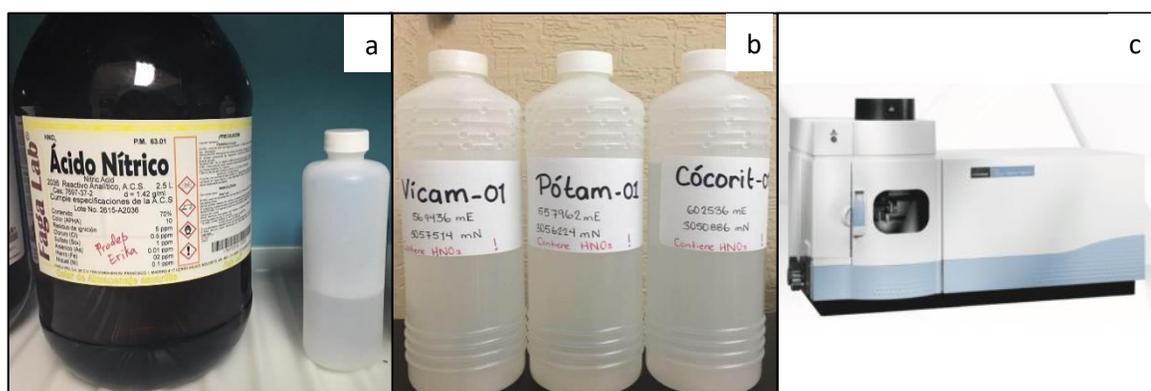


Figura 2.8 a) Ácido nítrico utilizado para preservar el As disuelto naturalmente en las muestras, b) Muestras preparadas para el análisis químico y c) Espectrofotómetro de emisión atómica con plasma inducidamente acoplado ICP-AES.

2.5 Evaluación de riesgo a la salud humana por ingesta de suelos y agua

La evaluación de riesgo a la Salud se realizó en diferentes zonas del valle del Yaqui. Se llevaron a cabo los procedimientos establecidos en la *Guía técnica para la elaboración de estudios de riesgo ambiental de sitios contaminados*, clasificando como Nivel 0, Caso B en el contenido de un estudio de evaluación de Riesgo Ambiental ya que en este caso los receptores son recursos naturales no biológicos y además seres humanos.

Con el fin de estimar la exposición diaria de un individuo la USEPA sugiere el uso de las siguientes ecuaciones:

$$\text{Ingestión de agua: } DE_{\text{sue}} = \frac{C \times TI \times FE \times ED}{PC \times AT} * 10^{-6}$$

$$\text{Ingestión de agua: } DE_{\text{agua}} = \frac{C \times TI \times FE \times ED}{PC \times AT}$$

Donde:

DE_{agua} : Es la ingesta diaria crónica en agua o sedimentos respectivamente en (mg/kg·d).

C: Es la concentración del contaminante en agua en (mg·L⁻¹) o (mg·kg⁻¹)

TI: Es la tasa de ingesta diaria promedio de agua potable en (L·día).

FE: Frecuencia de exposición (días·año)

ED: Duración de la exposición (años)

PC: Es el peso corporal en (kg).

AT: Tiempo promedio (días)

BA: Biaccesibilidad del elemento a estudiar

Para estimar el riesgo no carcinógeno se utiliza la ecuación:

$$IP = \frac{DE}{DdR}$$

Donde:

IP: Es el índice de peligro no cancerígeno.

DE: Es la ingesta diaria crónica en agua ($\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{dia})^{-1}$).

DdR: Es la dosis de referencia de la sustancia en ($\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{dia})^{-1}$).

Cuando el Cociente IP es menor de 1, se dice que no es probable que se produzcan efectos adversos, y el riesgo puede considerarse insignificante. Cuando el cociente IP es mayor de 1, y por tanto se supera el umbral de exposición seguro, debe considerarse la probabilidad de que se produzca un efecto adverso.

Para estimar el riesgo carcinógeno se utiliza la ecuación:

$$IR = 1 - \exp(-FPC \times DE)$$

Donde:

IR: Es el índice de riesgo.

DE: Es la ingesta diaria crónica en agua ($\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{dia})^{-1}$).

FPC: Factor de potencia de cáncer en ($\text{mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{dia})^{-1}$).

Riesgo carcinogénico es la probabilidad de que una persona desarrolle cualquier tipo de cáncer por exposición crónica a productos químicos cancerígenos. El riesgo total aceptable o tolerable varía de 10^{-6} a 10^{-4} (Park y Choi 2012). Este rango puede interpretarse como la probabilidad de que una persona en 1,000,000 o 10,000 desarrollará cáncer.

En este estudio realizamos una evaluación de riesgo a la salud humana por ingesta de suelos y agua. Los resultados fueron cotejados con trabajos previos. En cuanto al agua el análisis se realizó

para comprobar que la zona estudiada representa un riesgo principalmente por la ingesta de agua y por lo tanto causara efectos negativos en la salud de los animales que expondremos. Se utilizaron datos epidemiológicos generados por la US-EPA los cuales se muestran en la Tabla 2.3.

Elemento	TI (L/día)A* (mg/día)S*	EF (días)	ED (años)	PC (kg)	AT (días)	No cancerígeno DdR	Cancerígeno FPC
Arsénico	2 (A*) 200 (S*)	365	71	80	25915	3*10 ⁻⁴ mg/kg*día	1.5 mg/kg*día

Tabla 2.3. Datos en base a la “Guía técnica para orientar la elaboración de estudios de evaluación de riesgo ambiental de sitios contaminados”. A* = ingesta de agua, S* Ingesta de suelo.

2.6 Exposición en un ensayo *In vivo* - Animales de experimentación

La experimentación se llevó a cabo en ratones macho de la cepa CD1 procedentes del bioterio de la Universidad de Sonora, de 6-8 semanas de edad y un peso de 20-25 gr (ANEXO 1). Los animales se mantuvieron en condiciones controladas a una temperatura de 19-23° C y lapsos de luz/oscuridad de 12 horas. Durante el experimento todos los animales se manejaron bajo los lineamientos que establece la Norma Oficial Mexicana **NOM-062-ZOO-199**, “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”, así como por los comités internacionales sobre manejo, uso y cuidado de animales de laboratorio. Particularmente, las recomendadas por el “Commite on Care and Use of Laboratory Animals of the institute of Laboratory Animals Resources” y la “Guide for the care and use of laboratory animals”(N.R.C 2010). El protocolo de experimentación fue aprobado por el comité de Ética de la Universidad de Sonora (ANEXO 2).

2.6.1 Adaptación y diseño experimental

Se distribuyeron 5 ratones por jaula y se adaptaron durante 7 días a las condiciones del laboratorio para cuidado de animales (bioterio) de la Universidad de Sonora. Los animales tenían acceso libre al agua y los alimentos, antes y durante la exposición. Cada grupo fue suministrado con una muestra de agua proveniente de un lugar diferente, al grupo control se le suministro agua purificada

estéril y a todos los grupos se les dio alimento purina rico en nutrientes ® *ad libitum*.

El diseño experimental consistió en cuatro grupos:

- Grupo I: Se les suministro agua purificada y esterilizada ($\approx 0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ de As)
- Grupo II: Se les suministro agua procedente de Cócorit ($6 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de As)
- Grupo III: Se les suministro agua procedente de Vícam ($12 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de As)
- Grupo IV: Se les suministro agua procedente de Pótam ($75 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de As)

Las condiciones de alimentación y otros factores ambientales fueron iguales para los 4 grupos.



Figura 2.9.a) Medición del peso corporal, b) Exposición sub-crónica de ratones

2.6.2 Obtención de la sangre y los tejidos

Los ratones fueron sacrificados mediante dislocación cervical. A continuación, se realizó una incisión a lo largo de la línea media del animal para dejar al descubierto la cavidad abdominal. Inmediatamente, colectamos la sangre mediante punción cardíaca y la mantuvimos en tubos. Para utilizar en química sanguínea, una fracción se preservó con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La otra fracción fue centrifugada a 2500 rpm durante 10 minutos para separar el suero. Este último se usó para la evaluación del hígado empleando mediciones de glutamato-piruvato transaminasa sérica (SGPT), glutamato-oxaloacetato transaminasa sérica (SGOT) y fosfatasa alcalina (ALP). Para el estudio histológico se extrajeron los órganos internos con la ayuda de unas pinzas e inmediatamente fueron pesados en una balanza ohaus Scout Modelo H-7294. Posteriormente, se sumergieron en Formol buffer.

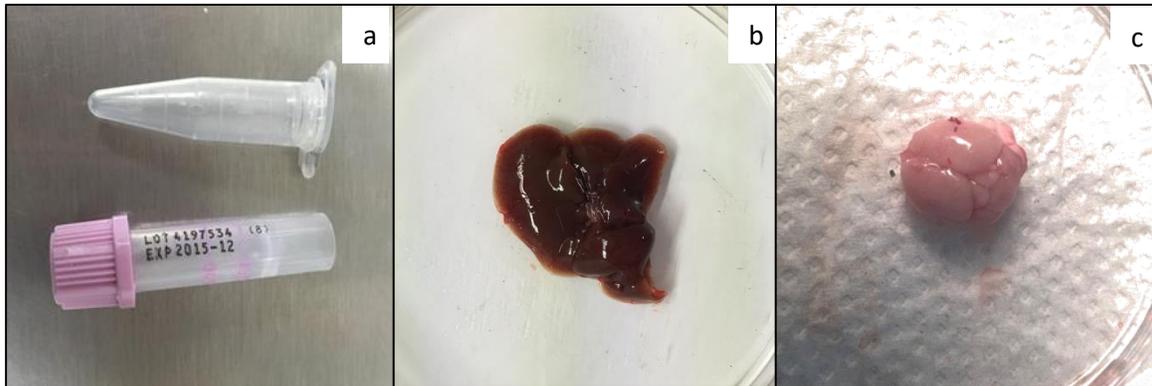


Figura 2.10 a) Microtubo y microtainer, b) Hígado de ratón, c) Cerebro de ratón.

2.6.3 Análisis histológico

El hígado y el cerebro de los ratones se diseccionaron y se fijaron en formalina tamponada neutra al 10% y se enjuagaron con etanol al 70%, se deshidrataron en diluciones seriadas de etanol antes de incrustarlos en cera de parafina. Los bloques de parafina de los tejidos se seccionaron con un espesor de 5-6 μm . Las secciones de cada bloque se procesaron para la tinción con hematoxilina y eosina (H&E) para obtener detalles histológicos. Las fotografías de la sección se tomaron con diferentes aumentos en una Nikon. Estas alteraciones se observaron en campos seleccionados al azar por un patólogo cegado a los grupos de exposición.

2.6.4 Análisis estadístico

El experimento se realizó con 20 ratones, cada tratamiento inicialmente con $n = 5$. El análisis estadístico se realizó como valores no paramétricos (prueba de normalidad de Shapiro-Wilk). Para determinar las diferencias entre los tratamientos (Grupo I, II, III y IV) primero, comparamos cada grupo entre sí mediante ANOVA de una vía (prueba de Kruskal-Wallis y prueba de comparación múltiple de Dunn). Debido a que la N era demasiado pequeña, no se encontraron diferencias significativas. Luego, separamos los datos en dos grupos, uno donde los valores de As estaban dentro del límite establecido por la OMS ($<10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) (control y Cócorit) y otro por encima de la misma norma (Vícam y Pótam). Para comparar entre dos grupos, utilizamos la prueba de Mann Whitney para valores no paramétricos y la prueba t no pareada para valores paramétricos. Todo el análisis se realizó utilizando Graph Pad Prism 5.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Distribución de Arsénico en México

En este trabajo estudiamos y complementamos un mapa de la distribución de As en acuíferos de México previamente publicado (Limón-Pacheco et al. 2018). En nuestra versión actualizada agregamos depósitos de mineral, litología y las principales áreas agrícolas (Figura 3.1). En esta recopilación de información geoespacial podemos observar a un patrón donde la mayoría de los acuíferos con As ($>10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) muestran una relación espacial con la litología y los depósitos de mineral del Centro al Noroeste del país. Según la literatura, los depósitos de mineral, las rocas volcánicas asociadas a arcos magmáticos, así como sus productos sedimentarios, tienen una alta concentración de As (Abhijit Mukherjee et al. 2019; Basu et al. 2014). En nuestro estudio, las rocas que comprenden esta asociación corresponden a dos sistemas montañosos importantes en México. Al noroeste, la Sierra Madre Occidental (SMO) es el resultado de diferentes episodios magmáticos y tectónicos durante el Cretácico-Cenozoico, asociados a la subducción de la placa Farallón debajo de la placa de Norteamérica y a la apertura del golfo de México. El magmatismo prominente en la que se exhibe desde el Noroeste hasta el centro de México está representado por volcanismo silícico-ignimbrítico y consiste en dos pulsos: 1) Del Eoceno al Oligoceno temprano en toda la extensión de la SMO y 2) Durante el Mioceno temprano en el centro y sur de la SMO. El complejo volcánico temprano está formado en gran parte por andesitas y, localmente, de centros volcánicos riolíticos. Estos últimos, por lo general se asocian con depósitos epitermales de alta relevancia económica (Ferrari et al. 2005). Posteriormente, una buena parte de la SMO ha sido afectada por una deformación predominantemente extensional (Basin and Range) durante diferentes episodios que se remontan al Oligoceno. Este proceso de adelgazamiento de la corteza generó las cuencas sedimentarias recientes, entre ellas la Cuenca del Rio Yaqui.

Por otro lado, al centro del país la Faja volcánica Transmexicana (FVTM) es un arco volcánico desarrollado sobre la margen suboccidental de la Placa Norteamérica como resultado de la subducción de las placas Rivera y Cocos a lo largo de la trinchera de Acapulco. La FVTM se suele dividir en tres sectores (occidental, central y oriental) que presentan diferencias significativas en lo que respecta al tipo de volcanismo y su composición química (Gómez-Tuena et al. 2007). El volcanismo emplazado en el sector occidental es bimodal y está formado tanto por estratovolcanes y complejos de domos dacítico-riolíticos como por centros monogenéticos basálticos. En el sector central se desarrolla un campo volcánico formado por centros monogenéticos y pequeños volcanes escudo de composición basáltica o basáltico-andesítica. En el sector oriental, la mayor parte del volcanismo está emplazado en grandes estratovolcanes, calderas y complejos de domos de composición de andesítica a riolítica, mientras que sólo una pequeña fracción del volumen de magma emplazado corresponde a volcanes monogenéticos de composición basáltica (Ferrari et al. 2012).

Un estudio reciente señala que, a nivel global, los principales acuíferos contaminados con As se encuentran alojados en extensas cuencas sedimentarias alrededor de montañas jóvenes asociadas a configuraciones tectónicas convergentes jóvenes o antiguas. Esto sugiere que, el As del agua subterránea proviene de arcos magmáticos (fuente primaria) formados en márgenes convergentes continentales de algunos de los sistemas orogénicos más prominentes en todo el mundo. Estos magmas de arco incorporan el As mientras ascienden a través de la profunda corteza continental. En última instancia, la erosión de los orógenos resultantes aumenta el volumen de As en los sedimentos de las cuencas adyacentes, lo que lleva a aguas subterráneas como enriquecimiento en los acuíferos aguas abajo (Abhijit Mukherjee et al. 2019).

