



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**  
**ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO**

---

**Maestría en Ciencias en Salud Ambiental**  
**Generación 2013-2015**

**CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS Y  
EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO, Y SU  
ASOCIACIÓN CON LA CAPACIDAD DE METILACIÓN  
DE ARSÉNICO EN MUJERES RESIDENTES DEL  
NORTE DE MÉXICO**

**Artículo**

**Para obtener el grado de Maestro en Ciencias en  
Salud Ambiental**

**Presenta**

**Q.F.B. Eunice Elizabeth Félix Arellano**

**Comité asesor:**

**Directora: Dra. Lizbeth Teresita López Carrillo**

**Asesor: MC César Hernández Alcaraz**

**Cuernavaca, Morelos.**

**Agosto/2015**

## **DEDICATORIA**

*A Dios y mi familia.*

*Por el amor y apoyo incondicional que siempre he recibido para alcanzar todas mis metas, por su ejemplo, guía, consejos y motivación en todo momento. Por ser parte fundamental de todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi dedicación y perseverancia para cumplir mis objetivos.*

*A todas las personas que directa e indirectamente me ayudaron a cumplir esta meta.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Dra. Lizbeth López Carrillo. Por darme la oportunidad de desarrollar este proyecto bajo su dirección y contribuir con sus conocimientos y experiencia en el mismo. Por su disposición para concluir este proyecto de manera satisfactoria y por participar en mi formación académica.*

*Al MC César Hernández Alcaraz. Por su apoyo, paciencia, dedicación y compromiso a lo largo del desarrollo de este proyecto. Por compartir sus conocimientos y permitirme aprender de él. ¡Muchas gracias!*

*A la Dra. María Mercedes Meza Montenegro. Por aceptar ser mi lectora externa y por su disposición y contribución a este proyecto.*

*A mis maestros. Por confiar en mí e impulsarme a seguir adelante, por contribuir en mi formación con sus conocimientos, orientación y experiencia.*

*A mis compañeros: Pamela Zúñiga Bello y Ángel Mérida Ortega por brindarme su amistad, apoyo y compartir tantos momentos de felicidad, estrés y fantasías a lo largo de la maestría.*

*A Liliana Coutiño Escamilla y Emmanuel Esquer Vizcarra por estar al pendiente de mí y apoyarme de todas las maneras posibles. Gracias, porque a pesar de estar lejos de mi familia, ustedes me hicieron sentir que era parte de la suya al brindarme su apoyo y compañía en todo momento.*

*Al Instituto Nacional de Salud Pública, por proporcionarme la oportunidad de seguir con mi formación profesional y cumplir esta meta.*

*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico brindado a lo largo de la maestría.*

## Contenido

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	3
MATERIALES Y MÉTODOS .....	4
Población de Estudio .....	4
Determinación de la capacidad de metilación del Asi .....	5
Tabaquismo activo .....	6
Evaluación del consumo de energía y donadores de grupos metilo.....	7
Análisis estadístico.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	9
TABLAS .....	13
REFERENCIAS .....	15

# **CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS Y EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO, Y SU ASOCIACIÓN CON LA CAPACIDAD DE METILACIÓN DE ARSÉNICO EN MUJERES RESIDENTES DEL NORTE DE MÉXICO**

Félix-Arellano E. Q.F.B. <sup>1</sup>., Hernández-Alcaraz C. MSC<sup>1</sup>., López-Carrillo L. Dr. PH<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Salud Pública

Autor de correspondencia:

Dr. PH. Lizbeth López Carrillo. Instituto Nacional de Salud Pública, Universidad 655, Santa María Ahuacatitlán, C.P. 62100, Cuernavaca, Morelos. Teléfono: 7773293000 Ext 2501. Correo electrónico: [lizabeth@insp.mx](mailto:lizabeth@insp.mx)

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre el consumo de tabaco y la capacidad de metilación del arsénico inorgánico (Asi) en mujeres que no consumen bebidas alcohólicas.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio transversal en 910 mujeres sanas, con exposición endémica al Asi a través del consumo de agua. Las mujeres fueron entrevistadas acerca de su dieta y tabaquismo. Además, ellas donaron una muestra de orina.

Por cromatografía de líquidos de alta resolución con fuente de plasma de acoplamiento inductivo a espectrometría de masas (HPLC-ICP-MS) se determinó la concentración urinaria de arsenito ( $\text{As}^{+3}$ ), arsenato ( $\text{As}^{+5}$ ), monometilarsenato ( $\text{MMA}^{+5}$ ), dimetilarsenato ( $\text{DMA}^{+5}$ ) y arsenobetaína (AsB).

