

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Medicina Humana

NIVELES DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES
ADULTOS DEL DISTRITO DE CANDARAVE
EN DICIEMBRE DEL 2016

TESIS

Presentada por:

Bach. Wilber Roberto Ticona Mamani

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

TACNA - PERÚ

2018

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN-TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Medicina Humana

NIVELES DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES
ADULTOS DEL DISTRITO DE CANDARAVE
EN DICIEMBRE DEL 2016

TESIS

Presentada por:

BACH. WILBER ROBERTO TICONA MAMANI

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Aprobado por; unanimidad ante el siguiente jurado


Mgr. Mauro Robles Mejía
PRESIDENTE



Dr. Jaime Miranda Benavente
MIEMBRO


Mgr. Javier Lanchipa Picoaga
MIEMBRO


Dr. Julio Aguilar Vilca
ASESOR

DEDICATORIA

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto de mi carrera, por haber guiado mis pasos durante el largo camino de la vida y por brindarme la compañía de mis familiares, docentes y compañeros.

A mis padres.

Por su apoyo incondicional, sacrificio y paciencia, por ser los mejores compañeros de vida y brindarme su gran amor; les debo mucho y les dedico este trabajo fruto de mucho esfuerzo.

AGRADECIMIENTOS

A mis docentes de la Escuela Profesional de Medicina Humana, por su tiempo, dedicación y sacrificio por brindarme a mí y mis compañeros una formación de calidad en conocimientos y valores.

A mi docente Asesor de Tesis, por su apoyo y conocimiento para la realización del presente trabajo.

A mis docentes Jurados de Tesis, por su importante apoyo y compromiso para la presentación del presente trabajo.

A los pobladores del distrito de Candarave por su interés y colaboración con la realización del presente trabajo.

Al personal del Laboratorio de Control de Calidad de Agua de la Empresa Prestadora de Servicios y Saneamiento - Tacna, por su apoyo para la realización del presente trabajo.

CONTENIDO

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
CONTENIDO	iii
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.1. Descripción del problema.....	2
1.2. Formulación del problema.....	3
1.3. Justificación e importancia del problema.....	4
1.4. Viabilidad.....	5
1.5. Objetivos.....	5
1.5.1. Objetivo general.....	5
1.5.2. Objetivos específicos.....	5
1.6. Hipótesis.....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes.....	7
2.1.1. Antecedentes mundiales.....	7
2.1.2. Antecedentes nacionales.....	15
2.1.3. Antecedentes locales.....	19
2.2. Bases teóricas.....	23
2.2.1. Generalidades sobre el arsénico.....	23
2.2.2. Compuestos del arsénico.....	25
2.2.3. Fuentes de exposición al arsénico.....	27
2.2.4. Breve reseña histórica del arsénico.....	30
2.2.5. Toxicocinética del arsénico.....	33
2.2.6. Toxicodinamia del arsénico.....	38

2.2.7. Carcinogénesis por arsénico.....	42
2.2.8. Enfermedades relacionadas al arsénico.....	44
2.2.9. Biomarcadores de toxicidad para el arsénico.....	53
2.2.10. Límites de tolerancia biológica para arsénico en humanos....	57
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	59
3.1. Tipo y diseño de la investigación.....	59
3.2. Población y muestra.....	60
3.3. Variables de estudio.....	61
3.4. Operacionalización de las variables.....	62
3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	63
3.6. Procesamiento y análisis de los datos.....	64
CAPÍTULO IV: DE LOS RESULTADOS.....	67
4.1. Resultados.....	67
4.2. Discusión.....	75
CONCLUSIONES.....	81
RECOMENDACIONES.....	82
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
ANEXOS.....	87

RESUMEN

Objetivo: determinar los niveles de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del año 2016.

Materiales y métodos: se realizó un estudio no experimental, transversal y correlacional, que evaluó el nivel de arsénico (en $\mu\text{g/g}$ de creatinina) en orina de 140 pobladores adultos del distrito de Candarave.

Resultados: el promedio del nivel de arsénico por gramo de creatinina corresponde a $87,13 \mu\text{g/g}$ con una desviación estándar de $13,21 \mu\text{g/g}$; se halló una concentración mínima de arsénico en orina de $15,86 \mu\text{g/g}$ y una máxima de $117,19 \mu\text{g/g}$. El 92,14 % de los pobladores estudiados supera el límite de tolerancia biológica permisible, mientras que el 7,86 % se encuentra dentro del límite de tolerancia biológica permisible.

Conclusiones: el nivel promedio de arsénico por gramo de creatinina excretada en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del 2016 es de $87,13 \mu\text{g/g}$, valor que excede el Límite de Tolerancia Biológica (LTB), establecido ($20 \mu\text{g/g}$). Existen diferencias significativas entre el nivel de arsénico en orina según la edad de los pobladores y el tiempo de residencia, mas no según el sexo de los mismos.

Palabras clave: arsénico, adultos, Candarave, orina, creatinina urinaria, Límite de Tolerancia Biológica.

ABSTRACT

Objective: to determine urinary levels of arsenic in adult population living in the Candarave district, in december 2016.

Materials and methods: a non-experimental, transversal and correlational study was performed, resulting in evaluation of urinary levels of arsenic (measured in $\mu\text{g/g}$) in samples from 140 adults living in Candarave district.

Results: the average level of arsenic urinary excretion per creatinine gram is 87,13 $\mu\text{g/g}$, with a standard deviation of 13,21 $\mu\text{g/g}$; it was found a minimum level of urinary arsenic of 15,86 $\mu\text{g/g}$ and a maximum of 117,19 $\mu\text{g/g}$. Up to 92,14 % of the studied adult population overcome the established biological tolerance limit (20 $\mu\text{g/g}$), while only 7,86 % of this population did not overcome this limit.

Conclusions: the average level of urinary arsenic per creatinine gram in adult population in Candarave district in December 2016 is 87,13 $\mu\text{g/g}$, value that exceeds the established biological tolerance limit (20 $\mu\text{g/g}$). There are significative differences between these levels according to the age and residence time, but not according to the sex of the studied population.

Key words: arsenic, adult population, Candarave, orine, urinary creatinine, biological tolerance limit.

INTRODUCCIÓN

El arsénico es un metaloide tóxico que se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre, presente de forma natural de forma inorgánica (muy tóxica) en rocas, aguas superficiales y subterráneas, suelo y aire contaminados; y de forma orgánica en ciertos alimentos (principalmente pescados y mariscos) (1).

Desde hace varios años, se han descrito niveles altos de arsénico en las aguas de varios países, como Bangladesh, India, Taiwán, China, Argentina, México y Perú. Al no tener sabor ni olor, cuando está en el agua de bebida puede consumirse inadvertidamente y provocar el llamado hidroarsenicismo crónico (2).

La exposición prolongada al arsénico a través del consumo de agua y alimentos contaminados puede causar principalmente lesiones dérmicas y cuadros neurológicos; aunque también se ha asociado a problemas de desarrollo, enfermedades cardiovasculares y diabetes. Además, el arsénico fue uno de los primeros carcinógenos en identificarse, por su capacidad de provocar alteraciones cromosómicas y dañar el ADN (2).

La intervención más importante en las comunidades afectadas consiste en prevenir la exposición crónica al arsénico, implantando un sistema seguro de abastecimiento de agua potable (1).

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción del problema

El arsénico es un elemento que está presente en la naturaleza en diversas formas, con niveles altos registrados en las aguas subterráneas y de consumo de varios países, como Argentina, Bangladesh, Chile, China, India, México, Perú y Taiwán. En todas las regiones afectadas, la presencia de arsénico en el agua superó en varias veces el límite máximo permisible (LMP) establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es de 0,01 mg/l (1).

La principal forma de exposición crónica es mediante el consumo de agua contaminada para beber, preparar alimentos y regar cultivos alimentarios. Dicha exposición puede causar efectos adversos sobre la salud muy variados, que van desde lesiones de la piel, hasta cuadros clínicos graves de los sistemas gastrointestinal, circulatorio periférico y nervioso (2).

Es también un agente carcinógeno, pues se ha demostrado que puede causar cáncer de piel, vejiga y pulmón. Además, se ha asociado a problemas de desarrollo, enfermedades cardiovasculares, neurotoxicidad y diabetes (1).

La problemática de la calidad del agua para consumo humano en la región Tacna está a cargo del Programa de Vigilancia de la Calidad del Agua para Consumo Humano (PVICA), cuyos parámetros de estudio son la calidad bacteriológica, situación de cloración y calidad físico-química de las muestras tomadas en varios puntos de toda la región. Los resultados más recientes están incluidos y publicados en el Análisis de Situación de Salud (ASIS) en la Región Tacna 2015 (3) y 2017 (4).

En el ASIS 2015 se incluyen los resultados del estudio realizado el año 2012, donde se destaca que el distrito de la región con mayor nivel de arsénico en el agua en dicho año fue Candarave, con un nivel máximo de 1,91 mg/L (3). En el ASIS 2017 se incluyen los resultados del estudio realizado el año 2016, donde se vuelve a destacar que el distrito de Candarave tiene el mayor nivel de arsénico en el agua, con un nivel máximo de 1,11 mg/L (4). Dichos resultados confirman que el distrito de Candarave, ubicado en la provincia homónima, es la más afectada por la contaminación del agua de consumo humano con arsénico.

1.2. Formulación del problema

En base a la información internacional y local previamente expuesta, se formula la interrogante: ¿Cuáles son los niveles de arsénico en orina en pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del 2016?

1.3. Justificación e importancia del problema

El arsénico es uno de los contaminantes del agua con más alta toxicidad, reconocido como cancerígeno por el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental de los Estados Unidos y una de las prioridades de investigación de la OMS (1).

La presencia de arsénico en aguas para consumo humano, ya sea como resultado de la contaminación natural o resultado de la actividad humana, constituye una amenaza para la salud pública en determinadas zonas del Perú, incluida la región de Tacna; siendo la población más vulnerable aquella que se abastece de aguas para consumo humano con niveles de arsénico que sobrepasan los límites máximos recomendados por la OMS.

En dicho escenario, el ámbito rural es especialmente vulnerable, ya que el agua destinada para consumo humano en este caso recibe poco o ningún tratamiento para la reducción de los peligrosos niveles de arsénico; además que su población es poco consciente del peligro que representa la exposición prolongada a dichos elementos, especialmente el arsénico.

Mediante el estudio de los niveles de arsénico en poblaciones expuestas en la región se puede contribuir al estudio de esta problemática de salud pública, además de generar una cultura de prevención y tomar acciones para lograr un abastecimiento de agua para consumo humano que cumpla con los estándares recomendados a nivel internacional.

1.4. Viabilidad

La presente investigación es viable, ya que se disponen de los recursos necesarios para su realización. No se encuentran obstáculos culturales ni éticos para su realización. Por otro lado, los datos y las muestras necesarias para realizar la investigación son accesibles, lo cual facilitará el proceso de investigación.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Determinar los niveles de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del año 2016.

1.5.2. Objetivos específicos

- a) Comparar los niveles de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del 2016 con el límite de tolerancia biológica (LTB) establecido para dicho elemento.
- b) Determinar si existen diferencias significativas entre los niveles de arsénico en orina de pobladores del distrito de Candarave en diciembre del 2016, según su edad, sexo y tiempo de residencia.

1.6. Hipótesis

a) Hipótesis nula: los niveles de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del 2016 no superan el límite de tolerancia biológica (LTB) establecido para dicho elemento.

b) Hipótesis alterna: los niveles de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del 2016 superan el límite de tolerancia biológica (LTB) establecido para dicho elemento.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes históricos del estudio

2.1.1. Antecedentes mundiales

A nivel mundial, se han detectado aguas ricas en arsénico en Estados Unidos, Chile, México, Bolivia, Perú, Camboya, China, Vietnam, Bangladesh, Bengala, Tailandia, Nepal, y Ghana (9). Sin embargo, los casos más extendidos de contaminación por arsénico se conocen en una amplia región que abarca partes de Bengala Occidental y Bangladesh (10). Se ha descrito el consumo de aguas subterráneas (de pozo) en Taiwán, China, Argentina, Chile, Bangladesh y el este de la India, aunque se hallan contaminadas por altísimos niveles de arsénico (hasta de varios cientos de microgramos por litro), lo que ha resultado en intoxicaciones muy frecuentes y extensas, como las ocurridas en Bangladesh en 1978 y 2000. De hecho, estudios realizados en Bangladesh demostraron que hasta un 40% de las muestras de agua de todo el país tienen niveles $> 50 \mu\text{g/l}$ de arsénico, lo que afectaba a unos 6 millones de personas (9).

En ciertas áreas del oeste y noreste de Estados Unidos, el agua de red contiene entre 50 y 90 $\mu\text{g/l}$ de arsénico. Sin embargo, hasta la fecha no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre esta

exposición y la incidencia de cáncer en las personas que consumen esa agua, que son unas 350 000 (9).

Extensas áreas de China también enfrentan este problema, con más de 3 millones de personas expuestas. Por ejemplo, en la provincia de Shanxi, más del 50% de los pozos que abastecen a la población contienen concentraciones $> 50 \mu\text{g/l}$ de arsénico (10).

En Ghana, la contaminación del agua y alimentos con arsénico se debe principalmente a la explotación minera del oro. En Nepal, se calcula que unas 500 000 personas se abastecen de pozos superficiales con aguas arsenicales y que 1 de 20 individuos tienen manifestaciones dermatológicas de HACRE (9).

En América Latina, se ha descrito la contaminación tanto natural como antropogénica de sus aguas por arsénico. Según el Servicio Geológico Estadounidense (U.S. Geological Survey), el arsénico se halla asociado a depósitos de cobre-oro en Chile y Canadá; y las minas de cobre y plomo contienen unos 11 millones de toneladas de arsénico, especialmente en Perú y Filipinas (9).

La presencia de arsénico en la mayoría de países de América del Sur ocurre principalmente en el agua subterránea, producto de la disolución natural, desgaste de rocas o actividades mineras. Se estima que, en Chile

y Perú, unos 4 millones de personas utilizan agua con niveles de arsénico > 50 µg/l (17).