En otro orden de ideas, observamos una correlación territorial con depósitos minerales. En este caso las mineralizaciones son principalmente pórfidos de cobre del Eoceno y depósitos epitermales del Mioceno Tardío Oligoceno. Es bien conocido que los depósitos epitermales pueden presentar un enriquecimiento general elementos como Ag, As, Au, B, Hg, S, Sb, Se, Te, Tl y U (Bornhorst et al. 1995). Hay que destacar que este enriquecimiento se produce independientemente de la naturaleza de las rocas encajonantes, la cual puede ser alta o baja. En la literatura tradicionalmente se ha distinguido entre dos tipos principales de depósitos epitermales. Los denominados de alta

sulfuración en donde el carácter de los fluidos hidrotermales es principalmente magmático y pueden evolucionar desde un fluido temprano muy reactivo, que lixivia la roca, hasta otro más reducido, que puede originar la mineralización. En este tipo de depósitos el As es uno de los elementos primarios. Por otro lado, los de baja sulfuración consisten en fluidos procedentes de la percolación de aguas meteóricas, aunque pueden tener un aporte menor de aguas magmáticas, en estos depósitos el As puede encontrarse como elemento secundario (Camprubí et al. 2003). En el noroeste de México los yacimientos son principalmente epitermales de alta sulfuración, mientras que al sur son de baja sulfuración (Camprubí y Albinson 2006).

Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) los principales Estados mineros en México son Durango, Sonora, Querétaro, Zacatecas, Guanajuato, Chihuahua, San Luis Potosí, Hidalgo, Coahuila y Durango. La ubicación geográfica de estos Estados corresponde con los acuíferos que contienen niveles mayores a $10\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Adicionalmente, en seis de estos Estados (Sonora, Chihuahua, San Luis Potosí, Hidalgo, Coahuila y Durango) se han reportado estudios con biomarcadores que concluyen numerosos casos de riesgo a enfermedades asociadas a exposición a As (Figura 3.1). Entre los efectos negativos mencionados incluyen colestasis (Hernández-Zavala et al. 1998), problemas en la piel (queratosis, cambios de pigmentación, cáncer), enfermedad vascular periférica, trastornos gastrointestinales, daño genético (Gonsebatt et al. 1997; Sampayo-Reyes et al. 2010), y una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades pulmonares y diabetes (González-Cortes et al. 2017; Olivas-Calderón et al. 2015; Recio-Vega et al. 2015). La relación de biomarcadores en cada estado se encuentra en la tabla 3.1.

En base a lo anterior en este estudio proponemos un origen geológico (fuente primaria) del As en los acuíferos mexicanos relacionado con los procesos que formaron la SMO y la FVTM, así como con los depósitos epitermales del Eoceno al Oligoceno. Posteriormente estas rocas formaron sedimentos (fuente secundaria) que se depositaron en cuencas adyacentes y que actualmente actúan como acuíferos. Subsiguientemente, las poblaciones ubicadas en los estados que consumen agua principalmente de estos reservorios desarrollaron enfermedades o alto riesgo de padecerlas, producto de la interacción del As con las reacciones biológicas a nivel celular.

La exposición subcrónica a baja concentración de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

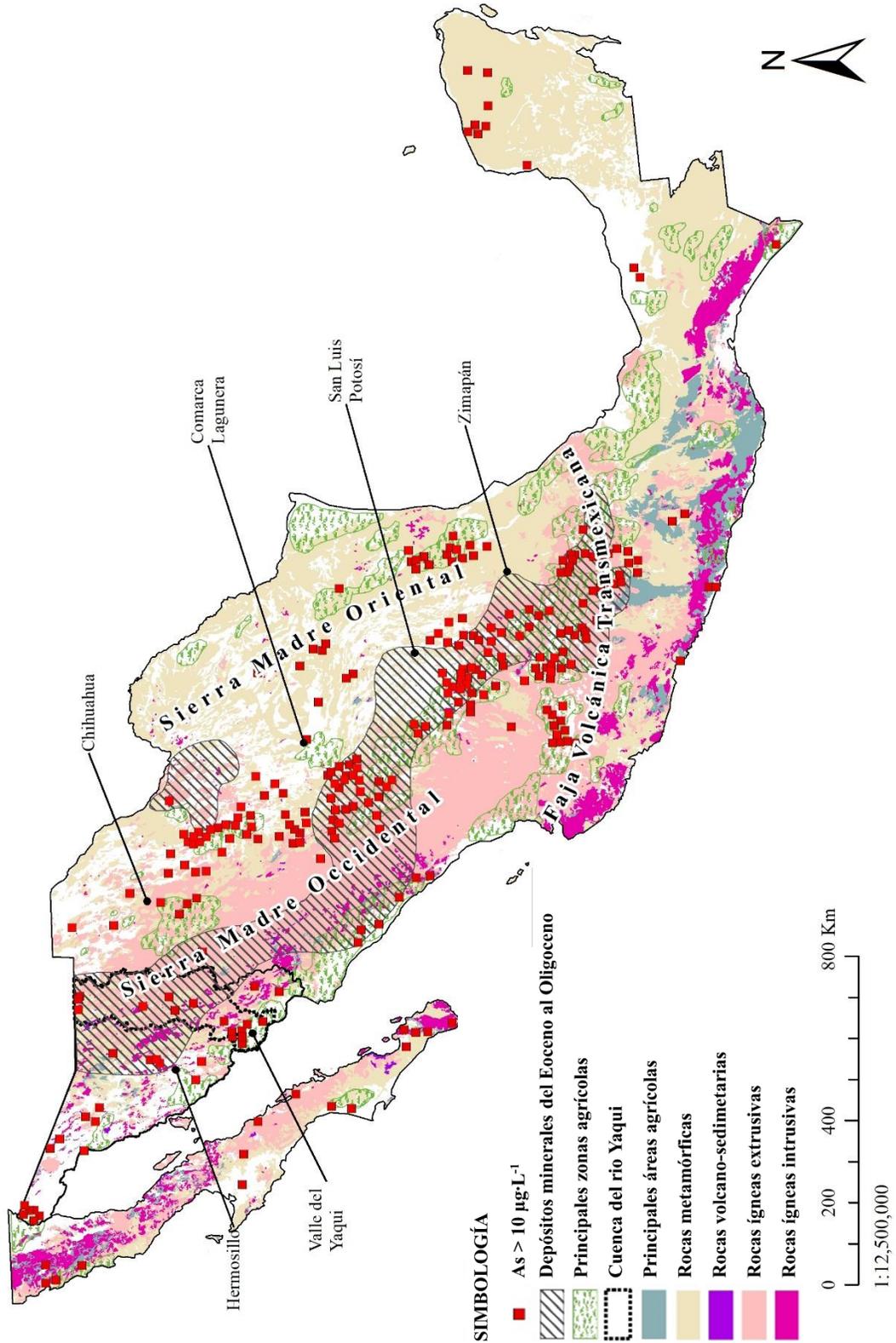


Figura 3.1 Mapa de distribución de Arsénico en acuíferos de México y su relación con la litología, yacimientos minerales y actividades agrícolas

La exposición subcrónica a baja concentración de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

Estado o región	Biomarcador	Indicador del biomarcador	Concentración de As ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Referencia
Chihuahua	Proporción de las especies metiladas de As en orina. Colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad, glucosa y triglicéridos.	Incremento en enfermedad cardio-metabólica como diabetes, trigliceridemia y colesterolemia.	LOD to 419.8	Méndez et al. (2015)
	Signos cutáneos de envenenamiento crónico por As.	Enfermedades de la piel.	410	Cebrián et al. (1983)
	Linfocitos y micronúcleos (MN) de células exfoliadas.	Daño genético.	408.17	Gonsebatt et al. (1997)
	Fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina (total y directa).	Colestasis.	10.9-327	Hernández-Zavala et al. (1998)
La Comarca Lagunera	Activación del mitogen Th1.	Anormalidades en el funcionamiento del sistema inmunológico.	410	Pineda-Zavaleta et al. (2004)
	Proporción de las especies metiladas de As en orina. El comportamiento de los niños fue evaluado por las escalas de calificación de comportamiento de Conners.	Asociación entre exposición a As y la función cognitiva (memoria, atención, solución problemas y vocabulario).	400-600	Rosado et al. (2007)
	Polimorfismos GSTO1, AS3MT y ensayo cometa.	Daño genotóxico.	1.0 - 30.00	Sampayo-Reyes et al. (2010)
	Proporción de las especies metiladas de As en orina. Habilidad visual-espacial.	Asociación entre exposición a As y cambios en el comportamiento de niños.	400-600	Roy et al. (2011)
	La concentración de As en la orina y la función pulmonar se evaluó mediante un espirómetro EasyOne.	Probabilidad de desarrollar enfermedades pulmonares.	104 -360	Recio-Vega et al. (2014)

Tabla 3.1 Relación de estudios con biomarcadores que demuestran los efectos tóxicos por exposición a Arsénico en diferentes estados de México. La ubicación geográfica de los estados se en la figura 3.1

La exposición subcrónica a baja concentración de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

Estado o región	Biomarcador	Indicador del biomarcador	Concentración de As ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Referencia
La Comarca Lagunera	Concentración de arsénico en orina, función pulmonar y biomarcadores (sRAGE, MMP-9, TIMP-1).	Inflamación y alteración en la función del pulmón.	24.2-231	Olivas-Calderón et al. (2016)
	Concentración total y de especies de As en orina y uñas de los pies, esputo (sRAGE, MMP-9 y TIMP1) y porcentaje de metilación del ADN (genes MMP9, TIMP1 y RAGE).	Enfermedades pulmonares.	104-360	Gonzalez-Cortes et al. (2017)
	Polimorfismos rs1191439 y rs3740393 y As3MT.	Alteraciones epigenéticas	104-360	García-Alvarado et al. (2018)
	Concentración de As en orina y sangre. Ensayo cometa.	Daño genético y pérdida de la capacidad de reparación del ADN.		Jasso-Pineda et al. (2012)
San Luis Potosí	Polimorfismos KIM-1, NGAL, miR-21, miR-200c, miR-423, SCr, eGFR, ACR.	Enfermedades renales.	11.91–254.63	Cárdenas-González et al. (2016)
	Polimorfismos miR-126 y miR-155.	Alteraciones epigenéticas relacionadas a cardiotoxicidad.	>10	Pérez-Vázquez et al. (2017)
	Polimorfismos miR-126, miR-155 y miR-145.	Enfermedades cardiovasculares.	>10	Ruiz-Vera et al. (2019)
Sonora (Hermosillo)	AIP, ADMA, FABP4, Quimerina, Adiponectina	Enfermedades cardiovasculares.	>10	Ochoa-Martínez et al. (2019)
	Concentración de arsénico en la orina.	Exposición a As.	>5	Wyatt et al. (1998)
Sonora (Valle del Yaqui y Mayo)	Concentración de arsénico en la orina.	Exposición histórica.	16 - 62.4	Meza-montenegro et al. (2013)

Tabla 3.1 (Continuación). Relación de estudios con biomarcadores que demuestran los efectos tóxicos por exposición a Arsénico en diferentes estados de México. La ubicación geográfica de los estados se en la figura 3.1

La exposición subcrónica a baja concentración de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

Estado o región	Biomarcador	Indicador del biomarcador	Concentración de As ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	Referencia
	Concentración de arsénico en la orina.	Polimorfismos genéticos en las enzimas de metilación de As.	5.5-43.3	Meza-montenegro et al. (2004)
	Polimorfismos PNP, GSTO, y CYT19.	Asociación genética entre los polimorfismos de CYT19 y la relación D:M en niños mexicanos.	5.5-43.3	Meza-montenegro et al. (2005)
	Polimorfismo ERCC1	perdida de la capacidad de reparación del ADN.	5.5-43.3	Andrew et al. (2006)
	8-hidroxideoxiguanosina urinaria (8-OHdG).	Daño oxidativo y pérdida de la capacidad de reparación del ADN.	< 40	Burgess et al. (2008)
Sonora (Valle del Yaqui)	Proporción de las especies metiladas de As en orina.	Efectividad de la metilación del As.	5.5-39.9	Meza-montenegro et al. (2008)
	Polimorfismo AS3MT.	Efectividad de la metilación del As.	5.5-43.3	Gomez-Rubio et al. (2009)
	Concentración de arsénico en la orina.	Excreción de arsénico en la orina y su relación con la ingesta de agua.	5.5-43.3	Jason Roberge et al. (2012)
	Polimorfismos AS3MT SNP 7388 y M287T.	Efectividad de la metilación del As.	5.5-43.3	Gomez-Rubio et al. (2012)
	Metaloproteínasa de matriz sérica (MMP)-9.	Enfermedades cardiovasculares y Cáncer.	0.132 -1.004	Burgess et al. (2013)
	Ensayo cometa.	Daño en el AND.	6.2 - 108.2	Maldonado-Escalante et al. (2018)

Tabla 3.1 (continuación). Relación de estudios con biomarcadores que demuestran los efectos tóxicos por exposición a Arsénico en diferentes estados de México. La ubicación geográfica de los estados se en la figura 3.1

Estado o región	Biomarcador	Indicador del biomarcador	Concentración de As ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Referencia
Zimapan	Linfocitos (Th, Th / Tc) Macrófagos (LPS / IFN-g-secreción de GM-CFS).	Aumento del riesgo de enfermedades relacionadas en la inmunodepresión y cáncer.	14-109	Soto-Peña et al. (2006)
	Proporciones de metabolitos urinarios de As y factor- α (TGF- α) en células epiteliales de vejiga exfoliadas (BEC).	Enfermedades que afectan a la vejiga urinaria o al urotelio.	1 - 190	Hernández-Zavala et al. (2008)
	Polimorfismos ADMA, sICAM-1, y sVCAM. Concentración de As en orina.	Riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.	3-135	Osorio-Yañez et al. (2013)
Zimapan y La comarca Lagunera	Polimorfismos miRs-423-5p, 423-5p +1, -142-5p -2, and -454-5p.	Incremento en enfermedad cardio-metabólica como diabetes, trigliceridemia y colesterolemia.	3.1-215.2	Beck et al. (2018)
Chihuahua, Coahuila, Durango, Nuevo León, y Sonora	Proporción de las especies metiladas de As en orina. Polimorfismos (AS3MT,FOLH1,MTHFD1,MT HFR, MTRR).	Alteraciones en los polimorfismos involucrados en la metilación del As para evaluar la asociación entre el cáncer de mama y su exposición.	ND-600	Gamboa-Loira et al. (2017)

Tabla 3.1 (Continuación). Relación de estudios con biomarcadores que demuestran los efectos tóxicos por exposición a Arsénico en diferentes estados de México. La ubicación geográfica de los estados se en la figura 3.1

3.2 Arsénico en sedimentos y suelos de Sonora

La fuente primaria de As en acuíferos está relacionada con los procesos de formación de arcos magmáticos. Este mecanismo consiste en el ascenso de un magma y fluidos hidrotermales que se va enriqueciendo en As al atravesar la corteza continental en una margen convergente. En este trabajo proponemos que el material volcánico de la SMO representa una fuente importante de As. Parte de este sistema montañoso aflora Estado de Sonora, principalmente en la cuenca de Río Yaqui. Adicionalmente, esta cuenca hospeda algunos de los depósitos epitermales de mayor importancia en el país (Figura 3.1). En virtud de ello, realizamos un mapa de distribución de este elemento en sedimentos de arroyo del estado de Sonora a partir de los datos obtenidos en cartas geoquímicas editadas por el SGM. La Figura 3.2 muestra que los niveles de As más altos en el Estado de Sonora están limitados por la cuenca del río Yaqui. Los sedimentos de arroyo han demostrado ser confiables en las investigaciones de mapeo geoquímico. Estos materiales actúan como un sumidero final para los elementos derivados de las rocas que forman las cuencas (Dinelli et al. 2005; Lapworth et al. 2012). En consecuencia, proporcionan la muestra compuesta del área de captación aguas arriba del punto de muestreo. Además, los sedimentos se han utilizado como un buen indicador de la contaminación de metales y metaloides tóxicos en el suelo y las aguas subterráneas (Vandecasteele et al. 2004). De tal forma que, estos materiales se utilizan para determinar zonas críticas y áreas de estudio. Asimismo, consideramos que la cuenca del río Yaqui está almacenando As proveniente de la erosión de la SMO y los depósitos minerales asociados.

