

# Niveles de arsénico en niños inmigrantes procedentes de países cuyas aguas pueden estar contaminadas por arsénico en comparación con niños autóctonos

**Sergi Piñol Romero**

---

**TESIS DOCTORAL UAB / 2013**

## **Directores**

**Óscar García Algar** (Unitat de Recerca Infància i Entorn (URIE), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM); Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB))

**Oriol Vall Combelles** (Unitat de Recerca Infància i Entorn (URIE), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM); Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB))

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM)  
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina  
Preventiva i Salut Pública, UAB  
Junio, 2013







**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Tesis Doctoral**

**Doctorat en Medicina i Cirurgia**

**Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia , Medicina  
Preventiva i Salut Pública, UAB**

**Niveles de arsénico en niños inmigrantes procedentes de  
países cuyas aguas pueden estar contaminadas por arsénico  
en comparación con niños autóctonos**

Memoria presentada por Sergi Piñol Romero para optar al grado de Doctor en  
Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona

Esta tesis se ha realizado en la Unitat de Recerca Infància i Entorn de l'Institut Hospital  
del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), bajo la codirección del Dr. Óscar García  
Algar y del Prof. Oriol Vall Combelles

Óscar García Algar  
(Director de Tesis)

Oriol Vall Combelles  
(Director de Tesis)

Sergi Piñol Romero  
(Doctorando)



Institut Hospital del Mar  
d'Investigacions Mèdiques



## PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

Querría expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han prestado su apoyo y colaboración durante el desarrollo de esta tesis doctoral. Sin todas y cada una de ellas, no hubiera podido finalizar este proyecto.

De modo especial quiero destacar a mis directores de tesis, Óscar García Algar y Oriol Vall Combelles por en primer lugar haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo y en segundo lugar por el tiempo y esfuerzo invertido en el mismo.

A los compañeros del prbb, Unitat de Recerca Infància i Entorn de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, que he conocido a lo largo de estos años, especialmente a Carme Puig sin la cual no hubiese sido posible realizar en primer término la suficiencia investigadora, a Javier, a Bibiana, etcétera. Gracias a todos.

A Anna Sala, por su gran ayuda en la recogida de muestras durante innumerables mañanas y tardes en el CAP Drassanes.

A los profesionales del CAP Drassanes, que nos ayudaron en todo momento, muy especialmente a Claudia Gúzman y Susana Marcos responsables de la unidad básica asistencial a la cual pertenecen la mayoría de niños que conformaron nuestra muestra.

Al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y al Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos del CSIC, Laboratorio de Contaminación Metálica, en Burjassot, Valencia, por ayudarme en el análisis de las muestras recolectadas y muy especialmente a Dinoraz Vélez por su dedicación y profesionalidad así como a todo el equipo del laboratorio 204: Rosa Montoro, Vicenta Devesa, Antonio Ruiz, Silvia Torres, René A. Rocha y Marta Vázquez. Durante las semanas que estuve allí siempre estuvieron dispuestos a echarme una mano y a aclarar las dudas que me iban surgiendo.

A mi familia y amigos, por haberme animado a empezar y terminar la presente tesis, y por el apoyo y cariño que me brindan todos los días.

A Liru por su alegría imperecedera.

A Marta, por su paciencia, su amor y su apoyo constante.



# RESUMEN

## Antecedentes

El arsénico es un elemento distribuido ampliamente en la naturaleza. Es un elemento muy tóxico que contamina las aguas subterráneas en todo el mundo, especialmente en la cuenca de Bengala. Las enfermedades relacionadas con el arsénico, incluyendo el cáncer, son un importante problema de salud en estos países. Los niños inmigrantes de países con riesgo de contaminación por arsénico representan el 40% de los pacientes pediátricos en nuestro entorno. No existen publicaciones sobre la prevalencia de exposición a este elemento en niños inmigrados a Europa procedentes de estos países, por lo que el objetivo del estudio es determinar y comparar sus niveles de arsénico con los de los niños autóctonos que viven en el mismo barrio.

## Métodos

Se incluyen 121 niños, 64 inmigrantes y 57 autóctonos, entre los 2 meses y los 16 años de edad, cuando acudían a su centro de atención primaria. Se recogen matrices biológicas que reflejan un corto período de exposición al arsénico: orina, pelo y uñas. También se registran datos sociodemográficos, antecedentes patológicos, somatométricos y de exposición medioambiental, especialmente sobre el consumo de agua.

El arsénico total en orina, pelo y uñas y los compuestos arsenicales especiados en las muestras de orina se determinan por un procedimiento estándar basado en la espectrometría de absorción atómica acoplada a generación de hidruros mediante inyección de flujo (FI-HG-AAS).

Los datos se comparan estadísticamente con el test exacto de Fisher, Anova y Chi cuadrado.

## Resultados

Cuando se comparan los niños autóctonos con los inmigrantes en general y de Bangladesh en particular, no se encuentran diferencias significativas en los niveles de arsénico inorgánico y total en orina, ni tampoco en el arsénico total en pelo. Hay diferencias significativas cuando se comparan los niveles de arsénico orgánico MMA y DMA en orina y al comparar el arsénico total en las uñas, aunque los valores, están lejos de ser tóxicos.

Se encuentran diferencias significativas en los niveles de arsénico inorgánico y arsénico orgánico MMA en orina y arsénico total en uñas cuando se comparan los inmigrantes que habían estado expuestos durante más o menos de 5 años a agua que podía estar contaminada por arsénico. Hay una correlación parcial entre la duración de la ingesta de agua con riesgo de estar contaminada en inmigrantes y los niveles de arsénico inorgánico en orina, aunque no son patológicos.

### **Conclusiones**

Los niños llegados a Barcelona que han consumido agua que puede estar contaminada por arsénico no tienen niveles tóxicos del mismo en las matrices analizadas, aunque éstos son mayores, especialmente en niños de Bangladesh, que los de los niños autóctonos. Las diferencias halladas en los niveles de arsénico orgánico en orina pueden ser debidas a distintos hábitos dietéticos. Este estudio demuestra que en este momento no hay necesidad de realizar un cribado de los niveles de arsénico o un seguimiento específico de estos niños en los centros de atención primaria.



# ABSTRACT

## Background

Arsenic is a ubiquitous and highly toxic element that causes groundwater pollution and has become a major environmental problem worldwide, especially in the Bengal Basin. Arsenic related diseases including cancer are an important health issue. As immigrant children from countries polluted by arsenic represent about 40% of our patients and no published data exist about arsenic exposure amongst them we decided to do this study and compare the prevalence with native children living in the same neighbourhood.

## Methods

One hundred and twenty one children, 57 natives and 64 immigrants, between 2 months and 16 years old, were recruited when attending to their paediatric primary attention centre. Data about sociodemographics, child health, somatometry, and environmental exposure, especially water consumption, were also recorded. Biological matrices showing short-term exposure to arsenic, that is, urine, hair and nails, were collected.

Total arsenic in urine, hair and nails and arsenic compounds speciated in urine samples were determined by a procedure based on hydride generation atomic absorption spectrometry coupled with flow injection (FI-HG-AAS).

Data were statistically compared with the Chi-square, Anova and Fisher's exact test.

## Results

When comparing native and immigrant children in general and from Bangladesh in particular, we did not find significant differences in total and inorganic arsenic levels in urine and hair. However, we found significant differences in organic arsenic MMA and DMA in urine and in total arsenic in nails although values were not toxic. We found significant differences between immigrants exposed to polluted water by arsenic for more or less than 5 years, regarding to levels of inorganic and organic MMA arsenic in urine and total arsenic in nails. There was partial correlation between the duration of the ingestion of polluted water in immigrants with the levels of inorganic arsenic in urine but were not pathologic.

## **Conclusions**

Children arrived in Barcelona from countries at risk of consuming arsenic polluted water do not have toxic levels of arsenic in the analyzed matrices but these are higher especially in Bangladeshi children. The differences found in levels of organic arsenic in urine may indicate different dietary habits. This study shows that at the moment there is no need for screening arsenic levels or follow up in immigrant children recently arrived.

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

%	Tanto por ciento
µg	Microgramo
ACGIH	Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANOVA	Análisis de la varianza
As	Arsénico
As I	Arsénico inorgánico
As III	Arsenito
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Óxido arsenioso
As T	Arsénico total
As V	Arsenato
ATP	Adenosina trifosfato
ATSDR	Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades
BOE	Boletín Oficial del Estado
°C	Grados centígrados
C6H8O6	Ácido ascórbico
CAP	Centro de Atención Primaria
CEIC-IMAS	Comité Ético de Investigación Clínica del IMAS
cm	Centímetro
d	Día
DMA	Ácido dimetilarsínico
DMA III	Ácido dimetilarsenioso
DMA V	Arsenato de dimetilo
DMPS	Ácido 2-3-dimercapto-1-propanosulfónico
DMSA	Ácido 2-3-dimercaptosuccínico

FAO	Organización para la Alimentación y la Agricultura
FeAsS	Arsenopirita
FI-HG-AAS	Espectrometría de absorción atómica acoplada a generación de hidruros mediante inyección de flujo
g	Gramo
GST	Enzima glutathion transferasa
H6NO4Mg	Nitrato de magnesio hexahidratado
HCL	Ácido clorhídrico
HEALS	Health Effects of Arsenic Longitudinal Study
HNO3	Ácido nítrico
IARC	Agencia Internacional para la Investigación en el Cáncer
IATA-CSIC	Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos
IK	Ioduro potásico
kg	Kilogramo
l	Litro
LOPD	Ley Orgánica Protección de Datos de carácter personal
m <sup>3</sup>	Metro cúbico
mg	Milígramo
ml	Mililitro
MMA	Ácido monometilarsónico
MMA III	Ácido monometilarsénioso
MMA V	Arsenato de metilo
mEq	Miliequivalente
Na BH4	Sodio boro hidruro
ng	Nanogramo
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIOSH	Instituto Nacional para la Seguridad y la Salud Ocupacional
NIST	National Institute of Standards and Technology

OMg	Óxido de magnesio
OMS	Organización Mundial para la Salud
ONG	Organizaciones no gubernamentales
OSHA	Administración de Salud y Seguridad Ocupacional
PMTDI	Nivel provisional de ingesta máxima de As inorgánico
ppb	Partes por billón
PTDI	Ingesta diaria tolerable provisional
PTWI	Ingesta semanal tolerable provisional
SAM	S-adenosilmetionina
SD	Desviación estándar
TMAO	Óxido de trimetilarsina
UNICEF	Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Ayuda a la Infancia
U.S. EPA	Agencia Estadounidense para la Protección Medioambiental
U.S. FDA	Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos

## Índice de tablas

Tabla 1. Descripción general de la muestra estudiada

Tabla 2. Media, desviación estándar y p50 de los niveles de As encontrados en las diferentes matrices biológicas en función del origen de los niños

Tabla 3. Media y desviación estándar de los niveles de As en orina, pelo y uñas de niños inmigrantes expuestos a agua que podía estar contaminada en función de la duración de la exposición

Tabla 4. Media y desviación estándar de los niveles de As en orina en referencia a la fuente de agua de consumo



## Índice de figuras

Figura 1. Frecuencia de distribución de los casos de acuerdo a las concentraciones de As I en orina (64 muestras) y de As T en pelo (101 muestras) y en uñas (108 muestras)

Figura 2. Asociación entre los niveles de As T y los niveles de arsenobetaina en orina (64 muestras)

Figura 3. Asociación entre los niveles de As T y los niveles de As I en orina (64 muestras)

Figura 4. Asociación entre los niveles de As I en orina y la duración de la ingesta de agua que podría estar contaminada (27 muestras)



## ÍNDICE GENERAL

Prefacio y agradecimientos	V
Resumen	VII
Abstract	X
Abreviaturas y símbolos	XII
Índice de tablas	XV
Índice de figuras	XVII
Índice general	XIX
<b>Capítulo 1. Antecedentes</b>	<b>22</b>
1.1. Fuentes de exposición	25
1.2. Metabolismo	28
1.2.1. Conceptos generales	28
1.2.2. Metabolismo del arsénico	29
1.2.2.1. El metabolismo del As en su fase I o reacciones de reducción a la forma trivalente	30
1.2.2.2. El metabolismo del As en su fase II o reacciones de metilación oxidativa de las especies trivalentes y pentavalentes no reducidas previamente	30
1.2.3. El proceso de metilación del arsénico	31
1.2.4. Toxicidad de las diferentes especies arsenicales	33
1.2.5. Estudios en roedores	34
1.3. Matrices biológicas	36
1.3.1. Sangre	36
1.3.2. Orina	36
1.3.3. Pelo y uñas	37
1.4. Efectos del arsénico en la salud	38
1.4.1. Intoxicación aguda	38

1.4.1.1. Intoxicación por contacto	38
1.4.1.2. Intoxicación por vía digestiva	39
1.4.1.3. Intoxicación por inhalación de gas arsina	40
1.4.2. Intoxicación crónica	40
1.4.3. Efectos de la intoxicación crónica por arsénico en niños	42
1.5. Concentraciones de arsénico en el agua	44
1.6. El problema en Bangladesh y la bahía de Bengala	46
1.7. El arsénico en los alimentos	51
1.8. Proyectos de ayuda en Bangladesh	54
1.9. El arsénico en las aguas subterráneas, distribución mundial	57
1.10. Inmigración asiática en Cataluña	59
<b>Capítulo 2. Justificación</b>	61
<b>Capítulo 3. Hipótesis y pregunta de investigación</b>	63
<b>Capítulo 4. Objetivos</b>	65
<b>Capítulo 5. Diseño</b>	67
<b>Capítulo 6. Ámbito</b>	69
<b>Capítulo 7. Material y Métodos</b>	71
7.1. Población de estudio	72
7.2. Entrevista	73
7.3. Exploración física	74
7.4. Muestras	75
7.5. Determinación de arsénico en orina, pelo y uñas	76
7.6. Especiación	78
7.7. Aspectos éticos	80
7.8. Análisis estadístico	81
<b>Capítulo 8. Resultados</b>	82
8.1. Niveles de arsénico en las diferentes matrices entre niños autóctonos e inmigrantes	85

8.2. Comparación entre niños autóctonos e inmigrantes	87
8.3. Comparación entre niños inmigrantes expuestos a agua que podía haber estado contaminada durante un período superior o inferior a 5 años	88
8.4. Comparación entre niños inmigrantes que beben agua de pozo y aquellos que beben agua canalizada o embotellada	89
<b>Capítulo 9. Discusión</b>	98
<b>Capítulo 10. Conclusiones</b>	103
<b>Capítulo 11. Bibliografía</b>	105

# **CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES**

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

El arsénico (en adelante, As) es un elemento químico cuyo nombre procede del griego "Arsenikon", que significa potente o fuerte. Conocido desde la antigüedad, Aristóteles hace referencias a este elemento en el siglo IV a.C. Se obtuvo por primera vez hacia 1250 por Alberto Magno al calentar óxido de arsénico con jabón. Su símbolo es As y su número atómico 33, de modo que presenta 33 electrones y 33 protones en su configuración atómica. Su abundancia en la corteza terrestre se estima en  $1,8 \times 10^{-4} \%$  en peso, entre 1,5 y 2 miligramos/kilogramo (en adelante, mg/kg) lo que lo sitúa en cuanto a cantidad en el tercio inferior de elementos químicos de la corteza terrestre. La concentración de As en la Tierra tiene un rango muy amplio, siendo la media de 3 a 4 partes por billón (en adelante, ppb). Concretamente, en la superficie y en aguas superficiales y subterráneas la concentración es de 1 ppb, siendo menor en suelos arenosos y en derivados de rocas graníticas y excediendo las 1.000 ppb en aquellas regiones geográficas que están contaminadas, en suelos orgánicos y en capas aluviales, depositándose los sedimentos en las aguas subterráneas de estas regiones. De hecho, los principales factores que influyen en la concentración de elementos en la Tierra son las rocas que la componen y la actividad humana.

Los compuestos de As pueden ser clasificados en 3 grupos principales: inorgánicos, orgánicos y gaseosos. Cabe remarcar que las formas inorgánicas del As son más tóxicas que las formas orgánicas.

En relación con los alimentos, los niveles de As tienen un rango de 2 a 140 ppb, la mayoría en forma orgánica.

En el medio ambiente, el As se combina con elementos como el oxígeno, el cloro y el sulfuro para formar compuestos inorgánicos de As. El As en plantas y animales se combina con el carbono y el hidrógeno para formar compuestos orgánicos. La mayoría de compuestos de As son polvos blancos o descoloridos que no se evaporan, no huelen y en su mayoría no tienen sabor, por lo cual pasan desapercibidos si se encuentran en la comida, la bebida o el aire.(1) El As en forma gaseosa puede hallarse principalmente en el medio ambiente en forma de hidrógeno arseniado, arsenamida o gas arsina, siendo esta última la forma más tóxica, liberada por la acción de ácidos y aguas sobre minerales con As.

Centrándonos en el As en el medio ambiente, éste es un componente natural de la corteza terrestre que se encuentra presente en más de 200 minerales (se halla en forma libre en pequeñas cantidades) y el más común de ellos es la arsenopirita (en adelante, FeAsS) que en esta forma es un sólido cristalino de color gris acerado, muy quebradizo, del que se obtiene el elemento por calentamiento, dejando como residuo

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

sulfuro ferroso. Así mismo, el As es un subproducto del proceso de fundición o separación de un metal de la roca, de la minería de cobalto, oro, plata, plomo, níquel y cinc. Se puede encontrar en el suelo, el agua o el aire en forma inorgánica, esto es, sin contener átomos de carbono, o en forma orgánica y la primera de éstas es la mayoritaria en el medio ambiente. El As es un metaloide, es decir, no es un metal, aunque presenta algunas de las propiedades de un metal: al aire pierde el lustre, se vuelve negro, y cuando se calienta, se oxida rápidamente a óxido arsenioso (en adelante,  $As_2O_3$ ), que arde con una llama blanca-azulada y produce humos blancos y venenosos. A pesar de su potencial toxicidad, el As es también un elemento esencial, necesario para la fisiología humana y valores del orden del 0,00001% son necesarios para el crecimiento y para tener un sistema nervioso saludable.

El As existe en 4 formas químicas principales, conocidas como valencias o estados de oxidación, que determinan la capacidad del compuesto para combinarse con otros elementos. Éstas son: 0 o elemental, trivalente +3 o -3 (gas arsina) y pentavalente +5. Las formas dominantes son el arsenito con una valencia de 3 (en adelante, As III), siendo importante destacar que las formas trivalentes son más tóxicas, y el arsenato con una valencia de 5 (en adelante, As V). Los diferentes estados de oxidación tienen gran importancia en la biodisponibilidad y toxicidad de un compuesto. De hecho, la toxicidad relativa de un compuesto arsenical depende principalmente de si es un compuesto orgánico o inorgánico, su valencia, su solubilidad, su estado físico y pureza, y finalmente sus porcentajes de absorción y de eliminación. En este sentido, es importante resaltar que el As por sí mismo no es soluble en agua, pero en combinación con otros elementos, como las sales, tiene un amplio rango de solubilidad. En general, los compuestos arsenicales se pueden clasificar de mayor a menor toxicidad en: gas arsina, compuestos trivalentes inorgánicos, compuestos trivalentes orgánicos, compuestos pentavalentes inorgánicos, compuestos pentavalentes orgánicos y As elemental, con la excepción de los compuestos metilados ácido monometilarsónico (en adelante, MMA) y ácido dimetilarsínico (en adelante, DMA), compuestos orgánicos que en sus formas trivalentes son más tóxicos que los compuestos inorgánicos trivalentes.

### 1.1. Fuentes de exposición

---

Un tercio del As en la atmósfera terrestre es de origen natural, siendo la actividad volcánica la fuente más importante. Raramente se encuentra en la naturaleza en su forma elemental y se presenta como constituyente de compuestos químicos variados y complejos. Por ejemplo, aparece ampliamente en rocas ígneas y sedimentarias y principalmente en minerales sulfurados de plomo, hierro, cinc, cobre y oro. Cuando está combinado con estos minerales se halla en forma inorgánica, mientras que en su forma orgánica está combinado con el carbono y el hidrógeno. Los compuestos en forma inorgánica se hallan de forma natural en la litosfera (90% en rocas, suelos y sedimentos), la atmósfera (7-8%), la hidrosfera (mares, lagos, cursos superficiales y profundos de aguas) y la biosfera.