Sin embargo, en América Latina predomina la contaminación natural del agua con arsénico y está relacionada con el volcanismo y la actividad hidrotermal asociada a la presencia de la cordillera de los Andes que atraviesa de norte a sur muchos países, y entre ellos, el Perú (2).

Además, cabe destacar que se estima que los alimentos contribuyen con hasta el 50% del total de la ingesta de arsénico en América Latina (19). A continuación, se detallan los estudios más importantes realizados en países latinoamericanos sobre el arsénico en el agua y sus efectos nocivos.

a) Argentina: el problema del arsénico se conoce desde los primeros reportes de HACRE en 1917. Desde entonces, se estima que la población expuesta (en un rango de 0,002-2,9 mg/l), es de 2 millones de personas. Las provincias más afectadas son Salta, La Pampa, Córdoba, San Luis, Santa Fe, Buenos Aires, Santiago del Estero, Chaco y Tucumán (9).

En la provincia del Chaco, las alteraciones más evidentes son las dérmicas y una alta incidencia de carcinoma de células basales, cáncer de vejiga y uretra. Los tipos de cáncer presentados fueron a la piel y de órganos internos (66% de ellos localizados en el pulmón). Los niveles de arsénico en el agua en esta zona tienen valores mayores a 0,7 mg/l (9).

En la provincia de Santiago del Estero, desde 1983 se han reportado casos de muerte asociados al arsenicismo y casos graves en niños y mujeres con múltiples lesiones dérmicas. En diversos estudios realizados en sus comunidades, se halló que todas las muestras presentaron arsénico en niveles superiores a la norma y que más de 50% de los habitantes consumen esta agua (9).

En un estudio en 3 villas al norte de Argentina, los resultados mostraron que los niveles de arsénico en sangre y orina de niños de 2 de ellas (ambas con niveles de arsénico en agua de bebida de 0,2 mg/l) fueron de 10 a 30 veces mayores que en los niños de la tercera (con nivel de arsénico en agua de bebida de 0,65 µg/l). Además, los niveles de arsénico inorgánico en adultos, comparados con la de los niños, fueron mucho más altos; esto indica que los niños son más sensibles que los adultos (9).

En la provincia de Córdoba, se demostró que los niveles de arsénico > 0,1 mg/l en el agua se asociaban a un mayor riesgo de cáncer y alteraciones dérmicas. Además, un estudio realizado entre 1986 y 1991 demostró una clara relación dosis-respuesta del contenido de arsénico en el agua y el aumento de riesgo de mortalidad para los cánceres de vejiga, pulmón y riñón; pero no halló aumento de riesgo de mortalidad por cáncer de piel e hígado (9).

Finalmente, un estudio realizado en la provincia del Chaco (2008), validó un método para la determinación de arsénico total en orina (la espectroscopía de absorción atómica acoplada a generación de hidruros) y demostró una correlación positiva entre los niveles de arsénico en la población expuesta y los hallados en las aguas subterráneas utilizadas para el consumo ($r = 0,74$; $p < 0,05$) (2).

b) Chile: el problema del arsénico se remonta a los primeros reportes de HACRE en 1923. Desde entonces, se ha determinado que las ciudades con exposición más alta al arsénico son Antofagasta, Calama, Santiago, Rancagua, Taltal, Tocopilla y San Pedro de Atacama; siendo la población expuesta de unos 500 000 habitantes (9).

Entre 1950 y 1993 en la Región II se reportaron estudios que mostraron la tendencia al riesgo de morir a causa de cáncer broncopulmonar, vesical y renal. Además, los niveles de arsénico en cabello y orina de personas expuestas en la Región II estuvieron por encima de los valores normales y un estudio en 1970 sobre 100 niños con dermatosis arsenical crónica detectó 19 casos de fenómeno de Raynaud (9).

Entre 1994 y 1996, en la región norte de Chile (Arica, Iquique, Copiapó y Antofagasta), un estudio durante 20 meses con 151 casos y 419 controles encontró una clara relación dosis-respuesta entre el promedio de arsénico

ingerido y el riesgo de cáncer (ajustados con un modelo de regresión lineal que incluía sexo, edad y tabaquismo) (9).

Otro estudio sobre lesiones en la piel de personas de 11 familias de Atacama reveló que la prevalencia de dichas lesiones es comparable a la de Taiwán e India, donde la población es más susceptible, probablemente debido a su nivel nutricional. Sin embargo, se demostró que la prevalencia de lesiones cutáneas malignas fue muy baja en la población estudiada. Dicha resistencia tal vez se deba a la alimentación rica en vitamina A (9).

Otro estudio retrospectivo realizado en las ciudades de Antofagasta y Valparaíso entre 1950 y 1996 encontró altas tasas de mortalidad fetal, neonatal y postneonatal en Antofagasta, pero no así en Valparaíso. Estos hallazgos indican, aunque no definitivamente, una asociación entre el arsénico e incremento de mortandad infantil observada en Antofagasta (9).

Finalmente, otro estudio en 2009 evaluó el riesgo toxicológico por arsénico usando la orina como biomarcador de exposición reciente mediante la medición del arsénico total urinario. Los 2 muestreos realizados en la ciudad de Socaire, revelaron un valor promedio de 238 $\mu\text{g/l}$, que supera 10 veces el valor promedio de 25 $\mu\text{g/l}$ hallado en las muestras de la ciudad de Calama, utilizada como ciudad control (17).

c) México: los primeros antecedentes de la contaminación con arsénico datan de 1962, cuando se notificaron 40 casos graves y 1 defunción en el

sector urbano de Torreón, Coahuila. Los estudios sobre arsénico se iniciaron en la Región Lagunera, entre los estados de Durango y Coahuila, donde más del 50% de muestras de agua de pozos tenían niveles $> 0,05$ mg/l (9).

Desde entonces, se ha detectado la presencia de niveles altos de arsénico en el agua de los acuíferos de Durango, Coahuila, Zacatecas, Morelos, Aguas Calientes, Chihuahua, Puebla, Nuevo León, Guanajuato, San Luis Potosí, Sonora y la Región Lagunera. Actualmente, se estima un total de unos 450 000 habitantes expuestos (17).

La Comarca Lagunera es la región geográfica más afectada de México por el hidroarsenicismo, siendo la región con más casos reportados de HACRE e incluso una prevalencia del 0,7% de la enfermedad de pie negro (9).

En Chihuahua, el problema data desde 1979 con el reporte de un caso de carcinoma epidermoide con metástasis ganglionar. Además, en la comunidad rural de La Casita (Chihuahua), ocurrió un brote de hidroarsenicismo que afectó a unos 500 habitantes a inicios de 1995. La fuente de exposición fue el pozo de agua potable que abastecía a la población (9).

En la actualidad, en México y Argentina, con el apoyo de la OPS, se está desarrollando un estudio socioeconómico del impacto del arsénico en la

salud pública y se está estudiando la viabilidad de las alternativas de remoción del arsénico en las fuentes de agua de bebida (17).

d) Bolivia: se han identificado 2 comunidades en alto riesgo por la contaminación del agua con arsénico: El Alto (provincia de Murillo, departamento de La Paz) y Vinto (a 7 km de la ciudad de Oruro), con una población total amenazada de unas 20 000 personas. Por ello, se realizaron 2 estudios en dichas comunidades en 1997 (9).

En El Alto, se encontró que hasta 70% de niños de 5 a 7 años de edad superó los límites de arsénico excretado en la orina; y que la ingestión de alimentos contaminados provocaba principalmente lesiones dérmicas y signos neurológicos en la población infantil. En Vinto, se determinó que las rutas de mayor importancia son el suelo, el agua y el polvo; que la población de mayor riesgo por la exposición al arsénico está integrada por niños, y los efectos que podrían encontrarse en ellos son neurológicos (9).

e) Brasil: a diferencia de otros países latinoamericanos, no se ha descrito la presencia de zonas afectadas en forma natural; sino que la exposición es por actividad minero-metalúrgica. Por ello, los estudios realizados en este país evaluaron a trabajadores expuestos (9).

Un estudio en 1982 evaluó la acumulación de arsénico en el cabello en 84 mujeres del poblado Lamarão do Passe, que se ubica a 4 km de una fundidora de cobre (con viento a favor). Se determinó que los niveles de

arsénico en el aire fueron de 5,1 ng/m³. En el control realizado en 1986, sobre la misma población, se encontró un incremento de 11 veces las concentraciones de arsénico en cabello (0,06 - 0,45 ppm) (9).

Otro estudio se realizó en 1993 sobre 367 trabajadores de una planta de fundición en la bahía de Sepetiba, en la costa oeste de Río de Janeiro, donde se había detectado contaminación ambiental por arsénico y otros minerales como cadmio (Cd), cromo (Cr), plomo (Pb) y zinc (Zn). Se utilizó el arsénico urinario total como biomarcador de exposición, hallándose una concentración promedio de 0,0598 mg/l en el grupo con mayor exposición; además, un 25% de este grupo presentó concentraciones > 0,1 mg/l (17).

2.1.2. Antecedentes nacionales

En el Perú, la presencia de arsénico en el ambiente y las fuentes de agua para consumo humano se debe tanto a los factores naturales de origen geológico como a las actividades antropogénicas que involucran la explotación minera y refinación de metales por fundición (9), siendo esta última la más frecuentemente reportada a nivel nacional (12).

Se ha descrito que la contaminación natural de aguas superficiales y subterráneas en el Perú se debe principalmente al vulcanismo terciario y cuaternario en la cordillera de los Andes (18). Además, la explotación y

posterior fundición de los yacimientos de cobre, contribuyen al incremento de la contaminación ambiental con arsénico (19).

También se ha descrito otros fenómenos que contribuyen a la contaminación ambiental con arsénico, como el ascenso de fluidos magmáticos e hidrotermales, emisiones volcánicas a la atmósfera y disolución de minerales con arsénico durante la meteorización (18).

En 2015, los investigadores Nicole Bernex y Zaniel Novoa, miembros de la Academia Nacional de Ciencias, publicaron un libro que contiene la evaluación de 263 artículos científicos sobre los antecedentes de investigación de la contaminación por arsénico en el Perú y Sudamérica. Entre los hallazgos más importantes, destacan que los investigadores pertenecen a un total de hasta 24 especialidades y que el 43,2% de los mismos son mujeres (18).

Además, destacan que, en Bolivia y Perú, predominan informes técnicos, tesis, evaluaciones de calidad ambiental y documentos afines; y que algunos informes técnicos y artículos médicos no precisan la fuente de contaminación (natural o antropogénica). Finalmente, concluyen en que se evidencia la falta de investigación, la falta de integración entre actores y la falta de estudios epidemiológicos (18).

En 2014, la OMS publicó un estudio de la presencia de arsénico en 111 muestras de agua de consumo en Perú recolectadas en 12 distritos. El 86%

de las mismas superaban los 10 µg/l y el 56% superaban los µg/l (19). Sin embargo, son pocos los estudios de seres humanos en cuanto al arsénico en Perú. A continuación, se mencionan los estudios nacionales más representativos publicados hasta la fecha.

Durante el año 2000, se realizó un monitoreo de la calidad del aire cerca de los depósitos de concentrados de minerales (Pb, Cu, Zn) en Lima y Callao. Los valores obtenidos para el arsénico, obtenidos en 8 puntos de medición, estaban todos dentro del máximo nivel permisible dado por el Ministerio de Energía y Minas (6 mg/m^3) (17).

En 1994, se hizo un estudio del contenido de arsénico en las aguas de consumo de la vertiente del río Rímac (Lima), en el cual se analizaron 53 muestras de agua potable, de río, pozo y manantiales. Se encontró que el 84,9% de las muestras sobrepasaban el límite recomendado por la OMS (50 µg/l en ese entonces). Sin embargo, no se han registrado casos de envenenamiento con arsénico en la población de Lima que se abastecía de esta agua (17).

Más recientemente, la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA) y el Servicio de Agua Potable y Alcantarillado de Lima (SEDAPAL) realizaron un estudio del arsénico en el agua del río Rímac entre los años 1997 y 2004. Los resultados mostraron que los niveles promedio de arsénico fueron cercanas a los 50 µg/l en este periodo; salvo en los años 2000, 2001

y 2002, en que los promedios fueron de 260 µg/l, 710 µg/l y 780 µg/l, respectivamente (9).

En 1999, se hizo un análisis de 31 muestras de agua de consumo de la provincia de Huaytará, en la región Huancavelica. Se obtuvo un nivel promedio de 0,0246 mg/l de arsénico y la concentración más alta se registró en el pueblo de Pachac, probablemente debido a la presencia de un establo donde se almacena abono y plaguicidas arsenicales (17).

En 2007, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) realizaron 2 estudios de la contaminación por arsénico en 2 regiones mineras del Perú. El primero tuvo lugar en la sierra norte de Áncash, donde se reportaron niveles bajos en orina (un promedio de 6 µg/l); el segundo tuvo lugar en la ciudad de Cerro de Pasco, donde se reportaron también niveles bajos en orina (un promedio de 18 µg/l) (19).

Se ha reportado en 2004 la presencia de arsénico natural en pozos de agua instalados en la localidad de Puno, con niveles que llegan a los 180 µg/l. Además, Estudios realizados en 2014 sobre las aguas del río Tambo (región Arequipa) revelan una contaminación natural por arsénico, boro y manganeso (10).

Cabe destacar que, si bien mucho del arsénico presente en el sur del país es de origen natural, también existe arsénico mayormente de origen antropogénico, situación observada en las cuencas de los ríos Rímac,

Santa, Chancay y Lambayeque (18). Sin embargo, falta mayor información sobre el consumo de arsénico (agudo o crónico) en agua potable en cada región y su impacto sobre la salud (19).

2.1.3. Antecedentes locales

Se han reportado altas concentraciones de arsénico en aguas de bebida en la costa sur del Perú, cuya población depende de las aguas provenientes de la Cordillera Occidental de los Andes (10). Esta contaminación natural del agua por arsénico se ha descrito en cuencas y valles de los ríos Caplina, Locumba, Maure, Sama, Uchusuma, Tambo y Quilca-Chili-Vítor (18).