Para corroborar los datos provistos por el SGM, realizamos un estudio de suelos de tres poblaciones a lo largo de la cuenca del Río Yaqui. Las concentraciones de As en las muestras de suelo de las tres subcuencas se muestran en la Tabla 3.2. La población de Esqueda contiene los niveles mayores de As con un promedio de As en suelo de $59.75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. San Pedro de la Cueva ocupa el segundo lugar con un promedio de $33.61 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ y finalmente Pótam cuenta con un promedio de $22.17 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Nuestros datos coinciden con la base de datos del Servicio Geológico Mexicano (SGM) que se utilizó en este estudio para evaluar la distribución principal de As en Sonora.

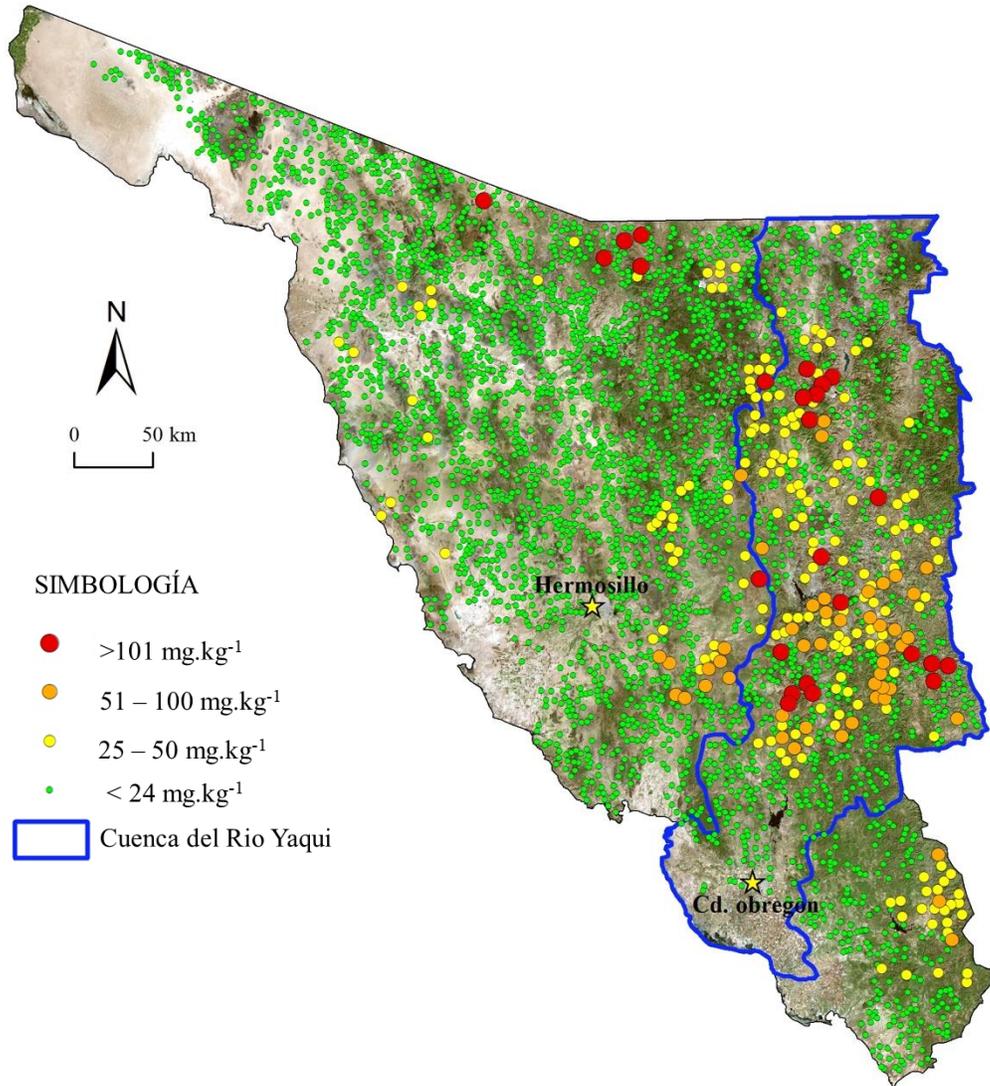


Figura 3.2. Distribución espacial de concentraciones de Arsénico en sedimentos de arroyo del estado de Sonora.

	Esqueda (n=32)	San pedro de la cueva (n=19)	Pótam (n=28)
Concentración de As en suelos (mg * Kg⁻¹)	59.752±18.40	33.61±12.87	22.17±9.89

Tabla 3.2 Concentración de Arsénico en suelos procedente de poblaciones localizadas en la llanura de inundación de la cuenca del río Yaqui.

3.2.1 Índice de geo-acumulación y factor de enriquecimiento

En este trabajo determinamos el I_{geo} y el FE en tres poblaciones control de la cuenca del valle del Yaqui. En nuestro caso el I_{geo} que permite identificar el grado de contaminación del sedimento, reveló que los suelos de la población de Esqueda el suelo va de moderado a fuertemente contaminado. En San Pedro de la Cueva el grado I_{geo} va de moderado a fuertemente contaminado. Por último, Pótam, aunque presentó los niveles más bajos de As en Suelos conduce a un nivel de contaminación de fuertemente a extremadamente contaminado. El I_{geo} mide el grado de contaminación en función de los valores de fondo. Las poblaciones de Esqueda y San Pedro de la Cueva tienen un valor de fondo cercano a las concentraciones presentes dentro de la población, mientras que Pótam tiene un valor de fondo muy bajo comparado con los valores de As en los suelos que conforman el pueblo. Los resultados se muestran en la tabla 3.3.

Con respecto al FE se demuestra un aporte principalmente natural en las poblaciones de Esqueda y San Pedro de la Cueva, con valores de 1.27 y 0.97, respectivamente. Mientras que para Pótam el FE indica un aporte antropogénico con un valor de 4.18. El FE consiste en una comparación de las concentraciones de los metales en relación con un elemento conservativo en la corteza terrestre, que es aquel que no ha variado su concentración a través del tiempo pese a los efectos antropogénicos que puedan darse. Para este estudio se utilizó el hierro como elemento conservativo. El origen natural que se presenta en las poblaciones de las subcuencas alta y media podría estar relacionada con las rocas que hospedan yacimientos minerales presentes en la cuenca. En cuanto a la subcuenca baja, esta se encuentra en la principal zona agrícola del Estado. El uso histórico de plaguicidas y pesticidas representa un candidato para el aporte antropogénico en esta región, y además actualmente se encuentra rodeada de cultivos agrícolas. Si bien, el origen de As en esta zona demuestra estar influenciado por actividades agrícolas, no sabemos cuál es la fuente exacta del As disuelto en el agua. A pesar de que en el FE en la cuenca baja indica un origen antropogénico, las concentraciones de As en sedimentos al centro y norte de la cuenca son mayores (Figura 3.3). Esto podría indicar que la fuente natural representa un mayor aporte en términos de cantidad de As. Adicionalmente en la figura 3.2 realizada con datos del SGM, se observa la mayor concentración de As al Centro y Norte. Por otro lado, a pesar de que las concentraciones de As en las zonas centro y norte de la cuenca son mayores, no se ha explorado el riesgo a la salud humana

o la presencia de efectos tóxicos por la ingesta de sedimentos o agua. El estudio de las fuentes de As y los mecanismos de liberación en regiones específicas de esta cuenca, así como los posibles efectos a la salud al centro y norte deberían considerarse en trabajos futuros.

Población	Prom. As	Prom. Control As	Prom. Fe	Prom. Control Fe	Igeo	FE
Esqueda	59.752	58.61	74863.11	93402.46	2.2797	1.2719
San pedro de la cueva	33.61	27.33	65348.9	51999.5	2.6968	0.9785
Pótam	22.17	6.58	74988.22	50601.03	4.1839	2.2735

Tabla 3.3 Valores de Índice de Geoacumulación (Igeo) y Factor de Enriquecimiento (FE) para los suelos de las poblaciones estudiadas.

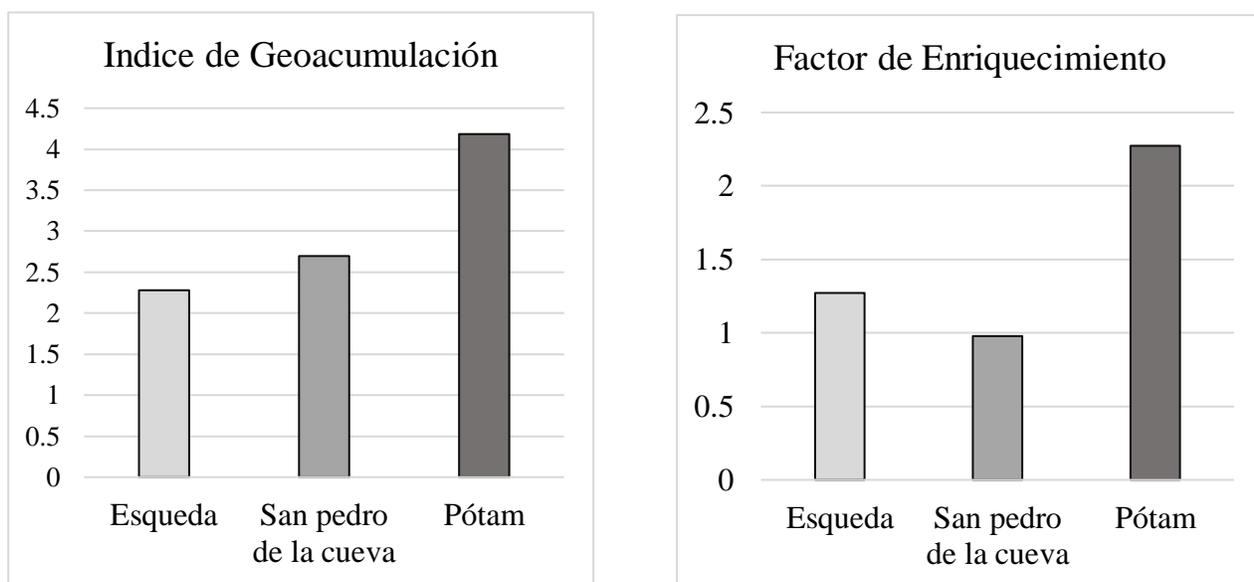


Figura 3.3 Diagrama gráfico de Igeo y FE para los suelos de las poblaciones estudiadas.

3.3 Concentraciones de Arsénico en agua

El promedio de las concentraciones de As en las muestras de agua de los tres pueblos indígenas en este estudio se muestra en la Tabla 3.4. En las muestras de agua de pozo de Cócorit, Vícam y Pótam se encontraron valores de As en agua de 6, 12 y 75 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivamente. Pótam presenta la mayor concentración de As total en aguas subterráneas, superando los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS; 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) y el estándar oficial mexicano (NOM-230-SSA1-2002; 25 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), mientras que Vícam superó sólo el primero (OMS). Nuestros datos difieren ligeramente con trabajos previos en donde encontraron concentraciones promedio de $0.108 \pm 0.0418 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ en Pótam, $0.036 \pm 0.0199 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ en Vícam y $0.0062 \pm 0.0037 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ en Cócorit (Maldonado-Escalante et al. 2018). A pesar de eso, encontramos una tendencia similar: Pótam > Vícam > Cócorit, en cuanto a las concentraciones de As determinadas. Las diferencias pueden ser atribuidas a cambios en las condiciones del acuífero asociadas a la estación del año.

Localidad	Cócorit	Vícam	Pótam
Concentración de As en agua	6 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	12 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	75 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$

Tabla 3.4. Concentración de Arsénico en agua procedente de poblaciones localizadas en el Valle del Yaqui.

Las concentraciones de As en esta área no son tan altas como las encontradas en otras partes del mundo. No obstante, en algunos estudios en el Valle de Yaqui se ha demostrado la presencia de efectos negativos a la salud. Guillete et al. (1998) compararon las habilidades de niños que vivían en un lugar altamente contaminado comparado con zonas control (sitios menos contaminados), se encontró que los menos expuestos tenían más capacidades como mejor coordinación ojo-mano y memoria de corto plazo (30 minutos) y mayor resistencia física (Guillete et al. 1998). En otro trabajo se determinó que hay diferencias en cuanto a la metabolización del As determinadas por distintas proporciones en los metabolitos de este elemento en orina de algunos grupos indígenas, relacionadas a diferencias genéticas entre los pobladores (Meza et al. 2004). En ese sentido, se han hecho esfuerzos por entender el papel de los genes en el control del metabolismo del As y la toxicidad en varios pueblos indígenas Yaquis, buscando haplotipos asociados con el metabolismo. Por ejemplo, en personas procedentes diferentes localizaciones del valle se

encontraron tres polimorfismos de nucleótido único en *AS3MT* que están en desequilibrio de ligamiento (LD) y asociados con un fenotipo de metilación alterado por As (Cantú-Soto et al. 2009; Meza et al. 2005). Además, un clúster de LD en el cromosoma, cerca de la *AS3MT* locus indica que varios genes estarían actuando para modificar el fenotipo de la metilación del As o para alterar la susceptibilidad (Gómez-Rubio et al. 2010). Estas alteraciones entre los polimorfismos de varios genes que codifican miembros de la transferasa GSH (GST) y metabolitos de As en orina, indican riesgo de inducción a cáncer (Lin et al. 2013; McCarty et al. 2007; Paiva et al. 2010).

Recientemente se realizó una evaluación de riesgo a la salud en las localidades de Cócorit, Pótam y Vícam, donde indican que los niños de Pótam y Vícam corren un riesgo significativo de desarrollar enfermedades crónicas y cánceres asociados con la exposición crónica a este metaloide y demostró que los niños de Pótam tenían un mayor daño en el ADN en comparación con los niños de Cócorit. (Maldonado-Escalante et al. 2018). De esta manera, los niños de Vícam y Pótam presentan un riesgo significativo de desarrollar enfermedades crónicas y cánceres asociados con la exposición a este metaloide (García-Rico et al. 2019; Maldonado-Escalante et al. 2018).