La capacidad de metilación de Asi se evaluó a través de las proporciones de Asi (%Asi), monometilarsenato (%MMA) y dimetilarsenato (%DMA), así como de los índices de metilación de Asi (primera metilación= $\text{MMA}/\text{Asi}$ , segunda metilación= $\text{DMA}/\text{MMA}$ , metilación total= $\text{DMA}/\text{Asi}$ ). La relación entre la capacidad de metilación del Asi con las cajetillas de cigarrillos fumados a lo largo de la vida (cajetillas-año) se evaluó con modelos de regresión lineal múltiple.

**Resultados:** Por cada cajetilla-año de tabaco consumida, se identificó un aumento de 0.3 unidades en el %MMA ( $p=0.055$ ) así como una disminución de 0.14 unidades en el %DMA ( $p=0.071$ ) y de 0.44 unidades en la segunda metilación ( $p=0.027$ ).

**Conclusiones:** El consumo de tabaco es un cofactor en la toxicidad del Asi.

**Palabras clave:** Arsénico inorgánico, capacidad de metilación, tabaquismo, no consumidoras de alcohol, México.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the association between tobacco smoking and inorganic arsenic (Asi) methylation capacity in women who do not consume alcoholic beverages.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study was performed in 910 healthy women from an Asi exposed region, through water consumption, in Northern Mexico. Women were interviewed about their diet and tobacco smoking habits. In addition, they donated a urine sample.

Urinary concentrations of arsenite ( $\text{As}^{+3}$ ), arsenate ( $\text{As}^{+5}$ ), monomethylarsenate ( $\text{MMA}^{+5}$ ), dimethylarsenate ( $\text{DMA}^{+5}$ ) and arsenobetaine (AsB) were determined by high performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS).

Methylation capacity was evaluated through the proportions of Asi (%Asi), monomethylarsenate (%MMA) and dimethylarsenate (%DMA), as well as through Asi methylation indexes (first methylation =  $\text{MMA}/\text{Asi}$ , second methylation =  $\text{DMA}/\text{MMA}$ , total methylation =  $\text{DMA}/\text{Asi}$ ). The relationship between Asi methylation capacity and lifetime pack-years of tobacco smoking was assessed with multiple linear regression models.

**Results:** Per 1 pack-year consumed there is an increase of 0.3 units in MMA% ( $p = 0.055$ ), a decrease of 0.14 units in %DMA ( $p = 0.071$ ) and a decrease of 0.44 units in the second methylation ( $p = 0.027$ ) respectively.

**Conclusions:** Tobacco smoking is a cofactor in Asi toxicity.

**Key words:** Inorganic arsenic, methylation capacity, tobacco smoking, non-drinking women, México.

## INTRODUCCIÓN

El arsénico inorgánico (Asi) que ingresa al organismo, principalmente por el consumo de agua contaminada, es metabolizado por reacciones de metilación oxidativa, a especies monometiladas ( $\text{MMA}^{+5}$ ,  $\text{MMA}^{+3}$ ) y dimetiladas ( $\text{DMA}^{+5}$ ,  $\text{DMA}^{+3}$ ), y es eliminado principalmente por la vía urinaria. Las especies dimetiladas tienen mayor solubilidad que las monometiladas por lo que se eliminan en mayores proporciones (60-75% DMA vs. 10-15% MMA) (Steinmaus et al. 2010; ASTDR 2007). Al aumentar la proporción del %MMA urinario se incrementa el riesgo de padecer diversas enfermedades incluyendo varios tipos de cáncer (IARC 2012; Huang et al. 2007).

La capacidad de metilar el Asi está limitada principalmente por la actividad del agente reductor, glutatión (GSH), y por la disponibilidad de grupos metilo del donador, S-adenosilmetionina (SAM) (Vahter & Concha 2001). La síntesis de SAM depende de los grupos metilos provenientes de la ingestión de nutrimentos dietéticos como folato, metionina y colina, de la acción de diversas enzimas y cofactores como proteínas y vitamina B12 que participan en el ciclo de un carbono, así como la presencia de otros factores que pueden reducir su disponibilidad como el consumo de bebidas alcohólicas y/o tabaco (Hall & Gamble 2012; Tseng 2009; Northrop-Clewes & Thurnham 2007; Halsted et al. 2002).

El alcohol y sus metabolitos disminuyen la absorción de donadores de grupos metilo debido a que reducen la captación hepática de folato y la absorción de folato en los túbulos renales, asimismo inhiben la expresión de la proteína intestinal portadora de folato reducido. Adicionalmente, el acetaldehído generado en el metabolismo del alcohol, inhibe la acción de enzimas clave como la metionina-sintetasa responsable de la bioactivación y transporte de grupos metilo. Por su parte, los radicales libres derivados del humo de tabaco compiten con el Asi por el GSH para contrarrestar el estrés oxidativo que generan. Lo anterior conlleva a una disminución en la

capacidad individual para metilar el Asi (Tseng 2009; Barak et al. 2002; Halsted et al. 2002; Hopenhayn et al. 1996).