Se han realizado diversos estudios sobre la presencia de arsénico en las aguas superficiales de la región; sin embargo, no existe información con respecto a los efectos de los metales pesados que evidencie científicamente los impactos en la salud pública ni en el ambiente (18).

Un estudio conjunto del Proyecto Especial Tacna (PET) y la DIGESA Tacna, realizado entre los años 1999 y 2001, reportó niveles de arsénico de 70-120 µg/l en las aguas de las lagunas Casiri, Paucarani, Condorpuquio y los pozos de El Ayro, ubicadas en la región altoandina de la provincia de Tacna (10).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) determinó en el 2004 que el agua potable que abastece la ciudad de Ilo (Moquegua), proveniente

de la laguna de Aricota (Tacna), también presentaba altos niveles de arsénico (10). Sin embargo, no existen reportes sobre la presencia de arsénico o sus efectos biológicos en la laguna Suches (18).

Se ha descrito el fenómeno de contaminación natural de las aguas de las cuencas de los ríos Uchusuma (ricas en arsénico y boro) y Caplina (ricas en aluminio, hierro y manganeso). Estos ríos abastecen de agua a la población de la ciudad de Tacna, que concentra al 93% de la población de la región y alberga a más de 300 000 habitantes (3).

Asimismo, se ha demostrado que las cuencas de los ríos Sama y Locumba presentan también un fenómeno de contaminación natural por arsénico y boro. En el caso del arsénico identificado en el río Locumba, se ha descrito una proporción aproximada de 9:1 entre el arseniato (presente en el 87% de las muestras) y arsenito (presente en el 13% de las muestras) (18).

Se realizaron mediciones del nivel de arsénico en el agua del río Locumba, hallándose niveles de hasta 500 µg/l en 1998 y de 200-400 µg/l en 2002 (10). La población de este valle consume esta agua desde hace mucho tiempo, pero no se han reportado casos de arsenicismo (17). Sin embargo, se han implementado 3 plantas de descontaminación de arsénico a lo largo de su cauce (18).

Además, cabe resaltar que las aguas del río Locumba se emplean para irrigar más de 3000 hectáreas de cultivos (cebollas, ajos, ajíes, tomates,

vides y olivos); abastecer de agua a más de 70 000 cabezas de ganado (vacuno, ovino, porcino, caprino y camélidos sudamericanos); y abastecer de agua a más de 18 000 habitantes (18).

La fuente probable de la contaminación natural del agua del río Locumba con arsénico sería su procedencia de la laguna de Aricota, alimentada por los ríos Salado y Callazas, que pasan por las inmediaciones del volcán Yucamani (provincia de Candarave) (17).

Sin embargo, es necesario mencionar que la empresa minera Southern Copper Corporation (SCC) ha usado 21 km del cauce del río Locumba para descargar los relaves de sus minas de Toquepala (Tacna) y Cuajone (Moquegua) durante un periodo de 35 años. Dichos relaves constan de productos tóxicos que incluyen metaloides como el arsénico (17).

En el año 2012, se publicó un estudio sobre el nivel de contaminación del agua con arsénico y la frecuencia de presentación de neoplasias malignas en la ciudad de Tacna durante el periodo 2007-2011. Aunque el estudio no demuestra causalidad, los autores recomiendan la realización de mayores estudios para demostrar algún grado de asociación (20).

El nivel promedio de arsénico en las muestras de agua potable recabadas de piletas domiciliarias de 4 distritos de la provincia de Tacna fue de 54,5 µg/l, con un 56% de las muestras con niveles > 50 µg/l. Los niveles más

altos fueron detectados en los distritos de Pocollay, Ciudad Nueva, Tacna y Gregorio Albarracín (20).

Asimismo, los cánceres más frecuentes fueron de piel (29%), cuello uterino (14%), mama (10%), estómago (8%), colon (6%), linfoma (5%), pulmón (4%), vesícula (3%), ovario (3%) y otros (13%). En cuanto al tipo histológico, predominaron los cánceres de origen epitelial, como el carcinoma basocelular (15%), carcinoma epidermoide (12%) y carcinoma ductal de mama (10%) (20).

Finalmente, un trabajo realizado publicado en el 2013 evaluó los niveles de arsénico en orina de 141 pobladores adultos en el distrito de Ite en el año 2012. El nivel promedio de arsénico en orina, ajustado por creatinina urinaria, fue de 36,4918 $\mu\text{g/g}$, valor que superaba el LTB; con un valor mínimo de 12,61 $\mu\text{g/g}$ y un máximo de 70,03 $\mu\text{g/g}$ (21).

Además, se determinó que los factores asociados a un mayor nivel de arsénico urinario son la edad de 30-59 años (un 86,49% de ellos superó el LTB) y un tiempo de residencia < 25 años (un 91,07% de ellos superó el LTB); sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre los niveles de arsénico urinario en hombres y mujeres (21).

Debido a la evidencia acerca del tema, la Dirección Ejecutiva de Salud Ambiental (DESA) de la DIRESA Tacna, viene ejecutando el Programa de Vigilancia de la Calidad del Agua para Consumo Humano (PVICA) en la

Región Tacna desde el año 2003. Este programa incluye la evaluación de la calidad bacteriológica y físico-química del agua, que incluye la medición de los niveles de arsénico en las muestras (3).

En el Análisis de Situación de Salud (ASIS) 2017 se publicaron los resultados del PVICA en base al estudio realizado en el año 2016. De las 81 localidades incluidas y repartidas entre las 4 provincias de la región, se registraron niveles $> 0,1$ mg/l en 51 de ellas (62,96%) (4).

En límite máximo permisible (LMP) de arsénico en agua (0,01 mg/l) fue superado en 17 de las 27 comunidades evaluadas (62,96%) en la provincia de Tacna, en 6 de las 12 comunidades evaluadas (50%) en la provincia de Tarata, en 18 de las 21 comunidades evaluadas (85,71%) en la provincia de Candarave y en 10 de las 21 comunidades evaluadas (47,62%) en la provincia de Jorge Basadre (4).

El presente trabajo se desarrolló en pobladores adultos del distrito de Candarave, ubicado en la provincia homónima y que ha mostrado el mayor nivel de contaminación de agua para consumo humano con arsénico, según los resultados del PVICA publicados en los años 2015 (3) y 2017 (4).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Generalidades sobre el arsénico

El arsénico es un elemento químico de símbolo As y número atómico 33.

En su estado natural, es de color gris plateado brillante, quebradizo y amorfo. Sus compuestos tienen conductividad baja, por eso se comporta como metal o como no metal, y de ahí su denominación de metaloide. Su nombre deriva del griego *arsenikos*, que significa “masculino” (5).

El arsénico es considerado entre los 20 elementos más abundantes sobre la tierra. Está presente en cantidades trazas en rocas, suelo, agua y aire. La concentración natural de arsénico varía según la fuente: agua de mar (usualmente $<2 \mu\text{g/l}$), aguas superficiales y subterráneas ($1-10 \mu\text{g/l}$), aire en áreas rurales ($1-10 \text{ ng/m}^3$), aire en áreas urbanas (hasta 20 ng/m^3), rocas y suelos no contaminados (usualmente $<20 \text{ mg/kg}$) y corteza terrestre ($1,8 \text{ mg/kg}$) (6).

Sin embargo, se han registrado niveles mucho más elevados (de 100 hasta $50\,000 \mu\text{g/l}$) en el agua de áreas con importante mineralización, actividad minera o actividad hidrotermal, situación que se ha descrito en las regiones del planeta con actividad volcánica (7).

Además, es importante conocer que el arsénico es liberado a la atmósfera en procesos naturales de alta temperatura, tales como: erupción volcánica, quema de vegetación y combustión de carbón. Ha sido estimado que 60% del flujo atmosférico de arsénico es de origen natural, siendo la acción volcánica una de las principales fuentes. Las partículas de arsénico son

dispersadas por el viento y retornan a la tierra por deposición seca o húmeda (6).

Esta ubicua y amplia distribución geográfica condiciona que el arsénico esté presente en todos los seres vivos. Los peces marinos contienen hasta 90 partes por millón (ppm); y los de agua dulce, hasta 20-30 ppm. En el hombre y animales terrestres, la cantidad total del tóxico se acerca a 10 mg, pero varía con la edad, estilo de vida y tipo de trabajo. Ingresa a nuestra dieta con los alimentos provenientes del mar (pescado, mariscos y crustáceos comestibles). El tabaco, vino y cerveza contaminados contribuyen a la ingesta de hasta 100 µg/día de As inorgánico (5).

2.2.2. Compuestos del arsénico

El arsénico puede existir en 4 estados de valencia: As^{3-} (arseniuro), As^0 (arsénico elemental o metaloide), As^{3+} (arsénico trivalente, reducido o arsenito) y As^{5+} (arsénico pentavalente, oxidado o arseniato) (8). En el ambiente se halla principalmente como arsenito y arseniato (5). En su forma metaloide o elemental, el arsénico es generalmente no tóxico debido a su insolubilidad en agua y fluidos orgánicos (9).

El arseniato es la especie más común en aguas superficiales ricas en oxígeno (rango de pH de 2 a 13), mientras que el arsenito es la forma prevalente en sedimentos de lagos o aguas subterráneas (rango de pH de

5 a 9). Además, la conversión natural de arseniato a arsenito o viceversa es bastante lento (10).

Al combinarse con oxígeno, cloro, azufre o metales, el arsénico forma compuestos inorgánicos; y al hacerlo con carbón o hidrógeno, forma compuestos orgánicos (5). El arsénico inorgánico es generalmente más tóxico que el arsénico orgánico (9). Además, el arsenito es 10 veces más tóxico que el arseniato (es más hidrosoluble y tiene mayor captación celular) y 70 veces más tóxico que las formas orgánicas. Sin embargo, en concentraciones intracelulares equivalentes, el arsenito y arseniato son equipotentes (8).

En su forma inorgánica, el arsénico casi siempre se halla como impureza de otros metales (cobre, plomo, cinc u oro) y es raro hallarlo puro en la naturaleza (5). Está ampliamente distribuido en las formaciones geológicas en forma de óxidos, como As_2O_3 (trióxido de arsénico) o As_2O_5 (pentóxido de arsénico); sulfuros, como FeAsS (arsenopirita); arseniuros metálicos, como FeAs_2 (loellingita) o NiAs (nicolita); y compuestos azufrados, como CoAsS (cobaltita), NiAsS (gersdorfitita), As_4S_4 (rejalgar) y As_4S_6 (oropimente), entre otros compuestos (10).

En su forma orgánica, se halla en forma de arsenobetaína, arsenocolina, sales de ácido trimetilarsónico, arsenoazúcares y lípidos que contienen arsénico. Estos compuestos principalmente se hallan en organismos

marinos, por lo que la arsenobetaína y arsenocolina han recibido el nombre de “arsénico de los peces”; aunque algunos de ellos han sido identificados en especies terrestres y organismos de agua dulce (6).

Finalmente, mención aparte merece la arsina (AsH_3), un gas mortal resultante de la reacción del agua sobre ciertos metales que contienen residuos de arsénico inorgánico. Se libera en forma accidental en fundiciones y refinerías metálicas; y hoy recobra importancia porque la industria de semiconductores está reemplazando el silicio por arseniuro de galio en la fabricación de transistores y diodos láser (5). Cabe resaltar que, de todos los compuestos de arsénico, el gas arsina se considera la forma más tóxica, seguida del arsenito, arseniatos y compuestos orgánicos (8).

2.2.3. Fuentes de exposición al arsénico

Hay 2 grandes fuentes de exposición peligrosa del ser humano al arsénico: la contaminación natural (por localización geográfica) y la antropogénica (derivada de actividades industriales) (11).

Dentro de la contaminación natural, la mayor parte de la exposición peligrosa proviene del agua para consumo humano y la ingesta de alimentos contaminados (7); y en menor medida, del contacto con el suelo y el aire contaminado de fuentes volcánicas (9).

Se han detectado aguas naturalmente ricas en arsénico en Estados Unidos, Chile, México, Bolivia, Perú, Camboya, China, Vietnam, Bangladesh, Bengala, Tailandia, Nepal, y Ghana. Cabe resaltar que muchas de las naciones mencionadas están incluidas en las zonas volcánicas activas del planeta (9).

Mención especial merece el caso de Bangladesh (nación asiática) y Bengala (región del noreste de la India). En la década de 1970, se presentaron epidemias de cólera, disentería y otras enfermedades relacionadas con aguas contaminadas de fuentes superficiales en dicha región; por lo que el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF, por sus siglas en inglés) apoyó la iniciativa de cambiar la fuente de agua de estas poblaciones con la excavación de millones de pozos subterráneos. Sin embargo, los terrenos excavados resultaron ser muy ricos en arsénico, y el agua extraída de algunos pozos alcanzaba niveles de arsénico de 500 a 1000 veces mayores a los valores recomendados por la OMS. Posteriormente, los estudios de campo revelaron que la población en riesgo ascendía a más de 500 millones, hecho que fue considerado como “la peor intoxicación en masa de la historia” según la OMS, en el año 2004 (9).

Además, la preparación de las comidas con aguas arsenicales aumenta el contenido de arsénico en 10-30% para la mayoría de los alimentos, y en

200-250% para legumbres y granos (ya que absorben casi toda el agua de cocción). Además, la irrigación de cultivos con estas aguas puede aumentar sustancialmente el contenido de arsénico en el arroz y otras verduras (7).

Se ha establecido que algunos alimentos, como los peces, frutas y vegetales, contienen un 90% de arsénico en forma orgánica y solo 10% en forma inorgánica (de mayor toxicidad); mientras que otros alimentos como la leche, cereales y carne de cerdo presentan una situación inversa (7).

Dentro de la contaminación antropogénica, el hombre ha tenido un importante impacto en la generación de formas tóxicas del arsénico a través de diversas actividades, entre las que destacan la actividad minera y el uso de combustibles fósiles y productos agrícolas (6).