La aparición de las patologías mencionadas anteriormente es muy importante por el hecho de que el contenido máximo de As en el agua potable de la cuenca del Yaqui es el contenido más bajo de As cuando se compara con las áreas de Argentina, Chile, Perú y Bolivia (Figura 3.4).

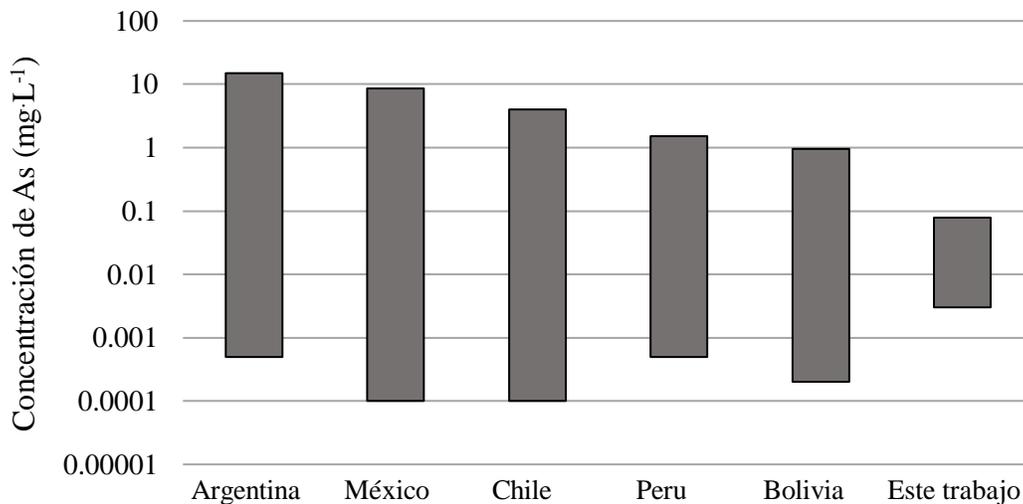


Figura 3.4. Cuadro comparativo de concentraciones de As en este trabajo con respecto a los rangos encontrados en otros países latinoamericanos.

3.4 Evaluación de riesgo a la salud humana por ingesta de suelo y agua

El principal objetivo de este trabajo es determinar los posibles efectos negativos relacionados con la ingesta de agua del Valle del Yaqui a través de un modelo murino. No obstante, realizamos una evaluación de riesgo a la salud preliminar, para predecir si los suelos o agua representa un peligro para los organismos. La evaluación se llevó a cabo en base a los criterios de la guía técnica, considerando los datos de peso, ingesta de agua, entre otras variables estándar que ellos proporcionan, y no específicamente en base a las características de una población. Los datos de riesgo obtenidos para la ingesta de suelo se presentan en la tabla 3.5. En general y basándonos en los criterios de interpretación ninguno de los valores indica un riesgo alto para el desarrollo de enfermedades crónicas o cáncer. A pesar de que la evaluación se realizó considerando una bioaccesibilidad total y no parcial como ocurre en la naturaleza. Las concentraciones de As encontradas en suelo no son un peligro importante debido a que la tasa de ingesta de As a través de suelos es muy baja. No obstante, a pesar de que la contribución DE de As a través de la ingestión de suelo es mínima, es muy importante analizar la bioaccesibilidad del arsénico en el suelo, para calcular la contribución real de HQ e IR.

Población	C	DE	IR	CR
Esqueda	59.75	0.000149375	0.497916667	0.000224063
SPDLC	33.61	0.000084025	0.280083333	0.000126038
*Cócorit	17.9	0.00004475	0.149166667	0.000067125
*Vícam	20.5	0.00005125	0.170833333	0.000076875
Pótam	22.17	0.000055425	0.18475	8.31375E-05

Tabla 3.5. Valores de HQ e IR asociados con la exposición a Arsénico en agua. *Realizado con valores de trabajos previos (García-Rico et al. 2019).

Por otro lado, el HQ para de agua procedente de Pótam fue de 6.25. para Vícam fue de 1 y para Cócorit fue de 0.5 (Tabla 3.6). La comunidad de Pótam presenta un riesgo alto para el desarrollo de enfermedades no cancerígenas. En cuanto el riesgo de inducción de Cáncer, los valores obtenidos fueron de $2.80 \cdot 10^{-3}$, $4.49 \cdot 10^{-4}$ y $2.24 \cdot 10^{-4}$, para Pótam, Vícam y Cócorit respectivamente.

Nuestros datos concuerdan estudios recientes donde se demostró que los niños de Pótam y Vícam, localidades del valle del Yaqui, presentan un riesgo significativo de desarrollar enfermedades crónicas y cánceres asociados con la exposición a este metaloide (García-Rico et al. 2019; Maldonado-Escalante et al. 2018).

Población	C	DE	IR	CR
Cócorit	0.006	0.00015	0.5	0.000225
Vícam	0.012	0.0003	1	0.00045
Pótam	0.075	0.001875	6.25	0.0028125

Tabla 3.6 Valores de HQ e IR asociados con la exposición a Arsénico en agua.

3.5 Exposición sub-crónica en un modelo murino

No se registraron signos de toxicidad excesiva ni muertes en los grupos expuestos a diferentes dosis de As en agua suministradas durante el estudio. Los ratones no presentaron cambios estadísticos en el peso corporal con respecto al grupo de control (Figura 3.5). Este hecho señala que los ratones están bien alimentados y que todos los niveles de As utilizados fueron bien tolerados. Entonces, los ratones no estaban desnutridos, ni presentaban una disminución en la capacidad de respuesta para responder con estrés. Tampoco se encontró una tendencia en cuanto a los pesos del cerebro y el hígado (Figura 3.6). Con respecto a la apariencia general y los comportamientos asociados con las alteraciones neurológicas, los datos experimentales rastreados para cada grupo se explicaron de la siguiente manera:

Grupo I ($\approx 0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$): No se observaron cambios en la apariencia general, que incluían la postura, la apariencia de la capa, la nariz, los ojos y las extremidades, durante el tratamiento con As.

Grupo II ($6 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$): observamos piloerección y estereotipia. Estas alteraciones no fueron tan frecuentes y ocurrieron cuando manipulamos a los animales para limpiar o medir el peso corporal.

Grupo III ($12 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$): observamos cambios neurológicos como el signo de Straub, la piloerección y la estereotipia. Las alteraciones aparecieron después de 18 días de exposición.

Grupo IV ($75 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$): observamos el signo de Straub, la estereotipia, el intento de lucha y la agresividad. Este grupo presentaba con frecuencia lesiones (marcas de mordedura en las orejas, la espalda y la cola). Las alteraciones aparecieron a los 10 días de exposición.

Estudios previos han mostrado alteraciones de comportamiento en ratones como resultado de la exposición a As. La agresividad no se había informado previamente, incluso en dosis más altas (Moreno Avila et al. 2016). Este desacuerdo podría deberse a que las aguas utilizadas en estos experimentos son soluciones preparadas con diferentes concentraciones de As. En el presente trabajo, utilizamos con agua de pozo natural y a pesar de que la exposición de los ratones a As se llevó a cabo con dosis bajas, las alteraciones de comportamiento fueron evidentes dentro de los 10 días. Esto está de acuerdo con Rodríguez et al. (2005) donde informaron que As se distribuye en el cerebro de ratones después de 9 días de exposición (Rodríguez et al. 2005).

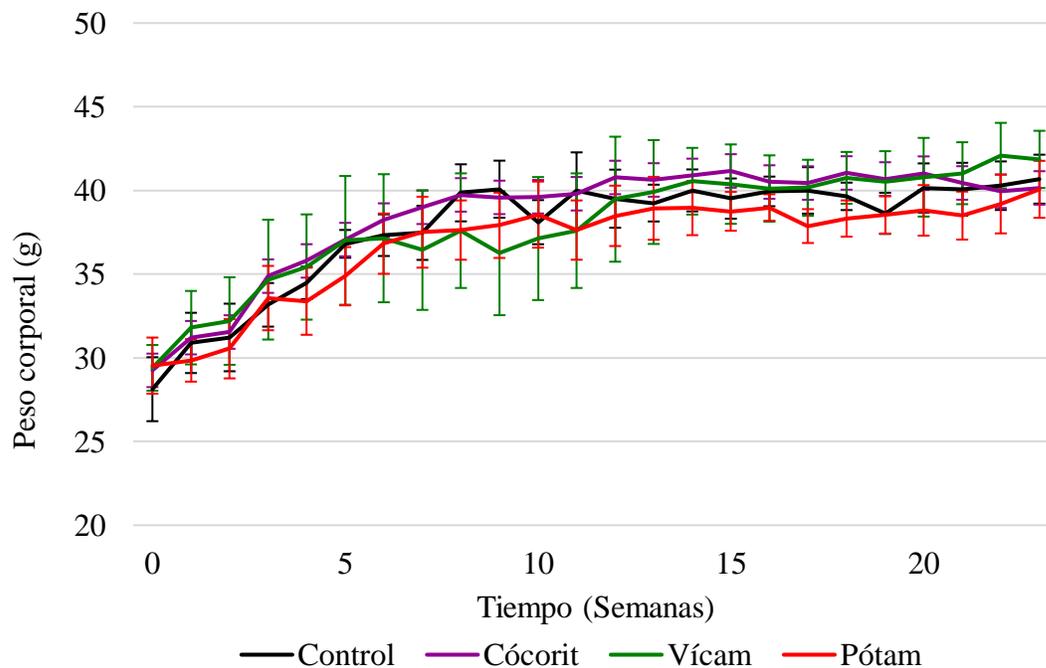


Figura 3.5. Peso corporal de los ratones. Las mediciones se realizaron semanalmente.

La exposición subcrónica a baja concentración de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

Grupo	Alteración conductual	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
I	Estereotipias						
II							
III							
IV							
I	Signo de Straub						
II							
III							
IV							
I	Agresividad						
II							
III							
IV							
I	Intento de huida						
II							
III							
IV							
I	Piloerección						
II							
III							
IV							
I	Temblor						
II							
III							
IV							
I	Dificultad de manejo						
II							
III							
IV							

Figura 3.6. Alteraciones conductuales presentadas semanalmente por los diferentes grupos expuestos. Grupo 1 ($\approx 0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), Grupo 2 ($6 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), Grupo 3 ($12 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), Grupo 4 ($75 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$).

3.6 Hematología e histología

3.6.1 Biometría hemática

El análisis de los componentes de la sangre antes de la extracción de los órganos internos nos proporciona información sobre la exposición de As. Enviamos nuestras muestras a un laboratorio bioquímico para examinar los glóbulos rojos y blancos, los eritrocitos (glóbulos rojos), los leucocitos (monocitos, neutrófilos y linfocitos) y los trombocitos (plaquetas). Además, se realizaron pruebas de función hepática para buscar cualquier lesión. Estas pruebas pueden tener una significación equivalente de biomarcadores utilizados ampliamente para exposiciones crónicas. Aunque no se encontraron diferencias estadísticas en los eritrocitos, se observó una reducción general en la media de los leucocitos; este agotamiento podría afectar la respuesta inmune. En la figura 3.6a se muestra esta tendencia, aquí los ratones del Grupo I contaron 7.9 ± 2.29 células ($\times 1000 \times \text{mm}^3$), mientras que las muestras del Grupo II fueron 5.74 ± 4.10 , Grupo III 2.70 ± 0.14 y Grupo IV 6.08 ± 3.53 células ($\times 1000 \times \text{mm}^3$). Los monocitos muestran una tendencia similar con $6.90 \pm 6.89\%$ en los controles, mientras que para los grupos expuestos muestran $5.34 \pm 4.56\%$, $3.65 \pm 2.05\%$ y $6.25 \pm 2.57\%$ para los Grupos II, III y IV, respectivamente (Figura 3.6b). Estos datos coinciden con trabajos previos en donde se indica que la exposición al As puede disminuir los recuentos de monocitos en comparación con el grupo no expuesto (Maiti et al. 2012). Respecto a los neutrófilos, solo las muestras del Grupo II ($9.38 \pm 5.43\%$) y del Grupo IV ($6.08 \pm 1.03\%$) presentaron una disminución en el porcentaje de células, mientras que la muestra del Grupo III permaneció sin diferencia ($11.95 \pm 0.64\%$) (figura 3.6c). Diversos estudios han demostrado que la exposición a As tiene un efecto extenso sobre las células inmunológicas (Argos et al. 2006; Banerjee et al. 2009; Schulz et al. 2002; Taheri et al. 2016a). Los neutrófilos son la principal defensa del cuerpo contra las infecciones bacterianas y las infecciones micóticas. Cuando hay una neutropenia (disminución de neutrófilos), la respuesta inflamatoria a estas infecciones es ineficaz, por lo que conduce a infecciones recurrentes o enfermedades degenerativas como el cáncer (Kozul et al. 2009; Taheri et al. 2016b). Por otro lado, un estudio en niños informa el efecto apoptótico y necrótico en células mononucleares (linfocitos) en la exposición a As (de la Fuente et al. 2012). A pesar de eso, en nuestro estudio, no detectamos un efecto degenerativo en los linfocitos asociados

con diferencias en su porcentaje en sangre. Los valores fueron bastante similares entre todos los grupos: Grupo I (81.03 ± 16.24), Grupo II (84.82 ± 4.18), Grupo III (83.65 ± 1.34) y Grupo IV (87.25 ± 3.26), figura 3.6d. Esto se ha relacionado con el deterioro de la estimulación o la inducción proliferativa de arsénico a linfocitos (Gonsebatt et al. 1992; Patterson et al. 2004).