En algunos estudios se ha observado que los fumadores presentan mayores proporciones del %MMA (del 13.2% a 15.6%) comparados con los no fumadores (del 10.4% a 11.0%) (Huang et al. 2008; Del Razo, García-Vargas, Vargas, A. Albores, et al. 1997). En otros trabajos se ha observado contrastantemente una mayor proporción del %MMA en las personas que nunca habían fumado (13.18%) en comparación con los fumadores (12.81%) (Ahsan et al. 2007), mientras que otros autores no han identificado diferencias en las proporciones del %MMA entre los no fumadores (12.6%), exfumadores (12.5%) y fumadores (12.8%) (Steinmaus et al. 2005). Es posible que las discrepancias en estos estudios se deba a la falta de control de cofactores que intervienen en el metabolismo del Asi, potencialmente relacionados con el consumo de tabaco, en particular el consumo de bebidas alcohólicas ya que se ha documentado que los fumadores son 4 veces más propensos a consumirlas (U.S. Department of Health & Human Services 2007).

El objetivo de éste estudio es evaluar la asociación entre el consumo de tabaco y la capacidad de metilación de Asi, en mujeres que no consumen bebidas alcohólicas y residen en una zona de exposición endémica al Asi en México.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Población de Estudio**

Se realizó un estudio transversal en mujeres sanas con al menos 20 años de edad, con residencia mínima de un año en los estados de Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Durango, en donde existe una exposición endémica al Asi a través del consumo de agua. Las participantes conformaron gran parte del grupo control de un estudio sobre exposición a Asi y cáncer mamario ya que de un total de 1028

mujeres, se seleccionaron para este estudio, aquellas que reportaron no consumir bebidas alcohólicas (n=910) (López-Carrillo et al. 2014).

Las mujeres fueron identificadas a través del Marco Muestral Maestro del Sistema de Encuestas Nacionales de Salud de México, que es un listado de viviendas ubicadas tanto en zonas urbanas y rurales, agrupadas en manzanas y a su vez en Áreas Geoestadísticas Básicas (AGEBs). Aleatoriamente se seleccionó un número determinado de AGEBs y de manzanas, cuyos hogares fueron visitados sistemáticamente, hasta identificar una mujer elegible. En las viviendas donde no se encontró una mujer elegible o no se contó con su consentimiento, se procedió a ubicar un nuevo domicilio; cuando existió más de una mujer elegible, se seleccionó aleatoriamente a una de ellas. La tasa de respuesta del estudio base fue del 99% (1028/1029). El proyecto fue aprobado por los Comités de Investigación, Bioseguridad y Bioética del Instituto Nacional de Salud Pública.

Se realizaron entrevistas directas para obtener información sobre tabaquismo, dieta y características sociodemográficas entre otras variables. Asimismo, se obtuvieron medidas antropométricas y una muestra de la primera orina de la mañana en recipientes de plástico estéril de polipropileno libre de látex.

### **Determinación de la capacidad de metilación del Asi**

Las muestras de orina, se almacenaron a -20°C en el laboratorio del Departamento de Toxicología del Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados (CINVESTAV) hasta su envío para el análisis en la Universidad de Arizona. Se determinaron las concentraciones ( $\mu\text{g/L}$ ) de las especies urinarias de arsénico: arsenito ( $\text{As}^{+3}$ ), arsenato ( $\text{As}^{+5}$ ), monometilarsenato ( $\text{MMA}^{+5}$ ), dimetilarsenato ( $\text{DMA}^{+5}$ ) y arsenobetaina (AsB) por cromatografía de líquidos de alta resolución con fuente de plasma de acoplamiento inductivo a espectrometría de masas (HPLC-ICP-MS, por sus siglas en inglés) de acuerdo a la metodología descrita por Gilbert-Diamond et al. (2011). A las mediciones que se encontraron por debajo del límite de detección

(LOD), se les imputó el valor del mismo (AsB: 0.08; As<sup>+3</sup>: 0.15; As<sup>+5</sup>: 0.41; MMA<sup>+5</sup>: 0.12; DMA<sup>+5</sup>: 0.12) dividido entre 2 (LOD/2), de acuerdo a los sugerido por Barr et al. (2006) cuando existen pocos valores debajo del LOD (MMA<sup>+5</sup> [1.98%]; DMA<sup>+5</sup>[0.44%]).