Entre los principales procesos industriales que usan arsénico, resaltan la minería (fundición de metales no ferrosos), elaboración de pigmentos y vidrios (sales de arsénico) (8) y conservantes de madera (arseniato de cromo y cobre). Un gran porcentaje de la producción mundial de arsénico se destina actualmente para estos fines (6).

Otro uso importante e histórico del arsénico ha sido en la elaboración de productos químicos para la agricultura (pesticidas, herbicidas, desecantes, rodenticidas, fungicidas e insecticidas). Entre los compuestos usados, tenemos al arsenito de sodio, arseniato de calcio y arseniato de plomo; pero

su uso fue reemplazado progresivamente por el de diversos compuestos organofosforados y organoclorados (6).

Las sales de arsénico también se usan también en la elaboración de aditivos para alimentos de ganado y aves de corral (8), industria textil e imprenta, pero actualmente existen restricciones para su uso en todo el mundo. Un pequeño porcentaje se destina para uso farmacéutico y en la fabricación de semiconductores y otros componentes en la microelectrónica (6). Finalmente, no se debe olvidar que se libera arsénico a la atmósfera mediante la combustión de carbón y diversos combustibles fósiles (11).

2.2.4. Breve reseña histórica del arsénico

La primera mención del uso terapéutico del arsénico data del año 2000 a.C. en forma de trióxido de arsénico (6), siendo Aristóteles el primero en mencionarlo como elemento (siglo III a.C.) y Galeno el primero en describir sus propiedades tóxicas e irritantes, aunque se sabe que llegaba a prescribirlo como remedio para algunos males respiratorios (5).

Durante la Edad Media y el Renacimiento, el arsénico ganó reconocimiento como agente homicida y suicida, tanto por la frecuencia de su uso y la notoriedad de los asesinos y sus víctimas. Entre sus ventajas como veneno figuran el ser insípido y casi inodoro, además de causar inicialmente síntomas gastrointestinales similares a los causados por el cólera,

enfermedad común para esa época. Debido al uso del arsénico por parte de los miembros de la realeza durante esta época, además de su potencia y discreción para cometer asesinatos, este elemento ha sido denominado como “el rey de los venenos” y “el veneno de los reyes” (9).

En el siglo XVIII, se dio a conocer la solución de Fowler (arsenito de potasio al 1%). Este compuesto se usó para aliviar males como la anemia, reumatismo, acné, psoriasis, asma, cólera y la temida sífilis, durante más de 150 años (6). Parece ser que Napoleón Bonaparte al morir (en 1821) estaba siendo tratado o habría sido envenenado con arsénico, ya que se hallaron concentraciones muy elevadas de arsénico en las muestras de cabello recabadas poco después de morir (5).

Para inicios del siglo XX, creció el interés por producir nuevos fármacos en base a compuestos arsenicales. Hasta entonces, algunos compuestos de arsénico eran usados contra la malaria y en 1912 se consideraba al arsénico como “el mejor agente de la farmacopea actual” (9).

En 1907, el bacteriólogo alemán Paul Erlich descubrió la arsfenamina (también llamada “compuesto 606” o “bala mágica”), el primer quimioterápico moderno, y la comercializó desde 1910 con el nombre de “Salvarsán”. Poco después, en 1912, el mismo Erlich desarrolló la neoarsfenamina (también llamada “compuesto 914”) y la comercializó con el nombre de “Neosalvarsán”. Estos compuestos fueron clave para el

tratamiento de la sífilis durante casi 40 años, hasta la llegada de la penicilina en 1942 (6).

En el año 1918, durante la Primera Guerra Mundial, se desarrolló la lewisita (2-clorovinil dicloroarsina) como arma bélica por parte del ejército norteamericano, por ser un potente gas vesicante e incapacitante. Sin embargo, nunca llegó a ser empleada como tal, porque la humedad del ambiente europeo lo neutralizaba. Años más tarde, durante la Segunda Guerra Mundial, el ejército británico desarrolló en 1940 el antídoto específico: el dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol), también llamado British Anti-Lewisita (BAL) (5).

Durante el siglo XIX, se usó el trióxido de arsénico como agente quimioterapéutico para el tratamiento de las recidivas de la leucemia mieloide crónica junto con la irradiación, hasta el año 1953, siendo reemplazado por otros agentes menos tóxicos (6).

Además, se desarrollaron varios compuestos de arsénico orgánico para tratar la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño (9). El primero de ellos fue la triparsamida (1919), que contenía un 25% de arseniato y se asociaba a reacciones tóxicas y podía causar ceguera. Debido a su elevada toxicidad y el aumento de la resistencia al fármaco, fue reemplazado por el melarsoprol (1949), que contiene un 18% de arsenito (6).

2.2.5. Toxicocinética del arsénico

Diversos estudios en seres humanos han revelado los aspectos básicos de la farmacocinética del arsénico en sus diferentes formas. Sin embargo, todavía faltan mayores investigaciones para conocer completamente los procesos desencadenados en el ser humano tras la exposición al arsénico y sus compuestos (9).

a) Absorción: las principales vías de absorción del arsénico son por vía oral, respiratoria y cutánea, por estar ellas más relacionadas a las formas de exposición (12). Cabe resaltar que el arsénico elemental no tiene función fisiológica y su absorción es nula por cualquier vía (9).

La absorción por vía dérmica es generalmente despreciable, alcanzando un nivel del 2% para compuestos arsenicales secos y algo más para los compuestos húmedos (5). Sin embargo, se han reportado casos de efectos sistémicos tras exposición cutánea en raras ocasiones (9).

La absorción por vía inhalatoria no ha sido determinada con precisión, pero se calcula en un 60-90% (9) y es la principal vía de ingreso en la exposición ocupacional (sobre todo en el caso del gas arsina). Por esta vía, su absorción está condicionada por el tamaño de las partículas, por su liposolubilidad y por la forma química del compuesto (5). En general, los compuestos arsenicales orgánicos se absorben bien por vía respiratoria por

ser liposolubles, lo que les permite penetrar bien la membrana alveolo-capilar (9).

Tras la inhalación del arsénico, las partículas de diámetro $>10\ \mu\text{m}$ son en su mayoría depositadas en las vías respiratorias altas (nasofaringe) (9), de donde pueden ser removidas por las vibrisas o el moco hacia el exterior o al tubo digestivo; las partículas de $5-10\ \mu\text{m}$ de diámetro se depositan en la tráquea, y las partículas de diámetro $<2\ \mu\text{m}$ penetran significativamente en los alvéolos. En el pulmón, las partículas de diámetro $<7\ \mu\text{m}$ se absorben en un 75-85% (5).

La absorción por vía gastrointestinal es buena para los compuestos inorgánicos y orgánicos del arsénico. Esta vía es la más importante en los casos de hidroarsenicismo, descritos a nivel mundial (9). El arsenito es más liposoluble, el arseniato se absorbe mejor por el intestino; y la absorción de ambos a lo largo de la vía digestiva, disueltos en agua, llega al 95% (5).

Los compuestos orgánicos de arsénico (ácido dimetilarsénico, ácido monometilarsénico, entre otros), presentes en pescados y mariscos, son absorbidos en un 75-85% (9).

b) Distribución: la información sobre la distribución del arsénico en humanos se basa principalmente en datos de necropsias (9). Luego de absorbido, el arsénico llega a la sangre, se une a las globulinas y

hemoglobina, y luego se distribuye en todos los tejidos del cuerpo en las primeras 24 horas (5).

El arsénico se acumula inicialmente y en mayor concentración en ciertos órganos, como el hígado, bazo, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, piel y faneras; esto debido a que se acopla a los grupos sulfhidrilo de las proteínas presentes en las células de dichos órganos (5). Sin embargo, también se halla en músculos, huesos, corazón, páncreas y cerebro (9).

El arsenito se incorpora a nivel celular más rápidamente que el arseniato, lo que explica en parte su mayor toxicidad (8). Además, se ha descrito que los niveles de arsenito en riñones, hígado, bilis, cerebro, huesos, piel y sangre son 2-25 veces mayores que las de arseniato; y que dicha relación aumenta en gran medida a dosis ingeridas más altas (9).

En las 2 semanas posteriores al contacto, el arsénico se deposita en las faneras (pelos y uñas) y huesos, donde compite con el fósforo, lo desplaza y puede permanecer allí durante años (8). Sin embargo, el aclaramiento del arsénico de los tejidos es rápido. Se ha descrito que luego de 2-4 semanas tras la última exposición, la mayor parte del arsénico remanente en el cuerpo se halla en tejidos ricos en queratina como la piel, pelo, y uñas; y en menor grado, en huesos y dientes (9).

Una pequeña cantidad de arsénico atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria (5). Se ha descrito que las concentraciones de arsénico en

sangre de cordón umbilical son similares a las maternas en poblaciones expuestas de forma crónica al arsénico. Además, se han hallado altos niveles de arsénico en hígado, riñón y cerebro en la autopsia de neonatos prematuros (9).

c) Metabolismo: no se ha establecido toda la vía metabólica de los compuestos de arsénico; sin embargo, se sabe que ocurre principalmente a nivel hepático y que dicho proceso es menos eficiente en niños que en adultos (9). Además, se sabe que los arsenicales orgánicos, presentes en peces y mariscos, no son tóxicos y se excretan sin ser metabolizados (8).

El arseniato y arsenito sufren reacciones redox (reducción-oxidación) que convierten una forma en otra y viceversa, aunque en el ser humano predomina la reducción de arseniato a arsenito (9). El arseniato es inicialmente transportado y luego reducido por el glutatión, un tripéptido no proteínico que dona electrones y lo convierte en arsenito, una forma más tóxica (5).

Luego, la mayor parte del arsenito sufre 2 procesos consecutivos de metilación oxidativa, obteniéndose primero el ácido monometilarsónico (MMA) y luego el ácido dimetilarsínico (DMA); ambos compuestos se consideran de toxicidad mínima y pueden ser excretados por la orina. Para este proceso, la S-adenosín metionina (SAM) actúa como donador de los grupos metilo (9).

La biotransformación del arsénico y su capacidad de metilación varía según su forma química, dosis, tiempo de exposición y dieta rica en metionina (8). Además, hay indicios que la exposición durante varios meses al arsénico mejore la metilación y excreción (8). Sin embargo, se cree que el proceso enzimático de metilación puede saturarse con dosis elevadas de arsénico, por lo que a largo plazo habría una mayor acumulación de arsénico inorgánico en los tejidos (12).

La evidencia reciente ha mostrado que las especies metiladas de arsenito son más tóxicas que el arsénico inorgánico, y que hay más efectos tóxicos en humanos con una tasa de metilación más alta; por lo que la metilación podría ser más una vía de activación que una de detoxificación para el arsénico (9).

d) Eliminación: las principales vías de eliminación del arsénico son la urinaria y fecal; pero también se excreta (en escasa cantidad) en la leche materna, uñas, cabellos y bilis. Este proceso varía según la forma administrada, tiempo después de la exposición, vía de exposición y cantidad de dosis (8). En los trabajadores expuestos a polvos de trióxido de arsénico en las fundiciones, la cantidad de arsénico excretado en orina fue de un 40-60% de la dosis estimada inhalada (9).

El arsénico tiene una vida media de 10 horas (12), y sus metabolitos MMA y DMA tienen una vida media de 7,4 horas y 5,6 horas, respectivamente.

Estos compuestos se eliminan por la orina hasta 10 días luego de la exposición y en proporciones conocidas: 50-70% como DMA, 15-20% como MMA y 20% como arsénico inorgánico (5). Los arsenicales orgánicos tienen una semivida de eliminación de 4-6 horas y son rápidamente excretados por la orina (8).

Otras vías menos importantes de eliminación para el arsénico inorgánico son las heces, la descamación de la piel y la incorporación al pelo y las uñas. La cantidad excretada por leche materna es despreciable, no poniendo en riesgo al recién nacido cuando ésta es la única vía de exposición (9).

2.2.6. Toxicodinamia del arsénico

El arsénico es considerado dentro de las toxinas esenciales porque se requiere en pequeñas cantidades para el crecimiento y el metabolismo, pero es tóxico en altas concentraciones. La toxicidad humana de un compuesto arsenical depende de su estado de oxidación, estado físico, vía de ingreso, velocidad de absorción celular, velocidad de eliminación y solubilidad en el medio biológico (8).

El orden de toxicidad de los compuestos arsenicales inorgánicos es el siguiente (en orden decreciente de toxicidad): arsina > arsenito inorgánico

> arsenito orgánico > arseniato inorgánico > arseniato orgánico > compuestos arsenicales > arsénico elemental (12).

Se ha determinado la dosis letal de los compuestos arsenicales más importantes: arsina (muerte instantánea a dosis de 5 mg/m³ de aire o 250 ppm, o muerte lenta a dosis de 50 ppm en 30 minutos); arsenito (<5 mg/kg de peso corporal, aunque dosis mayores pueden no ser letales debido a su expulsión inmediata mediante vómitos por la gran irritación gástrica producida); arseniato (5-50 mg/kg de peso corporal) y arsenicales orgánicos (100-500 mg/kg de peso corporal) (12).

A diferencia de otros metales, la fracción tóxica del arsénico es la inorgánica, pues sus formas orgánicas son de excreción muy rápida (12).

A continuación, se mencionan los mecanismos de acción de los arsenicales inorgánicos más importantes.

a) Arsina: la arsina es un gas incoloro más denso que el aire, que ingresa al organismo por vía respiratoria y pasa directamente a la circulación. Ingresa a los eritrocitos e inhibe la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), reduciendo en forma drástica el contenido eritrocitario de glutatión. Este efecto oxida la hemoglobina, genera hemólisis masiva y metahemoglobinuria (8).

Al ser lo anterior un proceso irreversible, la arsina es uno de los agentes hemolíticos más potentes y puede causar la muerte en pocos minutos a dosis determinadas (8).

b) Arsenito: el arsenito ingresa a las células a un pH neutro mediante las acuagliceroporinas (proteínas de transporte de glicerol y agua), presentes en bacterias, levaduras, mamíferos y humanos (8). Dentro de la célula, se une a los residuos de cisteína presentes en diversas enzimas y proteínas, formando un enlace covalente con el átomo de azufre de los grupos sulfhidrilo (o tiol) en presencia de agua y dando origen a un complejo estable (5).