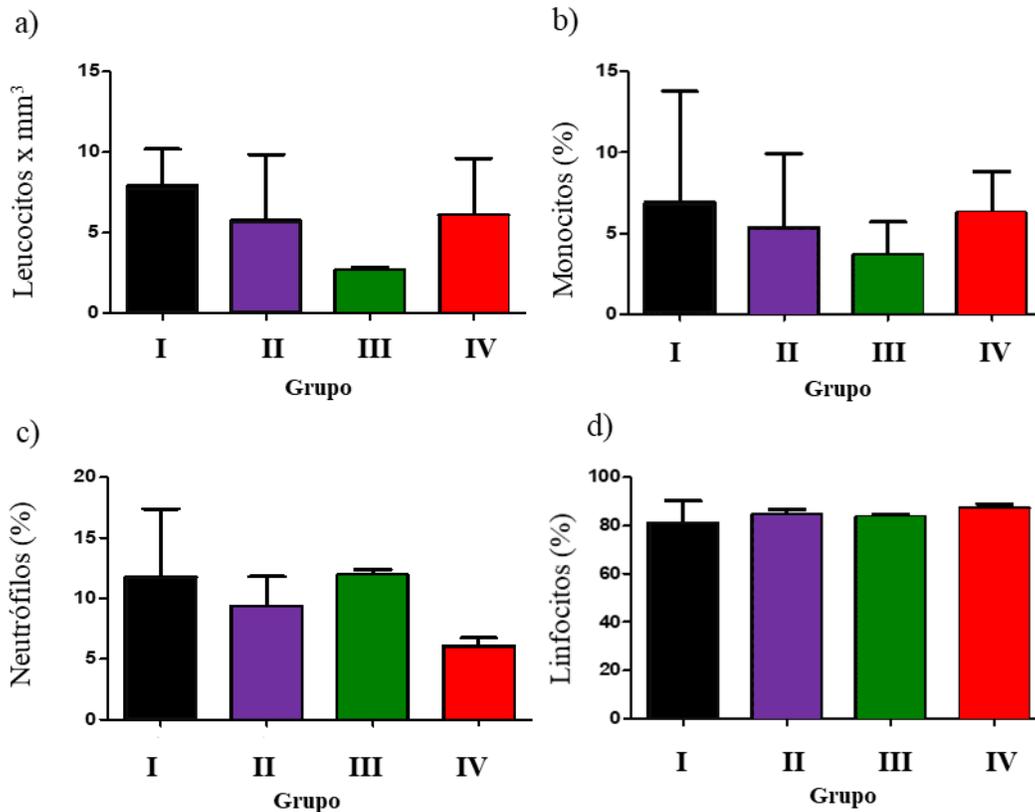


Figura 3.7. Análisis de los componentes de la sangre a) Leucocitos totales, b) Monocitos, c) Neutrófilos, d) Linfocitos

3.6.2 Corteza cerebral

Anteriormente, se demostró que el As tiene la capacidad de pasar a través de la barrera hematoencefálica y se acumularse en el cerebro (Manthari et al. 2018). En nuestro trabajo, la microscopía óptica con tinción con hematoxilina-eosina de la corteza cerebral del grupo I mostró una estructura normal. Las células de los grupos expuestos presentaron alteraciones principalmente neurodegenerativas. Estas alteraciones pudieron observarse en todos los grupos expuestos a excepción de los Grupos I y II (figura 3.7a y 3.7b). Las neuronas presentaron un estado de angulación, retracción y vacuolación. En respuesta al daño provocado en estas células, ocurre un

proceso de gliosis reactiva. La gliosis reactiva es la proliferación de células neurogliales (astrocitos). También observamos que los astrocitos se acumularon alrededor de las neuronas dañadas. A este proceso se le denomina satelitosis y ocurre con el objetivo de reparar a las neuronas (Figura 3,7c y 3.7d). Adicionalmente se observaron algunos casos de muerte celular.

Se sabe que la exposición crónica al As se asocia con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estrés oxidativo (Del Razo et al. 2001; García-Chávez et al. 2007). Las especies de oxígeno son los principales participantes en el daño causado por los procesos neurodegenerativos, incluida la muerte celular. Por lo tanto, atribuimos los cambios degenerativos observados en este trabajo a la mayor producción de especies reactivas de oxígeno.

Nuestros datos son consistentes con otros trabajos (Bashir et al. 2006; Tripathi et al. 1997). No obstante, la mayor parte de los estudios que involucran la exposición de agua con As, utilizan soluciones creadas en el laboratorio. Nosotros utilizamos agua de pozo que proviene directamente del acuífero y que además es utilizada para consumo humano. En ese sentido, podemos decir que todas las anomalías cerebrales observadas en nuestro modelo *in vivo* podrían presentarse en las personas expuestas. Sobre todo, porque el periodo de exposición es mayor.

Adicionalmente, observamos cambios de comportamiento relacionados a la exposición a un agente neurotóxico durante el experimento. El daño celular del cerebro es la causa de alteraciones en la personalidad y el comportamiento. Estudios previos realizados en México indican cambios de comportamiento principalmente en niños. Calderón et al. (2001) informó en San Luis Potosí, México, que las habilidades verbales de los niños, la memoria a largo plazo y la abstracción lingüística se asociaron negativamente con el aumento de los niveles de arsénico en la orina (Calderón et al. 2001). Un estudio similar determinó una relación entre la ingesta de As y un comportamiento de oposición y déficit cognitivo en niños de 6 años que viven en La Comarca Lagunera, México (Piao et al. 2005; Roy et al. 2011; Selim et al. 2012).

3.6.3 Hígado

En múltiples trabajos se ha asociado la exposición crónica a As con daños en el hígado (Centeno et al. 2002; Chiu et al. 2004). En el presente estudio, el análisis histológico del hígado en el Grupo I no muestra cambios y la morfología de los hepatocitos se presenta normal (figura 3.8a). Las

células de todos los grupos tratados con As mostraron un patrón de lesión celular, caracterizado por muerte celular (Tabla 3.8). La exposición a As aumenta la generación de especies de radicales libres en el hígado, lo que resulta en la degeneración hepática. La necrosis y la apoptosis de las células hepáticas se habían informado previamente debido a la exposición a As (Santra et al. 2007). Bajo circunstancias normales la apoptosis es un mecanismo natural y programado del organismo para eliminar las células dañadas. Por otro lado, la necrosis es la muerte celular prematura provocada por algún agente nocivo que causa un daño a la célula que no se puede reparar. En nuestro trabajo, la morfología mostró células con características necróticas en el grupo IV (figura 3.8d y 3.8e). Además, en todos los grupos expuestos se observaron respuestas regenerativas caracterizadas por un marcado aumento en las células binucleadas (figuras 3.8b, 3.8c, 3.8e y 3.8f). Esto indica que, aunque se identificó una respuesta tóxica en los hígados, los ratones pudieron adaptarse al bajo nivel de exposición al As. Sin embargo, esto puede afectar a las poblaciones endémicas que consumen el agua que proviene de la misma fuente en otro sentido. Por ejemplo, en la intervención durante la administración de medicamentos para combatir el cáncer. De esta manera, el efecto producido por la resiliencia está abierto para una mayor investigación.

Para identificar las enzimas relacionadas con el daño hepático, analizamos el suero para explorar las concentraciones de las enzimas, incluidas dos transaminasas de alanina: glutamato-oxaloacetato transaminasa sérica (SGOT), glutamato-piruvato transaminasa sérica (SGPT) y fosfatasa alcalina (ALP).. Estas enzimas se pueden encontrar en varios tejidos como el hígado, el riñón, el cerebro y el tejido cardíaco, mientras que la SGPT se encuentra principalmente en las células hepáticas, lo que indica que un aumento de esta enzima puede estar relacionado con la necrosis de las células hepáticas. La concentración de estas transaminasas apunta a un patrón de la citólisis. La destrucción de las células que contienen estas moléculas las libera al torrente sanguíneo provocando la elevación de la concentración. Al realizar un análisis estadístico de los grupos expuestos a concentraciones que se encuentran dentro de la norma establecida por la OMS (Grupos I y II) respecto a los grupos expuestos (Grupos III y IV), se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.02$) en los valores de la STGP. El análisis muestra que SGOT y STGP se incrementaron en las muestras de agua potable que contienen As con las concentraciones que superan al límite de la OMS (Grupos III y IV). En la figura 3.9a, mostramos que SGOT para el Grupo I se encontró en 252.5 U/I, Grupo II (214 U/I) sin cambios, pero se

encontró un incremento en la concentración en Grupo III (437.5 U/I) y Grupo IV (420 U/I). La misma tendencia se encontró en el análisis de STPG, para el Grupo I fue de 55.75 U/I, el agua potable del Grupo II no se encontraron cambios con 32.25 U/I, y se registró un aumento para el STGP en el tratamiento de agua potable de los Grupos III y IV con 138.33 y 103.75 U / I, respectivamente (figura 3.9b). Este resultado para los Grupos III y IV apoya nuestra observación de necrosis y cambios degenerativos en las células hepáticas. Varios informes indican que el aumento de la concentración de estas enzimas se puede usar para el daño hepático asociado en la contaminación por As (Barai et al. 2017; Das et al. 2012; Mazumder 2005). La reducción de la enzima ALP con frecuencia se asocia con deficiencia de zinc, desnutrición y anemia. En nuestro caso, observamos que la reducción de ALP frente al Grupo I (40 U/I), a pesar del hecho de que los ratones expuestos no presentaron desviaciones importantes en el número de glóbulos rojos y sus pesos se mantuvieron similares a los de la salud (figura 3.9c). En conjunto los cambios morfológicos en las células asociados al incremento de las transaminasas se manifiestan como efectos tempranos producto de la exposición a As.

La exposición subcrónica a baja concentración de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

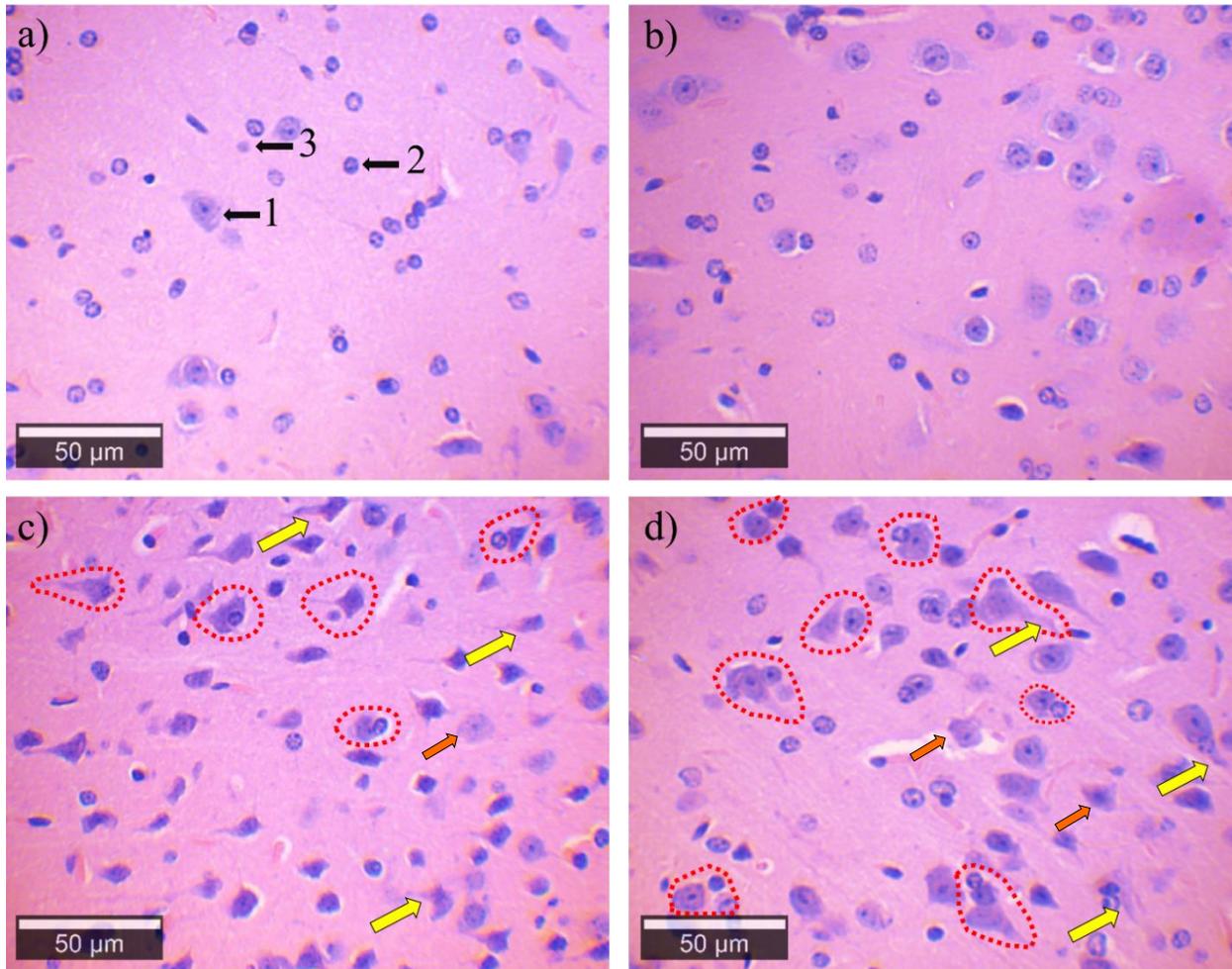


Figura 3.8. Histología de la corteza cerebral. Microfotografías del cerebro de los grupos expuestos a un aumento de 50x, 3ª a 4ª zona cortical. a) Grupo I que muestra la estructura normal en las células del cerebro, las flechas negras representan 1) neuronas piramidales, 2) astrocitos y, 3) oligodendrocitos. b) Células cerebrales del Grupo II sin alteraciones aparentes. c) y d) Cerebros de ratones expuestos de los Grupo III y IV respectivamente. Estos grupos muestran satelitosis (línea intermitente roja); vacuolas (flecha roja) y degeneración angular de las neuronas (flechas amarillas).

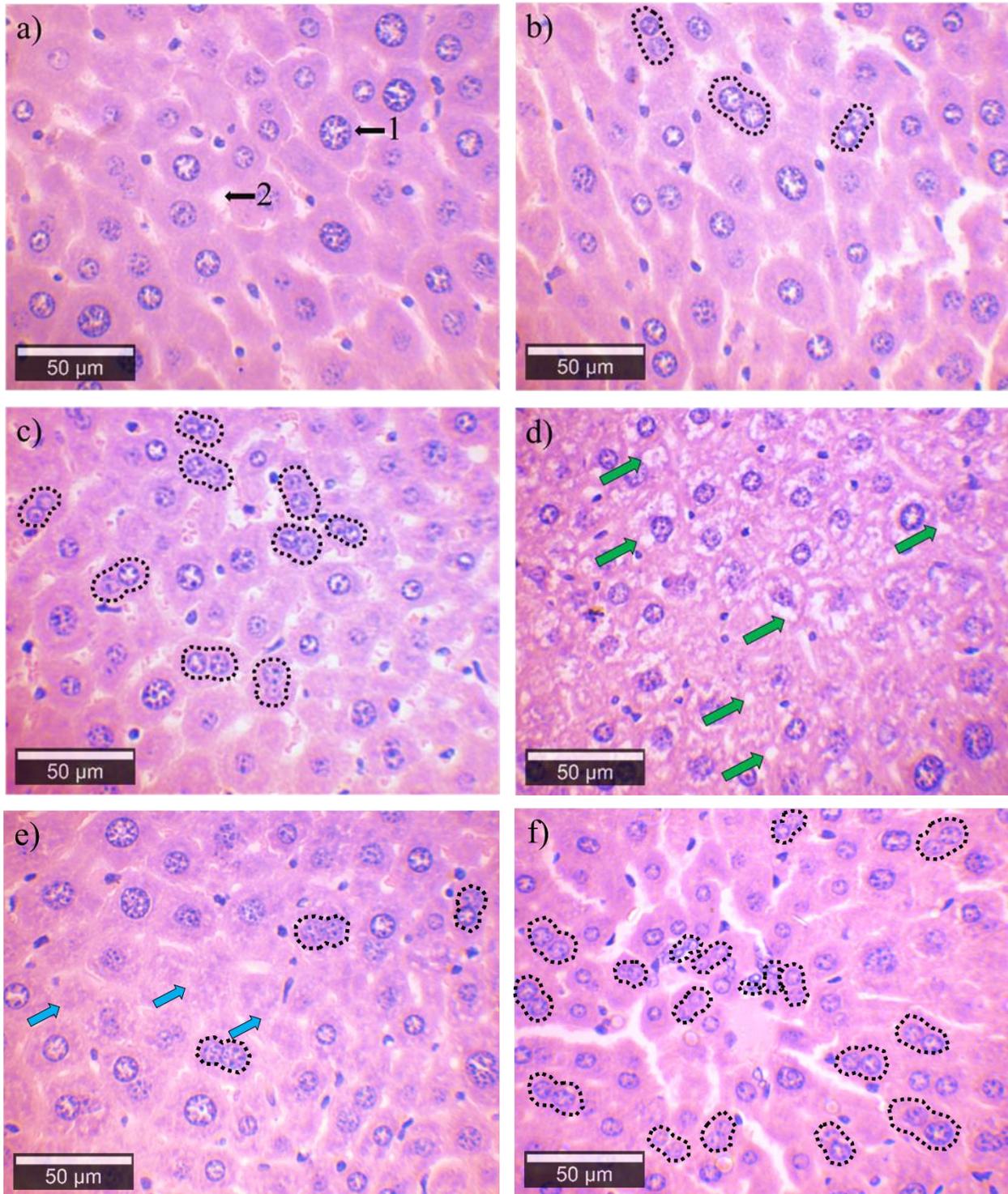


Figura 3.9. Microfotografías del hígado de los ratones expuestos y el grupo control. a) Grupo I mostrando una estructura normal en hepatocitos, b) Grupo II, c) Grupo III y d) Grupo IV muestran regeneración de hepatocitos, binucleación (línea intermitente negra) y degeneración vacuolar (flecha verde) e) hepatocitos necróticos (flechas azules) y f) regeneración de hepatocitos (binucleaciones) (línea intermitente negra).