El Asi fue calculado como la suma de As<sup>+3</sup> y As<sup>+5</sup>, mientras que el arsénico total (AsT) correspondió a la suma de las concentraciones de Asi, MMA<sup>+5</sup> y DMA<sup>+5</sup> con y sin AsB (AsT o AsT-AsB respectivamente). La capacidad de metilación del Asi, se evaluó a través de las proporciones del %Asi, %MMA y %DMA, que fueron calculadas al dividir la suma del Asi, MMA<sup>+5</sup> y DMA<sup>+5</sup> entre AsT-AsB. También se estimaron los índices de metilación de Asi de la siguiente forma: MMA/Asi (primera metilación), DMA/MMA (segunda metilación) y DMA/Asi (metilación total).

La concentración urinaria de creatinina (mg/dL) se midió con el método enzimático del Kit Randox (Randox, Antrim County, R.U.®) de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Randox 2010).

### **Tabaquismo activo**

Se clasificaron como fumadoras activas a quienes reportaron un consumo de al menos 100 cigarrillos en toda la vida. La duración del consumo total se calculó como el número de años entre la edad de inicio y la edad del cese, o la edad al momento de la entrevista en las fumadoras actuales. No se obtuvo información sobre los períodos intermedios en los cuales las mujeres pudieron iniciar y cesar el consumo de tabaco o viceversa. La exposición al tabaco se estimó como cajetillas-año al multiplicar el número de años de duración por las cajetillas de cigarrillos consumidas por día, considerando 20 cigarrillos por cajetilla. Por ejemplo, 1 cajetilla-año equivale a consumir 1 cajetillas por día durante 1 año o 2 cajetillas por día durante medio años, y así sucesivamente (National Cancer Institute 2015).

## **Evaluación del consumo de energía y donadores de grupos metilo**

A partir de la información obtenida de un cuestionario validado de frecuencia de consumo de alimentos semi-cuantitativo, se estimó el consumo de folato, colina y metionina así como de vitamina B12 y proteína. La composición nutrimental de los alimentos incluidos en el cuestionario se tomó de las tablas de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés). En caso de que el alimento no se encontrara en dichas tablas (i.e, membrillo y tejocote), la información se obtuvo de las tablas de composición del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán.

El consumo diario de energía y nutrientes de interés se calculó a partir de la frecuencia diaria de consumo reportada multiplicada por el contenido nutricional del alimento, considerando el total de alimentos, por medio del paquete estadístico STATA versión 13 (Stata Corp LP, College Station, Texas).

### **Análisis estadístico**

Las características de interés de la población de estudio se compararon de acuerdo a la mediana geométrica (MG) del %MMA urinario en las mujeres participantes por medio de la prueba Chi<sup>2</sup>. El índice de masa corporal (IMC) y el consumo de los nutrimentos evaluados se categorizaron de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a partir de la Ingesta Diaria Recomendada (IDR) para mujeres mexicanas, respectivamente (Bourges et al. 2009).

Se describió y comparó la distribución de las especies, proporciones e índices de metilación de Asi en la población de estudio entre fumadoras y no fumadoras a través de la prueba U de Mann-Whitney.

La relación entre el tabaquismo (consumo de cajetillas-año) con la capacidad de metilación del Asi se evaluó por medio de modelos de regresión lineal múltiple utilizando como variables dependientes los siguientes parámetros: %Asi, %MMA, %DMA, primera metilación, segunda metilación y metilación total. La distribución de las proporciones mencionadas y los índices de metilación se mejoró respectivamente con una transformación logarítmica. Dichos modelos fueron ajustados por las características que resultaron estadísticamente diferentes de acuerdo a los grupos definidos por la MG del %MMA, y no estuvieron correlacionadas entre sí. Posteriormente, los resultados de los modelos fueron transformados a su forma anti logarítmica para realizar su interpretación. El análisis se realizó con el programa STATA versión 13 (Stata Corp LP, College Station, Texas®).

## **RESULTADOS**

La edad promedio de las mujeres del estudio fue de ~55 años, con una media de consumo energético total estimado de 2052 Kcal/día. Alrededor del 26% informaron haber fumado al menos 100 cigarros en su vida, y fueron consideradas como fumadoras activas, con un consumo promedio de 6.45 cigarros por día y 26 años de duración (datos no incluidos en tablas) lo cual corresponde a una media de casi 10 cajetillas-año.

Las mujeres con %MMA mayor al 10%, se caracterizaron por tener significativamente mayor proporción de consumo de tabaco, metionina y proteína así como menor consumo de café y obesidad que las mujeres con %MMA menor al 10% (Tabla 1).