A nivel intracelular, el arsenito inhibe numerosos sistemas enzimáticos (glucólisis, piruvato deshidrogenasa, ciclo de Krebs) y desacopla la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial (mediante la inhibición de la enzima succinato deshidrogenasa), lo que inhibe la respiración celular y disminuye la producción de adenosín trifosfato (ATP) (12).

Además, el arsenito altera la organización del citoesqueleto e inhibe la enzima glutatión reductasa, generando mayor producción de peróxido de hidrógeno, depleción de glutatión y estrés oxidativo por producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (9).

En contraste, el MMA y el DMA no forman enlaces fuertes con las moléculas biológicas humanas, lo que explica su baja toxicidad. Sin embargo, se ha

descrito indirecto al ADN y apoptosis inducida por estas especies mediante la producción de radicales libres (9).

A nivel extracelular, el arsenito induce alteraciones en los mecanismos de transmisión de señales (9). Además, se ha descrito que el arsenito induce cambios en los niveles y funciones de los neurotransmisores a nivel cerebral, lo que explicaría los desórdenes del comportamiento (12).

c) Arseniato: el arseniato es previamente reducido a arsenito, y la fracción restante no se une a los grupos sulfhidrilo (9), por lo que su mecanismo de toxicidad se basa en su analogía estructural con el fósforo inorgánico, con el que compete y al que muchas veces sustituye (5).

El arseniato muestra un comportamiento parecido al del fosfato, pero difiere en la estabilidad de sus ésteres. Los ésteres del ácido fosfórico son estables, lo que permite la existencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la adenosina 5-trifosfato (ATP); sin embargo, los ésteres ácidos de arseniato son inestables y se hidrolizan espontáneamente (fenómeno de arsenolisis) (8).

El arseniato ingresa a las células mediante el sistema de transporte del fosfato (8) y lo reemplaza en los sistemas enzimáticos microsomales, desacoplando la fosforilación oxidativa y disminuyendo la producción de ATP. Además, el arseniato compete con el fosfato inorgánico en las reacciones de fosforilación, produciendo ésteres inestables (5).

Se ha descrito también que el arseniato puede unirse al fosfato de piridoxal e inhibir las reacciones que dependen de él, como la síntesis de dopamina y serotonina. Además, también actúa como disruptor endocrino mediante la unión a ciertos receptores hormonales e interfiere con la señalización celular (8).

2.2.7. Carcinogénesis por arsénico

El arsénico es un carcinógeno humano comprobado e incluido en el grupo I de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) (5). Esto está basado en estudios epidemiológicos que prueban una relación causal entre la ingestión de arsénico en el agua de bebida y cáncer en la piel y entre la exposición al arsénico y cáncer al pulmón, cáncer de vejiga y otros cánceres en los sistemas linfático y hematopoyético (12).

Además, la IARC alerta que los factores más importantes para el desarrollo de cáncer por arsénico son la intensidad de exposición y la duración de exposición (9). El riesgo de cáncer por arsénico en el agua de bebida parece estar relacionado con la dosis ingerida (8). Este riesgo se modifica con el tabaquismo, la cantidad de folato y selenio de la dieta y otros factores (11).

Todavía no existe un modelo consensuado de carcinogénesis por arsénico (5) y tampoco existe una concentración umbral o crítica de arsénico para desencadenar su efecto cancerígeno (9); sin embargo, parece ser que cada tejido tuviese su propia vulnerabilidad (5).

El mecanismo propuesto más probable es la lesión de las enzimas que transcriben las proteínas de reparación del ADN, mediante la interacción con sus grupos sulfhidrilo. Además, se ha descrito que tanto el MMA como el DMA pueden causar directamente escisiones en la cadena del ADN, pero su potencial para inducir mutaciones puntuales es débil (5).

Otro mecanismo propuesto es la inducción de estrés oxidativo sostenido a nivel celular, mediante el desacople de la respiración celular por sustitución de fosfatos, lo que alteraría los patrones de expresión de genes y dañaría la capacidad celular de reparación del ADN (9).

Además, se ha descrito que el arsénico inhibe el sistema inmune y provoca aberraciones cromosómicas en los linfocitos, cambios típicos en casos de exposición crónica (12). Esto se explicaría por la hipersensibilidad de la tubulina (proteína clave de las cromátidas y huso mitótico) al arsénico (5).

La arsina es un gas altamente tóxico y puede estar presente en ambientes ocupacionales. No hay estudios en humanos o animales que relacionen la exposición a arsina y cáncer, por lo que no se puede afirmar ni descartar los efectos crónicos de la arsina para humanos (6).

2.2.8. Enfermedades relacionadas al arsénico

La exposición de cualquier tipo a compuestos arsenicales se ha asociado a una serie de patologías a nivel cardiovascular, dermatológico, pulmonar, inmunológico, hepático, neurológico, reproductivo y endocrinológico. Además, se ha asociado (de forma dosis dependiente) a casos de parto prematuro, abortos espontáneos, y morbimortalidad neonatal e infantil. Y finalmente, se ha asociado al desarrollo de neoplasias de hígado, pulmones, vejiga, piel, riñones, útero, próstata y otros órganos (12).

A continuación, se describen los aspectos básicos de los cuadros más frecuentes relacionados al arsénico: intoxicación aguda, intoxicación crónica (y su variante llamada hidroarsenicismo crónico regional endémico o HACRE) y neoplasias por arsénico. Aunque se ha observado que una concentración reducida de arsénico genera retraso en el neurodesarrollo de los niños y quizá diabetes, las pruebas (específicamente para la diabetes) aún son inconclusas (11).

a) Intoxicación aguda: es la consecuencia de la absorción de alto contenido de arsénico en un tiempo corto; en general se relaciona a etiología accidental (ocupacional), y más raramente a cuadros de homicidio o suicidio. El cuadro clínico varía según la vía de exposición (12).

La intoxicación aguda por arsénico puede provocar necrosis de la mucosa intestinal, hipotensión por vasodilatación generalizada, edema pulmonar agudo, disminución de la contractibilidad cardíaca, necrosis hepática, aplasia medular, hemólisis masiva y necrosis tubular aguda (11). El cuadro clínico provocado depende de la vía de exposición (12).

a) Contacto local: hay irritación, aparición de vesículas, desprendimientos de piel y exantema (en casos de exposición sistémica).

b) Inhalación: hay disnea, tos, cianosis facial, blefaritis, conjuntivitis y astenia; en el caso de inhalación de arsina, hay náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea y disnea en las primeras 24 horas, seguidas de hemoglobinuria, ictericia, oligoanuria y hasta la muerte en los siguientes 2-3 días.

c) Ingestión: se presenta el llamado “cólera arsenical”, cuadro de dolor epigástrico asociado a diarrea riciforme (heces en forma de arroz), hemorrágica o coleriforme, aliento aliáceo, queilitis urente, náuseas, vómitos y odinofagia; además provoca hipotensión, shock, taquicardia ventricular, oligoanuria, cefalea, letargia, convulsiones y hasta coma. A nivel laboratorial, puede haber anemia, leucopenia, trombocitopenia y elevación de transaminasas hepáticas.

El pronóstico depende de la dosis y la vía de exposición. En casos de contacto local, el daño es menor y el pronóstico es bueno. En casos de

intoxicación por inhalación o ingestión, las medidas de soporte aseguran una recuperación completa tras 1 semana; aunque puede haber complicaciones cardiovasculares o renales letales en las primeras 24 horas. En casos de inhalación de gas arsina, el pronóstico es desfavorable (12).

b) Intoxicación crónica: es el resultado de la absorción de pequeñas cantidades de arsénico durante un largo periodo de tiempo. Cuando la fuente es la ingestión permanente de aguas contaminadas con sales de arsénico, el cuadro se denomina HACRE (hidroarsenicismo crónico regional endémico) (12).

El tiempo de exposición necesario para el desarrollo de este cuadro se ha estimado por la OMS entre unos 5-20 años; y sus efectos, si bien se manifiestan de modo tardío, tienen afectación sistémica (13) y dependen de la dosis y duración de la exposición (9).

Este cuadro fue descrito por primera vez en el pueblo de Bell Ville (en la provincia argentina de Córdoba) en 1913, con 2 casos iniciales y luego varios cientos de casos de intoxicación por arsénico. Posteriormente, se determinó que los niveles de arsénico en el agua de bebida superaban los 1000 µg/l, por lo que el cuadro pasó a llamarse HACRE en 1917 (9).

De forma análoga, se describieron varios casos de pacientes con hiperqueratosis y alteraciones degenerativas en la piel en 1923, todos ellos

eran trabajadores de una mina de salitre en Chile. El cuadro fue llamado “enfermedad del salitre” o “cáncer de los salitreros”, pero luego se determinó que su etiología era la exposición ocupacional al arsénico (6).

Los investigadores Levell y Clarke han propuesto 4 etapas del desarrollo del HACRE (9).

a) Prepatogénico: las poblaciones están expuestas a concentraciones elevadas de arsénico inorgánico en el agua de consumo diario.

b) Preclínico: el paciente no muestra síntomas, pero el arsénico puede ser detectado en muestras de tejidos y de orina.

c) Clínico: aparecen las manifestaciones cutáneas típicas (la OMS estima que esta etapa requiere de una exposición al arsénico durante 5-10 años).

d) Complicaciones: hay síntomas clínicos más pronunciados y afectación de los órganos internos, con desarrollo de tumores o cánceres que afectan la piel u otros órganos.

La intoxicación crónica se asocia a la exposición ocupacional y no ocupacional al arsénico, y puede causar irritación de piel y mucosas, alteración de la producción de melanina, hepatopatía (a veces degenerativa), trastornos vasculares periféricos, degeneración nerviosa, aplasia medular y hasta carcinogénesis. El cuadro clínico producido es multisistémico (12).

- a) Síntomas iniciales: son inespecíficos e incluyen sabor metálico de la boca, anorexia, pérdida de peso, malestar general y debilidad.
- b) Piel: hay hiperhidrosis e hiperqueratosis palmar y plantar, verrugas, dermatitis irritativa y alérgica, úlceras, melanodermia arsenical (melanosis difusa grisácea con distribución “en gotas de lluvia”), caída de cabello y uñas, acrocianosis y bandas de Aldrich-Mees (estrías transversales blancas en la base de las uñas). Cabe destacar que la queratodermia persiste indefinidamente tras la eliminación del arsénico.
- c) Mucosas: hay queratoconjuntivitis y rino-faringo-traqueobronquitis crónica (tos crónica).
- d) Aparato digestivo: náuseas, diarrea, constipación y hasta síndrome de hipertensión portal.
- e) Aparato cardiovascular: puede haber arritmias, hipertensión arterial, fenómeno de Raynaud, acrocianosis y gangrena acral (en casos excepcionales, se ha reportado en la costa suroeste de Taiwán y se ha denominado “enfermedad de los pies negros”).
- f) Sistema nervioso: hay cefalea, insomnio, fasciculaciones, tremor y hasta ataxia; se ha reportado casos de una polineuropatía sensitiva y motora a predominio de extremidades inferiores o con distribución “en guante y calcetín”.

Los efectos gastrointestinales, hematológicos y la neuropatía periférica podrían ocurrir luego de semanas o meses de exposición a altas dosis de arsénico (0,04 mg/kg/día) y son reversibles. Sin embargo, los efectos dérmicos específicos se observan luego de 6 meses a 3 años de la ingesta crónica de altas dosis de arsénico (0,04 mg/kg/día) o la ingestión de bajas dosis de arsénico ($\geq 0,01$ mg/kg/día) durante 5-15 años (9).

También se ha asociado la exposición crónica al arsénico con un riesgo aumentado de diabetes mellitus tipo 2 y mortalidad por hipertensión y enfermedad cardiovascular. La ingestión de agua con arsénico puede llevar a un incremento de abortos espontáneos y de recién nacidos muertos (6), pero los datos sobre efectos del arsénico sobre la fertilidad, embarazo y feto son inadecuados para extraer conclusiones (9).

A nivel laboratorial, puede haber leucopenia, trombocitopenia y anemia (megaloblástica o aplásica). La evolución en casos de intoxicación crónica es insidiosa para las lesiones no malignas y desfavorable para las lesiones malignas, sobre todo las dérmicas. La recuperación total se logra tras 6-12 meses luego de retirar la fuente de exposición (12).

c) Neoplasias por arsénico: según la OMS, 1 de cada 100 personas que beben agua con niveles altos de arsénico ($> 0,01$ mg/l) durante un largo tiempo posiblemente muera de cáncer. La naturaleza y localización de las lesiones malignas varía según la vía de exposición al arsénico (9).

Tras la inhalación de polvo con elevados niveles de arsénico, se puede producir cáncer de pulmón. Además, la ingestión de arsénico en el agua de bebida se ha asociado con la producción de leucemias, cáncer de vejiga, renal, hepático y de útero (14).

Tras la exposición local, pueden surgir 2 tipos de cáncer de piel en las zonas queratósicas: los carcinomas de células basales y los carcinomas de células escamosas, más frecuentemente la enfermedad de Bowen (12). A diferencia de la presentación clásica de estos tumores, los casos asociados al HACRE se presentan de formas múltiples y en áreas no fotoexpuestas (13).

d) Diagnóstico de la intoxicación por arsénico: la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por arsénico del Ministerio de Salud, publicada el año 2011, establece los criterios diagnósticos y las definiciones de casos de esta intoxicación (12).

a) Criterio epidemiológico: exposición ocupacional, personal o ambiental a fuentes contaminadas (de manera natural o por actividad industrial o minera).

b) Criterio clínico: manifestaciones clínicas compatibles con intoxicación aguda o crónica.

c) Criterio laboratorial: según los niveles de arsénico en orina en 24 horas en individuos con exposición ocupacional ($> 100 \mu\text{g/l}$ o $>50 \mu\text{g As/g}$ de

creatinina urinaria) y no ocupacional ($> 50 \mu\text{g/l}$ o $>20 \mu\text{g As/g}$ de creatinina urinaria).