La exposición subcrónica a baja concentración de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

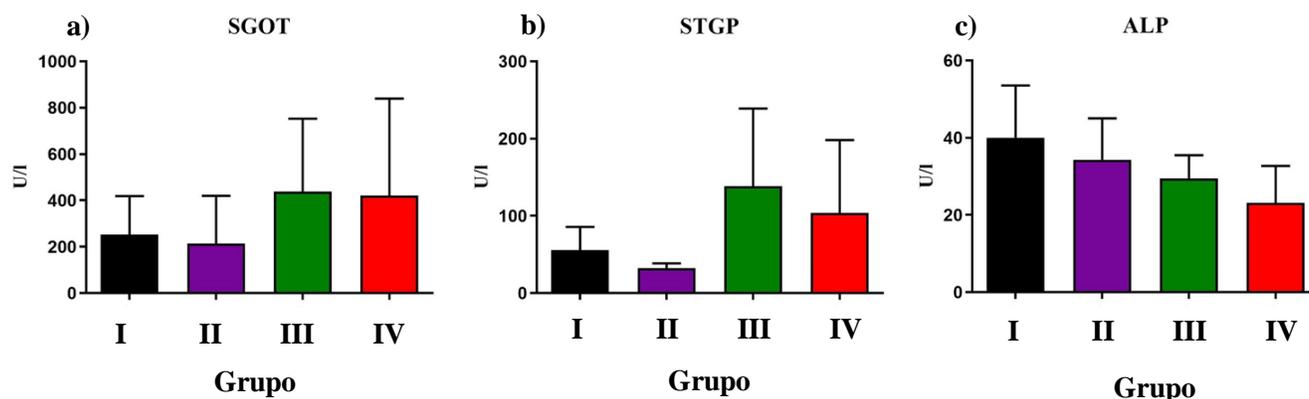


Figura 3.10. Concentraciones de las enzimas a) glutamato-oxaloacetato transaminasa sérica (SGOT), b) glutamato-piruvato transaminasa sérica (SGPT) y c) fosfatasa alcalina (ALP).

Lesiones	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Cerebro				
Celulas anguladas	-	-	++	+++
Satelitosis	-	-	+++	++++
Gliosis reactiva	-	-	+++	+++
Retracción del axon	-	-	+	++
Vacuolación neuronal	-	-	+	+++
Higado				
Degeneración hepatocelular	-	-	+	++
Vacuolación	-	-	-	+
Necrosis	-	-	+	++
Celulas binucleadas	-	+	+++	++++

N=5. -, nulo; +, minimo (<15%); ++, medio (<25%); +++, moderado (<45%) y +++++, severo (>45%).

Tabla 3.7. Resumen de lesiones observadas en los diferentes grupos expuestos. Se observa que el Grupo 4, expuesto a mayores concentraciones de Arsénico presenta mayor grado de alteración en hígado y cerebro. Mientras que en los grupos no expuestos (I y II) el daño va de nulo a mínimo.

4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Los acuíferos mexicanos con altas concentraciones de As presentan una correlación espacial con rocas volcánicas y sus sedimentarias asociadas, así como con los yacimientos minerales epitermales, esto sugiere una fuente u origen común relacionado a los procesos geológicos acontecidos en México. En este trabajo proponemos como fuente primaria de As, a las rocas de la SMO y la FVTM, cuyos productos sedimentarios generados por la erosión e intemperismo se fueron acumulando en las cuencas adyacentes y que actualmente algunas de ellas actúan como acuíferos.
2. En Sonora, los sedimentos con las mayores concentraciones de As están limitados por la cuenca del río Yaqui. Por lo tanto, sugerimos que esta cuenca actúa como un sumidero de sedimentos con As que provienen de la SMO (fuente primaria). De esta manera complementamos el mapa de distribución de As en Latinoamérica, señalando una nueva zona de peligro potencial por exposición a este elemento.
3. Los valores de índice de geo acumulación y factor de enriquecimiento para tres poblaciones ubicadas en la planicie de inundación del río yaqui, demuestran contaminación de bajo a moderado grado y una fuente de As natural con influencia antropogénica principalmente en la parte baja de la cuenca. No obstante, las concentraciones de As son mayores en las subcuencas donde la fuentes es natural. Este hallazgo demuestra que la contaminación en sedimentos producida por fuentes naturales resulta ser más significativa. Sin embargo, en la evaluación de riesgo a la salud por la ingesta de As a través de suelos fue nula, a pesar de que el cálculo se realizó con el As total encontrado y no con la fracción bioaccesible.

4. Las concentraciones de As en agua de Pótam superaron los límites establecidos por la NOM y la OMS, con respecto a las poblaciones con altas concentraciones determinamos que la población que viven en Pótam tiene alto riesgo no carcinogénico y carcinógeno debido a la ingestión de agua con altas concentraciones de As. Vícam tiene un riesgo más bajo y mientras que Cócorit nulo.
5. El peso corporal y de los órganos de los ratones no presentaron un cambio importante debido a los diferentes niveles de As. El grupo IV (expuesto a mayores concentraciones de As) presentó cambios en el comportamiento como agresividad, piloerección, signo de Straub, estereotipias y signos de escape, a partir de escasos 10 días de exposición. Este es un producto de la interacción de As en animales como un agente neurotóxico. Los cambios conductuales ya habían sido mencionados anteriormente, no obstante, la agresividad a dosis bajas y en un lapso relativamente corto no había sido reportada. Además, observamos una disminución en los leucocitos que podría indicar daño en el sistema inmunológico.
6. Se detectaron alteraciones celulares en la corteza cerebral de los grupos III y IV, que fueron expuestos a 12 y 75 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivamente. Las alteraciones se caracterizaron como: satellitosis, angulación y retracción de las neuronas, así como gliosis reactiva. Proponemos que el origen de estos cambios proviene por el estrés oxidativo generado en la exposición a As. El daño generado por este desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno producto de la interacción con As ya ha sido ampliamente demostrado en trabajos previos.
7. Las células hepáticas de los Grupos II, III y IV mostraron un patrón de lesión celular, caracterizado por Necrosis. La muerte celular fue apoyada por un aumento en las enzimas glutamato-piruvato transaminasa sérica (SGPT) y glutamato-oxaloacetato transaminasa sérica (SGOT). Además, se observaron respuestas regenerativas representadas por un marcado aumento en las células binucleadas. Atribuimos este estado de lesión en los hígados de los ratones expuestos a un estado de estrés oxidativo.

8. A pesar de la baja concentración de As en esta provincia, con niveles a menudo infravalorados en informes anteriores, demostramos que la exposición a estas aguas genera alteraciones de comportamiento importantes y cambios en el cerebro y el hígado. Es importante mencionar que los principales resultados indican que ocurrió un proceso tóxico similar, como se vio en los experimentos con altas concentraciones de As durante mucho tiempo o exposiciones crónicas. La extensión social de este importante hallazgo puede representar una amenaza para cerca de 700,000 personas que viven en pueblos ubicados dentro de esta cuenca.

De manera general, se recomienda la ejecución de estudios geoquímicos en los demás acuíferos sobre todos los situados en las subcuencas Angostura y Novillo, para conocer las concentraciones de As. Además, se propone el estudio del mecanismo de liberación de As a los acuíferos de Vícam y Pótam, así como de los posiblemente encontrados con altas concentraciones en el futuro. El conocimiento del esquema de movilidad y liberación del As permite tomar medidas de mitigación adecuadas y que aseguren una mejor calidad de agua para las personas expuestas.

REFERENCIAS

- Abhijit Mukherjee et al. (2019) Plate tectonics influence on geogenic arsenic cycle: From primary source to global groundwater enrichment *Sci Total Environ*, doi:10.1016/j.scitotenv.2019.04.255
- Abraham G, Parker R (2008) Assessment of heavy metal enrichment factors and the degree of contamination in marine sediments from Tamaki Estuary, Auckland, New Zealand *Environmental monitoring and assessment* 136:227-238
- Akter KF, Owens G, Davey DE, Naidu R (2005) Arsenic speciation and toxicity in biological systems. In: *Reviews of environmental contamination and toxicology*. Springer, pp 97-149
- Argos M, Ahsan H, Graziano JH (2012) Arsenic and human health: epidemiologic progress and public health implications. *Rev Environ Health*, doi:10.1515/reveh-2012-0021
- Argos M, Kibriya MG, Parvez F, Jasmine F, Rakibuz-Zaman M, Ahsan H (2006) Gene expression profiles in peripheral lymphocytes by arsenic exposure and skin lesion status in a Bangladeshi population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15:1367-1375 doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0106
- Arias IM, Wolkoff AW, Boyer JL, Shafritz DA, Fausto N, Alter HJ, Cohen DE (2011) *The liver: biology and pathobiology*. John Wiley & Sons,
- Armienta M, Rodriguez R, Aguayo A, Cenicerros N, Villaseñor G, Cruz O (1997) Arsenic contamination of groundwater at Zimapán, Mexico *Hydrogeology Journal* 5:39-46
- Armienta M, Segovia N (2008) Arsenic and fluoride in the groundwater of Mexico. *Environ Geochem Health*, 30:345-353 doi:10.1007/s10653-008-9167-8
- Armienta M, Villasenor G, Rodriguez R, Ongley L, Mango H (2001) The role of arsenic-bearing rocks in groundwater pollution at Zimapan Valley, Mexico *Environmental geology* 40:571-581
- Arslan B, Djamgoz MBA, Akün E (2017) ARSENIC: A Review on Exposure Pathways, Accumulation, Mobility and Transmission into the Human Food Chain. In: de Voogt P (ed) *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 243*. Springer International Publishing, Cham, pp 27-51. doi:10.1007/398_2016_18
- Bailey KA et al. (2013) Arsenic and the epigenome: interindividual differences in arsenic metabolism related to distinct patterns of DNA methylation *Journal of biochemical and molecular toxicology* 27:106-115 doi:10.1002/jbt.21462
- Banerjee N et al. (2009) Chronic arsenic exposure impairs macrophage functions in the exposed individuals. *J Clin Immunol*, 29:582-594 doi:10.1007/s10875-009-9304-x
- Barai M et al. (2017) Amelioration of arsenic-induced toxic effects in mice by dietary supplementation of *Syzygium cumini* leaf extract. *Nagoya J Med Sci*, 79:167-177 doi:10.18999/nagjms.79.2.167
- Bashir S, Sharma Y, Irshad M, Gupta SD, Dogra TD (2006) Arsenic-induced cell death in liver and brain of experimental rats *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 98:38-43 doi:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_170.x
- Basu A, Saha D, Saha R, Ghosh T, Saha B (2014) A review on sources, toxicity and remediation technologies for removing arsenic from drinking water. *Res Chem Intermed*, 40:447-485 doi:10.1007/s11164-012-1000-4

La exposición subcrónica a bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

- Bhuiyan MAH, Parvez L, Islam MA, Dampare SB, Suzuki S (2010) Heavy metal pollution of coal mine-affected agricultural soils in the northern part of Bangladesh *Journal of hazardous materials* 173:384-392 doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.08.085>
- Bissen M, Frimmel FH (2003) Arsenic—a review. Part I: occurrence, toxicity, speciation, mobility. *Acta hydroch Hydrob*, 31:9-18 doi:10.1002/aheh.200390025
- Bjørklund G, Aaseth J, Chirumbolo S, Urbina MA, Uddin R (2018) Effects of arsenic toxicity beyond epigenetic modifications *Environmental geochemistry and health* 40:955-965
- Bornhorst TJ, Nurmi PA, Rasilainen K, Kontas E (1995) Trace element characteristics of selected epithermal gold deposits of North America *SPECIAL PAPER-GEOLOGICAL SURVEY OF FINLAND*:47-52
- Bowell R, Parshley J Arsenic cycling in the mining environment. In: US EPA Workshop on Managing Arsenic Risks to the Environment: Characterization of Waste, Chemistry, and Treatment and Disposal Proceedings and Summary Report, 2001. pp 10-11
- Braman RS, Foreback CC (1973) Methylated Forms of Arsenic in the Environment *Science* 182:1247-1249 doi:10.1126/science.182.4118.1247
- Bundschuh J, García M, Birkle P, Cumbal L, Bhattacharya P, Matschullat J (2008) Occurrence, health effects and remediation of arsenic in groundwaters of Latin America. *Natural Arsenic in Ground Water. Arsenic in the environment Volume 1* doi:10.1201/b11334
- Bundschuh J et al. (2012a) One century of arsenic exposure in Latin America: A review of history and occurrence from 14 countries *Science of The Total Environment* 429:2-35 doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.06.024>
- Bundschuh J et al. (2012b) Arsenic in the human food chain: the Latin American perspective. *Sci Total Environ*, 429:92-106 doi:10.1016/j.scitotenv.2011.09.069
- Bustaffa E, Stoccoro A, Bianchi F, Migliore L (2014) Genotoxic and epigenetic mechanisms in arsenic carcinogenicity *Archives of toxicology* 88:1043-1067
- Calderón J et al. (2001) Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res*, 85:69-76 doi:10.1006/enrs.2000.4106
- Camprubí A (2013) Tectonic and metallogenetic history of Mexico: Tectonics, metallogeny, and discovery: the North American Cordillera and similar accretionary settings. *Society of Economic Geologists, Special Publication*,:201-243 doi:10.5382/SP.17.06
- Camprubí A, Albinson T (2006) Depósitos epitermales en México: actualización de su conocimiento y reclasificación empírica *Boletín de la Sociedad Geológica Mexicana* 58:27-81
- Camprubí A, González-Partida E, Levresse G, Tritlla J, Carrillo-Chávez A (2003) Depósitos epitermales de alta y baja sulfuración: Una tabla comparativa. doi:10.18268/BSGM2003v56n1a2
- Cantú-Soto E, Harris R, Roberge J, Klimecki W, Félix-Fuentes A, Meza-Montenegro M (2009) Determinación de polimorfismos del gen Arsénico 3 Metiltransferasa (As3MT) asociado al metabolismo del arsénico en la población del Valle del Yaqui, Sonora, México *Revista Latinoamericana de Recursos Naturales* 5:155-160
- Carrillo-Chávez A, Drever J, Martínez M (2000) Arsenic content and groundwater geochemistry of the San Antonio-El Triunfo, Carrizal and Los Planes aquifers in southernmost Baja California, Mexico *Environmental Geology* 39:1295-1303