La mediana del AsT en esta población fue alrededor de 26  $\mu\text{g/g}$  de creatinina con un rango de 1.35 a 7047.25  $\mu\text{g/g}$  de creatinina, y cerca del 10% de las mujeres estudiadas tuvieron valores mayores de AsT mayores a 150  $\mu\text{g/g}$  de creatinina. La contribución promedio de AsB al AsT fue de 4.19%  $\mu\text{g/g}$  de creatinina. No se

identificaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las especies de As entre fumadoras y no fumadoras pero el %MMA fue significativamente mayor y el índice de la segunda metilación resultó significativamente menor en las mujeres fumadoras (Tabla 2). Por su parte, la concentración de creatinina resultó significativamente correlacionada con la ingestión de metionina (correlación de Pearson= -0.07,  $p= 0.0314$ ) y proteína (correlación de Pearson= -0.11,  $p < 0.001$ ) (datos no incluidos).

Por cada cajetilla-año de tabaco consumida, se identificó un aumento de 0.3 unidades en el %MMA ( $p= 0.055$ ) así como una disminución de 0.14 unidades en el %DMA ( $p= 0.071$ ) y de 0.44 unidades en la segunda metilación ( $p=0.027$ ).

## **DISCUSIÓN**

El hallazgo principal de este estudio sugiere que el tabaquismo se asocia con la capacidad de metilar el Asi ya que incrementan significativamente las concentraciones urinarias del %MMA, al mismo tiempo que disminuye el %DMA y la segunda metilación. Hasta lo que sabemos, este es el primer estudio que ha evaluado el consumo de tabaco en relación a la capacidad de metilación de Asi a través de los índices de metilación (MMA/Asi; DMA/MMA; DMA/Asi).

El MMA es menos soluble que el DMA (ASTDR 2007) y por lo tanto su permanencia en el organismo puede contribuir a su capacidad tóxica ya que tiene una mayor duración de contacto con los tejidos celulares. Aunque existe controversia, existe evidencia experimental que sugiere que el MMA<sup>+5</sup> es más tóxico que el DMA<sup>+5</sup>(Eguchi et al. 1997). Dado que el tabaquismo contribuye a incrementar el %MMA, podría considerarse un cofactor de la toxicidad del Asi.

Nuestros resultados son consistentes con lo reportado en un estudio realizado por Hopenhayn et al. (1996) en una población Chilena con una prevalencia de consumo de alcohol de aproximadamente 56%, donde se observó un incremento del %MMA

( $\beta=0.33$ ;  $p= 0.002$ ) y una disminución del %DMA ( $\beta= -0.43$ ;  $p= 0.036$ ) en los fumadores. Así mismo, nuestros resultados confirman la presencia de un menor porcentaje de MMA y mayor de DMA urinarios, entre las no fumadoras comparadas con las fumadoras expuestas a Asi, como ha sido observado en varios estudios en poblaciones de Taiwán (Huang et al. 2008), Bangladesh (Lindberg et al. 2010), Chile (Hopenhayn et al. 1996) y Estados Unidos (Steinmaus et al. 2005).

Nuestros resultados difieren con lo reportado en otro estudio realizado en China, en el cual los no fumadores presentaron un mayor %MMA (10.50 vs 8.72;  $p= 0.04$ ) y menor %DMA (73.3 vs 73.6;  $p=0.29$ ) que los fumadores (Xu et al. 2012). No obstante, en dicho estudio la categoría de no fumadores solo incluyó a aquellos que reportaron no haber fumado durante el último año a diferencia del presente estudio donde se estableció una categoría más estricta de no fumador. Así mismo en dicho estudio no se controló por otras covariables que pudieron haber subestimado las diferencias entre fumadores y no fumadores.

Tanto el Asi como los hidrocarburos policíclicos aromáticos contenidos en el humo de tabaco producen especies reactivas de oxígeno que promueven la disminución del GSH (Mori et al. 2011; Hopenhayn et al. 1996). El GSH es clave en el metabolismo de Asi ya que participa en la reducción del  $As^{+5}$  y  $MMA^{+5}$  a sus formas trivalentes para que puedan ser metiladas posteriormente (Vahter & Concha 2001). Es posible que exista una competencia entre el Asi y los compuestos químicos del tabaco por el GSH y que ambas exposiciones alteren las vías de síntesis y/o degradación para la homeostasis del GSH (Hays et al. 2006; Hopenhayn et al. 1996). Tal como se ha demostrado en estudios experimentales en animales, la exposición al humo del tabaco disminuye los niveles hepáticos y renales de GSH (Ramesh et al. 2010); la exposición al arsénico disminuye significativamente los niveles de GSH en el tejido hepático (Santra et al. 2000) y, la exposición conjunta al humo de tabaco y trióxido de arsénico disminuyen los niveles de GSH en el tejido pulmonar (Hays et al. 2006). En humanos, se ha observado que en los fumadores los niveles plasmáticos de GSH disminuyen (Moriarty et al. 2003). Asimismo, existe

evidencia de que el consumo de tabaco aumenta las concentraciones séricas de homocisteína, lo cual podría inhibir las reacciones de tranmetilación de SAM, incluidas las del Asi (Lindberg et al. 2010).