Se define como caso probable uno que cumpla el criterio epidemiológico más criterio clínico; y como caso confirmado, a un caso probable que también cumpla el criterio laboratorial (12).

e) Tratamiento de la intoxicación por arsénico: la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por arsénico del Ministerio de Salud, publicada el año 2011, también establece las recomendaciones para el tratamiento de los cuadros, según la vía de intoxicación, y el uso de quelantes (12).

a) Contacto ocular: lavado de la zona afectada con abundante agua por 15 minutos.

b) Contacto dérmico: retiro de la ropa contaminada, con posterior lavado de la zona afectada con abundante agua y jabón durante 15 minutos; si hay alguna herida, curación con sustancia antiséptica.

c) Inhalación de arsina: traslado del paciente a un área descontaminada, manejo de soporte (oxígeno, manejo electrolítico, etc) y descarte de daño sistémico; en caso de hemólisis masiva o Insuficiencia renal, se indica la exanguinotransfusión o hemodiálisis, respectivamente.

d) Ingestión: posibilidad de lavado gástrico sin carbón activado dentro de la primera hora; si no se logra una eliminación completa (imagen radiopaca

en la radiografía abdominal), se indica una irrigación intestinal con polietilenglicol vía oral (25 cc/hora en niños y 1000 cc/hora en adultos) balanceado en solución electrolítica, hasta que las heces sean líquidas y claras. Además, se brinda soporte con fluidos endovenosos, oxígeno y transfusiones de sangre, de ser necesario.

El uso de quelantes requiere un ámbito hospitalario y firma previa de consentimiento informado, y se indica en casos de intoxicación aguda (sin confirmación de laboratorio) y crónica (con confirmación de toxicidad sistémica). Además, se debe recalcar que no se indica en casos de inhalación de arsina; y debe suspenderse cuando la excreción renal de arsénico en 24 horas sea $< 50 \mu\text{g/l}$ (12).

Los quelantes recomendados son:

- a) Dimercaprol: a dosis de 3-5 mg/kg vía intramuscular (nunca endovenosa) cada 4-6 horas por 2 días y luego cada 12 horas por 10 días. Está contraindicado en personas alérgicas al maní y aquellas con daño hepático.
- b) D-Penicilamina: a dosis de 20-40 mg/kg/día vía oral cada 6 horas por 5 días, administrada 30-60 minutos antes de las comidas y al acostarse.
- c) Succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico o DMSA): a dosis de 10 mg/kg vía oral cada 8 horas por 5 días y luego cada 12 horas hasta completar 14 días. Es el mejor tolerado.

2.2.9. Biomarcadores de toxicidad para el arsénico

Los biomarcadores o marcadores biológicos son indicadores que miden alteraciones en muestras biológicas (tejidos, células o fluidos) (6). Pueden ser de 3 tipos: de exposición, de efecto o de susceptibilidad (12). Su importancia radica en su posible uso para tomar acciones correctivas de salud y minimizar o suprimir el efecto de un tóxico (9).

a) Biomarcadores de exposición: son aquellos que miden el grado de impregnación por arsénico y son los más usados a lo largo de la historia y también en la práctica actual (9). Los más importantes se mencionan a continuación.

a) Arsénico en sangre: es un indicador útil sólo en casos de exposición aguda (6), ya que las concentraciones en sangre son generalmente transitorias y muy bajas. Sólo si la exposición es continua y estable, como ocurre a veces cuando la fuente es el agua de bebida, el arsénico alcanzará cierta estabilidad en la sangre (9). Sin embargo, no se ha demostrado una concentración de arsénico en sangre con la exposición al arsénico en agua de bebida (6).

Los niveles de As en sangre solo son detectables durante las primeras 2 a 4 horas después de la ingestión, después ninguna forma de As es detectable en sangre o suero. Niveles sanguíneos menores de 7 µg/dl se consideran normales (5).

Debido a que el tiempo de vida media del arsénico en sangre es de 6 horas y la de sus metabolitos metilados (MMA y DMA) varía entre 5 y 20 horas, los niveles de arsénico en sangre no son indicadores fiables en exposición ocupacional, a menos que haya habido una exposición sobreaguda y en el mismo día (5).

b) Arsénico en orina: es el mejor indicador de exposición reciente (1-2 días), ya que un 70-90% del arsénico tiene excreción renal. El arsénico total (orgánico e inorgánico) en orina se mide en microgramos de arsénico por gramo de creatinina ($\mu\text{g As/g creatinina}$), para ajustar la concentración o dilución de la orina (9).

Su valor no debe superar los 20 $\mu\text{g/g}$ de creatinina en sujetos sin exposición laboral (9). Además, las cifras normales de arsénico en orina son de 50 $\mu\text{g/l}$ o 25 $\mu\text{g}/24$ horas. Las concentraciones de arsénico urinario por encima de 200 $\mu\text{g/l}$ son anormales indicarían una exposición elevada y más de 500 $\mu\text{g/l}$ serían concentraciones tóxicas (14).

La muestra recomendada es la orina recolectada en 24 horas. Sin embargo, esta muestra puede ser difícil de recolectar y tiene alto riesgo de contaminación externa; por lo que generalmente se solicita la primera orina de la mañana o muestras del momento (9). Además, según la OMS, se deben rechazar las muestras de orina muy diluidas (creatinina $< 0,3$ g/l) y

las muy concentradas (creatinina > 3,0 g/l), debiendo repetirse en estos casos la toma de muestra (12).

Finalmente, se debe tener en cuenta que la ingesta de pescados, mariscos y moluscos incrementan de manera notable la concentración de arsénico en orina (de 200 hasta 1700 µg/l), principalmente por la presencia de arsenobetaina; por lo que debe evitarse su ingestión por lo menos 48 horas antes de realizarse el examen (12).

c) Arsénico en cabello y uñas: su determinación es útil para pesquisar la exposición crónica, ocurrida en los últimos 6-12 meses, pues son los lugares donde se deposita y elimina (13). De hecho, una única dosis de arsénico puede ser detectada en la parte distal de las uñas hasta 100 días después de la exposición. Se cree que el arsénico se deposita en la raíz de las uñas desde la sangre y luego migra distalmente a medida que la uña crece (0,12 mm por día) (12).

El arsénico ambiental queda adsorbido a la superficie externa del pelo y es difícil eliminarlo por lavado. Además, las cifras de arsénico varían en distintas zonas de un mismo pelo y entre distintos pelos, y existe una significativa variabilidad entre individuos (14), por lo que los resultados podrían ser erróneos debido a posibles contaminaciones externas de la muestra (12).

Por ello, las muestras deben ser de al menos 1 gramo de pelo cortado cerca del cuero cabelludo y de varios sitios de la cabeza (12). Las concentraciones normales de arsénico en el pelo son $< 1 \mu\text{g/g}$ de peso seco, y las cifras observadas en pelos de personas con toxicidad crónica varían de $1\text{-}5 \mu\text{g/g}$ o más (14). Los valores normales de arsénico en uñas son de $0,02\text{-}0,5 \text{ mg/kg}$ (12).

b) Biomarcadores de efecto: son aquellos que demuestran una alteración bioquímica o patológica mensurable en un organismo, ya sea incipiente o claramente establecida. Pueden detectarse con técnicas bioquímicas y genéticas específicas que permiten demostrar daño directo al ADN como consecuencia de la exposición al arsénico (9). Las más importantes se mencionan a continuación.

a) Presencia de micronúcleos: se ha observado un incremento en la frecuencia de micronúcleos en las células de vejiga de pacientes con exposición crónica al arsénico en el agua de bebida (6).

b) Frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas o SCE (Sister Chromatides Exchange): se observa un incremento de este fenómeno en linfocitos de sangre periférica de individuos con exposición crónica al arsénico (9).

c) Mutaciones puntuales: se ha observado la presencia de mutaciones en el locus de la enzima HPRT (hipoxantina guanina fosforribosil transferasa)

en individuos crónicamente expuestos al arsénico (9); además, se han observado mutaciones en el gen que codifica la proteína p53, en fibroblastos humanos después de la exposición a arsenito (6).

c) Biomarcadores de susceptibilidad: también llamados marcadores de genotipo, miden la respuesta individual de los sujetos a las influencias genotóxicas, sobre todo de los genes que codifican las enzimas reparadoras de ADN y las proteínas involucradas en el ciclo celular, que sería útiles para evaluar riesgo de cáncer por exposición al arsénico. Sin embargo, todavía no se han desarrollado estudios al respecto (6).

2.2.10. Límites de tolerancia biológica para arsénico en humanos

El término límite de tolerancia biológica (LTB) fue propuesto por Elkins (1967) y se refiere al valor límite establecido para la presencia de los agentes tóxicos (inalterados o sus metabolitos) en el organismo sin que haya riesgos para la salud (9).

En el pasado, la concentración máxima permitida en aguas de consumo humano por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) era de 50 µg/l (9). Sin embargo, se ha calculado que, a este nivel de arsénico, el riesgo de morir de cáncer de hígado, pulmón, riñón o vejiga causado por beber 1 litro de agua diario durante toda la vida podría ser de 13 por cada 1000 personas expuestas (16).

Por ello, la misma EPA y la OMS adoptaron un nuevo estándar de 10 µg/l, valor que entró en vigencia en enero del 2006 (7). Además, las tendencias actuales en los países altamente industrializados proponen límites máximos de contenido de arsénico que deberían ser de hasta varios cientos de veces inferiores a los niveles actuales (9).

En el Perú, la Dirección General de Salud de las Personas del Ministerio de Salud (DGSP/MINSA) ha establecido en el 2010 los LTB para el arsénico total en orina de pobladores expuestos de manera ocupacional (100 µg/l de orina o 50 µg/g de orina) y no ocupacional (50 µg/l de orina o 20 µg/g de orina), además de un límite máximo permisible de 0,01 mg/l de arsénico en el agua para consumo humano (15).

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de la investigación

El presente trabajo utiliza un diseño no experimental, transversal y correlacional. El estudio corresponde al diseño no experimental, porque no manipula ninguna de las variables estudiadas, sino que las analiza tal y como suceden en la realidad. Corresponde a los estudios transversales, ya que el recojo de la información se realizó en un periodo único y específico. Finalmente, corresponde a los estudios correlacionales, debido a que la investigación se orienta a relacionar las variables involucradas en la investigación.

El presente trabajo se desarrolló en el mes de diciembre del año 2016. La recolección de muestras de orina de pobladores adultos se llevó a cabo en el distrito de Candarave (provincia de Candarave, región Tacna). La determinación de creatinina en orina se realizó en un laboratorio clínico particular de Tacna. Finalmente, la determinación de arsénico en orina se realizó en el Laboratorio de Control de Calidad de la Planta de Tratamiento de Calana, perteneciente a la Empresa Prestadora de Servicios de Saneamiento de Tacna (EPS Tacna).

3.2. Población y muestra

La población para el presente trabajo estuvo conformada por 2150 habitantes adultos (edad de 18 años o más) de ambos sexos en el distrito de Candarave. Esta cifra se obtuvo según las estimaciones y proyecciones de población basadas en los resultados de los Censos Nacionales del año 2007 (XI de Población y VI de Vivienda), organizados por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) del Perú.

La muestra para el presente estudio se obtuvo mediante la aplicación de la ecuación de Cochran (1967) para poblaciones conocidas:

$$n = \frac{N \cdot z^2 \cdot p \cdot q}{(N-1) \cdot e^2 + z^2 \cdot p \cdot q}$$

En donde:

n: Tamaño de la muestra = ¿? (desconocido)

N: Población objeto = 2150 (total de habitantes adultos del distrito de Candarave en el año 2016)

z: Nivel de significación = 1,96 (para un nivel de confianza del 95%)

p: Probabilidad de éxito = 50% (valor de referencia para un dato desconocido)

q: Probabilidad de fracaso = 50% (valor de referencia para un dato desconocido)

e: Error muestral deseado = 0,08

Reemplazando los valores en la fórmula, el resultado es un tamaño muestral de 140 pobladores adultos del distrito de Candarave, siendo esta selección estadísticamente representativa, confiable y aceptable.

3.3. Variables de estudio

a) Edad: es el número de años cumplidos al momento de la realización del estudio; los valores obtenidos se clasifican, de acuerdo con las etapas de vida propuestas por el Ministerio de Salud (MINSA), en jóvenes (18 a 29 años, 11 meses y 29 días), adultos (30 a 59 años, 11 meses y 29 días) y adultos mayores (60 o más años).

b) Sexo: es el sexo biológico de los pobladores estudiados, según sus características fenotípicas, pudiendo ser de sexo masculino o femenino.

c) Tiempo de residencia: es el tiempo vivido en el distrito de Candarave hasta la fecha de realización del estudio, cuantificado en el número de años cumplidos; los valores se estratificaron en 3 grupos para un mejor manejo de la información (menor a 25 años, de 25 a 49 años y de 50 a más años).

d) Concentración de arsénico en orina: es el biomarcador de exposición al arsénico usado en el presente estudio, medido en microgramos de arsénico en orina por gramo de creatinina urinaria ($\mu\text{g/g}$). Los valores obtenidos se clasificaron según sobrepasaran o no el límite de tolerancia biológica (LTB) establecido para el arsénico ($20 \mu\text{g/g}$).

3.4. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Indicador	Categorización	Escala
Concentración de arsénico en la orina	Indicador biológico de exposición de arsénico en seres humanos	Análisis por espectrofotometría de absorción atómica con generación de hidruros	Permisible < 20 µg/g de creatinina No Permisible ≥ 20 µg/g de creatinina	Razón

Variable	Definición	Indicador	Categorización	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio, medido en años	Según años cumplidos en el momento de la encuesta	Joven: 18 - 29 años Adulto: 30 - 59 años Adulto Mayor: ≥ 60 años	Razón
Sexo	Características fenotípicas observadas en los pobladores objeto de estudio	Según sexo biológico de pertenencia	Masculino Femenino	Nominal
Tiempo de residencia	Tiempo vivido en el distrito objeto de estudio hasta la fecha actual	Cantidad de años residiendo en el distrito de Candarave hasta el momento de la encuesta	Menor igual a 25 años Entre 26 y 48 años Mayor igual a 49 años	Razón

3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Previa presentación del estudio y las variables incluidas en la presente investigación, se les informó a los posibles participantes sobre la presencia de altos niveles de arsénico en el agua en la región Tacna, y específicamente en el distrito de Candarave; así como la importancia del estudio y de la participación de la población en el mismo.