Centrándonos en el As en la Tierra, éste se encuentra en la corteza terrestre y su hallazgo en meteoritos hace pensar que está en otros muchos planetas. Las formas biodisponibles del As, es decir, las hidrosolubles, perjudican a la fertilidad del suelo. Además, cabe remarcar que la ingesta de tierra es una vía de exposición de cierta importancia para muchos contaminantes no volátiles como el As, especialmente en los niños. Concretamente en Australia, hay muchas zonas cuya tierra tiene elevadas concentraciones de As, en algunos casos debido a su proximidad a minas de oro. El As es un elemento móvil que como polvo se esparce con el viento y pasa al aire y al agua, donde se disuelve y se distribuye por la superficie del terreno sin depositarse en grandes cantidades. La principal vía de dispersión del As en el ambiente es el agua. Aun teniendo en cuenta la sedimentación, la solubilidad de los compuestos de As es suficiente para que se transporte en los sistemas acuáticos. La concentración de As en aguas naturales es muy variable y probablemente depende de las formas de As en el suelo local. Los compuestos presentes en el suelo y el agua están predominantemente en forma inorgánica, mientras que en los alimentos existe una amplia variedad y cantidad de As orgánico. En su desplazamiento por el suelo y el agua, el As puede pasar a plantas y a animales terrestres y acuáticos, entrando de esta forma en la cadena trófica.

En cuanto a la organificación del As, el As inorgánico (en adelante, As I) en la naturaleza puede pasar a As orgánico en los seres vivos utilizando diversas rutas enzimáticas. Para ello, estos organismos deben resistir los efectos tóxicos del As. Las formas más frecuentes formadas en este proceso son los compuestos metilados MMA, DMA (el principal metabolito urinario del As I) y óxido de trimetilarsina (en adelante,

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

TMAO), que es producido por algunas especies de mamíferos y bacterias. En los acuíferos, las reacciones microbianas pueden movilizar el As y solubilizarlo, contaminando el agua.

En lo que se refiere al As en forma gaseosa, puede estar en el aire como partícula o como vapor procedente de volcanes, o bien puede tener un origen antropogénico. Esta última forma ha generado una aceleración del paso de grandes cantidades de As al ambiente, procedente, por ejemplo, de la industria minera, el polvo de maderas tratadas con As como conservante o la combustión de carbón que contiene además de trazas de este elemento, azufre, mercurio y selenio. A nivel industrial, el compuesto de As más importante es el trióxido de As, que se utiliza para la fabricación de herbicidas, insecticidas, conservadores para la madera, manufacturación de cristales, cerámicas, semiconductores, y otros. También la industria armamentística especializada en guerra química ha sintetizado diversas moléculas arsenicales, parte de las cuales han pasado al medio ambiente. El As liberado por la actividad industrial implica la polución y la contaminación del aire, el agua y el suelo, donde no es destruido y puede formar diferentes compuestos transformables entre sí, favoreciendo este proceso la acción de enzimas de organismos vivos que asimilan así As I y lo transforman en orgánico, proceso conocido como de organificación del As. Estos organismos pueden ser utilizados como alimentos y el As puede entrar así también en la cadena trófica.

En el caso de exposiciones laborales, la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (en adelante, OSHA) recomienda un límite de 10 microgramos de As/metro cúbico (en adelante,  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) de aire por cada 8 horas de trabajo, considerando una jornada laboral de 40 horas semanales, como está registrado en la Agencia para Substancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (en adelante, ATSDR) en su actualización de 2007.(1,2)

Las personas pueden entrar en contacto con este metaloide por diferentes vías. Las principales son la ingesta y la inhalación y, en menor medida, a través de la absorción dérmica. De estas vías, la ingesta de agua y alimentos suele ser la principal fuente de exposición. Por otro lado, otra forma de entrar en contacto con este elemento es la ingesta del fármaco conocido como solución de Fowler, que contiene un 1% de arsenito potásico o del compuesto orgánico sintético del As arsfenamina, usado con éxito para el tratamiento de la sífilis a principios del siglo XX, aunque posteriormente fue reemplazado por la penicilina.

El nivel de As en los alimentos de consumo humano es generalmente bajo, a excepción de pescados, crustáceos y suplementos alimenticios basados en algas

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

(especialmente el alga *hijiki* o *Sargassum fusiforme*), que son alimentos con más contenido de As en forma orgánica, principalmente compuestos orgánicos trimetilados como la arsenobetaína y la arsenocolina, y que aportan aproximadamente el 90% de la ingesta diaria de As. También los cereales y derivados, particularmente granos de arroz, productos derivados del arroz y salvado tienen elevadas concentraciones de As. Sin embargo, aunque estas formas orgánicas del As sean abundantes, no se consideran tóxicas ya que son rápidamente excretadas después de ser ingeridas. Los compuestos orgánicos de As que se hallan en pescados y otros alimentos son: arsenobetaína, arsenocolina, sales de tetrametilarsonio, arsenoazúcares, arsenolípidos y pequeñas cantidades de MMA, DMA y TMAO. El principal compuesto orgánico en los alimentos es la arsenobetaína. Arsenoazúcares y arsenolípidos son metabolizados en el organismo humano a DMA. Arsenocolina y TMAO son compuestos menores presentes en los alimentos en comparación a la arsenobetaína, como demuestran diversos estudios poblacionales como el National Health and Nutrition Examination Survey (en adelante, NHANES).(3) Además, se ha objetivado que la arsenobetaína es el principal metabolito urinario de la arsenocolina en ratas, ratones y conejos.

Además, los niños pueden exponerse al As a través de la ingesta de pequeñas cantidades de tierra, hábito también conocido como pica (trastorno mental de la ingesta y de la conducta alimentaria que consiste en la ingesta de sustancias no nutritivas y poco usuales como tierra, tiza o papel), o bien por llevarse las manos a la boca después de jugar en parques infantiles en los que se encuentren estructuras de madera tratadas con conservantes para la madera que contienen As, circunstancia muy extendida en Estados Unidos.(1)

Normalmente se considera que la dieta es la principal vía de exposición humana no ocupacional al As. La ingesta a través de alimentos y bebidas supone entre 20 y 300 microgramos/día (en adelante,  $\mu\text{g}/\text{d}$ ). La exposición pulmonar al As a través del humo o el tabaco puede llegar a los 10  $\mu\text{g}/\text{d}$  en un fumador y en torno a 1  $\mu\text{g}/\text{d}$  en una persona no fumadora.

### 1.2. Metabolismo

---

El As se absorbe por todas las vías, tanto digestiva como cutánea y pulmonar. Los compuestos orgánicos se absorben mejor que los inorgánicos. Por otro lado, tanto la forma trivalente como la pentavalente del As se absorben de forma masiva y rápida desde el tracto gastrointestinal para distribuirse por todo el organismo en forma de finas partículas, que se unen a la albúmina formando un complejo proteico que pasa a ser captado por los leucocitos, el sistema retículoendotelial y el hígado, que actúan como barreras protectoras en caso de una intoxicación. El tiempo de vida media del As I en el organismo es de 10 horas. Cuando se desbordan estas barreras, su distribución depende de la mecánica circulatoria y si la ingesta es mayor que la capacidad de excreción renal, se acumula en hígado, bazo, corazón, cerebro (sólo pequeñas cantidades de As atraviesan la barrera hematoencefálica), músculos, corteza renal, huesos, pelos y uñas. El As sustituye al fósforo en el hueso, donde permanece durante años. El As I atraviesa la barrera hematoplacentaria. Deben transcurrir 30 horas desde la ingesta para que el As se deposite en el pelo.

La cantidad de As absorbido por inhalación no ha sido determinada con precisión, pero se considera que oscila entre un 60% y un 90%. La inhalación en forma de partículas depende en gran medida de la solubilidad y la medida de las partículas. El As inhalado de origen industrial suele estar en forma de trióxido de As.

La eliminación del As se produce por el riñón. El 70% del As es excretado mayoritariamente en la orina, aunque también a través del aparato digestivo, las glándulas salivales y las glándulas mamarias, así como la piel y sus anejos. Los cabellos y las uñas contienen una considerable proporción de As, principalmente en forma inorgánica, y se elimina por esta vía de forma muy lenta. La mayor parte de los tejidos eliminan rápidamente el As, excepto la piel, el pelo y las uñas. Entre 2 y 4 semanas después del cese del consumo de As, la mayor parte del mismo que se encuentra en el organismo está en tejidos ricos en queratina como pelo, uñas, piel y en menor medida huesos y dientes.

### 1.2.1. Conceptos generales

---

El proceso metabólico consiste en transformar un compuesto inicial en otro menos tóxico y/o más excretable. Sin embargo, en este proceso pueden ser activados compuestos que antes eran inactivos.

De modo general, el metabolismo se divide en 2 etapas: fase I o de funcionalización y fase II o de conjugación. Las enzimas de la fase I participan en la detoxificación de un amplio número de fármacos y contaminantes ambientales y tienen por finalidad modificar la molécula (generalmente por la adición de grupos hidroxilo, epóxido y óxido), transformándola en un compuesto intermediario más hidrófilo que podrá ser excretado o pasar a la fase II, mientras que las enzimas de la fase II catalizan reacciones de conjugación y biosíntesis que tienen lugar sobre los productos de la fase I, transformándolos en derivados altamente hidrosolubles y fácilmente excretables. En ambas fases del proceso puede producirse la transformación desde xenobióticos inertes, sustancias químicas que no son componentes naturales del organismo y a las cuales está expuesto el organismo, a intermediarios genotóxicos, sustancias capaces de generar daño a nivel genético a concentraciones no citotóxicas o asociadas a un bajo grado de citotoxicidad, así como producir la inducción de daño oxidativo.

El proceso enzimático del metabolismo también incluye enzimas transportadoras clasificadas como de fase III, que tienen un papel fundamental en la absorción, distribución y excreción de los xenobióticos, así como en la actuación como barrera en los tejidos donde se encuentran, como hígado, intestino, cerebro y riñón.

### 1.2.2. Metabolismo del arsénico

---

El metabolismo del As en particular se caracteriza por dos grandes tipos de reacciones: reacciones de reducción de la forma pentavalente a la trivalente o fase I y reacciones de metilación oxidativa o fase II. Se acepta generalmente que la mayor parte del As V absorbido (forma química inorgánica del As en la cual se halla en condiciones medioambientales normales, es decir, oxidativas) sigue una serie secuencial de reacciones de reducción y de metilación oxidativa para formar productos

mono y dimetilados como MMA y DMA. La metiltransferasa es capaz de catalizar todos estos pasos.

No existe un modelo animal que explique con claridad el metabolismo del As en humanos.

### **1.2.2.1. El metabolismo del As en su fase I o reacciones de reducción a la forma trivalente**

---

Implica la reducción de las especies pentavalentes, lo cual requiere de 2 electrones. De esta forma, tenemos: As V (arsenato) / MMA V (en adelante, arsenato de metilo) / DMA V (en adelante, arsenato de dimetilo) + 2 electrones es igual a As III (arsenito) / MMA III (en adelante, ácido monometilarsenioso) / DMA III (en adelante, ácido dimetilarsenioso).

En los seres humanos, el As es absorbido y llega al torrente circulatorio, donde es captado a nivel celular por hematíes, leucocitos y otras células, en las cuales la mayor parte del As V se reduce rápidamente a As III. Debido a que el As III posee una mayor toxicidad que el As V, este primer paso de la biotransformación del As se puede considerar como una bioactivación.

La metilación del As I se ha considerado tradicionalmente como una vía de desintoxicación, pero en el proceso se producen compuestos cuya toxicidad es mayor a la inicial.

### **1.2.2.2. El metabolismo del As en su fase II o reacciones de metilación oxidativa de las especies trivalentes y pentavalentes no reducidas previamente**

---

A continuación, la mayor parte del As III formado en la fase I se distribuye en los tejidos y se transforma en MMA III y DMA III, mediante la adición de uno o dos grupos metilo, respectivamente. El hígado es el mayor centro metilador, aunque se ha comprobado que la mayor parte de los tejidos tienen capacidad metiladora. En las reacciones de metilación están implicadas las enzimas metiltransferasas. Los compuestos metilados MMA III y DMA III son rápidamente excretados por la orina, así como el compuesto orgánico final arsenobetaina, que se excreta de forma inalterada. De modo general, la mayor parte de los animales excretan más DMA y menos MMA

en la orina en comparación con el ser humano y algunas especies animales poseen una capacidad de metilación nula o casi nula.

### **1.2.3 El proceso de metilación del arsénico**

---

La exposición humana al As I ya sea por ingestión o por inhalación implica la excreción en la orina de una parte inorgánica y de sus dos principales metabolitos orgánicos: DMA y MMA. Cabe destacar de nuevo, debido a su importancia, que aunque DMA es el principal metabolito del As I, también es un metabolito de los arsenoazúcares y los arsenolípidos y por lo tanto, refleja exposición tanto a los compuestos orgánicos como inorgánicos del As.

Independientemente del tipo y de la duración de la exposición, la distribución media de los metabolitos del As en la orina en individuos expuestos a As I parece ser constante: 10% a 30% en forma de As I, 10% a 20% en forma de MMA y 60% a 80% en forma de DMA. Existen diferencias entre grupos poblacionales y una importante variabilidad interindividual, probablemente causada por factores ambientales y otros factores determinados genéticamente, lo que determina la diferente susceptibilidad frente a sus efectos tóxicos en individuos y poblaciones distintas.(4,5) Algunas poblaciones presentan una excreción variable de MMA, lo que sugiere que hay polimorfismos en los genes que regulan los enzimas que metabolizan el As. Los individuos con una alta capacidad para excretar DMA en orina son metiladores más eficientes, mientras que los individuos que excretan un mayor porcentaje de As I o MMA son metiladores menos eficientes y por lo tanto, más susceptibles a los efectos nocivos de la exposición al As, presentando también una mayor retención de éste en los tejidos. Se ha demostrado un menor riesgo de padecer cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas y enfermedad vascular periférica cuando el porcentaje de DMA en orina es mayor.(6-8)

Los seres humanos excretan más formas monometiladas MMA que formas dimetiladas, en comparación con otras especies. Esto sugiere que los seres humanos son metiladores más lentos, lo cual explica en parte por qué son más sensibles a la exposición al As I.

Existen además mamíferos incapaces de metilar el As que sin embargo presentan una excreción más rápida del mismo y por lo tanto, una menor susceptibilidad a sus efectos tóxicos en comparación con los seres humanos. Se cree que deben existir

otros importantes mecanismos de detoxificación del As en estos mamíferos y quizás también en los seres humanos.

Se ha sugerido que los niños tienen una capacidad de metilación menor en comparación con los adultos y que acumulan más As, siendo por lo tanto más susceptibles a la toxicidad del As y sus metabolitos, pero este punto aún se encuentra en discusión.(9)

En seres humanos hay una considerable variabilidad interindividual en las proporciones de As I y de sus productos de metilación excretados en la orina, una vía bioquímica dependiente del folato. Es conocido, tanto a partir de la experimentación como a través de modelos matemáticos, que un incremento en los niveles de ácido fólico incrementa la concentración de SAM (S-adenosilmetionina, un metabolito de la metionina que actúa como donante universal de grupos metilo) en las células hepáticas. Se ha verificado en individuos de Bangladesh con déficit de ácido fólico un aumento de la metilación del As I al aumentar los niveles de folatos. Concretamente, se ha demostrado que la suplementación con folato en individuos deficitarios en ácido fólico de Bangladesh incrementa los niveles de DMA en orina y disminuye el As total (en adelante, As T) en sangre en un 14% (10,11) y que ciertos polimorfismos de los genes que codifican para la superfamilia de enzimas glutathione transferasa (en adelante, GST) implicadas en el metabolismo del As aumentan el riesgo de sufrir enfermedades cutáneas debidas al As.(12-14) La superfamilia de enzimas GST está involucrada y es la máxima responsable de las reacciones metabólicas de fase II y de esta forma, de la detoxificación de un gran número de compuestos endógenos y/o de la metabolización de xenobióticos. Las diferencias de actividad de las GST pueden ser debidas a factores genéticos y ambientales. Asimismo, son enzimas altamente polimórficas y varían en las poblaciones humanas dependiendo de la etnia. Aquellos polimorfismos que llevan a cambios en la expresión y actividad de las enzimas deben ser tenidos en cuenta a la hora de estimar el riesgo genotóxico asociado a la exposición al As.

La existencia de polimorfismos en genes que codifican para estas enzimas tiene un importante papel modulador en los procesos de mutagénesis, influyendo de forma determinante en la toxicidad de los compuestos endógenos y exógenos. Es evidente que las diferencias en el patrón de excreción y la variabilidad individual en la respuesta metabólica son factores que están directamente relacionados y actúan como moduladores de los efectos tóxicos en general y genotóxicos en particular que produce el As.

Por lo tanto, se puede afirmar que el metabolismo del As y de sus metabolitos es extremadamente variado, complejo y en gran parte aún desconocido. Sin embargo, la gran mayoría de las especies utilizan la metilación como la principal vía de biotransformación, excretando la mayor parte de metabolitos en la orina. Concretamente, el tiempo de excreción media de As en orina es de 2 a 5 días, siendo factores a tener en cuenta el volumen de la ingesta además de la salud y el estado nutricional de los individuos.

### **1.2.4 Toxicidad de las diferentes especies arsenicales**

---

Hay que destacar en este apartado que el metabolismo y la toxicidad del As dependen de la forma química de los compuestos y del estado de valencia en el que se encuentren. Las formas pentavalentes metiladas son relativamente poco tóxicas en comparación con As III y As V. Sin embargo, las formas metiladas MMA III y DMA III tienen una potente actividad citotóxica y genotóxica en comparación con las formas pentavalentes ya que las formas trivalentes del As forman uniones proteicas más fuertes que las formas pentavalentes, interactuando así con las proteínas plasmáticas del citosol y produciendo efectos tóxicos.(15) De esta forma, la toxicidad de las especies arsenicales es de mayor a menor: MMA III, DMA III > As III > AsV > MMA V, DMA V > Arsenocolina > TMAO > Arsenobetaina y arsenoazúcares. Debemos remarcar que la Agencia Internacional para la Investigación en el Cáncer (en adelante, IARC) y la Agencia Estadounidense para la Protección Medioambiental (en adelante, U.S. EPA) han clasificado el As I como carcinógeno del grupo 1 y del grupo A, respectivamente, la categoría de mayor rango posible.

De hecho, los compuestos arsenicales metilados trivalentes, MMA III y DMA III, son más citotóxicos y genotóxicos y tienen una mayor capacidad para inhibir la actividad de algunas enzimas en comparación con los compuestos trivalentes de As I no metilado, como As III, contribuyendo significativamente al aumento de la toxicidad y de la carcinogénesis asociada a la exposición al As. Por lo tanto, la metilación no es una vía de desintoxicación.

La interferencia del As en la respiración celular explica su potente toxicidad. La forma en la que el As altera la respiración celular es a través de su unión a los grupos sulfidrilo, afectando a las enzimas que contienen estos grupos. Como resultado de ello, se produce la inhibición de la reacción de oxidación-decarboxilación mediada por la enzima piruvato-deshidrogenasa y de esta forma del ciclo del ácido

tricarboxílico/ciclo de Krebs, alteración de la gluconeogénesis y disminución de la fosforilación oxidativa. Otro mecanismo por el que también se ve afectada la respiración celular es a través de la sustitución del átomo de fósforo del fosfato por As en muchas reacciones bioquímicas. Esto hace que el puente de unión de este último sea mucho menos estable y lleva a la rápida hidrólisis en compuestos como el ATP (adenosina trifosfato). Otros efectos nocivos que se cree que posee el As son: interferir en la división mitótica, interferir en la reparación y señalización celular e inducir apoptosis y anomalías cromosómicas. Además, la metabolización del As I produce daño oxidativo debido a reacciones con el oxígeno molecular, que generan especies reactivas de oxígeno (como peróxido de oxígeno, anión superóxido y radical hidroxilo), que pueden actuar de forma directa produciendo roturas en el ácido desoxirribonucleico (en adelante, ADN) y radicales libres, producidos ambos durante el proceso de reducción.

Hablando del As en forma gaseosa, el gas arsina interactúa directamente con las membranas de los hematíes provocando hemólisis.

El As está clasificado como carcinógeno humano y tiene potencial genotóxico en estudios *in vivo* e *in vitro*. Probablemente, la interferencia con los mecanismos de reparación del ADN y la inducción de daño oxidativo a partir de la producción de especies reactivas al oxígeno sean los principales mecanismos relacionados con el potencial carcinógeno y genotóxico del As.(16-17)

### **1.2.5. Estudios en roedores**

---

Arsenato de dimetilo (DMA V) se ha establecido como un carcinógeno para la vejiga urinaria en ratas, además de un promotor para tumores en múltiples órganos en roedores. Sin embargo, el compuesto DMA III formado *in vivo* a partir del compuesto DMA V es el agente activo citotóxico en la células de la bufeta urinaria y en la proliferación celular observada en ratas expuestas a DMA V.

La distribución de las diferentes especies arsenicales en roedores es dependiente de la dosis y de los tejidos. Entre los tejidos, el hepático y el renal alcanzan el mayor nivel de As T, siendo As III el metabolito predominante. El hígado y el riñón difieren en que los niveles de MMA son de 5 a 10 veces mayores en el riñón. Sin embargo, en el pulmón la especie predominante es DMA. Esto podría reflejar una verdadera diferencia interespecie en los mecanismos fisiológicos que afectan a la acumulación renal o bien

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

podría ser atribuible a otros espacios de acumulación en rata que tengan una mayor afinidad o una mayor capacidad de reserva.