- Castro De Esparza M (2008) The presence of arsenic in drinking water in Latin America and its effect on public health. vol 1.
- Centeno JA et al. (2002) Pathology related to chronic arsenic exposure. *Environ Health Persp*, 110 Suppl 5:883-886 doi:10.1289/ehp.02110s5883
- Chen CJ et al. (2005) Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol*, 206:198-206 doi:10.1016/j.taap.2004.10.023
- Cheng YY, Chang YT, Cheng HL, Shen KH, Sung JM, Guo HR (2018) Associations between arsenic in drinking water and occurrence of end-stage renal disease with modifications by comorbidities: A nationwide population-based study in Taiwan. *Sci Total Environ*, 626:581-591 doi:10.1016/j.scitotenv.2018.01.043
- Chiu HF, Ho SC, Wang LY, Wu TN, Yang CY (2004) Does arsenic exposure increase the risk for liver cancer? *J Toxicol Env Heal A*, 67:1491-1500 doi:10.1080/15287390490486806
- Das N et al. (2012) Arsenic exposure through drinking water increases the risk of liver and cardiovascular diseases in the population of West Bengal, India. *BMC Public Health*, 12:639 doi:10.1186/1471-2458-12-639
- Del Razo L, Arellano M, Cebrián ME (1990) The oxidation states of arsenic in well-water from a chronic arsenicism area of northern Mexico *Environmental pollution* 64:143-153
- Del Razo LM, Quintanilla-Vega B, Brambila-Colombres E, Calderón-Aranda ES, Manno M, Albores A (2001) Stress proteins induced by arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*, 177:132-148 doi:10.1006/taap.2001.9291
- Deschamps E, Ciminelli VS, Weidler PG, Ramos AY (2003) Arsenic sorption onto soils enriched in Mn and Fe minerals *Clays and Clay Minerals* 51:197-204
- Dinelli E, Cortecchi G, Lucchini F, Zantedeschi E (2005) Sources of major and trace elements in the stream sediments of the Arno river catchment (northern Tuscany, Italy). *Geochem J*, 39:531-545 doi:10.2343/geochemj.39.531
- Drahota P, Filippi M (2009) Secondary arsenic minerals in the environment: A review *Environment international* 35:1243-1255 doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2009.07.004>
- Ferrari L, Orozco-Esquivel T, Manea V, Manea M (2012) The dynamic history of the Trans-Mexican Volcanic Belt and the Mexico subduction zone *Tectonophysics* 522:122-149
- Ferrari L, Valencia-Moreno M, Bryan S (2005) Magmatismo y tectónica en la Sierra Madre Occidental y su relación con la evolución de la margen occidental de Norteamérica *Boletín de la Sociedad Geológica Mexicana* 57:343-378
- Gamboa-Loira B, Cebrián ME, Franco-Marina F, López-Carrillo L (2017) Arsenic metabolism and cancer risk: A meta-analysis *Environmental research* 156:551-558
- García-Chávez E, Segura B, Merchant H, Jiménez I, Del Razo LM (2007) Functional and morphological effects of repeated sodium arsenite exposure on rat peripheral sensory nerves. *J Neurol Sci*, 258:104-110 doi:10.1016/j.jns.2007.03.007
- García-Rico L, Meza-Figueroa D, Jay Gandolfi A, Del Rivero CI, Martínez-Cinco MA, Meza-Montenegro MM (2019) Health Risk Assessment and Urinary Excretion of Children Exposed to Arsenic through Drinking Water and Soils in Sonora, Mexico. *Biol Trace Elem Res*, 187:9-21 doi:10.1007/s12011-018-1347-5

La exposición subcrónica a bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

- Gómez-Rubio P, Meza-Montenegro MM, Cantu-Soto E, Klimecki WT (2010) Genetic association between intronic variants in AS3MT and arsenic methylation efficiency is focused on a large linkage disequilibrium cluster in chromosome 10 *Journal of applied toxicology* : JAT 30:260-270 doi:10.1002/jat.1492
- Gómez-Tuena A, Orozco-Esquivel MT, Ferrari L (2007) Igneous petrogenesis of the Trans-Mexican volcanic belt *Geological Society of America Special Papers* 422:129-181
- Gonsebatt ME, Vega L, Herrera LA, Montero R, Rojas E, Cebrián ME, Ostrosky-Wegman P (1992) Inorganic arsenic effects on human lymphocyte stimulation and proliferation. *Mutat Res*, 283:91-95
- Gonsebatt ME et al. (1997) Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutat Res*, 386:219-228
- González-Cortes T, Recio-Vega R, Lantz RC, Chau BT (2017) DNA methylation of extracellular matrix remodeling genes in children exposed to arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*, 329:140-147 doi:10.1016/j.taap.2017.06.001
- Hernández-Zavala A, Del Razo LM, Aguilar C, García-Vargas GG, Borja VH, Cebrián ME (1998) Alteration in bilirubin excretion in individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Toxicol Lett*, 99:79-84 doi:10.1016/S0378-4274(98)00115-5
- Hita LG, Diaz FS, Mata I (1995) Estudio hidrogeoquímico e isotópico del acuífero granular de la Comarca Lagunera, Mexico. In: *Estudios de hidrología isotópica en América Latina 1994. Estudios de hidrología isotópica en América Latina sobre los recursos hídricos y la contaminación de las aguas subterráneas*. IAEA Vienna, pp 237-276
- Hughes MF (2002) Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett*, 133:1-16 doi:10.1016/S0378-4274(02)00084-X
- Hund-Rinke K, Simon M (2008) Bioavailability assessment of contaminants in soils via respiration and nitrification tests *Environmental pollution* 153:468-475
- Jacobs L, Syers J, Keeney D (1970) Arsenic Sorption by Soils *Soil Science Society of America Journal* 34:750-754
- James D (1988) *The geochemistry of natural waters vol 437*. Prentice Hall Englewood Cliffs,
- Jomova K et al. (2011) Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease *Journal of Applied Toxicology* 31:95-107
- Karri V, Kumar V, Ramos D, Oliveira E, Schuhmacher M (2018) Comparative In Vitro Toxicity Evaluation of Heavy Metals (Lead, Cadmium, Arsenic, and Methylmercury) on HT-22 Hippocampal Cell Line. *Biol Trace Elem Res*, 184:226-239 doi:10.1007/s12011-017-1177-x
- Kozul CD, Ely KH, Enelow RI, Hamilton JW (2009) Low-dose arsenic compromises the immune response to influenza A infection in vivo. *Environ Health Perspect*, 117:1441-1447 doi:10.1289/ehp.0900911
- Lapworth DJ et al. (2012) Geochemical mapping using stream sediments in west-central Nigeria: Implications for environmental studies and mineral exploration in West Africa. *Appl Geochem*, 27:1035-1052 doi:10.1016/j.apgeochem.2012.02.023
- Limón-Pacheco JH, Jiménez-Córdova MI, Cárdenas-González M, Sánchez Retana IM, Gonsebatt ME, Del Razo LM (2018) Potential Co-exposure to Arsenic and Fluoride and Biomonitoring Equivalents for Mexican Children. *Ann Glob Health*, 84:257-273 doi:10.29024/aogh.913

La exposición subcrónica a bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

- Lin HJ, Sung TI, Chen CY, Guo HR (2013) Arsenic levels in drinking water and mortality of liver cancer in Taiwan. *J Hazard Mater*, 262:1132-1138 doi:10.1016/j.jhazmat.2012.12.049
- Loska K, Wiechula D, Barska B, Cebula E, Chojnecka A (2003) Assessment of arsenic enrichment of cultivated soils in Southern Poland *Polish Journal of Environmental Studies* 12:187-192
- Luna-Escalante G (2007) Derechos, usos y gestión del agua en territorio yaqui Tesina de la Especialidad en Gestión integrada de Cuencas Hidrológicas, Hermosillo: El Colegio de Sonora
- Maiti S et al. (2012) Antioxidant and metabolic impairment result in DNA damage in arsenic-exposed individuals with severe dermatological manifestations in Eastern India. *Environ Toxicol*, 27:342-350 doi:10.1002/tox.20647
- Maldonado-Escalante JF et al. (2018) An integrated health risk assessment of indigenous children exposed to arsenic in Sonora, Mexico. *Human and Ecological Risk Assessment* 1 doi:10.1080/10807039.2018.1449098
- Mandal BK, Suzuki KT (2002) Arsenic round the world: a review *Talanta* 58:201-235 doi:[http://doi.org/10.1016/S0039-9140\(02\)00268-0](http://doi.org/10.1016/S0039-9140(02)00268-0)
- Manthari RK et al. (2018) Arsenic induces autophagy in developmental mouse cerebral cortex and hippocampus by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: involvement of blood-brain barrier's tight junction proteins. *Arch Toxicol*, 92:3255-3275 doi:10.1007/s00204-018-2304-y
- Matisoff G, Khourey CJ, Hall JF, Varnes AW, Strain WH (1982) The nature and source of arsenic in northeastern Ohio ground water *Ground Water* 20:446-456
- Mazumder DN (2005) Effect of chronic intake of arsenic-contaminated water on liver. *Toxicol Appl Pharmacol*, 206:169-175 doi:10.1016/j.taap.2004.08.025
- McCarty KM et al. (2007) Arsenic methylation, GSTT1, GSTM1, GSTP1 polymorphisms, and skin lesions *Environmental health perspectives*:341-345
- Meza-Montenegro MM, Valenzuela-Quintanar AI, Balderas-Cortés JJ, Yañez-Estrada L, Gutiérrez-Coronado ML, Cuevas-Robles A, Gandolfi AJ (2013) Exposure assessment of organochlorine pesticides, arsenic, and lead in children from the major agricultural areas in Sonora, Mexico *Archives of environmental contamination and toxicology* 64:519-527
- Meza M, Gandolfi AJ, Klimecki WT (2007) Developmental and genetic modulation of arsenic biotransformation: a gene by environment interaction?. *Toxicol Appl Pharmacol*, 222:381-387 doi:10.1016/j.taap.2006.12.018
- Meza MM, Kopplin MJ, Burgess JL, Gandolfi AJ (2004) Arsenic drinking water exposure and urinary excretion among adults in the Yaqui Valley, Sonora, Mexico. *Environ Res*, 96:119-126 doi:10.1016/j.envres.2003.08.010
- Meza MM, Yu L, Rodriguez YY, Guild M, Thompson D, Gandolfi AJ, Klimecki WT (2005) Developmentally restricted genetic determinants of human arsenic metabolism: association between urinary methylated arsenic and CYT19 polymorphisms in children *Environmental health perspectives*:775-781
- Minjarez-Sosa I, Elia Tapia LO, Lopez A, Ríos MÁ, Minjares JL, Samaniego D (2014) Programa de Medidas de Mitigación y preparación contra la Sequía: Cuenca Río Yaqui CONAGUA comisión nacional del agua:1-48

La exposición subcrónica a bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

- Moreno Avila CL, Limon-Pacheco JH, Giordano M, Rodríguez VM (2016) Chronic Exposure to Arsenic in Drinking Water Causes Alterations in Locomotor Activity and Decreases Striatal mRNA for the D2 Dopamine Receptor in CD1 Male Mice. *J Toxicol*, 2016:1-14 doi:10.1155/2016/4763434
- Muller G (1969) Index of geoaccumulation in sediments of the Rhine River
- N.R.C NRc (2010) Guide for the care and use of laboratory animals. National Academies Press,
- Nicolli HB, Bundschuh J, García JW, Falcón CM, Jean J-S (2010) Sources and controls for the mobility of arsenic in oxidizing groundwaters from loess-type sediments in arid/semi-arid dry climates – Evidence from the Chaco–Pampean plain (Argentina) *Water Research* 44:5589-5604 doi:<https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.09.029>
- Noman ASM et al. (2015) Arsenic-induced histological alterations in various organs of mice. *J Cytol Histol*, 6:323 doi:10.4172/2157-7099.1000323
- O'Day PA (2006) Chemistry and mineralogy of arsenic *Elements* 2:77-83
- Olivas-Calderón E et al. (2015) Lung inflammation biomarkers and lung function in children chronically exposed to arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*, 287:161-167 doi:10.1016/j.taap.2015.06.001
- Oomen AG et al. (2002) Comparison of five in vitro digestion models to study the bioaccessibility of soil contaminants *Environmental science & technology* 36:3326-3334
- Paiva L, Hernández A, Martínez V, Creus A, Quinteros D, Marcos R (2010) Association between GSTO2 polymorphism and the urinary arsenic profile in copper industry workers *Environmental research* 110:463-468
- Park J-H, Choi K-K (2012) Health risk assessment through residents exposure to toxic metals in soil and groundwater in the vicinity of Sanyang Metal Mine *Korean Journal of Environmental Agriculture* 31:97-103
- Patterson R, Vega L, Trouba K, Bortner C, Germolec D (2004) Arsenic-induced alterations in the contact hypersensitivity response in Balb/c mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 198:434-443 doi:10.1016/j.taap.2003.10.012
- Piao F et al. (2005) Oxidative DNA damage in relation to neurotoxicity in the brain of mice exposed to arsenic at environmentally relevant levels. *J Occup Health*, 47:445-449 doi:10.1539/joh.47.445
- Plant J, Kinniburgh D, Smedley P, Fordyce F, Klinck B (2003) Arsenic and selenium *Treatise on geochemistry* 9:612
- Razo I, Carrizales L, Castro J, Díaz-Barriga F, Monroy M (2004) Arsenic and heavy metal pollution of soil, water and sediments in a semi-arid climate mining area in Mexico *Water, Air, and Soil Pollution* 152:129-152
- Recio-Vega R, González-Cortes T, Olivas-Calderon E, Lantz RC, Gandolfi AJ, González-De Alba C (2015) In utero and early childhood exposure to arsenic decreases lung function in children. *J Appl Toxicol*, 35:358-366 doi:10.1002/jat.3023
- Robertson FN (1989) Arsenic in ground-water under oxidizing conditions, south-west United States *Environmental geochemistry and Health* 11:171-185
- Rodríguez VM et al. (2005) Glutathione reductase inhibition and methylated arsenic distribution in Cd1 mice brain and liver. *Toxicol Sci*, 84:157-166 doi:10.1093/toxsci/kfi057
- Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ, Bosland MC (2001) Arsenite is a cocarcinogen with solar ultraviolet radiation for mouse skin: an animal model for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*, 176:64-71 doi:10.1006/taap.2001.9277