A los pobladores interesados en participar, se les entregó y leyó brevemente un formato de consentimiento informado (Anexo 2), que detalla el objetivo del estudio, la técnica de muestreo y la confidencialidad de los datos obtenidos.

Seguidamente, se aplicó un breve cuestionario (Anexo 1) para la obtención de las variables socio-demográficas de cada poblador participante (edad, sexo y tiempo de residencia). Además, se hizo entrega de una hoja de instrucciones precisas para la recolección de la primera orina de la mañana para su posterior dosaje de arsénico (Anexo 3) y un recipiente para la muestra de orina.

Previo pacto de la fecha y hora de la segunda visita (para el recojo de la muestra biológica) con cada poblador participante, se estableció un mismo código alfanumérico para el cuestionario, consentimiento informado y recipiente para orina de cada participante; esto con el fin de facilitar la identificación individual de cada muestra.

Tras el recojo de la muestra biológica y su respectivo rotulado en la fecha y hora pactada, siguiendo las medidas recomendadas de bioseguridad, se agradeció a cada participante por su aporte. Las muestras se conservaron adecuadamente a temperaturas de 4-7 °C en una nevera tipo cooler y se remitieron a la ciudad de Tacna para su estudio de laboratorio.

Para la determinación de la creatinina urinaria, se utilizó el método colorimétrico para medir creatinina en orina, desarrollado en Argentina por Wiener Laboratorios en el año 2000. Dicho proceso se realizó en un laboratorio particular de la ciudad de Tacna.

Para la determinación del arsénico en orina, se utilizó el análisis por Espectrofotometría de Absorción Atómica con Generación de Hidruros (EAAGH), método validado en el año 2008 por investigadores argentinos. Dicho proceso se llevó a cabo, de forma posterior al anterior, en los ambientes del Laboratorio de Control de Calidad de la Planta de Tratamiento de Calana, perteneciente a la Empresa Prestadora de Servicios de Saneamiento de Tacna (EPS Tacna).

3.6. Procesamiento y análisis de los datos

Los datos obtenidos se procesaron mediante el uso de software automatizado y especializado para estudios estadísticos y redacción de documentos. Los programas utilizados fueron:

- a) Microsoft Excel 2016: programa incluido en la suite informática de Microsoft Office, se utilizó para el ordenamiento de los datos obtenidos.
- b) Microsoft Word 2016: programa incluido en la suite informática de Microsoft Office, se utilizó para la presentación final de los datos obtenidos.
- c) Statistical Product and Service Solutions (SPSS) 24° Edición: programa de soporte estadístico de la empresa IBM desarrollada en el año 2016, se utilizó para el análisis y cálculo estadístico de las variables.

Se utilizaron técnicas y medidas de la estadística descriptiva e inferencial.

En cuanto a la estadística descriptiva, se utilizó:

- a) Tablas de frecuencia absoluta y relativa (porcentual): sirvieron para la presentación de los datos procesados y ordenados según sus categorías, niveles o clases correspondientes.
- b) Tablas de contingencia: sirvieron para visualizar la distribución de los datos según las categorías o niveles de los conjuntos de indicadores analizados simultáneamente.

En cuanto a la estadística inferencial, se utilizó:

- a) Prueba Chi cuadrado (X^2): para probar la inferencia o independencia de criterios, según el criterio del p-valor. Si el p-valor es $>0,05$, se asume que las variables son independientes; si el p-valor es $<0,05$, se asume que las variables están relacionadas entre sí.

b) Prueba t de Student: para comparar la media de los niveles de arsénico en orina de la población estudiada y el límite de tolerancia biológica (LTB); si el p-valor es $<0,001$, se asume que las medias comparadas son estadísticamente diferentes.

c) Prueba de correlación de Pearson: para medir la relación entre la concentración de arsénico por gramo de creatinina y los valores de las variables sociodemográficas cuantitativas (edad y tiempo de residencia).

d) Análisis de varianza (ANOVA): para analizar la diferencia de medias de concentraciones de arsénico por gramo de creatinina en orina según edad, sexo y tiempo de residencia.

e) Contraste de hipótesis: para determinar si la concentración media de arsénico en orina de la población estudiada supera el Límite de Tolerancia Biológica (LTB).

CAPÍTULO IV DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

TABLA 01
ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LA CONCENTRACIÓN DE
ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN ORINA DE
POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE CANDARAVE
EN DICIEMBRE DEL 2016

Estadísticas descriptivas	Valores (en µg/g)
Media	73,56
Mediana	87,13
Desviación típica	13,21
Mínimo	15,86
Máximo	117,19

Fuente: Formatos de recolección de datos

Interpretación estadística: En la Tabla 01 se puede ver los estadísticos de la concentración de arsénico por gramo de creatinina, en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave. El promedio de la excreción de arsénico por gramo de creatinina corresponde a 87,13 µg/g con una desviación estándar de 13,21 µg/g; se halló un valor mínimo de arsénico en orina de 15,86 ug/g y un valor máximo de 117,19 µg/g.

TABLA 02

DISTRIBUCIÓN DEL LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA SEGÚN EL NIVEL DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN ORINA DE ADULTOS DEL DISTRITO DE CANDARAVE EN DICIEMBRE DEL 2016

LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
LTB No permisible (>20 µg/L)	129	92,14
LTB Permisible (≤20 µg/L)	11	7,86
Total	140	100,00

Fuente: Formatos de recolección de datos

Interpretación estadística: En la Tabla 02 se puede ver la distribución de la excreción de arsénico en orina por gramo de creatinina, según sobrepase o no el límite de tolerancia biológica (LTB) establecido. El 92,14 % de la población adulta estudiada supera el límite de tolerancia biológica permisible, mientras que el 7,86 % se encuentra dentro del límite de tolerancia biológica permisible.

TABLA 03
DISTRIBUCIÓN POR FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS
ADULTOS DEL DISTRITO DE CANDARAVE EN DICIEMBRE 2016

DEMOGRÁFICOS	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
Grupo etáreo		
Adulto joven	32	22,86
Adulto	85	60,71
Adulto mayor	23	16,43
Sexo		
Masculino	75	53,57
Femenino	65	46,43
Tiempo de residencia		
Menor igual a 25 años	41	29,29
Entre 25 a 49 años	73	52,14
Mayor igual a 50 años	26	18,57
Total	140	100,00

Fuente: Formatos de recolección de datos

Interpretación estadística: En la Tabla 03, se puede ver la distribución por factores sociodemográficos de los pobladores adultos del distrito de Candarave. El grupo de edad de mayor frecuencia es el adulto propiamente dicho con un 60,71 %, seguido del adulto joven con un 22,86 % y finalmente el grupo adulto mayor con un 16,43 %. En cuanto al sexo, el 46,43 % corresponde al sexo femenino, mientras que el 53,57 % corresponde al sexo masculino. Finalmente, en cuanto al tiempo de residencia, el grupo que presenta entre 25 a 49 años de residencia es el de mayor frecuencia con un 52,14 % seguido de menor igual a 25 años de residencia con un 29,29 % y el grupo mayor o igual a 50 años de residencia con un 18,57 %.

TABLA 04
DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE
EXCRECIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA SEGÚN GRUPOS DE
EDAD EN ADULTOS DEL DISTRITO DE CANDARAVE
EN DICIEMBRE 2016

Grupo de edad	Límite de Tolerancia Biológica (LTB)					
	LTB no permisible		LTB permisible		Total	
	n	%	n	%	N	%
Adulto joven	25	78,13	7	21,87	32	100,00
Adulto	82	96,47	3	3,53	85	100,00
Adulto mayor	22	95,65	1	4,35	23	100,00
Total	129	92,14	11	7,86	140	100,00

Fuente: Formatos de recolección de datos

Interpretación estadística: En la Tabla 04 se puede ver la distribución por límite de tolerancia biológica (LTB) según grupos de edad. Dentro del grupo de adulto el 96,47 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible; por otro lado, dentro del grupo de adulto joven el 78,13 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible y finalmente, dentro del grupo adulto mayor, el 95,65 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible.

TABLA 05
DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE
EXCRECIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA SEGÚN SEXO EN
ADULTOS DEL DISTRITO DE CANDARAVE EN
DICIEMBRE 2016

SEXO	LTB No permisible		LTB Permisible		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Masculino	69	92,00	6	8,00	75	100,00
Femenino	60	92,31	5	7,69	65	100,00
Total	129	92,14	11	7,86	140	100,00

Fuente: Formatos de recolección de datos

Interpretación estadística: En la Tabla 05, se puede ver la distribución por límite de tolerancia biológica (LTB) según sexo. El 92,31 % de las mujeres adultas se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible y solo el 7,69 % se halla en el grupo del LTB permisible; por otro lado, el 92 % de los varones se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible y solo el 8 % se halla en el grupo del LTB permisible.

TABLA 06

**DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE
EXCRECIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA SEGÚN TIEMPO DE
RESIDENCIA EN POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO
DE CANDARAVE EN DICIEMBRE 2016**

Tiempo de residencia	LTB No permisible		LTB Permisible		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Menor o igual a 25 años	35	85,37	6	14,63	41	100,00
Entre 25 a 49 años	70	95,89	3	4,11	73	100,00
Mayor o igual a 50 años	24	92,31	2	7,69	26	100,00
Total	129	92,14	11	7,86	140	100,00

Fuente: Formatos de recolección de datos

Interpretación estadística: En la Tabla 06, se puede ver la distribución por límite de tolerancia biológica (LTB) según el tiempo de residencia. Dentro del grupo Menor o igual a 25 años de residencia, el 85,37 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible; por otro lado, dentro del grupo entre 25 a 49 años de residencia, el 95,89 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible y finalmente, dentro del grupo mayor a 50 años, el 92,31 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible.

CONTRASTE DE HIPÓTESIS:

Hipótesis planteada:

El nivel promedio de arsénico excretado en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del 2016 supera el Límite de Tolerancia Biológica permisible ($>20 \mu\text{g/g}$).

H0: La media de Arsénico es menor o igual a $20 \mu\text{g/g}$

H1: La media de Arsénico es mayor a $20 \mu\text{g/g}$

Media de la Muestra = $87,13 \mu\text{g/g}$

Desviación Típica de la Muestra = $13,21 \mu\text{g/g}$

Tamaño de la Muestra = 140

Hipótesis Nula: media = 20,00

Alternativa: mayor que 20,00

Estadístico t calculado = 17,94

p-Valor = 0,001

Se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$ y se acepta la alternativa.

Conclusión:

El nivel promedio de arsénico excretado en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del 2016 supera el Límite de Tolerancia Biológica permisible ($>20 \mu\text{g/g}$).

4.2. Discusión

El arsénico es un elemento químico de distribución variada sobre la corteza terrestre, su excreción en orina es un indicador biológico de exposición. El nivel promedio de arsénico por gramo de creatinina en orina de pobladores del distrito de Candarave en diciembre del 2016 es 87,13 $\mu\text{g/g}$.

Este resultado difiere del presentado por Astete y Gastagnaga, en los habitantes de la provincia de Espinar - Cusco, que contemplan un valor medio de 9,51 $\mu\text{g As/g}$ de creatinina (7). En el mismo estudio se encontró que los valores de arsénico en agua de consumo, estaban por debajo de los estándares establecidos para agua de consumo humano (10 $\mu\text{g/l}$); a diferencia de la evaluación de arsénico en agua de consumo en el distrito de Candarave, donde los resultados exceden dichos estándares establecidos (casi 200 $\mu\text{g/l}$) (9).

Considerando que existe un coeficiente de correlación elevado entre la concentración de arsénico en el agua ($\mu\text{g/L}$) y en la orina ($\mu\text{g/g}$ creatinina), y siendo además el agua una fuente de exposición importante para ambas poblaciones; es que esta diferencia, explicaría la desigualdad entre los niveles de arsénico en orina de pobladores del distrito de Candarave y de la provincia de Espinar, aunque debemos caracterizar otros factores sociodemográficos propios de cada comunidad (4).

En cuanto a la comparación de promedios entre la concentración de arsénico en orina (87,13 $\mu\text{g As/g}$ de creatinina) y el límite de tolerancia biológica (20 $\mu\text{g As/g}$ de creatinina), se obtiene un valor $p < 0,001$, esto quiere decir que las medias comparadas son estadísticamente diferentes. Con la prueba de contraste de hipótesis, se determinó que la concentración media de arsénico por gramo de creatinina excretada en orina, supera el valor del límite de tolerancia Biológica, demostrado con un valor $p < 0,05$ al 95 % de confiabilidad (12).

Resultados similares fueron presentados por Gajardo y Vidal, en pobladores de Socaire - Chile, donde el promedio para la concentración de arsénico en orina fue de 238 $\mu\text{g/l}$; dicho valor supera al LTB (50 $\mu\text{g/l}$), establecido por las autoridades competentes de ese país (9).

Socaire al igual que Candarave, son pueblos en los cuales no existen tratamientos para abatir las concentraciones de arsénico en el agua de bebida; donde los valores para arsénico en agua de consumo en socaire (280 $\mu\text{g As/l}$ agua) y en Candarave (casi 200 $\mu\text{g As/l}$ agua), son elevados.

La excreción de Arsénico en orina, en un 92,14 % de la población adulta del distrito de Candarave, supera el límite de tolerancia biológica permisible; mientras que el 7,86 % de la población en estudio se encuentra dentro del límite de tolerancia biológica permisible. Estos resultados difieren de los encontrados por Astete y Gastagnaga, en la provincia de Espinar -

Cusco, donde solo el 4,7 % de los pobladores muestreados presentaron valores por encima del límite de referencia (20 µg/g de creatinina). Esta desigualdad en porcentajes se justifica, en que el promedio de arsénico en el agua de consumo de Espinar (20,13 µg/l) es 10 veces menor que el valor hallado en el agua de bebida de Candarave (casi 200 µg/l) (11).