El cotratamiento con compuestos donantes de grupos metilo, que ayudan a la eliminación del As del organismo, o bien con antioxidantes, como ácido fólico, vitamina B 12, metionina y N-acetil-cisteína, podrían atenuar los efectos tóxicos del As.(18)

Las diferencias en el metabolismo y la distribución tisular entre animales y seres humanos son un paso inicial hacia el desarrollo de modelos sobre la toxicidad mediada por el As y para explicar potencialmente la mayor sensibilidad de los seres humanos al cáncer inducido por la exposición al As.

### 1.3. Matrices biológicas

---

Las muestras de sangre, saliva, pelo, descamaciones o costras de la piel, uñas y orina, se usan como matrices para determinar biomarcadores de exposición al As. Además, en ellas también se pueden cuantificar sus metabolitos.

#### 1.3.1. Sangre

---

La sangre es una matriz biológica útil para determinar biomarcadores de exposición al As sólo en el caso de envenenamiento agudo o exposición crónica estable a altos niveles, ya que el As es rápidamente aclarado de la sangre (en horas). Niveles en sangre mayores de 1 miligramo/litro (en adelante, mg/l) son tóxicos y valores de 9 a 15 mg/l pueden ser letales.

#### 1.3.2. Orina

---

Los niveles de arsénico T o de las diferentes especies de As y de sus metabolitos en orina constituyen la mejor forma de cuantificar una exposición reciente al As. El As orgánico tiene una vida media inferior a las 20 horas y se excreta completamente en 2 días del organismo mientras que el tiempo de vida media del As I es de 10 horas y su excreción media en orina es de 4 a 5 días.(1) Por otra parte, se ha demostrado que no importa recoger la primera orina de la mañana o una muestra aislada ya que la excreción urinaria del As no varía con el tiempo.

Los niveles normales para el As en orina no están certificados. Sin embargo, el National Institute of Standards and Technology (en adelante, NIST) aporta un valor de referencia límite de 60 microgramos /litro (en adelante, µg/l) para el As T.(19) Por otro lado, la ATSDR determina un límite de 100 µg/l para el As T.(1)

En cuanto a la exposición ocupacional al As I, el índice de exposición biológica es de 35 µg/l, con un rango de 5 a 40 µg/d para 1,5 l, según la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales del año 2004 (en adelante, ACGIH).(20)

La arseniuria se puede expresar como As T, As T por gramo (en adelante, g) de creatinina o As T en orina de 24 horas.

Se ha demostrado que las personas bien nutridas pueden tolerar mayores niveles de As aunque presenten altos niveles de As en orina, uñas y pelo en comparación a individuos que ingieren la misma agua contaminada pero que están mal nutridos. (21) Además, se ha determinado que la vitamina C y la metionina reducen la toxicidad del As, mientras que el déficit de vitamina A incrementa la sensibilidad al As y las dietas ricas en carbohidratos, proteínas y grasas aumentan su toxicidad.

### **1.3.3. Pelo y uñas**

---

La bioacumulación de metales pesados en pelo y uñas es un proceso complejo influenciado por varios factores, como medioambiente, edad, sexo, estado nutricional, estado de oxidación de los metales pesados, y otros. El pelo y las uñas se utilizan como matrices biológicas para determinar biomarcadores de exposición previa a este compuesto. Reflejan la concentración media en el organismo en un período entre 2 y 5 meses para las muestras de pelo y entre 12 y 18 meses para las muestras de uñas.(22)

El As se acumula en pelo y uñas debido a la afinidad del As III por los grupos sulfidrido de la queratina de estos anejos cutáneos. Como son matrices que crecen de forma lenta, su análisis nos da una idea de la exposición en el pasado reciente. Los niveles considerados como normales en pelo son menores a 1.000 nanogramos/gramo (en adelante, ng/g) y en uñas oscilan entre menos de 430 y 1.080 ng/g, según datos de la ATSDR.(1) En pelo, la forma predominante es el As I, con pequeñas cantidades de la forma orgánica DMA. La arsenobetaína no se acumula en el pelo o las uñas, así que el consumo reciente de alimentos ricos en As orgánico como pescados, mariscos y algas no debería interferir en su análisis.

#### **1.4. Efectos del arsénico en la salud**

---

El mecanismo por el que el As ejerce su toxicidad es la inhibición enzimática de la fosforilación oxidativa, con lo cual se inhibe la respiración celular y da lugar a un fallo multiorgánico. Esta toxicidad puede ocurrir de dos formas, aguda o crónica. Entre las formas dominantes del As, el gas arsina es considerado como la forma más tóxica, seguida de As III y As V. La dosis letal de gas arsina es de 5.000 µg/m<sup>3</sup> de aire, siendo el límite de exposición permisible fijado por la OSHA durante una jornada laboral de 8 horas diarias y, 40 horas semanales, en locales de trabajo en Estados Unidos, de 200 µg/m<sup>3</sup>.(2)

La dosis mínima letal de As tiene un rango de 1 a 3 mg/kg de peso.(1) El límite para el As I en exposiciones industriales es de 10 µg/m<sup>3</sup> de aire para una jornada laboral de 8 horas diarias, 40 horas semanales, según estableció la OSHA en el año 2001 y el Instituto Nacional para la Seguridad y la Salud Ocupacional (en adelante, NIOSH) en el año 2005.(2) Por otro lado, la U.S. EPA ha establecido un límite para la cantidad de As que las industrias pueden liberar al medio ambiente y ha anulado muchos de los usos del As en plaguicidas y pesticidas estableciendo así un límite de 10 µg/l de As en el agua potable.

##### **1.4.1. Intoxicación aguda**

---

La intoxicación aguda debida a exposición laboral, ingesta accidental o suicida puede ser principalmente por contacto, vía digestiva o inhalación de vapores.

Los hallazgos de laboratorio en la intoxicación aguda por As son inespecíficos y suelen consistir en anemia leve, leucopenia con eosinofilia, elevación de las transaminasas y proteinuria.

##### **1.4.1.1. Intoxicación por contacto**

---

El contacto directo con el As produce un efecto corrosivo en las capas más superficiales de la piel, hiperemia local y aparición de vesículas.

### 1.4.1.2. Intoxicación por vía digestiva

---

Si la intoxicación es por vía digestiva, los síntomas se inician en unos 30 a 60 minutos si el As se encuentra en forma soluble o más tardíamente, en semanas, si la ingesta es de 3 mg/d de As (23) y se encuentra en los alimentos. Los síntomas gastrointestinales se deben al efecto irritante que el As ejerce sobre las mucosas (digestiva, vaginal, etc.), ocasionando una violenta inflamación e incluyen sabor metálico, sialorrea, disfagia, halitosis (aliento con olor a ajo), vómitos, diarrea intensa y dolor abdominal.

En referencia al sistema cardiovascular, los síntomas son cianosis, insuficiencia respiratoria secundaria a insuficiencia cardíaca, hipotensión, depresión miocárdica y arritmias. En cuanto a los síntomas hematológicos, aparecen de más a menos frecuentes: leucopenia, eosinofilia, anemia y trombocitopenia. En cuanto a los síntomas neurológicos, éstos consisten en alteraciones del sistema nervioso periférico, mostrando los nervios fragmentación y resorción de la mielina, con desintegración de los axones y reflejos tendinosos ausentes o disminuidos, con la consiguiente atrofia de los músculos afectados, mientras que la afectación del sistema nervioso central da lugar a edema cerebral, letargia, convulsiones, neuropatía y coma.

Otros síntomas son rabdomiolisis, degeneración grasa hepática, hemorragia intestinal y eventualmente muerte inmediata o tardía por fracaso renal debido a necrosis tubular.

No es muy frecuente que tras una intoxicación aguda se produzca una polineuritis o una encefalopatía, más frecuentes en las intoxicaciones subagudas y crónicas.

En la mayoría de los casos, si no hay más aportes de As, los síntomas a partir del segundo o tercer día van atenuándose, pero persisten deshidratación y sed intensa, lengua roja y descamada, temperatura corporal aumentada, pulso débil y abdomen distendido y doloroso. Si la evolución es desfavorable, el paciente se va debilitando y aparece postración, coma y muerte entre 8 y 10 días después de la ingesta. Cuando la evolución es favorable, el enfermo empieza a alimentarse y recupera fuerzas, mejorando la función renal, pero aún así puede producirse derrame pleural y pericárdico, pancitopenia, insuficiencia cardíaca y muerte.

Los pacientes en los que se sospecha una intoxicación aguda, requieren generalmente la estabilización con sueroterapia intravenosa agresiva en una unidad de cuidados intensivos. El lavado gástrico puede ser útil en las primeras horas para reducir la absorción de As, además de la administración oral de carbón activado. La

administración de agentes quelantes en las primeras horas tras la ingesta puede disminuir los efectos de la toxicidad producida por el As. Actualmente, el quelante que se utiliza es el ácido 2-3-dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS) o el ácido 2-3-dimercaptosuccínico (DMSA). Si se desarrolla insuficiencia renal, es necesaria la hemodiálisis.

### **1.4.1.3. Intoxicación por inhalación de gas arsina**

---

La inhalación a dosis bajas de gas arsina produce tos, disnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, vértigo, conjuntivitis y finalmente hemólisis intravascular dependiente de la dosis. A altas dosis produce fallo multisistémico. El tratamiento es de soporte y está focalizado en mantener la función renal. Puede ser necesaria la transfusión de hematíes, así como la administración de ácido fólico y hierro.

### **1.4.2. Intoxicación crónica**

---

Diversos factores influyen en los efectos del As sobre la salud del individuo, como la concentración de As en el agua, la duración de la ingesta de agua contaminada o el tipo de As al que se está expuesto, orgánico o inorgánico. También tienen importancia el estado nutricional del individuo y la edad (ya que son poblaciones con un mayor riesgo los fetos, los niños o los ancianos), además del estado de salud del individuo y los hábitos de vida, entre otros factores.

La intoxicación crónica por As, arsenicosis o “hacre”, acrónimo de hidroarsenicismo crónico regional endémico, ocasiona manifestaciones clínicas de aparición tan temprana como al cabo de 2 a 8 semanas después de la exposición. La latencia entre la duración de la exposición al As y la instauración de los síntomas y signos no sigue un único patrón. Tampoco son uniformes. Por ejemplo, los más frecuentes afectan a piel y uñas, como eritrodermia, hiperqueratosis, hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa o presencia de estrías blancas transversales en las uñas denominadas líneas de Mees. También puede existir afectación de mucosas, ocasionando laringitis, traqueítis y bronquitis, e incluso afectación del sistema nervioso periférico, generando polineuritis sensitiva y motora con distribución en calcetín. Además, la arsenicosis también da lugar a patologías crónicas tan diversas como arteriosclerosis, diabetes, hipertensión, fenómeno de Raynaud, anemia o infertilidad y también produce

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

trastornos hepáticos, como hipertensión portal y hepatomegalia, daño renal, cefalea y estado confusional.(24-29) Además, se han descrito casos de gangrena debido al daño en la circulación arterial periférica de las extremidades inferiores. Esta patología se conoce también con el nombre de “enfermedad del pie negro”.(30,31)

El efecto más característico y frecuente de la arsenicosis sigue un patrón de cambios en la piel que se inicia en forma de hiperpigmentación de las palmas de las manos en forma de lunares, que se asemejan a gotas de lluvia, así como manchas marrones difusas que posteriormente se distribuyen por tronco, espalda y extremidades y finalmente dan lugar a una leucomelanosis caracterizada por lesiones hipo e hiperpigmentadas. La otra manifestación cutánea característica es la hiperqueratosis de palmas, plantas o torso, a menudo asociada a nódulos palpables,(32) pudiendo degenerar en gangrena y cáncer de piel después de un período de latencia de 10 años aproximadamente. En general, es un carcinoma de células escamosas, aunque también puede dar lugar a enfermedad de Bowen y carcinoma de células basales. Además, la arsenicosis puede estar implicada en la carcinogénesis del carcinoma celular de Merkel.(33,34) Diversos estudios, la mayoría *in vitro* y con animales, sugieren que la exposición solar puede actuar como un cofactor en la aparición de lesiones cutáneas. Esto haría que las mujeres, que se hallan menos expuestas al sol, tuvieran un menor riesgo de padecer lesiones cutáneas.(35-37)

Hablando nuevamente sobre las uñas, tanto la intoxicación aguda como crónica por As provocan el desarrollo de pigmentaciones típicas en las uñas. Se ha constatado que después de aproximadamente 5 o 6 semanas de exposición, aparece una banda transversal de color blanco de aproximadamente 1 o 2 milímetros de espesor sobre la lúnula de todas las uñas denominadas líneas de Mees, aunque también puede surgir en una sola uña de forma aislada. La alteración se halla a nivel de la lámina ungueal, estando intacto el lecho ungueal, de modo que con el tiempo las bandas avanzan distalmente. Clásicamente, las líneas de Mees se asocian a exposición al As, pero pueden ser secundarias a otras patologías como linfoma de Hodgkin, insuficiencia cardíaca congestiva, fiebre tifoidea, quimioterapia, malnutrición, septicemia, infecciones parasitarias e insuficiencia renal crónica.

Además, el As es un potente disruptor endocrino y altera la comunicación hormonal intercelular a concentraciones extremadamente bajas. Además, puede causar daños en los cromosomas (efectos clastogénicos), dañando el ADN, aunque no parece causar daño a los genes en forma individual.(38-40)

Está descrito que los efectos del envenenamiento crónico por As, como evidencia de hiperqueratosis y cáncer cutáneo, debido al consumo continuado de agua contaminada, se manifiestan entre los 5 y los 20 años de exposición mantenida según la Organización Mundial para la Salud (en adelante, OMS).(23)

Los efectos de la arsenicosis derivados del consumo de agua con altos niveles de As o de soluciones con As como la solución de Fowler, utilizada para el tratamiento de la psoriasis y el asma, abarcan el cáncer de piel así como de órganos internos, siendo causante de cáncer hepático (angiosarcoma), pulmonar, renal y de vejiga urinaria, además de colon, útero, próstata y estómago, siendo su latencia larga en referencia al aumento de la mortalidad por cáncer.(41-45)

En cuanto al As en forma gaseosa, se ha demostrado que la inhalación de As I causa cáncer de pulmón en estudios realizados en trabajadores de la fundición de metales.

La identificación de la fuente de exposición al As y su eliminación son las principales medidas a tomar en caso de intoxicación crónica. La recuperación de los individuos afectados puede llevar meses y no ser completa, particularmente en el caso de la neuropatía periférica si ésta ya se ha instaurado y no se ha demostrado que la terapia quelante suponga ninguna ventaja.

### **1.4.3. Efectos de la intoxicación crónica por arsénico en niños**

---

Entre los niños, la exposición crónica al As, se ha relacionado con efectos adversos en el sistema digestivo, respiratorio, cardiovascular (46), nervioso (47) y neuropsicológico, así como un deterioro del nivel intelectual cuando los niveles de As en el agua de consumo superan los 50 µg/l.(48-54) Estos efectos adversos empeoran también con la malnutrición (55,56) y en general tiene un impacto negativo sobre el estado nutricional de los niños. Además, la arsenicosis tiene un efecto socioeconómico sobre ellos ya que la pigmentación cutánea y la hiperqueratosis hacen que dejen de ir a la escuela por un motivo estético. Además, el hecho de que haya un familiar enfermo en casa puede llevar a prescindir de la escolarización de los niños ya sea porque la familia no lo puede asumir o para que el niño empiece a trabajar para sustituir los ingresos del miembro afectado.

Además de estos problemas, uno de cada 600 niños de Bangladesh desarrolla cáncer antes de llegar a los 9 años de edad. Este problema afecta a entre 5.000 y 6.000 niños menores de 15 años.

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

Recientemente, se ha informado de un aumento del número de cánceres de páncreas en adultos expuestos cuando eran lactantes a elevados niveles de As en la leche artificial. Esta contaminación se produjo durante el verano de 1955 en Japón, como consecuencia del uso de fosfato sódico, con un 7,11% de arsénico, en su composición.(57)

El As atraviesa con facilidad la barrera hematoplacentaria. Sin embargo, no se encuentra en la leche materna o si lo hace, está en concentraciones dentro de los límites de la normalidad debido a su baja excreción en ella.(58,59) La exposición al As intraútero debido a una ingesta de As en el agua de consumo superior a 50 µg/l puede llevar a embarazos no evolutivos, partos prematuros, abortos espontáneos y un aumento de la mortalidad neonatal e infantil debido al potencial carcinogénico transplacentario del As y posiblemente a un aumento del estrés oxidativo, además de la interferencia hormonal, especialmente con los glucocorticoides y el estrógeno, y una perturbación de la metilación del ADN. Esto se postula especialmente si la exposición ocurre en el segundo trimestre del embarazo. De ahí la importancia de priorizar medidas preventivas para minimizar la ingesta de agua contaminada por As entre las mujeres en edad reproductiva.(60-62)

### 1.5. Concentraciones de arsénico en el agua

---

Centrando el tema sobre el agua, hay que considerar actualmente que es el vehículo más importante del As ambiental y el medio por el cual este elemento ejerce la mayor parte de su efecto negativo sobre la salud pública. La mayoría del As en el agua es inorgánico y se ingiere normalmente como compuesto arsenical inorgánico trivalente. Más de 100 millones de personas en el mundo beben agua con elevada concentración de As I.

En determinadas cuencas fluviales, el agua puede contener unas mayores concentraciones de As al arrastrar rocas sedimentarias ricas en As como la pirita o la FeAsS. Los suelos geotermales o volcánicos y los acuitardos, niveles de arcilla intercalados en acuíferos, pueden contener As. De esta forma, por ejemplo, se sabe que la elevada actividad geotérmica del Parque Nacional de Yellowstone (Estados Unidos), determina unos niveles elevados de As en las aguas superficiales, la vegetación acuática y los sedimentos de la cuenca superior del río Madison.

Los acuíferos, que contienen óxido de hierro y manganeso, retienen As, por el cual tienen gran afinidad. Al hacerse superficiales, estas aguas captan oxígeno, que transforma los arsenitos (As III) predominantes en el agua subterránea, sometida a anaerobiosis, en arsenatos (As V), más solubles y menos tóxicos que los arsenitos. En las fases acuosas, el As puede formar precipitados insolubles con calcio, azufre, bario, aluminio o hierro, lo que elimina del agua los arsenicales, que se depositan en los sedimentos.

Además de tener un origen natural, el As puede proceder de efluentes y escorrentías de minas, cuyos minerales contienen impurezas arsenicales, teniendo especial importancia las minas abandonadas de cobre, hierro, oro, plata y cinc. También pueden proceder de productos relacionados con actividades agrícolas, de jardinería y de limpieza de malezas, como fungicidas, insecticidas y plaguicidas. Estos vertidos terrestres o hídricos, pueden contaminar el mar y los animales marinos.

El valor guía de la OMS vigente respecto a la presencia de As en el agua de consumo, 10 µg/l, es provisional ya que hay incertidumbres no resueltas científicamente. La U.S. EPA, recomienda un máximo de 10 µg/l, es decir, 10 ppb. La normativa legal española establece que los niveles sean inferiores a 10 µg/l para aguas de consumo. Esta norma es aplicable a partir del 1 de enero de 2004 (Real Decreto 140/2003, del 7 de febrero, (Boletín oficial del Estado (BOE) 45/2003, del 21 de febrero)), cuando se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. Antes

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

de esta fecha, los límites estaban fijados en 50 µg/l. Por otro lado, la mayoría de los países asiáticos recomiendan niveles inferiores a 50 µg/l.(23,63-64) El valor promedio anual de concentración de As en el agua de la red de la provincia de Barcelona es actualmente de 0,98 µg/l (con una desviación de 0,4 µg/l). Este valor ha sido facilitado por la empresa pública Aigües Ter Llobregat, que se encarga del suministro en altura, potabilización y distribución hasta los depósitos municipales, de agua potable en la provincia de Barcelona.

La ingesta semanal tolerable provisional (en adelante, PTWI) de As I recomendada por la OMS en 1988 era de 14,8 µg/kg y la ingesta diaria tolerable provisional (en adelante, PTDI) era de 2,1. µg/kg/d. En 2009 la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, comisión de Contaminantes en la Cadena Alimentaria, concluyó que el valor de la PTWI de 14,8 µg/kg ya no era apropiado basándose en los datos que indican que el As I causa cáncer de pulmón, vejiga urinaria, cutáneo y una variedad de efectos adversos documentada con exposiciones menores a las revisadas en 1988 y que en lugar de establecer un valor de PTWI, debe recomendarse que la exposición dietética al As I sea tan baja como sea posible. La ATSDR de los Estados Unidos ha aceptado un valor de  $3 \times 10^{-4}$  mg/kg/d como nivel de riesgo mínimo en exposiciones humanas crónicas al As I y de 0,005 mg/kg/d en exposiciones agudas.(1)

### 1.6. El problema en Bangladesh y la bahía de Bengala

---

Bangladesh es un país eminentemente rural, superpoblado y pobre, que no ha logrado recuperarse de la guerra que hace más de 30 años dio lugar a su independencia del Pakistán. La mitad de sus más de 153 millones de habitantes (2005) viven en la pobreza pese al esfuerzo de las más de 2.000 Organizaciones no gubernamentales (en adelante, ONG) que trabajan allí, fundamentalmente con micro créditos. Hay 30 millones de niños que viven en la pobreza, sin acceso a la educación o a la atención básica de la salud. Esto se traduce en que más de un tercio de los niños se ven obligados a trabajar para ayudar a mantener a sus familias.