- Roy A et al. (2011) Association between arsenic exposure and behavior among first-graders from Torreon, Mexico. *Environ Res*, 111:670-676 doi:10.1016/j.envres.2011.03.003
- Sampayo-Reyes A et al. (2010) Arsenic induces DNA damage in environmentally exposed Mexican children and adults. Influence of GSTO1 and AS3MT polymorphisms. *Toxicol Sci*, 117:63-71 doi:10.1093/toxsci/kfq173
- Santra A, Chowdhury A, Ghatak S, Biswas A, Dhali GK (2007) Arsenic induces apoptosis in mouse liver is mitochondria dependent and is abrogated by N-acetylcysteine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 220:146-155 doi:10.1016/j.taap.2006.12.029
- Santra A, Maiti A, Chowdhury A, Mazumder DN (2000) Oxidative stress in liver of mice exposed to arsenic-contaminated water. *Indian J Gastroenterol*, 19:112-115
- Schulz H, Nagymajtenyi L, Institoris L, Papp A, Siroki O (2002) A study on behavioral, neurotoxicological, and immunotoxicological effects of subchronic arsenic treatment in rats. *J Toxicol Environ Health A*, 65:1181-1193 doi:10.1080/152873902760125390
- Selim SA, Selim AO, Askar EM (2012) Harmful effects of arsenic on the cerebral cortex of adult male albino rats: Light and electron microscopic studies. *Egyptian J Histol*, 35:249-258 doi:10.1097/01.EHX.0000414293.32898.f0
- Shankar S, Shanker U, Shikha (2014) Arsenic contamination of groundwater: a review of sources, prevalence, health risks, and strategies for mitigation. *Sci World J*, 2014:304524-304524 doi:10.1155/2014/304524
- Smedley PL, Kinniburgh DG (2002) A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *App Geochem*, 17:517-568 doi:10.1016/S0883-2927(02)00018-5
- Smeester L, Fry RC (2018) Long-Term Health Effects and Underlying Biological Mechanisms of Developmental Exposure to Arsenic. *Curr Environ Health Rep*, 5:134-144 doi:10.1007/s40572-018-0184-1
- Taheri M, Mehrzad J, Afshari R, Saleh-Moghaddam M, Mahmudy Gharai MH (2016a) Inorganic arsenic can be potent granulotoxin in mammalian neutrophils in vitro. *J Immunotoxicol*, 13:686-693 doi:10.3109/1547691x.2016.1159625
- Taheri M, Mehrzad J, Mahmudy Gharai MH, Afshari R, Dadsetan A, Hami S (2016b) High soil and groundwater arsenic levels induce high body arsenic loads, health risk and potential anemia for inhabitants of northeastern Iran. *Environ Geochem Health*, 38:469-482 doi:10.1007/s10653-015-9733-9
- Thomas DJ, Styblo M, Lin S (2001) The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*, 176:127-144 doi:10.1006/taap.2001.9258
- Tripathi N, Kannan G, Pant B, Jaiswal D, Malhotra P, Flora S (1997) Arsenic-induced changes in certain neurotransmitter levels and their recoveries following chelation in rat whole brain *Toxicology letters* 92:201-208
- Tyler CR, Allan AM (2014) The Effects of Arsenic Exposure on Neurological and Cognitive Dysfunction in Human and Rodent Studies: A Review. *Curr Environ Health Rep*, 1:132-147 doi:10.1007/s40572-014-0012-1
- USEPA (2007) Method 6200. Field portable x-ray fluorescence spectrometry for the determination of elemental concentrations in soil and sediment. pp 1–32 USEPA, Washington, DC, USA

La exposición subcrónica a bajas concentraciones de Arsénico en agua de consumo del Valle del Yaqui, Sonora, México, causa alteraciones en cerebro e hígado de ratones.

- Vahter M (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology*, 181-182:211-217 doi:10.1016/S0300-483X(02)00285-8
- Vandecasteele B, Quataert P, De Vos B, Tack FM (2004) Assessment of the pollution status of alluvial plains: a case study for the dredged sediment-derived soils along the Leie River. *Arch Environ Contam Toxicol*, 47:14-22 doi:10.1007/s00244-004-3014-4
- Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Diwan BA (2004) Animal models for arsenic carcinogenesis: inorganic arsenic is a transplacental carcinogen in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 198:377-384 doi:10.1016/j.taap.2003.10.028
- Watts R, Teel A (2003) Groundwater and air contamination: risk, toxicity, exposure assessment, policy, and regulation *Treatise on geochemistry* 9:612
- WHO WHO (1981) Environmental health criteria 18: Arsenic Geneva, Switzerland: World Health Organization:43-102
- Wyatt CJ, Fimbres C, Romo L, Mendez RO, Grijalva M (1998) Incidence of heavy metal contamination in water supplies in northern Mexico. *Environ Res*, 76:114-119 doi:10.1006/enrs.1997.3795
- Yüksel B, Şen N, Türksoy VA, Tutkun E, Söylemezoğlu T (2018) Effect of exposure time and smoking habit on arsenic levels in biological samples of metal workers in comparison with controls *Marmara Pharmaceutical Journal* 22
- Zhou Q, Teng Y, Liu Y (2017) A study on soil-environmental quality criteria and standards of arsenic *Applied Geochemistry* 77:158-166

ANEXO 1



Casa abierta al tiempo

UPEAL – Bioterio

DCBS.BIOT.016.17

24 de abril de 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

CERTIFICADO DE CALIDAD Y EXPEDICIÓN DE ANIMALES DE LABORATORIO

Se certifica que los animales vendidos a:

CÍRCULO A.D.N. S.A. DE C.V.

Son animales clínicamente sanos, nacidos y criados en el Banco Genético de la UPEAL-Bioterio

FECHA	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	EDAD
24.04.17	Ratón CD-1 macho (30) hembra (5)	35	6 a 8 semanas

CARACTERÍSTICAS GENERALES:

Los animales son mantenidos en condiciones SPF con macro ambiente filtrado con filtros HEPA y controlado a una temperatura de 19 - 23°C, humedad relativa de 45-55% y entre 15-18 vca/h, control de luz 12:12 y ruido < 85db. El encamado es autoclaveado y están alimentados con alimento de importación de Purina Lab Diet fórmula 5001 y agua ozonizada, baja en sales. Estos se suministran *ad libitum*.

Nuestras instalaciones cumplen con la NOM-062-Z00-1999.

Verificación No. B00.02.03.02.01.28/07 de la SAGARPA.

Verificación No. B00.02.08.01.01.0270/2015 de SAGARPA-SENASICA.

CLAVE AUT-B-C-0215-016

Se anexa copia de certificado de calidad genética y microbiológica de estudios realizados a la colonia en Charles River Laboratories.

No se han presentado signos de enfermedad en la colonia de donde proceden estos animales en los últimos 6 meses.

Atentamente
"CASA ABIERTA AL TIEMPO"

Dra. Ivonne M. Heuze de Icaza
Phd, MC, MVZ Certificada CONSERVET
Coordinadora de la UPEAL-Bioterio



Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud, Del. Coyoacán, CDMX, 04960
Tel: 5483-7195 Fax: 5483-7585 e-mail: ymheuze@correo.xoc.uam.mx;ymheuze@gmail.com

ANEXO 1 (cont.)

Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio



UPEAL - Bioterio
CERTIFICADO DE SALUD ANIMAL



ESPECIE	RATÓN		
LINEA O CEPA	CD-1		
UBICACIÓN	Banco Genético Roedor # 02		
VALIDO HASTA	Diciembre, 2017		
SEROLOGÍA	MUESTRA	MÉTODO	RESULTADOS
Epizootic diarrhea of infant mice virus (EDIM)	Suero	MFI	-
Mouse hepatitis virus (MHV)	Suero	MFI	-
Mouse parvovirus (MPV)	Suero	MFI	-
Minute virus of mice MVM (MMV)	Suero	MFI	-
Murine norovirus (MNV)	Suero	MFI	-
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	Suero	MFI	-
Paramixovirus tipo 1 (Sendai virus)	Suero	MFI	-
Theller's murine encephalomyelitis virus (TMEV GDVII)	Suero	MFI	-
BACTERIOLOGÍA			
Cultivo aerobio	Intestino	Cultivo	Flora normal bacteriana
<i>Helicobacter spp</i>	Intestino	Cultivo	-
<i>Salmonella spp</i>	Intestino	Cultivo	-
<i>Clostridium spp</i>	Intestino	Cultivo	-
<i>Haemophilus spp</i>	Tráquea/Pulmón	Cultivo	-
<i>Bordetella spp</i>	Tráquea/Pulmón	Cultivo	-
<i>Pasteurella spp</i>	Pulmón	Cultivo	-
<i>Mycoplasma spp</i>	Pulmón	Cultivo	-
<i>Klebsiella spp</i>	Pulmón	Cultivo	-
<i>Corynebacterium kitcheri</i>	Pulmón	Cultivo	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	Pulmón	Cultivo	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pulmón	Cultivo	-
<i>Candida spp</i>	Pulmón	Cultivo	-
PARASITOLOGÍA			
<i>Myobia musculi</i>	Piel y pelo	Micro (1)	-
<i>Mycopites musculus</i>	Piel y pelo	Micro (1)	-
<i>Polyplax serrata</i>	Piel y pelo	Micro (1)	-
<i>Demodex spp</i>	Piel y pelo	Micro (1)	-
<i>Aspicularis tetrapiera</i>	Intestino/Ciego	Micro (2)	-
<i>Entamoeba muris</i>	Intestino/Ciego	Micro (2)	+
<i>Eimeria spp</i>	Intestino/Ciego	Micro (2)	-
<i>Giardia muris</i>	Intestino/Ciego	Micro (2)	-
<i>Hymenolepis spp.</i>	Intestino	Macro/Micro (2)	-
<i>Syphacia spp.</i>	Intestino	Macro/Micro (2)	-
<i>Trichomona spp</i>	Intestino/Ciego	Micro (2)	-
NECROPSIAS			
Lesiones en órganos	Órg. primarios	Anatom	Sin cambios patológicos aparentes

LEYENDA

Serología MFI: Multiplex Fluorescent Immunoassay Technology, MURADIL, MO, USA.

Microbiología Charles River Laboratories

Microbiología Laboratorios Universidad Autónoma Metropolitana UAM-X

Macro: Observación directa en contenido intestinal y heces fecales

Micro (1): Examen del pelo

Micro (2): Técnica de Flotación de Faust

Anatom: Anatomopatológico

(-) Negativo

(+) Positivo

N/D = No se realizó el diagnóstico

Los animales de laboratorio resultado de este diagnóstico, nacieron en esta unidad y han sido mantenidos en la condición de "centinelas", bajo las prácticas de manejo establecidas para tal efecto.

Coordinadora de la UPEAL-Bioterio

DRA. IVONNE M. HEUZE DE ICAZA
PhD, MC, MVZ
Cédula Profesional 866646

ANEXO 1 (cont.)



DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD ANIMAL
Dirección de Servicios y Certificación Pecuaria
"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Nº de Oficio B00.02.08.01.01.0270/2015

México, D.F. a 26 de febrero del 2015

DRA. PATRICIA E. ALFARO MOCTEZUMA
REPRESENTANTE LEGAL DEL DE LA UNIDAD
DE PRODUCCIÓN Y EXPERIMENTACIÓN DE
ANIMALES DE LABORATORIO DEL BIOTERIO LA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA METROPOLITANA, UNIDAD XOCHIMILCO.
CALZADA DEL HUESO #1100, COL. VILLA QUIETUD, DEL. COYOACÁN
MÉXICO D.F. C.P. 04960
PRESENTE

Con base en los artículos 4, 6 fracción V, 105 fracción VII, 106, 110, y 147 de la Ley Federal de Sanidad Animal (LFSA) y el artículo 197 del Reglamento de la Ley Federal de Sanidad Animal (RLFSA), me permito hacer de su conocimiento que el Bioterio de la Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, ha sido autorizado con clave AUT-B-C-0215-016 por esta Dirección de Área, para los fines que a continuación se anuncia:

TIPO	ACTIVIDAD	REFERENCIA	MVZ RESPONSABLE
C	Mixto: producción, reproducción, crianza, manutención, distribución, experimentación, investigación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y enseñanza.	NOM-062-ZOO-1999 "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio"	MVZ Ivonne Michelle Heuze de Icaza.

Con vigencia al 25 de febrero de 2020.

De acuerdo al punto 4.1.2 de la NOM-062-ZOO-1999 "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio" deberá entregar un informe anual de actividades como continuación de actividades, conforme al Apéndice A (Normativo).

Cuando el bioterio pretenda realizar alguna modificación a las características bajo las cuales se le otorga la autorización, deberá comunicarlo a esta Dirección de Área en un plazo de 30 días hábiles de anticipación, a fin de estar en posibilidades de emitir las acciones conducentes.

Con fundamento en los artículos 122, 125, 126, 128 y 129 de la LFSA esta Secretaría podrá verificar el bioterio en el momento que lo juzgue conveniente a efecto de constatar que se continúa cumpliendo con la normatividad establecida.

Sin más sobre el particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE
LA DIRECTORA DE SERVICIOS Y
CERTIFICACIÓN PECUARIA

MVZ OFELIA FLORES HERNÁNDEZ



CC: MVZ JOAQUÍN BRAULIO DELGADILLO ÁLVAREZ, DIRECTOR GENERAL DE SALUD ANIMAL. Para conocimiento

ANEXO 2



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Sonora

Hermosillo, Sonora. 10 de octubre de 2018.
Oficio No. CEI-UNISON 16/2018

Dr. Martín Rafael Pedroza Montero
Departamento de Investigación en Física
Presente

ASUNTO: Dictamen CEI-UNISON

Por este medio, nos permitimos informarle que el Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Sonora (CEI-UNISON) ha concluido la revisión del proyecto de investigación "**Estudio de los efectos tóxicos de agua con altas concentraciones de arsénico en el valle del yaqui**", recibido el día 2 de junio de 2017, que usted envió solicitando la valoración ética correspondiente. En respuesta a su solicitud, el CEI-UNISON emite el siguiente:

DICTAMEN APROBADO

El CEI-UNISON considera que en la investigación propuesta hay riesgos mínimos para los participantes y que puede ejecutarse en los tiempos programados. Le solicitamos que informe al CEI-UNISON, en un plazo que no supere los 12 meses desde el comienzo del estudio, un resumen de los avances del proyecto, particularmente de los aspectos éticos correspondientes. Le solicitamos que cualquier adición al proyecto que involucre aspectos éticos sea informado a este Comité antes de proceder a su eventual implementación. Finalmente, le comunicamos que los datos de este proyecto no podrán ser utilizados para otro proyecto, a menos que el segundo proyecto sea evaluado y aprobado por la Comisión.

Sin otro particular, aprovecho el medio para hacerle llegar un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Aracely Angulo Molina
Presidenta del Comité de Ética
en Investigación de la Universidad de Sonora