Si bien el aumento significativo en el %MMA se observó desde un consumo bajo de tabaco, el decremento en el % de DMA fue significativo solo a partir de un alto consumo. Es posible que lo anterior se deba a que al aumentar el consumo de tabaco, el incremento del %MMA es mayor, lo que podría saturar la actividad de las enzimas que intervienen en la transformación de MMA a DMA (As3MT) (Lindberg et al. 2010) y, es consistente con la disminución significativa del índice de la segunda metilación (DMA/MMA), el cual es un indicador de la eficiencia de la reacción de metilación de MMA a DMA (Del Razo et al. 1997).

Los resultados de este estudio deben interpretarse considerando sus limitaciones y fortalezas metodológicas. Se excluyó por diseño a las mujeres que reportaron consumir bebidas alcohólicas por lo que los resultados no están confundidos por su consumo, ni tampoco por otras variables clave que fueron controladas en los modelos multivariados. No obstante, no observamos diferencias significativas entre el consumo de nutrimentos del ciclo de un carbono entre fumadores y no fumadores, lo cual podría evidenciar la falta de una mayor sensibilidad y especificidad de nuestro cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Adicionalmente, la medición de la concentración de Asi se realizó en una sola toma de muestra de orina y, a menos que se considere una exposición constante a este metal, dicha concentración no reflejaría la magnitud de la exposición crónica. No obstante, debido a que se ha documentado que los patrones de eliminación de Asi son estables a través del tiempo (Steinmaus et al. 2005) aunque con mínimas variaciones a lo largo del día (<5%) (Concha et al. 2002) y las concentraciones bajo estudio fueron ajustadas por creatinina (Barr et al. 2004) (para homogenizar las diferencias en la dilución de la orina) nuestros resultados son comparables a través de las mujeres que participaron en el estudio.

La prevalencia de fumadoras actuales (13.08%) y su consumo promedio de cigarrillos al día (5.95) en la población de estudio son similares a lo reportado en la Encuesta Nacional de Adicciones (13.50% y 5.70 respectivamente) (SSA 2011). Respecto a las medianas de consumo energético total (1895.25 kcal), folato (309.58 µg) y proteína (56.03 g), éstas fueron también similares a lo reportado en la Encuesta Nacional de Nutrición para la región norte de México (1743 kcal, 237.60 µg, 52.7 g respectivamente) (Barquera et al. 2009). Sin embargo estas las cifras nacionales incluyen a mujeres que consumen alcohol, lo cual dificulta la identificación de la población de mujeres Mexicanas a las cuales se podrían extrapolar nuestros resultados.

En conclusión nuestros resultados muestran que el tabaquismo es un cofactor, modificable, de la toxicidad del Asi.

## TABLAS

**Tabla 1. Distribución porcentual de las características de interés en la población de estudio de acuerdo a la media geométrica del %MMA urinario**

Característica	% MMA		p <sup>a</sup>
	≤ 10 (n=481)	> 10 (n=429)	
Tabaquismo			
No activo	78.59	69.70	0.002
Activo	21.41	30.30	
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )			
< 18.5	0.42	1.63	<0.001
18.5-24.99	10.40	22.38	
≥25-29.99	27.44	40.56	
≥30	61.75	35.43	
Menopausia			
Pre menopausia	28.90	32.87	0.195
Post menopausia	71.10	67.13	
Paridad			
Nulípara	3.12	2.33	0.237
1-3	29.52	34.50	
≥4	67.36	63.17	
Lactancia en el primer embarazo			
No	15.42	15.93	0.833
Si	84.58	84.07	
Café			
No	12.92	18.18	0.028
Sí	87.08	81.82	
Folato (µg/día)			
<460	80.67	81.12	0.862
≥460	19.33	18.88	
Vitamina B12 (µg/día)			
<2.4	64.24	63.87	0.907
≥2.4	35.76	36.13	
Metionina (mg/Kg día)			
<13	30.35	20.98	0.001
≥13	69.65	79.02	
Colina (mg/día)			
<425	95.22	94.64	0.690
≥425	4.78	5.36	
Proteína (g/Kg día)			
<0.83	60.29	42.89	<0.001
≥0.83	39.71	57.11	