Las tasas de matriculación en primaria son relativamente altas, salvo en los barrios marginales urbanos. En cambio las tasas de finalización de los estudios secundarios son extremadamente bajas: 8% entre las niñas y 15% entre los niños. Para muchas niñas, el matrimonio es la única opción económica y de esta forma, un 58% de las jóvenes contraen matrimonio entre los 16 y los 18 años de edad, siendo muchas de ellas víctimas de la violencia doméstica. Más de 6 millones de niños menores de 14 años trabajan en Bangladesh y al menos 2 millones de estos niños llevan entre 5 y 9 años trabajando en la construcción, la carga de mercancías o las canteras, partiendo rocas de sol a sol a cambio de un sueldo de 3 euros a la semana. La reciente preocupación occidental por las condiciones de producción de los bienes de consumo provocó en 1993 el despido de 40.000 niños a los que no se dio ninguna alternativa.

Muchos niños de Bangladesh padecen malnutrición desde el nacimiento: un 30% de los recién nacidos tienen bajo peso al nacer y al menos la mitad de los preescolares tienen un peso insuficiente o retraso del crecimiento.

El desastroso acceso al agua potable, ya que sólo un 74% de la población tiene acceso a ella y sólo un 48% dispone de adecuadas instalaciones sanitarias, así como la abundancia de aguas estancadas, originó hasta los años setenta enfermedades como gastroenteritis, disentería, fiebre tifoidea, cólera y hepatitis. Puesto que en la cuenca de Bengala las aguas subterráneas están en general relativamente exentas de microorganismos patógenos y se encuentran en acuíferos de poca profundidad y de fácil acceso, se incentivó un gran programa de construcción de pozos artesianos entubados, esto es, largos tubos a menudo abiertos a la superficie cavados en un acuífero, que tienen entre 20 y 100 metros de profundidad y que están accionados por una bomba. Este programa lo auspició el Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Ayuda a la Infancia (en adelante, UNICEF) y otros

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

organismos internacionales, ignorando la sabiduría popular y las advertencias de la población que calificaba las reservas de aguas subterráneas de Bangladesh como de “agua del diablo”. Hoy en día en el país hay unos 10 millones de pozos entubados y se logró reducir la alta incidencia de enfermedades diarreicas, contribuyendo a disminuir en un 50% la tasa de mortalidad infantil.

Hasta 1992, los científicos no conocieron la amenaza del As en las aguas subterráneas. Entonces se objetivó que 59 de los 64 distritos en Bangladesh, con una extensión superior a 120.000 kilómetros cuadrados y una población de más de 110 millones de habitantes y 9 distritos de Bengala Occidental (India), con una extensión de 38.865 kilómetros cuadrados y una población de 42,7 millones de habitantes, estaban expuestos a unos niveles de As en estas aguas por encima del antiguo límite máximo permisible por la OMS de 50 µg/l. UNICEF aduce que los procedimientos habituales para determinar la salubridad de las capas freáticas en esa época no incluían el análisis de los niveles de As, ya que ese elemento nunca se había descubierto en formaciones geológicas como las existentes en Bangladesh. Este As proviene de las fuentes del Himalaya de los ríos Ganges y Brahmaputra y descansa desde hace milenios en los sedimentos de las espesas capas aluviales del delta común a los dos ríos, concretamente en los acuíferos de aluviones del período Holocénico mayoritariamente. La oxidación en estos sedimentos de los minerales de pirita ricos en As o la reducción anóxica de los hidróxidos de hierro de su forma férrica a su forma ferrosa liberan el As a las aguas subterráneas.

En Bangladesh, la contaminación por As es muy irregular, de modo que los pozos entubados de localidades vecinas o incluso los pozos de una misma localidad pero de diferentes profundidades, pueden ser inocuos o estar contaminados. De manera general, cuando el pozo tiene menos de 20 metros de profundidad, el agua que se obtiene no está contaminada ya que proviene de la lluvia o de capas que se deslizan muy rápidamente antes de que puedan impregnarse de As. Sin embargo, estos pozos tienen un alto riesgo de contaminación microbiológica. Los pozos más profundos, de más de un centenar de metros de profundidad, tampoco presentan normalmente problemas. La zona de riesgo parece situarse entre estas dos profundidades, entre los 20 y los 100 metros, profundidades a la que pertenecen la mayoría de pozos del país. Según estas hipótesis, sustituyendo un 30% de los pozos más contaminados por pozos entubados más profundos, se reduciría en un 70% el envenenamiento por As. Pero nada es completamente seguro en este terreno y las excepciones a la regla son muchísimas. Se ha demostrado recientemente, gracias al estudio de cohortes prospectivo Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (en adelante, HEALS), que un

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

21,4% de todas las muertes y un 23,5% de las muertes asociadas a enfermedades crónicas en esta población de Bangladesh, se pueden atribuir a una exposición al As > 10 µg/l en el agua de consumo. Además, se ha constatado un aumento en la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en particular, debido a la exposición crónica al As a través del agua de consumo en Bangladesh.(65,66) Se calcula que casi 75 millones de personas son vulnerables al envenenamiento por As y que cerca de 24 millones de personas ya han estado expuestas a niveles de As en el agua de consumo muy superiores a los recomendados por la OMS.

A nivel mundial, aproximadamente 140 millones de personas, incluyendo más de 3 millones en Estados Unidos y más de 70 millones en Bangladesh y en la vecina Bengala Occidental, en India, están expuestas de forma crónica al As a través del agua de consumo en concentraciones iguales o mayores de 50 µg/l.(67) Las personas pueden consumir el agua contaminada a partir de la ingesta directa de ésta, al cocinar, al lavar los vegetales con agua, al bañarse, cepillarse los dientes, etc.

En cuanto a la contaminación por As en las tierras de cultivo, se calcula que la producción agrícola ha sido afectada por agua contaminada con este metaloide en una franja de 500 kilómetros de arrozales y plantaciones de plátanos entre el río Ganges y la frontera con la India. Las plantas adquieren As básicamente desde el suelo, fijándose éste fácilmente en las raíces, unido a los péptidos fitoquelatina y homofitoquelatina.

Cada vez hay más indicios de que el contenido de altos niveles de As en el agua empleada para los cultivos podría degradar los suelos, reducir las cosechas y transmitirse a los alimentos. Un informe de la Organización para la Alimentación y la Agricultura (en adelante, FAO) de 2006 concluye que se ha encontrado un alto contenido de As en los cultivos y que existe una correlación entre la presencia de As en el suelo y la reducción de los rendimientos de los cultivos, en especial en el caso del arroz. Dado que el arroz es el alimento básico de la región, la contaminación por As podría repercutir de manera negativa en la seguridad alimentaria, puesto que contribuiría de forma sustancial a la ingesta diaria de As si las concentraciones alcanzan niveles tóxicos en los cultivos. Se ha demostrado que cuanto más nos alejamos de un pozo entubado con altas concentraciones de As en sus aguas, menor es la cantidad de As depositada en el suelo, hasta llegar a unos niveles que se mantienen constantes.(68,69)

En los últimos 20 años ha aumentado mucho la extracción de aguas subterráneas para el riego en Bangladesh. De las 4 millones de hectáreas bajo riego,

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

aproximadamente 2,4 millones de hectáreas se riegan hoy en día con agua extraída de pozos entubados. Alrededor del 95% de las aguas subterráneas que se extraen, se destinan principalmente a la producción de arroz Boro (de estación seca/estiaje), mientras que el 5% restante se emplea con fines domésticos. Si se estima que una cuarta parte de los pozos entubados del país están contaminados, cabe prever que esté contaminado un porcentaje muy alto de los pozos entubados destinados al riego. Se ha determinado que cada año la cantidad de As que a través del riego llega al suelo agrícola, principalmente a los arrozales, asciende a 1.000 toneladas siendo así mayor la cantidad de As en las tierras de regadío en comparación con los campos contiguos de secano.(67-69)

Normalmente, los niveles de As en el suelo son bajos, del orden de 1,5-2 mg/kg a nivel global, siendo el comportamiento del As diferente en condiciones de inundación (ambiente anaeróbico) o en tierras no inundadas (ambiente aeróbico). Mientras que en aguas superficiales, con alto contenido de oxígeno y pH alto, la especie más común es As V, en los sedimentos de los lagos, las aguas subterráneas y los campos inundados, la especie predominante es As III. En un ambiente anaeróbico o ácido, se produce la reducción que lleva al predominio de As III sobre As V. La especie As III tiene una mayor solubilidad, disolviéndose y liberándose al suelo, lo que resulta en una mayor movilidad del As en las aguas inundadas y en una mayor absorción por los cultivos. Por lo tanto, hay más As en el suelo que en el agua de riego, siendo así las condiciones de inundación las más peligrosas en términos de absorción de As por las plantas y de toxicidad. Además, en medios con condiciones reductoras moderadas, el As se combina frecuentemente con el azufre y el hierro para formar compuestos con sulfitos, que son insolubles en agua. De esta forma, ocurre que en condiciones extremadamente reductoras puede existir el As en forma elemental (0) y en forma (-3), aunque tales formas son muy raras. Sin embargo, hay que tener en cuenta que cuando un campo de regadío es inundado, la rizosfera puede mantenerse aeróbica, ya que las plantas pueden transportar oxígeno desde las hojas hasta las raíces, lo que resulta en la transferencia de oxígeno a la rizosfera y de esta forma se reduce la toxicidad.

En el caso contrario, es decir, en un ambiente aeróbico, predomina la oxidación, lo que lleva al predominio del As V, que presenta una baja solubilidad, no se libera al suelo y por lo tanto, no se absorbe tanto por los cultivos. Hay más As en el agua de riego que en el suelo.

Se sabe muy poco acerca de la presencia de As en la cadena alimentaria debido a la escasez de datos. En general, la existencia de más As en el suelo conlleva una mayor

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

concentración en los cultivos, pero ello depende de varios factores, de forma que no se puede predecir la toxicidad de los cultivos a partir de parámetros del suelo. Sin embargo, es bien conocido que la actividad microbiana y la formación de hidróxidos de hierro junto con el As influyen en su metabolismo. Esto es de vital importancia si se tiene en cuenta que el arroz es la forma de cultivo más extendida en Asia y que se produce mayoritariamente en condiciones de inundación, que requiere grandes cantidades de agua que proviene mayoritariamente de aguas subterráneas.

Se estima a través de múltiples estudios que el consumo diario de agua por persona en Bangladesh es de 3 litros en forma líquida y 1 litro adicional a través de la comida. La fuente predominante de As I en la comida en Bangladesh es el arroz.(70,71) Se consumen una media de 500 gramos de arroz al día y 150 gramos de otros vegetales. El nivel provisional de ingesta máxima de As I (en adelante, PMTDI) es de 126  $\mu\text{g}/\text{d}$  para una persona de 60 kg de peso (2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ ). Asumiendo la ingesta antes indicada de agua y comida y según los parámetros hallados de As (0,2 mg/kg de As I en el arroz y 50  $\mu\text{g}/\text{l}$  de As I en el agua), la ingesta diaria de As I duplica la PMTDI.

El arroz contribuye al 50% de la PMTDI. Este dato pone de manifiesto la importancia de considerar las concentraciones de As en la comida desde la perspectiva de una ingesta diaria de As I.(72,73) De esta forma, se puede concluir que la dieta puede contribuir significativamente a la ingesta diaria de As I.

Las opciones para reducir la contaminación por As de los suelos y de los cultivos consisten en optimizar el aprovechamiento del agua de riego en el cultivo de arroz, disminuyendo el cultivo con regadío por inundación. De esta forma, al reducirse el suministro de As, los sistemas naturales de eliminación podrían bastar para evitar la acumulación de As en los terrenos agrícolas. Si pudiera reducirse el suministro de agua, las condiciones del suelo se volverían más aeróbicas, se reduciría al mínimo la solubilidad del As y por lo tanto, también su absorción. Otra opción es promover planes de cultivos para los que haga falta menos irrigación, como el trigo o el maíz.

### 1.7. El arsénico en los alimentos

---

El pescado contiene grandes cantidades de compuestos arsenicales, mayormente representados por compuestos orgánicos (arsenobetaína, arsenoazúcares, arsenolípidos, DMA y MMA). Arsenocolina y TMAO son formas arsenicales minoritarias en pescados y mariscos. Se asume de forma general que el compuesto arsenical mayoritario en pescados y mariscos, la arsenobetaína, es rápidamente eliminada de forma inalterada por la orina y se considera no tóxica para los seres humanos.(74)

La carne y los derivados cárnicos contribuyen en pequeñas cantidades a la ingesta de As. En general, se ha observado que la ingesta total de As en la dieta se correlaciona de forma directa con el consumo de pescado y marisco, siendo importante resaltar que España es el tercer país del mundo en consumo de pescado y marisco, después de Japón y Noruega. Por este motivo, los sujetos en los que se determina As en orina deberían evitar comer pescado en los 2 o 3 días anteriores al análisis. Aunque DMA es una especie arsenical minoritaria en pescados y mariscos, también es el metabolito de arsenoazúcares y arsenolípidos, que están presentes en mayor concentración en estos alimentos, y asimismo es el principal metabolito del As I, reflejando una exposición tanto al As orgánico como al inorgánico.

Se han llevado a cabo estudios realizados para determinar el As en los alimentos en Canadá, Estados Unidos y Japón.(75-76) En los tres países la ingesta total de As se debe de forma mayoritaria al consumo de pescado, como ocurre con metales pesados como mercurio, cadmio y plomo. Por lo tanto, las variaciones en la ingesta diaria de As en los diferentes países reflejan variaciones en el consumo de pescado y son principalmente el marisco, el bacalao y el abadejo los que presentan una mayor concentración de As orgánico. Diversos estudios han confirmado que la ingesta diaria de As se correlaciona con el consumo de pescado.(77,78)

El pescado representa casi el 90% de la ingesta de As en Estados Unidos, aproximadamente el 70% en Canadá y entre un 60% y un 70% en Japón. Según el estudio Total Diet Study de la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (en adelante, U.S. FDA),(76) la comida representa el 93% de la ingesta diaria de As y el pescado corresponde al 90%. Además, señala que el 10% del As en el pescado es inorgánico. El consenso general en la literatura es que entre el 85% y el 90% del As de las partes comestibles de pescados marinos y mariscos es orgánico y que el 10% es inorgánico. El hecho de que la mayoría de los animales acuáticos

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

puedan metabolizar las formas inorgánicas de As, más tóxicas, a compuestos orgánicos como arsenobetaina y DMA, explica el bajo porcentaje de As I. En un estudio realizado en el País Vasco entre 1990 y 1998,(79) se determinó que la ingesta diaria de As (291  $\mu\text{g}/\text{d}$ ), mercurio, dioxinas y sus derivados es muy superior a la de países vecinos. Esto se debe al mayor consumo de pescado en la región (89 g/d de media). Sin embargo, es importante destacar que el As en el pescado es mayoritariamente orgánico, en forma de arsenobetaina, entre un 84% y un 100%, y que presenta un máximo de As I de entre un 5% y un 10%, según el estudio Total Diet Study (76) de la U.S. FDA, de forma que el As I representa únicamente el 4% de la PTWI determinada por la FAO y la OMS de 14,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ , es decir, corresponde a una PTDI de 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ .

En alimentos de origen marino analizados en España, la arsenobetaina es el compuesto orgánico encontrado con mayor frecuencia, seguido de DMA y MMA. Destaca por su elevado contenido en As T el alga parda *Hizikia fusiformis*, que se caracteriza por acumular As I. Una ingesta repetida de esta alga lleva a superar los niveles de seguridad admisibles de As I, por lo que se recomienda evitar su consumo y utilizar otras variedades alternativas de algas.

En Tarragona (Catalunya), en diversos estudios se estima que el consumo de pescado y marisco, principalmente salmonete con 16  $\mu\text{g}/\text{g}$ , gamba con 6,3  $\mu\text{g}/\text{g}$  y lenguado con 6,1  $\mu\text{g}/\text{g}$  (80), representa el grupo de alimentos responsables del 92% del total de la ingesta de As en adultos (157-223  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) y el 85,7% en niños (132,82  $\mu\text{g}/\text{d}$ ). Considerablemente menor para la ingesta de As es la contribución de cereales y carnes, así como del resto de grupo de alimentos.(81) Sin embargo, hay que destacar el hecho de que las concentraciones de As T e I son mucho más elevadas en el arroz que en otros cereales y vegetales. De la misma forma, en Andalucía se llevó a cabo otro estudio que determinó que el pescado representa el 60% de la ingesta diaria total de As en la dieta de la región, que es de 221  $\mu\text{g}/\text{d}$ , y en Valencia se determinaron unos niveles de ingesta total de As diario de 245  $\mu\text{g}/\text{d}$ .(79,82-85) A nivel global, unos niveles tan elevados sólo se han hallado en Japón. Esto es debido a que España, de forma similar a Japón, es uno de los mayores consumidores de pescado del mundo. Sin embargo, teniendo en cuenta que el As I sólo representa una pequeña porción del As T presente en el pescado, no representa ningún peligro toxicológico para los habitantes de estos países. Además, se ha observado que después de cocinar el pescado también pueden aumentar notablemente los niveles de As en él, como ocurre con el bacalao salado, bivalvos y calamares: aumenta la concentración de As I. Estas variaciones se pueden explicar por diversos mecanismos, que se dan en el proceso de

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

cocinado, como la concentración del As, la volatilización o la solubilización. Sin embargo, se ha objetivado que cocinar no tiene un efecto significativo por sí mismo, sino que el efecto sobre la concentración del As depende del tipo de pescado utilizado.(83,84)

En España, se encuentran regulados los contenidos de As T en conservas vegetales, con un máximo de 1 mg/kg, mientras que actualmente, en Francia y Estados Unidos el máximo tolerado de As I es de 3 mg/kg de peso seco en alimentos y sólo Australia y Nueva Zelanda limitan a 1 mg/kg de peso seco en algas y a 2 mg/kg de peso fresco los contenidos de As I en productos de la pesca.

Además, los sedimentos ricos en As son una importante fuente de exposición para la fauna que habita en ellos y sus consumidores, y se ha demostrado que aquellos peces que se alimentan de animales que viven en los sedimentos de estuarios contaminados por metales, como el gusano del fango, *Nereis diversicolor*, acumulan metales pesados, ven sus funciones reproductoras afectadas y sus tejidos retienen más As.(86)

### 1.8. Proyectos de ayuda en Bangladesh

---

En 1999, el Banco Mundial otorgó a Bangladesh un crédito por 32,4 millones de dólares para financiar el Proyecto de Bangladesh de Mitigación de As en el Abastecimiento de Agua (BAMWSP), también financiado por el Gobierno de Bangladesh y el Organismo Suizo para el Desarrollo y la Cooperación. En primer lugar, este proyecto debía hacer un examen de emergencia de los pozos entubados y de los pacientes intoxicados por As, suministrando agua a los lugares necesitados. En segundo lugar, debía determinar soluciones sostenibles a más largo plazo para la crisis del agua. Una vez estuvieron terminados los controles de los niveles de As de los pozos entubados con la tira reactiva del *kit* de la empresa farmacéutica Merck Company, se marcaron pozos entubados de color rojo (peligro) si los niveles de As eran superiores a 100 µg/l, con un interrogante pintado de color rojo si los niveles de As se situaban entre 1 y 100 µg/l o de color verde (sin peligro) para indicar que el agua no contiene As. Al hacer esto, algunas aldeas se encontraron prácticamente sin agua y muchas de estas personas tuvieron que volver a la vieja costumbre de caminar durante muchos kilómetros para abastecerse de agua, lo cual en muchas ocasiones no resultó fácil y generó conflictos ya que el As es “invisible” y no afecta al gusto o al olor del agua, por lo que la población se mostró reticente. Esto contrasta con el hecho de que en Bengala Occidental y Bangladesh, las fuentes de agua dulce como ríos, lagunas, lagos y pantanos, se encuentran entre las mayores del mundo, siendo el área del delta del Ganges y el Brahmaputra conocida como la tierra de los ríos, recibiendo aproximadamente 2.000 millones de metros cúbicos anuales de agua de lluvia.