Por otro lado, en los factores sociodemográficos de los pobladores adultos del distrito de Candarave; se observa que el grupo de edad de mayor frecuencia es el adulto propiamente dicho con un 60,71 %, siendo la población más representativa en nuestro estudio; seguido del adulto joven con un 22,86 % y finalmente el grupo adulto mayor con un 16,43 %.

Además, se describe que el sexo masculino presenta ligero predominio, con 53,57 %, sobre el femenino, con un 46,43 %. En cuanto al tiempo de residencia, el grupo más representativo es el de entre 25 a 49 años, con un 52,14 %, seguido de menor igual a 25 años de residencia con un 29,29 % y por último el grupo mayor igual a 50 años con un 18,57 % (10).

Respecto a la distribución por límite de tolerancia biológica según sexo, en el género femenino, el 92,31 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible; por otro lado, en el género masculino, el 92 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible. Al realizar el análisis estadístico, se obtuvo un valor de $p > 0,05$ por lo que ambos grupos no presentan diferencia estadística significativa, si bien existe un ligero predominio de las

mujeres respecto a los hombres. Resultados similares se obtuvieron por Astete y Gastañaga, en la provincia de Espinar - Cusco, donde el porcentaje de mujeres que superaban el LTB fue de 60,83 % y el de hombres que superaban el LTB fue de 39,17 % (9).

Se ha observado que algunos tóxicos, entre ellos el arsénico, presentan respuestas diferentes dependiendo del sexo del organismo expuesto y algunas de estas diferencias se pueden explicar en base a las diferencias hormonales entre los dos sexos, y los efectos que estas hormonas tienen en los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción, especialmente la presencia o ausencia de testosterona o estrógeno. Estas diferencias se pueden atribuir también a las diferencias en la actividad de enzimas de biotransformación que están bajo control hormonal (7).

Podemos afirmar que la edad y el tiempo de residencia, se relacionan con el límite de tolerancia biológica con un valor $p < 0,05$. En cuanto al tiempo de residencia, dentro del grupo Menor a 25 años, el 85,37 % superan el LTB no permisible. Por otro lado, dentro del grupo de adultos, el 86,49 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible (9).

En ambos casos podemos observar que los grupos más jóvenes según el tiempo de residencia (menor a 25 años) y según la edad (adultos), son los que presentan un mayor porcentaje, al superar el límite de tolerancia biológica para arsénico en orina. Esto se puede explicar, porque las

personas que se encuentran en las edades extremas de la vida, como los ancianos, son más vulnerables a una acumulación del arsénico en el organismo (hígado, riñón, músculos, huesos, pulmones, cabellos y uñas), por lo que la excreción en orina puede encontrarse en niveles bajos. Sin embargo, no existen estudios con los cuales podamos comparar los resultados obtenidos (8).

Realizando la prueba de correlación entre la concentración de arsénico con edad y tiempo de residencia, se muestra que probablemente a mayor edad y tiempo de residencia, menor es la concentración de arsénico excretada. Estos resultados complementan la información expresada anteriormente, donde se menciona que a medida que aumenta la edad y el tiempo de residencia, se van a encontrar menores niveles de arsénico en orina, ya que este biomarcador se considera como indicador de exposición reciente. No obstante, no se han encontrado estudios con los cuales podamos comparar los resultados obtenidos (9).

Finalmente, los resultados obtenidos en el presente estudio deben ser comparados con los encontrados por Pérez Vásquez en 2013, en pobladores adultos del distrito de Ite - Tacna. A pesar que en dicho distrito se hallan niveles de arsénico en agua para consumo humano debajo del límite máximo permisible de la OMS (0,10 mg/l), entre los resultados se hallaron niveles elevados de arsénico en orina de los pobladores adultos

estudiados (n = 141), con un nivel promedio de 36,49 $\mu\text{g/g}$. Este valor es significativamente menor que el hallado en el presente estudio, lo que puede explicarse por la mayor contaminación natural presente en el distrito de Candarave, donde la actividad volcánica está presente y se halla bien documentada.

Entre los factores sociodemográficos estudiados, Pérez Vásquez halló una correlación entre mayores niveles de arsénico en los pobladores adultos (edad de 30 a 59 años) y con tiempo de residencia menor a 25 años; sin embargo, no encontró diferencias significativas entre varones y mujeres. Estos resultados son similares a los hallados en el presente estudio, en el que se halló que las poblaciones más vulnerables a presentar niveles más altos de arsénico en orina son los adultos (edad de 30 a 59 años) y aquellos con un tiempo de residencia entre 25 y 49 años; sin diferencia significativa entre varones y mujeres. En este caso, varía la población más vulnerable según el tiempo de residencia, posiblemente debido a factores metabólicos desconocidos. Se precisan estudios más específicos al respecto.

CONCLUSIONES

Primera:

El promedio del nivel de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Candarave en diciembre del 2016 es de 87,13 $\mu\text{g/g}$ de creatinina, valor que excede el Límite de Tolerancia Biológica (20 $\mu\text{g/g}$).

Segunda:

Existen diferencias significativas entre el Límite de Tolerancia Biológica (LTB) de los pobladores adultos del distrito de Candarave según su edad y tiempo de residencia, mas no por su sexo; siendo los grupos más afectados los adultos (30-59 años) con 96,47% de ellos con valores que superan el límite establecido; y los pobladores con un tiempo de residencia de 25-49 años, con un 95,89% de ellos presentando valores que superan el límite establecido.

RECOMENDACIONES

Primera:

Monitorear a los pobladores del distrito de Candarave, y de manera especial, a aquellos que superan los límites de tolerancia biológica ya establecidos; para así poder evidenciar posibles patologías y el impacto en la salud de la población a largo plazo.

Segunda:

Promover y exigir acciones concretas e inmediatas por parte de las autoridades pertinentes para la implementación de medidas para reducir la contaminación natural del agua para consumo humano con arsénico en todas las regiones afectadas de la región, en especial en el distrito de Candarave, ya que se ha demostrado niveles elevados de este metaloide en la población expuesta.

Tercera:

Generar una cultura de conciencia sobre el tema de la exposición al arsénico (por contaminación natural o industrial), en especial en la misma población afectada que habita en localidades rurales, que en su mayor parte desconoce el riesgo al que están expuestos; así como promover programas para la prevención, control y tratamiento de los efectos a largo plazo relacionados a la exposición crónica al arsénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Ginebra: Equipo editorial de la OMS; 2017 [actualizado octubre de 2017; acceso febrero 2018]. Notas descriptivas: arsénico [aproximadamente 5 páginas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs372/es/>
2. Kosnett MJ. Intoxicación por metales pesados y uso de quelantes como antidotos. En: Katzung BG, editor. Farmacología básica y clínica. 13ª edición. México: McGraw Hill; 2016. p. 987-1000.
3. Dirección Regional de Salud Tacna [sede Web]. Tacna: Dirección Ejecutiva de Epidemiología; 2015 [actualizado febrero 2016; acceso agosto 2016]. Análisis de Situación de Salud Región Tacna 2015 [103 páginas]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/Asis/indreg/asis_tacna.pdf
4. Dirección Regional de Salud Tacna [sede Web]. Tacna: Dirección Ejecutiva de Epidemiología; 2017 [actualizado febrero 2018; acceso marzo 2018]. Análisis de Situación de Salud Región Tacna 2017 [114 páginas]. Disponible en: <http://diresatacna.gob.pe/media/ckeditor/files/ASIS-TACNA-2017.pdf>
5. Ramírez AV. Exposición ocupacional y ambiental al arsénico. Actualización bibliográfica para investigación científica. An Fac Med. 2013; 74(3): 237-47.

6. Carabantes AG, Fernicola NA. Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública. *Braz J Pharm Sci.* 2003; 39(4): 365-72.
7. Martínez LD, Gasquez JA. Determinación de arsénico en aguas: diferentes técnicas y metodologías. En: IIº Seminario Hispano-Latinoamericano sobre temas actuales de hidrología subterránea y IVº Congreso Hidrogeológico Argentino. Río Cuarto; Ministerio de Salud de la Nación, Gobierno de Argentina; 2005. p. 1-6.
8. Rangel E, Montañez L, Luévanos M, Balagurusamy N. Impacto del arsénico en el ambiente y su transformación por microorganismos. *Terra Latinoamericana.* 2015; 33(2): 103-18.
9. García SI. Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico HACRE: Módulo de capacitación para atención primaria. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2011.
10. Apaza R, Calcina M. Contaminación natural de aguas subterráneas por arsénico en la zona de Carancas y Huata, Puno. *Rev Investig Altoandin.* 2014; 16(1): 51-58.
11. Hu H. Intoxicación por metales pesados. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna.* 18º ed. Nueva York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012. p. e49-1-e49-4.

12. Ministerio de Salud del Perú [sede Web]. Lima: Dirección General de Salud de las Personas; 2011 [actualizado mayo 2011; acceso marzo 2018]. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por arsénico [24 páginas]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/RM389-2011-MINSA%20Intox.%20Arsenico.pdf>
13. Palacios SV, Morón C, Vereá MA, Pecotche DM. HACRE. Hidroarsenicismo Crónico Regional y Endémico: presentación de un caso clínico y breve reseña bibliográfica. Arch Argent Dermatol. 2012; 62: 233-38.
14. Kao LW, Rusyniak DE. Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos. En: Goldman L, Schafer AI, editores. Tratado de Medicina Interna de Goldman-Cecil. 25° ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 92-99.
15. Ministerio de Salud del Perú [sede Web]. Lima: Dirección General de Salud Ambiental; 2010 [actualizado febrero 2011; acceso marzo 2018]. Reglamento de la Calidad del Agua para Consumo Humano: D.S. N° 031-2010-SA [44 páginas]. Disponible en: http://www.digesa.minsa.gob.pe/publicaciones/descargas/Reglamento_Calidad_Agua.pdf

16. Quispe AB, Malpartida V, Franco J. Evaluación preliminar de la calidad del agua para consumo de la población del distrito de Sama y alternativas de tratamiento. *Ciencia & Desarrollo*. 2005; 9: 91-94.
17. Castro de Esparza ML. Presencia de arsénico en el agua de bebida en América Latina y su efecto en la salud pública. En: Congreso Internacional "Arsénico natural en aguas subterráneas de Latinoamérica". Ciudad de México: CEPIS-SB/SDE/OPS; 2006. p. 1-14.
18. Bernex N, Novoa Z. Aguas y arsénico natural en Perú. Lima: Academia Nacional de Ciencias; 2015.
19. Gonzáles GF, Zevallos A, Gonzales-Castañeda C, Nuñez D, Gastañaga C, Cabezas C, et al. Contaminación ambiental, variabilidad climática y cambio climático: una revisión del impacto en la salud de la población peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014; 31(3): 547-56.
20. Ticona MA, Tejada E, Vargas H. Contaminación del agua potable con arsénico y frecuencia del cáncer en la ciudad de Tacna 2010-2011. *Revista Médica Basadrina*. 2012; 6(1): 4-6.
21. Pérez Vásquez P. Evaluación de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Ite, Tacna 2012 [tesis]. Tacna: Repositorio Institucional de Tesis, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2013.

ANEXOS

ANEXO 1: FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
E. P. MEDICINA HUMANA
NIVELES DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS
DEL DISTRITO DE CANDARAVE EN DICIEMBRE DEL 2016

Fecha: ____/____/____ (día / mes / año)

Código: _____

Variables socio-demográficas

Edad: ____ años

Sexo: _____

Tiempo de residencia: ____ años

Resultados de laboratorio

Arsénico total en orina: ____ $\mu\text{g/l}$

Creatinina en orina: ____ g/l

Nivel de arsénico en orina: ____ $\mu\text{g/g}$

ANEXO 2: FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
E. P. MEDICINA HUMANA
NIVELES DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS
DEL DISTRITO DE CANDARAVE EN DICIEMBRE DEL 2016

Fecha: ____/____/____ (día / mes / año)

Declaro que mi nombre es _____,
que estoy identificado(a) con DNI N° _____, y que acepto
participar en el presente proyecto de investigación, cuyo objetivo es
determinar los niveles de concentración de arsénico en orina de pobladores
adultos del distrito de Candarave.

Se me ha indicado que la presente investigación no significa riesgo alguno
para mi integridad personal, que se mantendrá en reserva mi identidad y
que daré una muestra de orina para el estudio.

Se me ha informado explícitamente que soy libre de retirarme del estudio
en el momento en que así lo decida y estoy consciente de que puedo
solicitar mayor información acerca del presente estudio si así lo deseo.

Datos del paciente:

Código: _____

Teléfono: _____

Firma: _____

Huella digital:



ANEXO 3: HOJA DE INSTRUCCIONES PARA EL PARTICIPANTE

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
E. P. MEDICINA HUMANA
NIVELES DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS
DEL DISTRITO DE CANDARAVE EN DICIEMBRE DEL 2016

Esta prueba se realiza para determinar la cantidad de arsénico que hay en el organismo de cada participante; por ello, es importante que cumpla con las indicaciones que aquí se le detallan. Si tiene alguna pregunta, consulte con la persona que le está realizando la prueba.

1. Se le ha entregado un envase estéril para que recolecte su primera orina de la mañana.
2. El primer chorro de la orina debe desecharlo en el inodoro.
3. Debe contener la orina un momento y el segundo chorro debe depositarlo directamente en el frasco proporcionado.
4. El frasco debe llenarse por lo menos hasta la mitad de su capacidad, pero sin exceder las tres cuartas partes del mismo.
5. No mojar ni contaminar con tierra la boca del envase estéril que se le ha entregado; luego de taparlo, guárdelo en un ambiente frío para entregarlo a la misma persona que le proporcionó el envase.
6. No olvide que usted deberá entregar su muestra de orina el día de mañana _____ a las _____ de la mañana.

MUCHAS GRACIAS POR SU PARTICIPACIÓN