a: valor p Chi<sup>2</sup>

**Tabla 2. Medianas de las especies, proporciones e índices de metilación de arsénico en la población de estudio**

Arsénico	Todas (n=910) Mediana (p10, p90)	No fumadoras (n=677) Mediana (p10, p90)	Fumadoras (n=233) Mediana (p10, p90)	P <sup>c</sup>
<b>Especies<sup>a,b</sup> (µg/g creatinina)</b>				
Asi	1.9(0.62,10.56)	1.86(0.61,10.01)	2.11(0.63,12.67)	0.520
MMA	1.84(0.57,9.71)	1.78(0.56,9.33)	1.93(0.68,14.1)	0.053
DMA	15.94(4.82,83.02)	15.76(5.01,75.73)	16.82(4.19,112.84)	0.058
AsB	0.85(0.08,38.36)	0.8(0.09,42.1)	1.03(0.07,29.71)	0.339
AsT	26.22(7.17,153.76)	26.14(7.28,144.57)	27.12(7.03,208.09)	0.628
AsT-AsB	20.36(6.4,103.78)	19.96(6.46,98.41)	21.91(5.7,143.24)	0.071
<b>Proporciones</b>				
%Asi	10.02(5.33,18.73)	10.01(5.34,18.92)	10.07(5.32,18.18)	0.429
%MMA	9.77(5.51,15.16)	9.46(5.37,14.86)	10.81(5.9,15.97)	0.005
%DMA	79.96(68.1,87.44)	80.08(68.22,87.69)	79.77(68.03,86.5)	0.077
<b>Índices de metilación</b>				
MMA/Asi	1.01(0.5,1.8)	0.98(0.49,1.79)	1.07(0.56,1.87)	0.081
DMA/MMA	8.06(4.55,15.43)	8.27(4.72,16.01)	7.24(4.18,13.43)	0.009
DMA/Asi	8.01(3.66,16.16)	8.04(3.64,16.17)	7.98(3.69,16.14)	0.595

p10: percentil 10; p90: percentil 90;

a: El porcentaje de muestras con niveles detectables en la población de estudio de As<sup>+3</sup>, As<sup>+5</sup>, MMA<sup>+5</sup>, DMA<sup>+5</sup> y AsB fue 80.22%, 42.97%, 98.02%, 99.56% y 75.93% respectivamente

b: Creatinina en la población de estudio, mediana (p10, p90): 62.00(18.23,158.60)

c: Valor p de la prueba U de Mann-Whitney entre fumadoras y no fumadoras.

**Tabla 3. Coeficiente de cambio (β) en la capacidad de metilación del Asi por consumo de cajetilla-año**

Tabaquismo	Cajetillas-año (Media ± D.E.)	%Asi	%MMA	%DMA	Primera metilación	Segunda metilación	Metilación total
0.03 - 4.57	1.81±1.36	1.0387	1.0923*	0.9878	1.0516	0.9043*	0.9510
>4.57 - 101.25	18.39±16.29	1.0401	1.1027*	0.9532*	1.0602	0.8644*	0.9165
Todas	9.99 ±14.16	1.0000	1.003**	0.9986***	1.0031	0.9956*	0.9986

Modelos ajustado por edad, IMC, café, creatinina y AsT; \*p<0.05; \*\*p=0.055; \*\*\*p=0.071

## REFERENCIAS

- Ahsan, H. et al., 2007. Arsenic Metabolism , Genetic Susceptibility , and Risk of Premalignant Skin Lesions in Bangladesh. , 16(June), pp.1270–1279.
- ASTDR, 2007. *Toxicological profile for arsenic*, Atlanta, Georgia. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Barak, A.J., Beckenhauer, H.C. & Tuma, D.J., 2002. Methionine synthase. a possible prime site of the ethanolic lesion in liver. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 26(2), pp.65–7.
- Barquera, S. et al., 2009. Energy and nutrient intake in adults: Analysis of the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México*, 51(2).
- Barr, D.B. et al., 2006. A Survey of Laboratory and Statistical Issues Related to Farmworker Exposure Studies. *Environmental Health Perspectives*, 114(6), pp.961–968.
- Barr, D.B. et al., 2004. Urinary Creatinine Concentrations in the U.S. Population: Implications for Urinary Biologic Monitoring Measurements. *Environmental Health Perspectives*, 113(2), pp.192–200.
- Bourges, R.H., Casanueva, E. & Rosado, J., 2009. *Recomendaciones de Ingestión de Nutrimientos para la población mexicana. Bases Fisiológicas.*, México: Editorial Médica Panamericana, S.A.de C.V.
- Concha, G. et al., 2002. Intra-individual variation in the metabolism of inorganic arsenic. *International archives of occupational and environmental health*, 75(8), pp.576–80.
- Del Razo, L.M., García-Vargas, G.G., Vargas, H., Albores, A., et al., 1997. Altered profile of urinary arsenic metabolites in adults with chronic arsenicism. A pilot study. *Archives of toxicology*, 71(4), pp.211–7.
- Eguchi, N., Kuroda, K. & Endo, G., 1997. Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 32(2), pp.141–145.
- Gilbert-Diamond, D. et al., 2011. Rice consumption contributes to arsenic exposure in US women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(51), pp.20656–60.