Por lo tanto, si se pudieran llevar a término soluciones para poder utilizar de forma adecuada las reservas de agua para cocinar, beber y el regadío, se podría evitar la contaminación del suelo por las aguas subterráneas. Cabe pensar que el agua superficial disponible en esta área es de 11.000 metros cúbicos por persona. También resulta fundamental y necesario poner en alerta e informar a los habitantes de las aldeas afectadas sobre el problema del As, establecer organizaciones comunitarias, destacar el papel del agua libre de As, crear opciones para el abastecimiento de agua como el uso compartido de pozos entubados inocuos y de agua de lluvia, impulsar la recogida de agua de estanques junto con el empleo de medios de purificación o de filtros, la excavación de pozos más profundos y la aplicación de técnicas sencillas de eliminación del As. También es esencial fomentar una mejor nutrición, si es posible a partir de frutas y vegetales y, por encima de todo, una participación activa de las mujeres.

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

Entre los diferentes problemas que se presentan en los programas de prevención se encuentra que la población local piensa que la tierra ha cambiado, que las bombas manuales de los pozos se han deteriorado y que de alguna manera han causado la contaminación por As del agua. En otros casos, se confunde el símbolo de interrogación rojo pintado en los pozos, interpretándolo como un número uno. Otro problema se presentó después de pasados 6 meses y de la época de lluvias, ya que la mayoría de señales pintadas en los pozos se habían borrado. Además, el hecho de no disponer de una fuente de agua propia se presentaba como una inconveniencia y una indignidad y el retorno a compartir el agua era percibido por muchos como una reducción en su calidad de vida.

Por otro lado, la población solía cambiar sus hábitos de consumo de agua, pero no sus hábitos a la hora de cocinar ya que al hervir el agua muchos creían eliminar el As en ella. Sin embargo, cocinar puede llegar a resultar más peligroso que beber el agua ya que hervir el agua contaminada incrementa su concentración. Además, hay que resaltar que la población pobre tiene un menor acceso al agua canalizada ya sea porque viven en áreas donde no llegan las conexiones o porque no se les permite llegar a ella.

En cuanto a los métodos de eliminación del As en el agua, los sistemas tradicionales de depuración han sido la floculación, la sedimentación y el tratamiento químico. La descontaminación química del agua es costosa y produce una abundante carga de desechos tóxicos. Otros métodos como la ósmosis inversa, la nanofiltración, el intercambio iónico y la electrodiálisis, son caros y de funcionamiento complicado y generan gran cantidad de residuos con alto contenido arsenical. Al seleccionar un método, hay que tener en cuenta el volumen de agua a tratar, la concentración inicial de As y la deseada, el pH del agua, la concentración de sulfatos, de otras sales y de xenobióticos, que además de su toxicidad, pueden alterar el proceso depurador, así como el caudal a tratar y las variaciones estacionales del agua disponible. En el año 2002, se puso a la venta un filtro cuyo coste era de 4 dólares, Este filtro puede procesar de 25 a 30 litros de agua para el consumo diario, liberándola de As, cantidad suficiente para una familia de 5 miembros.

En Bengala Occidental (India), a partir del año 2000 se inició el montaje de mecanismos de filtrado de As conectados a los pozos entubados. Cada aparato era capaz de filtrar 900.000 litros de agua con concentraciones de As superiores a los 1.000  $\mu\text{g/l}$  antes de requerir una revisión. Se instalaron más de 1.900 mecanismos de filtrado, con un coste superior a los 2 millones de dólares. Sin embargo, según un artículo en el cual se revisaban 330 de estos aparatos, un 48,5% funcionaban de

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

forma intermitente y un 74,2% producían agua tratada con unas concentraciones de hierro superiores al valor máximo recomendado por la OMS. Debido a su mal funcionamiento y a otros problemas, los habitantes de los pueblos eran reacios a instalar filtros en sus pozos y como consecuencia la población se veía forzada a beber agua contaminada. Se hace imprescindible pues un mantenimiento mínimo de estos filtros, así como la educación y hacer partícipes a los habitantes locales del mantenimiento de sus fuentes de agua y de sus filtros.(87-89)

La UNICEF está colaborando con el Gobierno de Bangladesh a fin de proporcionar a toda la población el saneamiento de sus tierras y aguas y de suministrar agua potable.

Es importante destacar que las muertes prematuras y enfermedades relacionadas con el medio ambiente son responsables del 18% de toda la carga de enfermedades en el mundo en desarrollo. De este porcentaje, un 7% son derivadas del suministro y saneamiento deficientes del agua, un 5% se deben a la contaminación atmosférica en locales cerrados, un 3% a enfermedades producidas por vectores y un 2% a la contaminación atmosférica urbana. Cada año, los riesgos ambientales matan a 3 millones de niños menores de 5 años según datos de la OMS.(23)

### 1.9. El arsénico en las aguas subterráneas, distribución mundial

---

Aproximadamente 140 millones de personas en el mundo están expuestas crónicamente al As a través del agua de consumo contaminada. Según datos de la OMS, una de cada 100 personas que beben durante largo tiempo agua con concentraciones de As superiores a 50 µg/l posiblemente morirá de un cáncer asociado al As.

Se ha identificado que un gran número de acuíferos en todo el mundo superan el nivel de 50 µg/l de As en sus aguas. Los hechos más notables se han dado en la región de Bengala Occidental, es decir, India y Bangladesh. Otros países afectados son Nepal, Taiwán, Vietnam (delta del río Rojo), norte de la China, Camboya, Birmania, Sri Lanka, Mongolia interior (llanura de Hetao),(90) Hungría, México (región de Lagunera), Chile (desierto de Atacama, Antofagasta), donde se conocían las manifestaciones producidas por el arsenicismo crónico como el “cáncer del salitre”, Argentina (zona del Chaco y la Pampa) y Estados Unidos, particularmente la zona del sudoeste (Arizona, Nevada, California).

Además, también se han presentado problemas de salud en relación con la actividad minera en varias partes del mundo, entre ellas Tailandia, China (debido al uso doméstico de carbón rico en As para calentar el hogar en viviendas cerradas y esto se ha relacionado con un aumento en el número de lesiones cutáneas y cáncer (91)), Estados Unidos (Alaska) y Ghana (en relación a la actividad minera para la extracción de oro, ya que éste se asocia a otros minerales, entre ellos la arsenopirita), Grecia y Austria. Las fuentes de aguas geotérmicas también presentan altos niveles de As en sus aguas incluyendo manantiales en Estados Unidos (Parque Nacional de Yellowstone, California y Steamboat Springs en Nevada), Japón, Chile, Kamchatka, Nueva Zelanda, Francia, las Dominicas y Argentina.

Paradójicamente, las aguas subterráneas con grandes cantidades de As no se encuentran directamente relacionadas con áreas donde las rocas y los minerales presentan unas altas concentraciones de As. Esto es debido a que sólo se requiere la disolución de una pequeña fracción de As para generar aguas subterráneas con altos niveles de este metaloide y a los límites aceptables tan bajos para el As en el agua de consumo. En 12 países de Asia las concentraciones de As en el agua subterránea rebasan los niveles permisibles, y al menos 50 millones de personas están expuestas a niveles que superan los 50 µg/l. En India, además de Bengala Occidental, otros estados afectados son Bihar, Uttar Pradesh, Jarkhand y Assam.

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

Taiwán fue la primera área donde se identificó el consumo crónico de As como un problema para la salud en la década de los años 60 y constituye el área clásica para el diagnóstico de la enfermedad del pie negro o gangrena de las extremidades inferiores.

Mención aparte merece Filipinas, donde las investigaciones de un Comité especial del senado filipino, diferentes ONG e institutos científicos, demuestran que cuando Estados Unidos abandonó en 1992 sus bases militares en Filipinas dejó atrás toneladas de desechos tóxicos. Los análisis revelan la contaminación del agua, el aire y la tierra de las zonas afectadas y la presencia en el agua y la cadena alimenticia de niveles anormales de As, mercurio, plomo, nitrato, pesticidas y otros compuestos químicos. La máxima preocupación de las autoridades sanitarias es comprobar ahora si la contaminación se ha propagado a los acuíferos subterráneos. De ser así, miles de personas de decenas de poblaciones podrían llevar años bebiendo agua envenenada. De hecho, fue la alta incidencia de cáncer infantil en los nuevos asentamientos próximos a las antiguas bases militares lo que llevó a las autoridades a iniciar las investigaciones que han terminado descubriendo una grave crisis sanitaria. Los primeros problemas de toxicidad fueron detectados en el año 1994, en las comunidades recolocadas junto a la base americana de Clark, 90 kilómetros al este de Manila.(92)

En España, concretamente en Castilla y León, se detectaron en el año 2002, en 44 de sus municipios, importantes niveles de As cuya contaminación se determinó que era natural a partir de capas de piritita en contacto con el agua subterránea de los pozos, agravado todo ello por la sobreexplotación de las reservas de agua, el abuso de un sistema de riego obsoleto y la presencia de una población veraneante que duplica a la habitual. Esto provocó que más de 25.000 habitantes de Castilla y León, al declararse esta agua como no potable, vivieran pendientes de que los camiones cisterna de los bomberos llenasen los aljibes instalados en las plazas con el objeto de poder seguir bebiendo y cocinando. La solución definitiva consistió en hacer una toma de agua desde el río Eresma (a nivel freático), la construcción de una pequeña presa y una potabilizadora. Sin embargo, mucho más tarde, localidades como Villar de Samaniego, en la provincia de Salamanca, que se abastecía de un pozo cuyos niveles de As superaban los 197 µg/l, aún dependían de los camiones cisterna que abastecían dos depósitos de agua situados en el pueblo, hasta que terminaron las obras de ampliación de la potabilizadora del pueblo vecino y las obras de canalización del agua.

### 1.10. Inmigración asiática en Cataluña

---

A finales de 2006, los datos sobre inmigración asiática con residencia legal en Cataluña muestran que el total de residentes asiáticos es de 71.027. Su crecimiento ha ido paralelo en los últimos años a la inmigración procedente de otros orígenes, aunque los porcentajes medios de crecimiento han sido menores para los asiáticos. Por nacionalidades, destacan los chinos con 29.372 residentes, no sólo el grupo más numeroso, sino también el que viene manteniendo porcentajes de crecimiento más altos. Por detrás destaca el colectivo paquistaní con 17.243 residentes, pero en este caso el crecimiento ha estado muy concentrado en el año de regularización (2005), en el que el número de residentes pasó de 11.096 a 17.330. Esto indica que la inmigración paquistaní va produciéndose por vías irregulares. El siguiente colectivo en importancia numérica es el filipino, con 8.010 residentes, pero este es un colectivo que apenas crece. Otros también importantes son el indio (4.474), el bangladesí (2.526), el japonés (1.374), el armenio (1.041) y el georgiano (814).

Por provincias, la inmigración asiática se concentra en Barcelona, pero no todos los colectivos están igualmente concentrados en esta provincia. Los chinos son los más repartidos entre las cuatro provincias, los indios tienen una destacada presencia en Girona y los paquistaníes en Tarragona, aunque su concentración en Barcelona es también importante. En cambio, los bangladesíes prácticamente sólo tienen presencia en Barcelona.

Buena parte de la inmigración asiática de Cataluña procede de países de mayoría musulmana, entre ellos Pakistán y Bangladesh. Los musulmanes asiáticos inmigrados a Cataluña son mayoritariamente sunitas, si bien entre los paquistaníes puede haber un 15% de chiítas y entre los bangladesíes, un 5%. De esta forma, atendiendo a los datos de residentes legales, se podría decir que el número de musulmanes asiáticos que hay en Cataluña oscila entre 25.000 y 30.000. Los paquistaníes han destacado por su condición de emprendedores en pequeños negocios, en un inicio principalmente tiendas de alimentación y locutorios y posteriormente bares, entre los que están los *doner kebab*, pero también otros muy variados. Además, son los que mayor variedad de negocios han puesto en marcha, destacando los relacionados con la construcción y el negocio inmobiliario, así como empresas de reparaciones generales. Los bangladesíes, por otro lado, tienen tiendas de ropa al por mayor.

La población asiática inmigrada está asalariada por cuenta ajena en su mayoría. China es el colectivo que cuenta con mayor número de trabajadores por cuenta propia y los

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

pakistaníes, seguidos por los indios, destacan por ser los que proporcionan mayores trabajadores a la agricultura, siendo también los pakistaníes los que aportan un mayor número de peones.

Cabe destacar la escasa incorporación al mercado laboral de la mujer asiática inmigrada. Una de las explicaciones es que las mujeres migran en su gran mayoría por reagrupación familiar, en su condición de casadas y a menudo con hijos.

## **CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN**

## CAPÍTULO 2 JUSTIFICACIÓN

La inmigración asiática en Barcelona, concretamente en el distrito de Ciutat Vella, perteneciente al área sanitaria del Hospital del Mar, es particularmente elevada y en un porcentaje elevado procede de Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas.

En la población de estos países hay una prevalencia elevada de exposición a arsénico, principalmente a través del consumo de aguas contaminadas. Por otro lado, el arsénico puede causar un gran número de efectos deletéreos.

La población pediátrica procedente de Bangladesh, Pakistán e islas Filipinas puede haber estado expuesta a arsénico y sería preciso conocer el grado de exposición en estos niños, en comparación con los niños autóctonos, y saber si es preciso un protocolo de seguimiento específico, para detectar de forma precoz la patología derivada de ella y mejorar su pronóstico.

# **CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

### **Hipótesis**

Los niños inmigrantes procedentes de países con riesgo de tener sus aguas freáticas contaminadas por As, como Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas, y que han llegado recientemente a Barcelona presentan una prevalencia de exposición al As mayor que los niños autóctonos residentes en Barcelona.

### **Pregunta de investigación**

¿Los niños inmigrantes de países con riesgo de tener sus aguas contaminadas por As presentan una prevalencia de exposición al As más elevada que los niños autóctonos en Barcelona?

## **CAPÍTULO 4. OBJETIVOS**

## CAPÍTULO 4 OBJETIVOS

El objetivo principal es conocer si los niños inmigrantes de países donde el riesgo de tener las aguas contaminadas por As es elevado (Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas), presentan valores elevados de este elemento en diversas matrices biológicas, así como conocer los factores de riesgo que se asocian con esta contaminación.

Para cumplir este objetivo principal se plantean los siguientes objetivos específicos:

- 1) Determinar la prevalencia de exposición al As en niños autóctonos y en niños inmigrantes de Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas.
- 2) Conocer los factores con los que se correlacionan los niveles de As.
- 3) Disponer de diferentes biomarcadores de exposición al As en matrices biológicas alternativas: orina, pelo y uñas.
- 4) Conocer si está justificado realizar un cribado de exposición al As en niños procedentes de zonas geográficas cuyas aguas presentan riesgo de estar contaminadas por este elemento a su llegada a un centro de atención primaria (en adelante, CAP).
- 5) Conocer si estos niños requieren un seguimiento de salud específico.
- 6) Establecer protocolos de actuación ante signos y síntomas de patologías producidas por la contaminación por el As.

## **CAPÍTULO 5. DISEÑO**

## CAPÍTULO 5 DISEÑO

Se trata de un estudio observacional transversal, en el que se recogen muestras biológicas alternativas en 2 cohortes de niños:

1. Niños que han llegado en los últimos 12 meses procedentes de Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas, y
2. Niños autóctonos.

## **CAPÍTULO 6. ÁMBITO**

## CAPÍTULO 6 ÁMBITO

El estudio se lleva a cabo en el Distrito de Ciutat Vella, en Barcelona, España, un área urbana con un nivel socioeconómico bajo y con un alto porcentaje (más del 40%) de inmigrantes, muchos de ellos procedentes de Asia, principalmente de Bangladesh y Pakistán. El agua de los acuíferos subterráneos en estos países puede estar contaminada por As, ya que sus principales fuentes, los ríos Ganges y Brahmaputra, llevan disueltas en sus aguas grandes cantidades de este elemento. Además, se estudian niños procedentes de Filipinas, puesto que se ha documentado la contaminación del suelo, el aire y el agua por desechos tóxicos, entre ellos el As, a partir de bases militares norteamericanas abandonadas en 1992.

Las muestras se recogieron en el CAP Drassanes, en el distrito de Ciutat Vella, perteneciente al área de influencia del Hospital del Mar, su hospital de referencia.

## **CAPÍTULO 7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### 7.1. Población de estudio

---

La población de estudio son los niños de edades comprendidas entre los 2 meses y los 16 años procedentes de Bangladesh, India, Pakistán o islas Filipinas que han llegado a Barcelona en los últimos 12 meses, y niños autóctonos de la misma edad como grupo control.

Se trata de un estudio piloto ya que no se conoce la prevalencia de exposición al As en la población inmigrada ni autóctona.

Se establecen los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

#### 1. Criterios de inclusión:

- Niños autóctonos entre los 2 meses y los 16 años de edad pertenecientes al CAP Drassanes.
- Niños inmigrantes procedentes de Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas entre los 2 meses y los 16 años de edad pertenecientes al CAP Drassanes y que hayan llegado a Barcelona en los últimos 12 meses.
- Comprensión del proyecto y firma del consentimiento informado mediante la colaboración, en caso necesario, de mediadoras interculturales.

#### 2. Criterios de exclusión:

- No presentación para la recogida de muestras.
- No firmar el consentimiento informado.
- Problemas de comunicación.

### 7.2. Entrevista

---

Todos los niños y sus padres o tutores fueron preguntados (cuestionario) acerca de sus antecedentes personales, patológicos (incidiendo en la aparición de lesiones cutáneas), datos del embarazo, parto, desarrollo psicomotor y exposición medioambiental, especialmente la relacionada con los hábitos de consumo de agua que pudiera estar contaminada por As u otros agentes, hábitos dietéticos y la región de procedencia en el caso de niños inmigrantes, así como posibles riesgos sociosanitarios que existieran en la zona en la que vivían en sus países de origen o en nuestro entorno. También se preguntó acerca de aspectos sociodemográficos, tanto de la zona en la que vivían en Barcelona como de la región en la cual vivían antes de llegar a España. Se contó con la colaboración del mediador cultural referente de esa zona geográfica que trabaja en el CAP. Además, se preguntó específicamente si las uñas o el pelo habían sido pintados o teñidos, por si este hecho pudiera alterar la metodología analítica para la determinación de As y sus metabolitos en las diferentes matrices biológicas.

### **7.3. Exploración física**

---

Todos los niños fueron sometidos a una exploración física completa en el momento de la visita y antes de la recogida de las muestras biológicas: orina, pelo y uñas.

### 7.4. Muestras

---

Con el objetivo de detectar una exposición previa crónica al As se analizaron diversas matrices biológicas alternativas: orina, pelo y uñas. La orina es una matriz que refleja una exposición reciente al As ya que la excreción media del As en orina es de 4-5 días. Sin embargo, es un buen marcador subrogado de la exposición crónica a As y a otras sustancias y a la vez, los resultados de As y sus metabolitos en ella se pueden contrastar con los resultados en otras matrices alternativas que miden una exposición retrospectiva más prolongada: pelo y uñas.

Los biomarcadores bioquímicos de As (el propio As y sus metabolitos) en estas dos matrices biológicas indican exposición retrospectiva durante un intervalo relativamente corto, es decir, menos de 1 año, mientras que la hiperpigmentación de la piel y la hiperqueratosis palmoplantar son biomarcadores clínicos de exposición retrospectiva a largo plazo, es decir, muchos años.

Se han recogido muestras de orina de niños autóctonos e inmigrantes, procedentes de diversos países: Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas. Las muestras de orina se han recogido en niños continentales después de una micción espontánea, mientras que en niños incontinentes se ha colocado una bolsa recolectora de orina. Las muestras han sido almacenadas en recipientes de plástico de polietileno y han sido transportadas el mismo día de su recogida hasta el laboratorio de investigación en el Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (prbb), donde se han almacenado a – 20 grados centígrados (en adelante, °C) hasta su transporte, que se ha efectuado en contenedores con hielo seco.

Las muestras de pelo, en un único mechón, han sido recogidas después de cortar el pelo lo más cerca posible del cuero cabelludo en la región occipital, usando tijeras de acero inoxidable, y posteriormente se han depositado en bolsas de poliuretano y se han almacenado a temperatura ambiente.

Las muestras de uñas de manos y pies han sido recogidas usando tijeras de acero inoxidable, se han depositado en bolsas de poliuretano y se han almacenado a temperatura ambiente.

Todas las muestras se han transportado al Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (en adelante, IATA-CSIC), en Burjassot, Valencia, España, en mayo del 2010, para ser analizadas en el Laboratorio de Contaminación Metálica.

### 7.5. Determinación de arsénico en orina, pelo y uñas

---

Las muestras de orina, pelo y uñas se han analizado para determinar el contenido de As mediante espectrometría de absorción atómica acoplada a generación de hidruros mediante inyección de flujo (en adelante, FI-HG-AAS).(93)

En primer lugar, se procede a pesar cada una de las muestras en vasos de precipitado. En el caso de las muestras de orina se han recogido entre 2 y 4 mililitros (en adelante ml) y se trabaja con 2 muestras del mismo sujeto para comparar los resultados obtenidos.

A continuación, las muestras son digeridas adicionando 5 ml de ácido nítrico (en adelante, HNO<sub>3</sub>) diluido al 50%. A estas muestras se añade agente incinerador/coadyuvante de la mineralización compuesto por una suspensión de agua desionizada con un 20% de nitrato de magnesio hexa hidratado (H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>Mg) y un 2% de óxido de magnesio (OMg), utilizando una pipeta automática, 1 ml, para las muestras de orina, o 2 ml, en el caso de las muestras de pelo y uñas. Se han analizado al menos dos muestras blancas, sin As, por cada serie de muestras. Estas muestras son evaporadas hasta la sequedad en un baño de arena y seguidamente se calientan a 450 °C durante 12 horas en un horno de mufla con el objetivo de conseguir cenizas blancas. En caso contrario las muestras se redigieren con HNO<sub>3</sub> al 50%, 5 ml, y se repite la evaporación y el calentamiento durante otras 12 horas, denominándose a este proceso mineralización seca.

A continuación se inicia el proceso de disolución de las cenizas. Para ello se añaden 4 ml de ácido clorhídrico (en adelante, HCl) diluido al 50% al vaso de precipitados que contiene las cenizas blancas y se mueve manualmente con suavidad hasta la completa disolución de éstas. Nuevamente se adicionan 2 ml de HCl al 50% en 2 ocasiones al vaso de precipitados mientras se mueve manualmente la muestra para conseguir la dilución. A continuación, estas muestras son filtradas a través de filtros grado 1 de Whatman lavados previamente con agua desionizada con 18 miliequivalentes y con ácido nítrico al 5% a tubos de centrifuga de 15 ml. Después de este proceso, se adicionan 2 ml de disolución reductora que contiene un 5% de ioduro potásico (IK) y un 5% de ácido ascórbico (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>). Con ello se consigue un volumen total de 10 ml de disolución. En el caso de que sea necesario se aforan al volumen indicado con HCl al 50%. Estas muestras son utilizadas para cuantificar el contenido de As basándose en el proceso estandarizado de FI-HG-AAS.

## CAPÍTULO 7 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la serie analítica se dispone de una recta de calibrado, un patrón de verificación de la recta, muestras de referencia, disoluciones patrón intermedias, para el control del funcionamiento del método de cuantificación y 2 blancos por serie de muestras. Para cada muestra de referencia así como para cada blanco se calcula la concentración de As T.

## 7.6. Especiación

---

Gracias a la especiación se pueden determinar los porcentajes de As orgánico e inorgánico respecto del As T. Se pueden obtener diferentes compuestos de As orgánico mediante la especiación, esencialmente MMA, DMA y arsenobetaína, que proceden de la ingesta directa de alimentos ricos en As o del metabolismo del As I. Además, también se pueden identificar las 2 formas de As I, es decir, As III y As V.

Por lo tanto, en 64 de las 107 muestras de orina se ha llevado a cabo la especiación, mediante espectrofotometría de absorción atómica acoplada a la generación selectiva de hidruros de arsinas volátiles y separación posterior mediante trampa criogénica en nitrógeno líquido.(94) Inicialmente, se ha especiado el As T, es decir, As I, MMA y DMA fueron reducidos a sus correspondientes arsinas con el agente reductor sodio boro hidruro (Na BH<sub>4</sub>), después de la inyección de una muestra de orina en un flujo de agua desionizada que es mezclada con este agente. A continuación, la muestra es impulsada a un tubo en forma de U y es inmersa en nitrógeno líquido, siendo las arsinas generadas atrapadas criogénicamente en el equipo de cromatografía. Después de 3 minutos, el nitrógeno líquido es desplazado calentando el tubo en U y las especies arsenicales se volatilizan a un punto de ebullición diferente cada una, de modo que son desplazadas a un multiatomizador calentado, donde son detectadas con una lámpara de descarga.

Esto se ha realizado en aquellas muestras de orina en las que se dispone de suficiente volumen y no se ha podido hacer con las muestras de uñas y de pelo, debido a la escasez de las muestras recogidas, aunque por otro lado, la especiación no tiene sentido realizarla en estas matrices en donde la principal forma de As depositada es inorgánico, debido a la afinidad de esta forma de As por los grupos sulfidrilo de los tejidos ricos en queratina. Para la serie analítica se dispone de una recta de calibrado, un patrón de verificación de la recta, unas muestras de referencia o disoluciones patrón intermedias y 2 blancos por serie de muestras.

Mediante estos métodos analíticos se ha podido diferenciar entre As I, MMA y DMA. El resto es considerado As orgánico, que en su mayor parte es arsenobetaína, como han demostrado estudios poblacionales como NHANES.(2) Por lo tanto, al hacer referencia en el estudio a la arsenobetaína, se hace por ser éste el principal compuesto de As orgánico en los alimentos y se engloba bajo este término a otros compuestos orgánicos menos prevalentes, como arsenocolina, TMAO, sales de tetrametilarsonio, arsenoazúcares y arsenolípidos, todos ellos considerados como no tóxicos. Además,

debido a la inestable naturaleza de los compuestos arsenicales trivalentes (cabe destacar que las formas trivalentes se oxidan paulatinamente a formas pentavalentes una vez están almacenadas, ya sea a 4 o a -20 °C y así, por ejemplo, DMA III se oxida completamente a DMA V en 24 horas), no se ha podido completar todo el espectro de la especiación urinaria del As, diferenciando entre las formas inorgánicas pentavalentes y trivalentes.(95)

Los valores de As T y de las diferentes especies en orina no se ajustan a la concentración urinaria de creatinina (se realiza usualmente en grupos poblacionales homogéneos), ya que se puede ver afectada por muchos factores como el estado nutricional, hábitos dietéticos, polimorfismos genéticos, raza, diabetes, ejercicio, variación diurna, masa muscular o masa muscular libre de grasa, y no debe suponer cambios en la interpretación y la significación estadística, como reflejan diversos estudios.(96-98) Por otro lado, la menor concentración de creatinina urinaria en niños incrementa la concentración ajustada por creatinina del metabolito a estudiar en comparación con un adulto con la misma exposición. Además, se ha demostrado que el As y la creatinina en orina se correlacionan positivamente incluso después de ajustar los valores según la densidad específica, que parece verse menos afectada que la creatinina por la edad, el sexo o la masa muscular, lo cual lleva, al ajustar los valores para creatinina urinaria en una población con un exposición elevada al As, a una subestimación de los valores reales.(8) Por todo esto, y al igual que se ha realizado en otros estudios,(99-100) se ha decidido no ajustar los valores de As T en orina para creatinina.

### **7.7. Aspectos éticos**

---

Este estudio respeta los principios éticos de la Declaración de Helsinki y la normativa legal sobre la confidencial de los datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal (LOPD)).

El protocolo del estudio se ha sometido a la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del IMAS (CEIC-IMAS).

El estudio incluye un apartado de aspectos éticos, que contiene una hoja de información para los posibles participantes y los padres o tutores, que han firmado un impreso de consentimiento informado. La intervención ha sido realizada con la participación de mediadoras interculturales.

### 7.8. Análisis estadístico

---

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables estudiadas, con la determinación del número absoluto y los porcentajes para las variables cualitativas como el sexo o los datos sociodemográficos y la determinación de medidas de dispersión como media, desviación estándar, mediana, moda y rango para las variables cuantitativas, por ejemplo, los niveles de As. Para evaluar la relación entre variables cualitativas se han utilizado el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fischer. Además, se ha realizado un análisis de la correlación entre las variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman ( $r$ ).

Se ha llevado a cabo el análisis de la varianza (ANOVA) para analizar diferencias entre variables independientes continuas (As T y As I) y la variable categórica que indica el país de procedencia del niño.

El criterio de significación estadística utilizado es  $p < 0,05$  y por lo tanto, el nivel de confianza es del 95%.

El programa estadístico utilizado es SPSS, versión 12.0 (SPSS Incorporated, Chicago Illinois).

## **CAPÍTULO 8. RESULTADOS**

## CAPÍTULO 8 RESULTADOS

Se ha preguntado si querían entrar en el estudio a todos los padres o tutores de niños inmigrantes de los países anteriormente citados que han traído a sus niños al centro de atención primaria, CAP Drassanes, entre abril de 2008 y mayo de 2009, para una visita de seguimiento según el programa de control del niño sano de la Generalitat de Catalunya o bien que han acudido para realizar una visita espontánea.

Se han incluido 121 niños entre los 2 meses y los 16 años de edad en este estudio: 64 inmigrantes procedentes de países con riesgo de haber estado expuestos al As a través del consumo de agua (Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas) y todos han llegado a Barcelona en el último año, ya que los biomarcadores retrospectivos de exposición (orina, pelo y uñas), no habrían detectado una exposición anterior a este plazo de tiempo.

Un total de 57 niños autóctonos que viven en la misma área, Ciutat Vella, también han entrado en el estudio y han sido emparejados según edad y sexo con los niños inmigrados.

De esta manera, se han podido recoger y analizar los niveles de As en 107 muestras de orina, 101 de pelo y 108 de uñas. Del total, 57 habían nacido en España, eran autóctonos, y 64 eran inmigrantes, de estos últimos 42 habían nacido en Bangladesh, 12 en Pakistán, 7 en Filipinas y 3 en India. Las características generales de la muestra del estudio se muestran en la Tabla 1.

La mayoría de inmigrantes de la muestra, un 65%, procedían de Bangladesh, país más afectado a nivel mundial por la contaminación del agua por As, más específicamente de la provincia de Sylhet en un 48%.

Los inmigrantes indios procedían de Nueva Delhi y de la provincia de Punyab, estado del noroeste de la India donde está documentada la contaminación por As de las aguas subterráneas y que limita al oeste con la provincia pakistaní de Panyab, también afectada por la contaminación por As, de donde procedían más de la mitad de los inmigrantes pakistaníes de nuestro estudio.

En cuanto a los inmigrantes filipinos, se decidió su inclusión en el estudio por los alarmantes datos en referencia a la contaminación por As de las zonas adyacentes a las numerosas bases militares navales estadounidenses abandonadas.

Del total de la muestra, un 60% son varones y un 40% mujeres. Siempre que fue posible se aparejo a los niños por edad y sexo para tener una muestra más homogénea. Los niños autóctonos eran más altos y pesados que los niños inmigrantes. Ninguno de los niños inmigrantes había presentado manifestaciones cutáneas típicas del As, como la hiperpigmentación o la hiperqueratosis cutánea en el

## CAPÍTULO 8 RESULTADOS

momento de la entrevista o previamente según nos refirieron sus padres o tutores. La duración media de la ingesta de agua que podía haber estado contaminada por As fue de 6,2 años, habiendo llegado a Barcelona una media de 9,9 meses antes de la intervención del estudio.

### 8.1. Niveles de arsénico en las diferentes matrices en niños autóctonos e inmigrantes

---

Las medidas de dispersión de los niveles de As en las diferentes matrices en función del país de origen de los niños se muestran en la Tabla 2.

En la Figura 1 se muestra respectivamente la frecuencia de distribución para el As I en orina, As T en pelo y As T en uñas, expresado como valor absoluto para cada uno de los sujetos estudiados.

En referencia a la orina, en 38 de las 107 muestras se encuentran niveles de As T superiores a 35 µg/l. Al especiar estas muestras, se objetiva que éstos están elevados a expensas del compuesto arsenical arsenobetaína, como se muestra en la Figura 2, siendo directamente proporcionales a este compuesto y que los niveles de As I, como se muestra en la Figura 3, son directamente proporcionales a los niveles de As T, pero en todos los casos son siempre inferiores al valor patológico fijado por la ACGIH de 35 µg/l. A pesar de esto, cabe destacar que de las 26 muestras con niveles de As T superiores a 60 µg/l, que es el nivel de referencia del NIST, sólo se han podido especiar 19, un 73%, por escasez de muestra y que sólo se han especiado 7 de las 14 muestras que superan los niveles fijados por la ATSDR de 100 µg/l. Sin embargo, disponemos en la mayoría de los casos de otras matrices biológicas para valorar la posible contaminación.

En cuanto al pelo, en 3 de las 101 muestras se encuentran niveles de As T patológicos (Figura 1).(1) Estos pacientes son autóctonos y presentan niveles normales de As T en orina y en uñas.

Finalmente, en 5 de las 108 muestras de As en uñas encontramos niveles patológicos (Figura 1).(1) Dos de estos niños tienen niveles de As en orina normales, y uno de ellos es autóctono. Por lo tanto, si hubo contaminación, no ha sido recientemente. Dos tienen niveles normales de As en orina y en pelo. Por lo tanto, el pelo, si ha habido contaminación, actualmente está libre de As. Uno de estos inmigrantes ha llegado sólo 3 meses antes y el pelo refleja una exposición en los últimos 2-5 meses. En cuanto a la última muestra alterada, disponemos de una muestra de orina con unos niveles de As T de 49 µg/l. Pertenece a un niño de Bangladesh y no ha sido posible la especiación, por lo que no podemos disponer de los niveles de As I. Sin embargo, si tenemos en cuenta los porcentajes de eliminación constantes de As en orina en personas expuestas de forma crónica a altos niveles de este metaloide, que son de un 60-70 % en forma de DMA, un 10% a 20% en forma de MMA y un 10% a 30% en

## CAPÍTULO 8 RESULTADOS

forma de As I, este niño tiene un valor de As I de 10  $\mu\text{g/l}$  y por lo tanto, no es patológico, reflejando en todo caso una exposición en el pasado.

## 8.2. Comparación entre niños autóctonos e inmigrantes

---

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los niños autóctonos y los niños inmigrantes al medir los niveles de As T e inorgánico en orina, así como de As T en pelo. Por el contrario, sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando se determinan los niveles de As orgánico MMA y DMA en orina ( $p = 0,008$  y  $p = 0,006$ , respectivamente, con  $p = 0,031$  y  $p = 0,009$ , respectivamente para inmigrantes de Bangladesh). Además, se encuentran diferencias marginalmente significativas cuando se determinan los niveles de As T en uñas ( $p = 0,065$ ), siendo estadísticamente significativas al comparar autóctonos con inmigrantes exclusivamente originarios de Bangladesh ( $p = 0,006$ ), esto se muestra en toda su extensión en la Tabla 2.

### **8.3. Comparación entre niños inmigrantes expuestos a agua que podía haber estado contaminada durante un período superior o inferior a 5 años**

---

Cuando se realiza la encuesta sociodemográfica, se registra que la media de tiempo que los niños inmigrantes, 64, han ingerido agua que podría estar contaminada por As es de 6 años y 3 meses y que 40 de ellos solían beber agua de pozo en su ciudad o pueblo de origen. Además, 5 de las familias encuestadas respondieron que los pozos alrededor de sus casas habían sido pintados de color rojo por las autoridades locales, señalando el riesgo que suponía ingerir su agua.

De esta forma, al comparar estos dos grupos, se encuentra una correlación parcial (coeficiente de correlación = 0,614) entre la duración de la exposición a agua posiblemente contaminada y los niveles de As I en orina, aunque estos niveles no son patológicos (Figura 4). Además, se encuentran diferencias marginalmente significativas cuando se comparan los niveles de As T en orina ( $p = 0,060$ ), siendo estadísticamente significativas en referencia a los niveles de As I, de As orgánico MMA en orina ( $p = 0,002$  y  $p = 0,016$ , respectivamente), y de As T en uñas ( $p = 0,005$ ) (Tabla 3). En el caso de las uñas se puede objetivar que los niveles de As son más elevados en los niños expuestos durante menos tiempo, siendo en ambos casos los valores no patológicos.

**8.4. Comparación entre niños inmigrantes que beben agua de pozo y aquellos que beben agua canalizada o embotellada**

---

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los inmigrantes que bebían agua de pozo y aquellos que bebían agua canalizada o embotellada (Tabla 4).

Tabla 1. Descripción general de la muestra estudiada

	Total	Autóctonos	Inmigrantes
<b>n</b>	<b>121</b>	<b>57</b>	<b>64</b>
<b>Bangladesh</b>			<b>42</b>
<b>Pakistán</b>			<b>12</b>
<b>India</b>			<b>3</b>
<b>Filipinas</b>			<b>7</b>
<b>Provincia de Sylhet (Bangladesh)</b>			<b>31</b>
<b>Ciudad de Sylhet (Bangladesh)</b>			<b>26</b>
<b>Edad, años</b>	6,7 (4,1)		
<b>Sexo, V/M</b>	73/48	34/23	<b>39/25</b>
<b>Peso, kg</b>	24,5 (14,4)	25,4	<b>23,7</b>
<b>Altura, cm</b>	110,6 (27,6)	113,9	<b>108,4</b>
<b>Lactancia recibida, M/A/X</b>	89/23/9		
<b>Antecedentes patológicos* NO/SI</b>	77/44		
<b>Patologías a la llegada a España*, NO/SI</b>			<b>56/8</b>
<b>Patologías en España*, NO/SI</b>			<b>54/10</b>
<b>Duración de la ingesta de agua posiblemente contaminada, meses</b>			<b>75 (48,4)</b>
<b>Tiempo viviendo lejos de una zona de riesgo, meses</b>			<b>9,9 (9,2)</b>
<b>Tipo de agua ingerida, P/C/E</b>	40/54/27		
<b>Pozo entubado señalado como peligro en la zona de residencia, NO/SI</b>			<b>57/5</b>
<b>Número de muestras recogidas, O/P/U</b>	107/101/108		
<b>Uñas pintadas, NO/SI</b>	104/4		
<b>Pelo teñido, NO/SI</b>	<b>101/0</b>		

Entre paréntesis se muestran los valores de desviación estándar

\* Ninguna de las patologías está relacionada con el consumo de As

V/M - Varón/mujer

M/A/X - Lactancia materna/ lactancia artificial/ lactancia mixta

P/C/E - Agua de pozo/agua canalizada/ agua embotellada

O/P/U - Muestras recogidas: orina/pelo/uñas

CAPÍTULO 8 RESULTADOS

**Tabla 2. Media, desviación estándar y p50 de los niveles de As encontrados en las diferentes matrices biológicas en función del origen de los niños**

	<b>Total</b>	<b>Autóctonos</b>	<b>Inmigrantes</b>	<b>Bangladesh</b>
<b>Orina, n</b>	<b>107</b>	<b>50</b>	<b>57</b>	<b>38</b>
AsT ( µg/l)	58,4 (159,1) <i>18,2</i>	46,9 (63,4) <i>24</i>	68,4 (210,2) <i>16</i>	<b>76,5 (246) <i>25,5</i></b>
<b>Orina especiada, n</b>	<b>64</b>	<b>37</b>	<b>27</b>	<b>18</b>
AsI ( µg/l)	1,0 (1,6) <i>0,4</i>	0,9 (1,5) <i>0,3</i>	1,1 (1,9) <i>0,5</i>	<b>0,83 (1,1) <i>0,5</i></b>
MMA* (µg/l)	0,7 (2,0) <i>0,0</i>	0,3 (0,9) <i>0,0</i>	1,1 (2,9) <i>0,4</i> <b>*p=0,008</b>	<b>1,4 (3,5) <i>0,4</i></b> <b>*p = 0,031</b>
DMA* (µg/l)	9,2 (15,9) <i>2,6</i>	7,0 (13) <i>1,4</i>	12,4 (19) <i>5,4</i> <b>*p= 0,006</b>	<b>10,4 (12,9) <i>5,4</i></b> <b>*p = 0,009</b>
Arsenobetaína (µg/l)	36,1 (62,9) <i>15,8</i>	32,3 (34,9) <i>22,2</i>	41,4(88,6) <i>9,6</i>	<b>26,1 (34,6) <i>10,7</i></b>
<b>Pelo, n</b>	<b>101</b>	<b>53</b>	<b>48</b>	<b>33</b>
AsT en pelo (ng/g)	226,1 (930,2) <i>43</i>	351,9 (1269,3) <i>43</i>	87,2(144,6) <i>42</i>	<b>74,6 (105,0) <i>37</i></b>
<b>Uñas, n</b>	<b>108</b>	<b>54</b>	<b>54</b>	<b>37</b>
AsT en uñas (ng/g)	<b>232,0 (501,6) <i>98</i></b>	<b>147,1(187,6)<i>55,5</i></b>	<b>317(676,8)<i>146,5</i></b> <b>p = 0,065</b>	<b>395,3(783,0)<i>195</i></b> <b>*p=0,006</b>

Entre paréntesis se muestran los valores de desviación estándar

En cursiva se muestran los valores de p50

\*Las diferencias encontradas entre estos 2 grupos son estadísticamente significativas [Intervalo de confianza 95%, p < 0,05]

Abreviaturas:

AsT: As total

AsI: As inorgánico

MMA: ácido monometilarsónico

DMA: ácido dimetilarsónico

**Tabla 3. Media y desviación estándar de los niveles de As en orina, pelo y uñas de niños inmigrantes expuestos a agua que podía estar contaminada en función de la duración de la exposición**