- Hall, M.N. & Gamble, M. V, 2012. Nutritional manipulation of one-carbon metabolism: effects on arsenic methylation and toxicity. *Journal of toxicology*, 2012, p.595307.
- Halsted, C.H. et al., 2002. Metabolic Interactions of Alcohol and Folate. *American Society for Nutritional Sciences*, pp.2367–2372.
- Hays, A.M. et al., 2006. Arsenic and cigarette smoke synergistically increase DNA oxidation in the lung. *Toxicologic pathology*, 34(4), pp.396–404.
- Hopenhayn, C. et al., 1996. Methylation Study of a Population Environmentally Exposed to Arsenic in Drinking Water. *Environmental health perspectives*, 104(6), pp.620–628.
- Huang, Y., Tseng, C. & Huang, Y., 2007. Arsenic methylation capability and hypertension risk in subjects living in arseniasis-hyperendemic areas in southwestern Taiwan. *Toxicology and applied pharmacology*, 218, pp.135–142.
- Huang, Y.-K. et al., 2008. Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and the incidence of urothelial carcinoma: a twelve-year follow-up study. *Cancer causes & control : CCC*, 19(8), pp.829–39.
- IARC, 2012. *Arsenic and arsenic compounds*, International Agency for Research on Cancer.
- Lindberg, A. et al., 2010. Impact of smoking and chewing tobacco on Arsenic-Induced skin lesions. *Environmental Health Perspectives*, 118(4), pp.533–538.
- López-Carrillo, L. et al., 2014. Arsenic methylation capacity is associated with breast cancer in northern Mexico. *Toxicology and applied pharmacology*, 280(1), pp.53–9.
- Mori, T. et al., 2011. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, arsenic and environmental tobacco smoke, nutrient intake, and oxidative stress in Japanese preschool children. *The Science of the total environment*, 409(15), pp.2881–7.
- Moriarty, S.E. et al., 2003. Oxidation of glutathione and cysteine in human plasma associated with smoking. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(12), pp.1582–1588.
- National Cancer Institute, 2015. Dictionary of Cancer Terms: Pack/year. Available at: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=306510> [Accessed August 17, 2015].

- Northrop-Clewes, C. a & Thurnham, D.I., 2007. Monitoring micronutrients in cigarette smokers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 377(1-2), pp.14–38.
- Ramesh, T. et al., 2010. Sesbania Grandiflora diminishes oxidative stress and ameliorates antioxidant capacity in liver and kidney of rats exposed to cigarette smoke. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 61(4), pp.467–476.
- Randox, 2010. Manual RX Monza Técnicas Randox. *Reino Unido*. Available at: [http://sistemainterno.com/web/wp-content/themes/aaclientesflash/gaamsa2011/pdf/MANUAL\\_QC\\_2013.pdf](http://sistemainterno.com/web/wp-content/themes/aaclientesflash/gaamsa2011/pdf/MANUAL_QC_2013.pdf).
- Santra, A. et al., 2000. Oxidative stress in liver of mice exposed to arsenic-contaminated water. *Indian J Gastroenterol.*, 19(3), pp.122–5.
- SSA, 2011. *Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Tabaco*, Secretaría de Salud.
- Steinmaus, C. et al., 2010. Individual differences in arsenic metabolism and lung cancer in a case-control study in Cordoba, Argentina. *Toxicology and applied pharmacology*, 247(2), pp.138–45.
- Steinmaus, C. et al., 2005. Intraindividual Variability in Arsenic Methylation in a U . S . Population. , 14(April).
- Tseng, C.-H., 2009. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicology and applied pharmacology*, 235(3), pp.338–50.
- U.S. Department of Health & Human Services, 2007. Alcohol and Tobacco. *Alcohol Alert*, (6).
- Vahter, M. & Concha, G., 2001. Role of metabolism in arsenic toxicity. *Pharmacology & toxicology*, 89(1), pp.1–5.
- Xu, W. et al., 2012. Environmental exposure to arsenic may reduce human semen quality: associations derived from a Chinese cross-sectional study. *Environmental Health*, 11(1), p.1.