	<5 años de exposición	>5 años de exposición
<b>Orina, n</b>	<b>20</b>	<b>37</b>
AsT en orina, ( µg/l)	23,9 (30,6) <i>18</i>	<b>92,5 (257,9) 14</b> <b>p = 0.060</b>
<b>Orina especiada, n</b>	<b>19</b>	<b>18</b>
AsI * en orina, (µg/l)	0,1 (0,2) <i>0,00</i>	<b>1,5 (2,1) 0,66</b> <b>* p = 0.002</b>
MMA * en orina, (µg/l)	0,1 (0,2) <i>0,00</i>	<b>1,5 (3,3) 0,57</b> <b>* p = 0.016</b>
DMA en orina, (µg/l)	3,5 (2,7)	<b>15,7 (21,4)</b>
Arsenobetaína, (µg/l)	22,3 (27,5)	<b>48,0 (101,6)</b>
<b>Pelo, n</b>	<b>19</b>	<b>29</b>
AsT en pelo, ng/g	100,6 (200,1)	<b>78,4 (94,4)</b>
<b>Uñas, n</b>	<b>21</b>	<b>33</b>
AsT en uñas*, ng/g	<b>335,7 (1022,2) 0,41</b>	<b>305,1 (324,5) 217</b> <b>* p = 0,005</b>

Entre paréntesis se muestran los valores de desviación estándar

En cursiva se muestran los valores de p50

\* Las diferencias encontradas entre estos dos grupos fueron estadísticamente significativas para estas variables. [Intervalo de confianza 95%, p < 0,05]

Abreviaturas:

As: As

AsT: As total

AsI: As inorgánico

MMA: ácido monometilarsónico

DMA: ácido dimetilarsónico

**Tabla 4. Media y desviación estándar de los niveles de As en orina en referencia a la fuente de agua de consumo**

	<b>Agua canalizada</b>	<b>Agua de pozo</b>
<b>Orina, n</b>	<b>17</b>	<b>37</b>
AsT en orina, ( µg/l)	121,1 (367,8)	<b>45,9 (80,7)</b>
<b>Orina especiada, n</b>	<b>12</b>	<b>20</b>
AsI en orina, (µg/l)	1,9 (3,3)	<b>0,8 (1,0)</b>
MMA en orina, (µg/l)	0,5 (1)	<b>1,3 (3,3)</b>
DMA en orina, (µg/l)	16,9 (31,7)	<b>10,7 (12,5)</b>
Arsenobetaina en orina, (µg/l)	36,3 (40,3)	<b>43,1 (101)</b>
<b>Pelo, n</b>	<b>9</b>	<b>5</b>
AsT en pelo, ng/g	72,1 (56,6)	<b>74,0 (102)</b>
<b>Uñas, n</b>	<b>16</b>	<b>6</b>
AsT en uñas, ng/g	<b>445 (1.144,5)</b>	<b>287,7 (350)</b>

Entre paréntesis se muestran los valores de desviación estándar

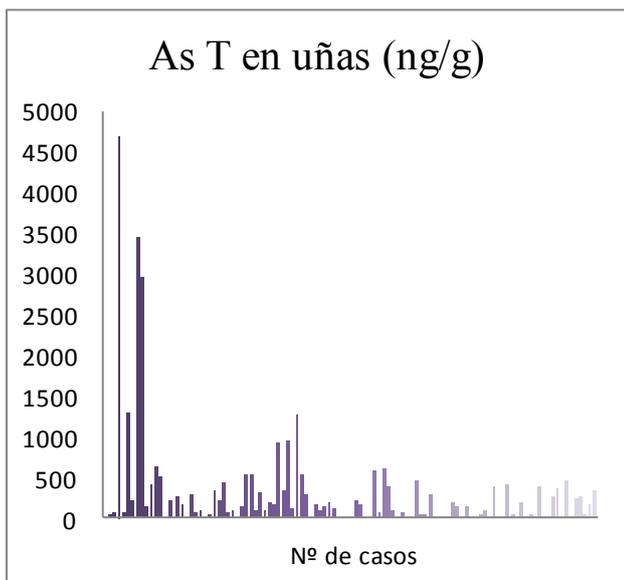
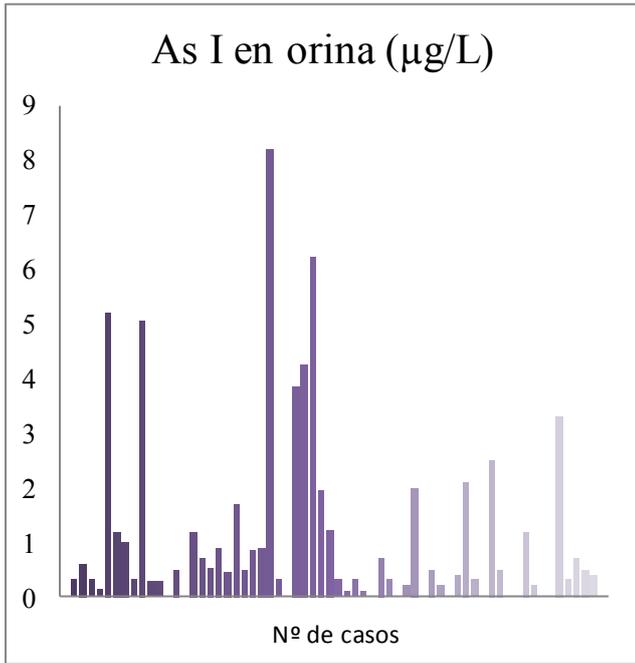
Abreviaturas:

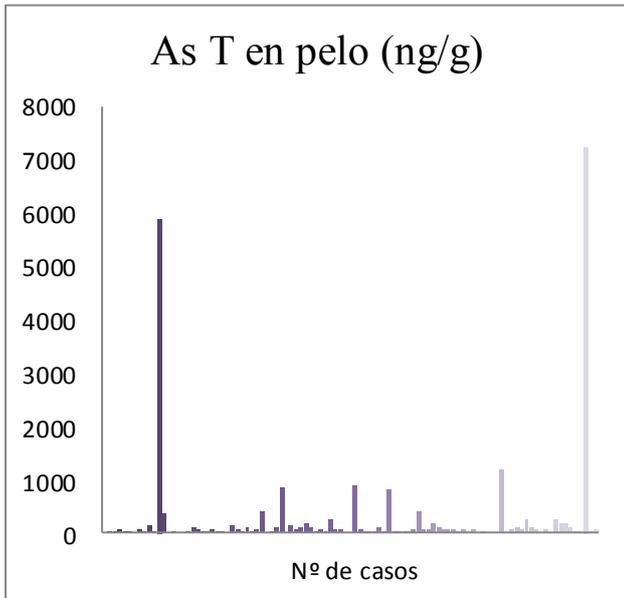
AsT: As total

AsI: As inorgánico

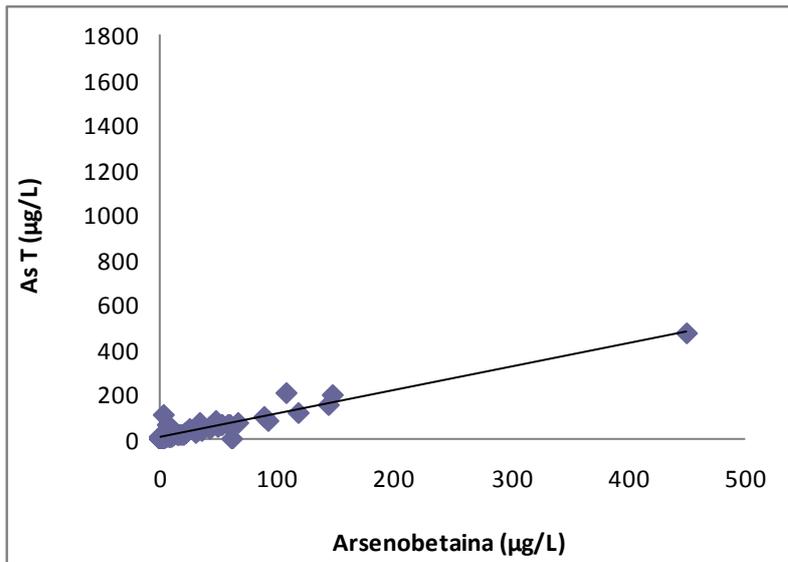
MMA: ácido monometilarsónico

DMA: ácido dimetilarsínico

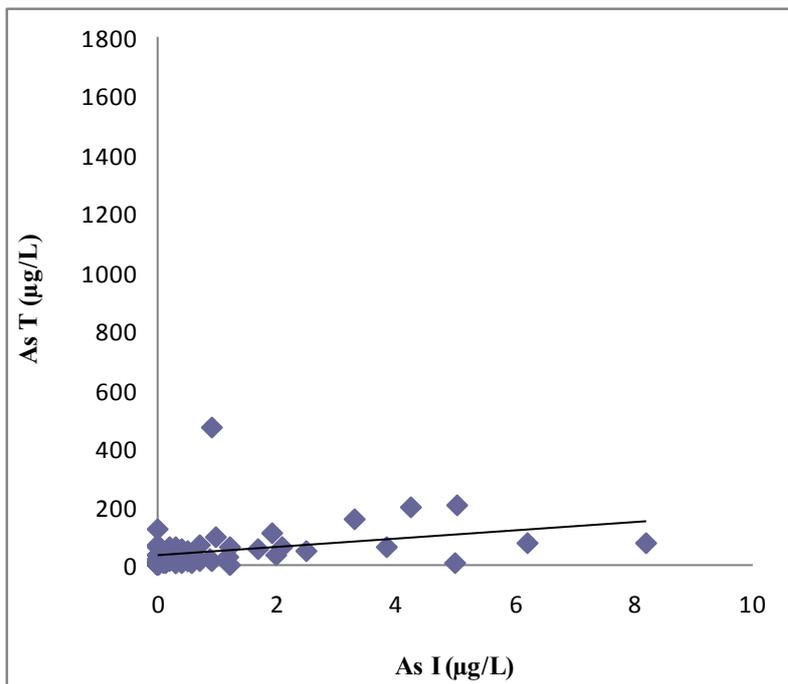




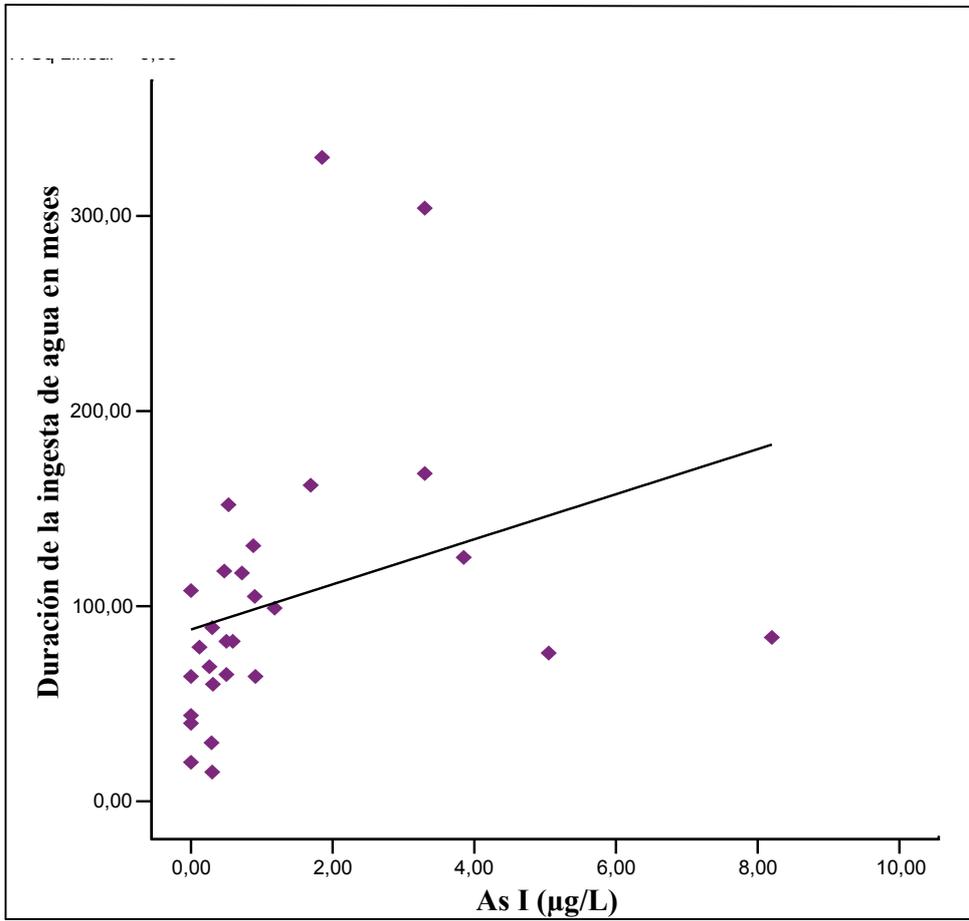
**Figura1. Frecuencia de distribución de los casos de acuerdo a las concentraciones de As I en orina (64 muestras) y de As T en pelo (101 muestras) y en uñas (108 muestras).**



**Figura 2. Asociación entre los niveles de As T y los niveles de arsenobetaina en orina (64 muestras).**



**Figura 3. Asociación entre los niveles de As T y los niveles de As I en orina (64 muestras).**



**Figura 4. Asociación entre los niveles de As I en orina y la duración de la ingesta de agua que podría estar contaminada por As (27 muestras).**

## **CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN**

## CAPÍTULO 9 DISCUSIÓN

El As es un elemento distribuido ampliamente en la naturaleza. Es un elemento muy tóxico que contamina las aguas subterráneas en todo el mundo, especialmente en la cuenca de Bengala. La exposición continuada al As, principalmente a través del consumo de agua contaminada, supone un importante problema de salud pública para la población, especialmente entre los niños. Los niños inmigrantes de países con elevada contaminación por As representan el 40% de los pacientes pediátricos en nuestro entorno. No existen publicaciones sobre la prevalencia de exposición a este elemento en niños inmigrados a Europa procedentes de estos países, por lo que es importante determinar y comparar sus niveles de As con los de los niños autóctonos que viven en el mismo barrio.

Resulta relevante conocer si está justificado el realizar un cribado de exposición al As en niños procedentes de zonas geográficas cuyas aguas pueden estar contaminadas por este elemento, con la finalidad de saber si requieren un seguimiento de salud específico y ofrecer y establecer unos protocolos de actuación ante signos y síntomas producidos por esta contaminación/intoxicación.

No existe ningún estudio en el que se hayan analizado los niveles de As en población inmigrante infantil procedente de países cuyas aguas pueden estar contaminadas por As. Los estudios referentes a la contaminación humana por As relacionando la exposición medio ambiental con éste, principalmente a través del consumo de agua contaminada por As I, y sus efectos clinicopatológicos se han realizado en los países más afectados, principalmente en Bangladesh y la provincia india de Bengala Occidental.

Se han utilizado matrices biológicas pediátricas alternativas cuya obtención es cómoda, sencilla e incruenta, sin ocasionar molestias a los niños (orina, uñas y pelo). Si se considera indicado implementar un cribado poblacional concreto, este aspecto resultará muy relevante. Además, la metodología analítica para el As y sus metabolitos está validada en estas matrices. Las matrices biológicas recogidas dan información retrospectiva sobre la exposición relativamente reciente al As: entre 2 y 5 días para la orina, 1 mes por cada centímetro de pelo a partir del cuero cabelludo y hasta 1 año en las uñas.

Cuando se comparan los niños autóctonos con los inmigrantes en general y de Bangladesh en particular, no se han encontrado diferencias significativas en los niveles de As inorgánico y total en orina, ni tampoco en el As total en pelo.

## CAPÍTULO 9 DISCUSIÓN

Hay diferencias significativas cuando se comparan los niveles de As orgánico MMA y DMA en orina y al comparar el arsénico total en las uñas, aunque los valores, están lejos de ser tóxicos.

Los niños inmigrantes procedentes de países en los que el agua podría estar contaminada por As presentan una prevalencia de exposición a éste más elevada que los niños autóctonos, detectada en orina y uñas, y es mayor el As hallado en el pelo en los niños autóctonos. Sin embargo, en todos ellos los niveles distan mucho de ser patológicos.

En la mayoría de las muestras analizadas, los niveles de As no son superiores a los niveles establecidos como normales, en concreto un 100% de las muestras de orina en las que se realizó la especiación, el 97% de las muestras de pelo y el 95,4% de las muestras de uñas.

Estos datos no significan que estos niños están eliminando el As acumulado, de modo que sus niveles no son tóxicos pero sí son más elevados que aquellos que presentan los niños no expuestos. Ciertamente, los porcentajes de As I y de As orgánico MMA, DMA y arsenobetaína hallados en orina no concuerdan con los porcentajes hallados en poblaciones expuestas a agua contaminada por As durante un largo período de tiempo. En estos pacientes, la arsenobetaína en orina representa la mayor parte del As T mientras que en las personas que han bebido agua contaminada por As I durante largo tiempo, DMA y MMA representan el mayor porcentaje de As orgánico en orina al ser especiado. Además, sólo se reclutaron para este estudio a aquellos niños que habían llegado a Barcelona en los últimos 12 meses, por lo que en el caso de que hubieran ingerido altos niveles de As en el agua de consumo en su país de origen, los niveles de As en uñas y pelo también serían elevados o tóxicos, ya que estas matrices reflejan exposiciones elevadas a este metaloide en el pasado reciente acumulándose en ellas durante meses y éste no ha sido el caso.

Se encuentran diferencias significativas en los niveles de arsénico inorgánico y arsénico orgánico MMA en orina y arsénico total en uñas cuando se comparan los inmigrantes que habían estado expuestos durante más o menos de 5 años a agua que podía estar contaminada por arsénico, principalmente a partir de pozos entubados en su país de origen.

## CAPÍTULO 9 DISCUSIÓN

Esto no significa que los niños expuestos durante más de 5 años consumieran agua contaminada por As I pues los niveles distan mucho de ser patológicos.

Los resultados muestran unos niveles de As T en orina elevados, pero una vez identificadas las diferentes especies arsenicales, se demuestra que esta elevación es a expensas del As orgánico arsenobetaína, principal compuesto arsenical en el pescado, lo cual no supone un problema para la salud de estos niños (Figura 2).

El hecho de encontrar una prevalencia de exposición al As orgánico MMA y DMA en orina mayor en inmigrantes con diferencias significativas podría indicar, teniendo en cuenta que los niveles de As I son bajos, que los niños autóctonos e inmigrantes tienen diferentes hábitos dietéticos, puesto que MMA y DMA proceden de la ingesta directa de estos compuestos en alimentos o de la metabolización de compuestos arsenicales orgánicos como arsenoazúcares y arsenolípidos, todos ellos presentes en alimentos como pescados y mariscos. También pueden proceder de la metabolización del As I presente en alimentos como el arroz o las algas, productos comunes en la dieta asiática.(79) Estas diferencias no se explican por la ingesta de As I existente en el agua de consumo ya que éste se elimina del organismo por vía urinaria en una media de 2 a 5 días desde su ingesta y los niños inmigrantes han llegado al país anteriormente y además, deberían presentar unos niveles de As elevados en pelo y/o uñas. Por otro lado, sí hubieran estado expuestos a niveles elevados de As I, los valores urinarios serían más elevados y los porcentajes relativos de cada especie arsenical serían diferentes a los encontrados.

En el cuestionario clínico y la exploración física no se encontró ningún tipo de patología cutánea (signos de hidroarsenicismo crónico regional endémico, como hiperqueratosis o hiperpigmentación cutánea) o de otro tipo de alteración que pudiera asociarse con el arsénico, lo que indica que la exposición en estos niños no ha alcanzado un grado patológico.

Nueve de los 121 niños de la muestra eran menores de 1 año y sólo 5 de ellos procedían de países con riesgo de beber agua contaminada por As. Ninguno de ellos mostró niveles altos de As en las diversas matrices biológicas. Esto sugiere que en el caso de que sus madres hubieran estado expuestas a altos niveles de As I, el paso transplacentario de éste fue mínimo.(59)

## CAPÍTULO 9 DISCUSIÓN

En este estudio también se han podido establecer unos niveles poblacionales de As en orina, pelo y uñas para niños autóctonos y que viven en Barcelona. Estos valores se encuentran claramente por debajo de los niveles fijados por la ATSDR (100 µg/l para As T en orina y 1.000 ng/g para As en pelo y uñas). Nuestros niveles medios para niños autóctonos son: 46,9 µg/l, 147,1 ng/g y 351,9 ng/g para As T en orina, en pelo y en uñas, respectivamente.

Uno de los objetivos secundarios del estudio era identificar la necesidad de crear un programa de prevención primaria para niños recién llegados a los CAP comunitarios para poder identificar a niños asintomáticos y evitar así que pudieran desarrollar enfermedades relacionadas con la exposición continuada al As. Afortunadamente, los niveles de As en las muestras examinadas son inferiores a los límites considerados como perjudiciales para la salud, de modo que actualmente no está justificado el establecimiento de este programa.

Como limitaciones del estudio, hay que señalar que la naturaleza inestable de las formas arsenicales trivalentes no hizo posible evaluar el espectro completo de las especies arsenicales urinarias. Además, la escasez de muestras de pelo y uñas impidió disponer de 2 muestras para un mismo individuo. Estas limitaciones formaron parte de la casuística especial de este estudio al tratarse de un trabajo realizado en población infantil. Se ha decidido no ajustar los niveles de As urinario por gramo de creatinina debido a que ha sido descrita en diversos estudios la elevada variabilidad de este parámetro en función de factores como raza, sexo, edad, etc.

## **CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES**

## CAPÍTULO 10 CONCLUSIONES

1. Los niños llegados a Barcelona, procedentes de Bangladesh, India, Pakistán e islas Filipinas, que han consumido agua que puede estar contaminada por As no tienen niveles tóxicos de As T y As I en las matrices analizadas, aunque éstos son mayores, especialmente en niños de Bangladesh, que los de los niños autóctonos.
2. El principal factor relacionado con la exposición al As es el consumo durante períodos prolongados de tiempo de agua de pozos entubados en sus países de origen.
3. Las diferencias halladas en los niveles de arsénico orgánico en orina pueden ser debidas a distintos hábitos dietéticos.
4. Las matrices biológicas pediátricas alternativas han demostrado ser útiles para la realización de estudios poblacionales de prevalencia de exposición a un tóxico ambiental.
5. Se han podido establecer unos niveles poblacionales de As en orina, pelo y uñas para niños autóctonos y que viven en Barcelona: 46,9 µg/l, 147,1 ng/g y 351,9 ng/g para As T en orina, en pelo y en uñas, respectivamente.
6. Este estudio demuestra que en este momento no hay necesidad de realizar un cribado de los niveles de arsénico o un seguimiento específico de estos niños en los centros de atención primaria.

## **CAPÍTULO 11. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Agency for Toxic Substances and Diseases Registry. Toxic Substances Portal-Arsenic. ATSDR (2007). Toxicological profile for Arsenic. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>
- (2) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) 2003. [http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH\\_219590.html](http://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_219590.html)
- (3) Caldwell K.L., Jones R.L., Verdon C.P. et al. Levels of urinary total and speciated arsenic in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009, 19: 59-68.
- (4) Vahter, M. Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci Progr* 1999, 82: 69-88.
- (5) Tseng, C.H. Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: Current perspective. *J Environ Sci Health C* 2007, 25: 1-22.
- (6) Ahsan, Chen Y, Kibriya MG et al. Arsenic metabolism, genetic susceptibility, and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16(6): 1270-1278.
- (7) Chen YC, Su HJ, Guo YL et al. Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan. 2003. *Cancer Causes Control* 2003, 14(4): 303-310.
- (8) Nermell B, Lindberg AL, Rahman M, Berglund M et al. Urinary arsenic concentration adjustment factors and malnutrition. *Environmental Research* 2008, 16 (2): 212-218.
- (9) Barr BB, Wilder LC, Caudill SP et al. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ. Health Perspect* 2005, 113: 192-200.
- (10) Reed M, Nijhout HF, Neuhouser M, et al. A mathematical model gives insights into nutritional and genetic aspects of folate-mediated one-carbon metabolism. *J Nutr* 2006, 136: 2653-2661.
- (11) Gamble MV, Liu X, Ahsan H, Pilsner JR, et al. Folate and arsenic metabolism: a double-blind , placebo-controlled folic acid supplementation trial in Bangladesh. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006, 84: 1093-1101.

## CAPÍTULO 11 BIBLIOGRAFÍA

- (12) McCarty KM, Ryan L, Houseman EA, Williams PL, Miller DP, Quamruzzaman Q, et al. A case-control study of GST polymorphisms and arsenic related skin lesions. *Environ Health* 2007 Feb 6; 6:5.
- (13) Applebaum KM, Karagas MR, Hunter DJ, Catalano PJ, Byler SH, Morris S, et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, arsenic exposure, and non-melanoma skin cancer in New Hampshire. *Environ Health Perspect* 2007, 115(8): 1231-1236.
- (14) Breton CV, Zhou W, Kile ML, Houseman EA, Quamruzzaman Q, Rahman M, et al. Susceptibility to arsenic-induced skin lesions from polymorphisms in base excision repair genes. *Carcinogenesis* 2007, 28(7): 1520-1525.
- (15) Tseng CH. Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: Current perspective. *J Environ Sci Health, Part C: Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2007, 25: 1-22.
- (16) Pi J, Yamauchi H, Kumagai Y et al. Evidence for induction of oxidative stress caused by chronic exposure of Chinese residents to arsenic contained in drinking water. *Environ Health Perspect* 2002, 110: 331-336.
- (17) Flora SJ, Bhadauria S, Kannan GM et al. Arsenic induced oxidative stress and the role of antioxidant supplementation during chelation: a review. *J Environ Biol* 2007, 28(Supl 2): 333-347.
- (18) Hill D.S., Wlodarczyk B.J., Mitchell L.E. and Finnell R.H..Arsenate-induced maternal glucose intolerance and neural tube defects in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009, 239, 29-36.
- (19) NIST (National Institute of Standards and Technology). <http://www.nist.gov/index.html>
- (20) American Conference of Governmental Industrial Hygienists 2004. <http://www.acgih.org/home.htm>
- (21) Das D, Chatterjee A, Mandal BK, Samanta G, Chakraborti D, Chanda B. Arsenic in ground water in six districts of West bengal, India: the biggest arsenic calamity in the world. Part 2. Arsenic concentration in drinking water, hair, nails, urine, skin-scale and liver tissue (biopsy) of the affected people. *Analyst* 1995, 120(3): 917-924.

- (22) Adair BM, Hudgens EE, Schmitt MT, Calderon RL, Thomas DJ. Total arsenic concentrations in toenails quantified by two techniques provide a useful biomarker of chronic arsenic exposure in drinking water. *Environ Res* 2006, 101(2): 213-220.
- (23) World Health Organization (2008). *Guidelines for Drinking-water Quality*. 3<sup>a</sup> ed.
- (24) Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Chowdhury IA, Faruquee MH, Axelson O. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension* 1999, 33(1): 74-78.
- (25) Kwok RK, Mendola P, Liu ZY, Savitz DA, Heiss G, Ling HL, et al. Drinking water arsenic exposure and blood pressure in healthy women of reproductive age in Inner Mongolia, China. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007, 222(3): 337-343.
- (26) Heck JE, Chen Y, Grann VR, Slavkovich V, Parvez F, Ahsan H. Arsenic exposure and anemia in Bangladesh: a population-based study. *J Occup Environ Med* 2008, 50(1): 80-87.
- (27) Rahman M, Tondel M, Ahmad S.A. and Axelson O. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 1998, 148: 198-203.
- (28) Tseng, C.H. The potential biological mechanisms of arsenic-induced diabetes mellitus. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, 197: 67-83.
- (29) Tseng C. H., Tai T.Y., Chong C.K. et al. Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ Health Perspect* 2000, 108: 847-851.
- (30) Tsai SM, Wang TN, Ko YC. Cancer mortality trends in a blackfoot disease endemic community of Taiwan following water source replacement. *J Toxicol Environ Health* 1998, 55(6): 389-404.
- (31) Liu CW, Lin KH, Kuo YM. Application of factor analysis in the assessment of groundwater quality in a blackfoot disease area in Taiwan. *Sci Total Environ* 2003; 313(1-3): 77-89.
- (32) Chen Y, Hall M, Graziano JH, Slavkovich V, van Geen A, Parvez F, et al. A prospective study of blood selenium levels and the risk of arsenic-related premalignant skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16(2): 207-213.
- (33) Ho SY, Tsai YC, Lee MC, Guo HR. Merkel cell carcinoma in patients with long-term ingestion of arsenic. *J Occup Health* 2005, 47(2): 188-192.

## CAPÍTULO 11 BIBLIOGRAFÍA

- (34) Alain G, Tousignant J, Rozenfarb E. Chronic arsenic toxicity. *Int J Dermatol* 1993; 32(12): 899-901.
- (35) Rossman TG, Uddin AN, Burns FJ, Bosland MC. Arsenite cocarcinogenesis: an animal model derived from genetic toxicology studies. *Environ Health Perspect* 2002, 110(Supl 5): 749-752.
- (36) Wang Z, Rossman TG. Stable and inducible arsenite resistance in Chinese hamster cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993, 118(1):80-86.
- (37) Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, et al. Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Am J Epidemiol* 2006, 163(12): 1138-1148.
- (38) Ahsan H, Chen Y, Wang Q, Slavkovich V, Graziano JH, Santella RM. DNA repair gene XPD and susceptibility to arsenic-induced hyperkeratosis. *Toxicol Lett* 2003, 143(2): 123-131.
- (39) Wang Y, Lu CW, Wang L, Jin YP, Xu YY, Sun GF. Synergetic effect of flue gases and arsenic on DNA injury in lymphocytes. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2006, 24(3): 175-177.
- (40) Chakraborty T, Das U, Poddar S, Sengupta B, De M. Micronuclei and chromosomal aberrations as biomarkers: a study in an arsenic exposed population in West Bengal, India. *Bull Environ Contam Toxicol* 2006, 76(6): 970-976.
- (41) Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998, 147(7): 660-669.
- (42) Von Ehrenstein O.S., Mazumder D.N., Yuan Y, Samanta S, Balmes J, Sil A., et al. Decrements in lung function related to arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol* 2005; 162(6): 533-541.
- (43) Kasper ML, Schoenfield L, Strom RL, Theologides A. Hepatic angiosarcoma and bronchioloalveolar carcinoma induced by Fowler's solution. *JAMA* 1984, 252(24): 3407-3408.

## CAPÍTULO 11 BIBLIOGRAFÍA

- (44) Hsueh Y.M., Cheng G.S., Wu M.M., Yu H.S., Kuo T.L., Chen C.J. Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer* 1995, 71(1): 109-114.
- (45) Smith A.H., Hopenhayn-Rich C, Bates M.N., Goeden H.M., Hertz-Picciotto I, Duggan H.M., et al. Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1992, 97: 259-267.
- (46) Yanez L, Garcia-Nieto E, Rojas E, Carrizales L, Mejia J, Calderon J, et al. DNA damage in blood cells from children exposed to arsenic and lead in a mining area. *Environ Res* 2003, 93(3): 231-240.
- (47) Tseng HP, Wang YH, Wu MM, The HW, Chiou HY, Chen CJ. Association between chronic exposure to arsenic and slow nerve conduction velocity among adolescents in Taiwan. *J Health Popul Nutr* 2006, 24(2): 182-189.
- (48) Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Kline J, et al. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2007; 115(2): 285-289.
- (49) Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2004, 112(13): 1329-1333.
- (50) Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2006, 114(1): 124-129.
- (51) Rosado JL, Ronquillo D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, Lopez P, et al. Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2007, 115(9): 1371-1375.
- (52) Calderon J, Navarro ME, Jimenez-Capdeville ME, Santos-Diaz MA, Golden A, Rodriguez-Leyva I, et al. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res* 2001, 85(2): 69-76.
- (53) Von Ehrenstein O.S., Poddar S., Yuan Y., Mazumder D.G., Eskenazi B., Basu A., et al. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 2007; 18(1): 44-51.

## CAPÍTULO 11 BIBLIOGRAFÍA

- (54) Wright R.O., Amarasiriwardena C., Woolf A.D., Jim R., Bellinger D.C.. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology* 2006, 27(2): 210-216.
- (55) Gamble MV, Ahsan H, Liu X, Factor-Litvak P, Ilievski V, Slavkovich V, et al. Folate and cobalamin deficiencies and hyperhomocysteinemia in Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 2005, 81(6): 1372-1377.
- (56) Gamble MV, Liu X, Ahsan H, Pilsner R, Ilievski V, Slavkovich V, et al. Folate, homocysteine, and arsenic metabolism in arsenic-exposed individuals in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2005, 113(12): 1683-1688.
- (57) Yorifuji T, Tsuda T and Grandjean P. Unusual cancer excess after neonatal arsenic exposure from contaminated milk powder. *J Natl Cancer Inst* 2010, 102: 360-361.
- (58) Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci* 1998, 44(2): 185-190.
- (59) Sternowsky HJ, Moser B, Szadkowsky D. Arsenic in breast milk during the first 3 months of lactation. *Int J Hyg Environ Health* 2002, 205(5): 405-409.
- (60) Hall M, Gamble M, Slavkovich V, Liu X, Levy D, Cheng Z, et al. Determinants of arsenic metabolism: blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamin, and homocysteine concentrations in maternal-newborn pairs. *Environ Health Perspect* 2007, 115(10): 1503-1509.
- (61) Bekaert S, Derradji H, Baatout S. Telomere biology in mammalian germ cells and during development. *Dev Biol* 2004, 274(1): 15-30.
- (62) Smith MM, Hore T, Chakraborty P, Chakraborty DK, Savarimuthu X, Smith AH. A dugwell program to provide arsenic-safe water in West Bengal, India: preliminary results. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2003, 38(1): 289-299.
- (63) US EPA Integrated Risk Information System (IRIS). [http://www.epa.gov/iris/search\\_human.html](http://www.epa.gov/iris/search_human.html)

- (64) US EPA (2006). Drinking water contaminants, list of contaminants and their MCLs. <http://www.epa.gov/safewater/contaminants/index.html>
- (65) Argos M, Kalra T, Rathouz PJ et al. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study. *Lancet* 2010, 376: 252-258.
- (66) Chen Y, Graziano JH, Parvez F et al. Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: prospective cohort study. *British Medical Journal* 2011, 342: 2431.
- (67) Rahman MM, Chowdhury UK, Mukherjee SC, Mondal BK, Paul K, Lodh D, et al. Chronic arsenic toxicity in Bangladesh and West Bengal, India--a review and commentary. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001, 39(7): 683-700.
- (68) Roychowdhury T, Tokunaga H, Uchino T, Ando M. Effect of arsenic-contaminated irrigation water on agricultural land soil and plants in West Bengal, India. *Chemosphere* 2005, 58(6): 799-810.
- (69) Roychowdhury T, Uchino T, Tokunaga H, Ando M. Arsenic and other heavy metals in soils from an arsenic-affected area of West Bengal, India. *Chemosphere* 2002, 49(6): 605-618.
- (70) Tsuda T, Inoue T, Kojima M, Aoki S. Market basket and duplicate portion estimation of dietary intakes of cadmium, mercury, arsenic, copper, manganese, and zinc by Japanese adults. *J AOAC Int.* 1995, 78(6): 1363-1368.
- (71) Williams PN, Islam MR, Adomako EE, Raab A, Hossain SA, Zhu YG, et al. Increase in rice grain arsenic for regions of Bangladesh irrigating paddies with elevated arsenic in groundwaters. *Environ Sci Technol* 2006, 40(16): 4903-4908.
- (72) Roychowdhury T, Uchino T, Tokunaga H, Ando M. Survey of arsenic in food composites from an arsenic-affected area of West Bengal, India. *Food Chem Toxicol* 2002, 40(11): 1611-1621.
- (73) Duxbury JM, Mayer AB, Lauren JG, Hassan N. Food chain aspects of arsenic contamination in Bangladesh: effects on quality and productivity of rice. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2003, 38(1): 61-69.

- (74) EFSA (2009). EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on Arsenic in Food EFSA Journal 2009, 7(10): 1351. <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1351.htm>
- (75) Dabeka RW, McKenzie AD, Lacroix GM, Cleroux C, Bowe S, Graham RA, et al. Survey of arsenic in total diet food composites and estimation of the dietary intake of arsenic by Canadian adults and children. J AOAC Int 1993, 76(1): 14-25.
- (76) Gunderson EL. FDA Total Diet Study, July 1986-April 1991, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. J AOAC Int 1995, 78(6): 1353-1363.
- (77) Ikarashi A, Sasaki K, Toyoda M, Saito Y. Annual daily intakes of Hg, PCB and arsenic from fish and shellfish and comparative survey of their residue levels in fish by body weight. Eisei Shikenjo Hokoku 1996, (114): 43-47.
- (78) Meltzer HM, Mundal HH, Alexander J, Bibow K, Ydersbond TA. Does dietary arsenic and mercury affect cutaneous bleeding time and blood lipids in humans? Biol Trace Elem Res 1994, 46(1-2): 135-153.
- (79) Suner MA, Devesa V, Clemente MJ, Velez D, Montoro R, Urieta I, et al. Organoarsenical species contents in fresh and processed seafood products. J Agric Food Chem 2002, 50(4): 924-932.
- (80) Falco G, Llobet JM, Bocio A, Domingo JL. Daily intake of arsenic, cadmium, mercury, and lead by consumption of edible marine species. J Agric Food Chem 2006, 54(16) :6106-6112.
- (81) Llobet JM, Falco G, Casas C, Teixido A, Domingo JL. Concentrations of arsenic, cadmium, mercury, and lead in common foods and estimated daily intake by children, adolescents, adults, and seniors of Catalonia, Spain. J Agric Food Chem 2003, 51(3): 838-842.
- (82) Munoz O, Devesa V, Suner MA, Velez D, Montoro R, Urieta I, et al. Total and inorganic arsenic in fresh and processed fish products. J Agric Food Chem 2000, 48(9): 4369-4376.
- (83) Devesa V, Macho ML, Jalon M, Urieta I, Munoz O, Suner MA, et al. Arsenic in cooked seafood products: study on the effect of cooking on total and inorganic arsenic contents. J Agric Food Chem 2001, 49(8): 4132-4140.

- (84) Devesa V, Suner MA, Algora S, Velez D, Montoro R, Jalon M, et al. Organoarsenical species contents in cooked seafood. *J Agric Food Chem* 2005, 53(22): 8813-8819.
- (85) Calvo C, Bolado S, Alvarez-Benedi J, Andrade MA. Arsenic uptake and accumulation in curly endives (*Cichorium endivia* L.) irrigated with contaminated water. *J Environ Sci Health B* 2006, 41(4): 459-470.
- (86) Boyle D, Brix KV, Amlund H, et al. Natural arsenic contaminated diets perturb reproduction in fish. *Environ Sci Technol* 2008, 42: 5354-5360.
- (87) Wang S, Mulligan CN. Natural attenuation processes for remediation of arsenic contaminated soils and groundwater. *J Hazard Mater* 2006, 138(3): 459-470.
- (88) Rahman MM, Sengupta MK, Ahamed S, Chowdhury UK, Lodh D, Hossain MA, et al. Status of groundwater arsenic contamination and human suffering in a Gram Panchayet (cluster of villages) in Murshidabad, one of the nine arsenic affected districts in West Bengal, India. *J Water Health* 2005; 3(3): 283-296.
- (89) Hossain MA, Sengupta MK, Ahamed S, Rahman MM, Mondal D, Lodh D, et al. Ineffectiveness and poor reliability of arsenic removal plants in West Bengal, India. *Environ Sci Technol* 2005, 39(11): 4300-4306.
- (90) Mukherjee A, Sengupta MK, Hossain MA, Ahamed S, Das B, Nayak B, et al. Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. *J Health Popul Nutr* 2006, 24(2): 142-163.
- (91) Liu J, Zheng B, Aposhian HV et al. Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Environ. Health Perspect* 2002, 110(2): 119-122.
- (92) Schettler TH. Reverberations of Militarism: Toxic Contamination, the Environment, and Health 1995, *Medicine & Global Survival* Vol. 2, N° 1:7-18.
- (93) Muñoz O., Díaz O. P., Leyton I., Núñez N., Devesa V., Súñer M.A., Vélez D., Montoro R. Vegetables collected in the cultivated Andean area of northern Chile: Total and inorganic arsenic contents in raw vegetables. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, 50, 642-647.

- (94) Devesa V., Del Razo L. M., Adair B., Drobna Z., Waters S., Hughes M., Styblo M., Thomas D. J. Comprehensive analysis of arsenic metabolites by pH-specific hydride generation atomic absorption spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 2004, 19: 1460-1467.
- (95) Gong Z, Lu X, Cullen WR, Le XC. Unstable trivalent As metabolites, monomethylarsonous acid and dimethylarsinous acid. *J Anal At Spectrom* 2001, 6: 1409-1413.
- (96) Gamble MV, Liu X. Urinary creatinine and arsenic metabolism. *Environ Health Perspect* 2005, 113, A442.
- (97) Steinmaus C, Yuan Y, Liaw J et al. On arsenic, diabetes, creatinine and multiple regression modeling: A response to the commentaries on our reanalysis. *Epidemiology* 2009, volumen 20, nº 6, pp e1-e2.
- (98) Bornschein R.L., Grote J., Menrath W., Roda S. et al. Urinary arsenic excretion as a biomarker of arsenic exposure in children. *Archives of Environmental Health* 1997, 52 (2): 139-147.
- (99) Hopenhayn-Rich C, Biggs M.L., Kalman D. A. et al. Arsenic methylation patterns before and after changing from high to lower concentrations of arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1996, 104: 1200-1207.
- (100) Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH, Kalman DA, Moore LE. Methylation study in a population environmentally exposed to high arsenic drinking water. *Environ Health Perspect* 1996, 104: 620-628.