

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

EVALUACIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES

ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012

TESIS

Presentada por:

Bach. PAÚL ALFONZO PÉREZ VÁSQUEZ

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA - PERÚ

2013

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

**EVALUACIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS
DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012**

TESIS

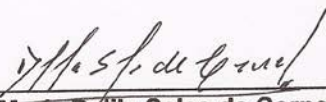
Presentada por:

BACH. PAÚL ALFONZO PÉREZ VÁSQUEZ

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Aprobado por _____, ante el siguiente Jurado:



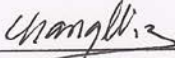
Mgr. Maria Dalila Salas de Cornejo
Presidente



Q. F. Edgardo Guido Calderón Copa
Jurado



Q. F. Orlando Agustín Rivera Benavente
Jurado



Mgr. Juan José Changlío Roas
Asesor

DEDICATORIA

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi madre Bertha.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del laboratorio de control de calidad de la EPS TACNA, en especial al Ing. Alberto Franco V. por brindarme su tiempo y conocimientos.

A mi amiga la Blga. Sonia Pilco P., por permitirme procesar mis muestras en el laboratorio de análisis clínico VIDALAB.

A todos los docentes de la Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica; a mi asesor Q.F. Juan Changlilio Roas y de manera especial a mi jurado: Q.F. Edgar Calderón Copa, Q.F. Orlando Rivera Benavente y Mgr. María Salas de Cornejo.

Al fundador y muy querido docente de la E.A.P. de Farmacia y Bioquímica, Mgr. José Calle Munarriz por sus consejos y ejemplo de dedicación.

A mis tíos Luzbertha y Marcos, y todas aquellas personas que indirectamente han colaborado con la realización de este trabajo; brindándome su apoyo, ánimo y sobre todo su amistad y cariño.

Finalmente, deseo agradecer a los pobladores del Distrito de Ite por su colaboración, necesaria para el desarrollo de esta tesis.

INDICE

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1. 1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1. 2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	7
1. 3. JUSTIFICACIÓN.....	8
1. 4. OBJETIVOS	
1. 4. 1. Objetivo General.....	10
1. 4. 2. Objetivos Específicos.....	10
1. 5. HIPÓTESIS	
1. 5. 1. Hipótesis General.....	10
1. 5. 2. Hipótesis Específicas.....	11
1. 6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES	
1. 6. 1. Variable.....	11

2. 2. 5. 2. Intoxicación crónica.....	41
2. 2. 5. 3. Intoxicación con gas arsina.....	43
2. 2. 6. Diagnóstico.....	44
2. 2. 6. 1. Criterio diagnóstico.....	44
2. 2. 6. 2. Definición de caso.....	45
2. 2. 6. 3. Diagnóstico diferencial.....	46
2. 2. 6. 4. Exámenes auxiliares.....	47
2. 2. 7. Tratamiento.....	49
2. 2. 7. 1. En caso de contacto ocular.....	49
2. 2. 7. 2. En caso de contacto dérmico.....	49
2. 2. 7. 3. En caso de inhalación de gas arsina.....	50
2. 2. 7. 4. En caso de ingestión.....	50
2. 2. 7. 5. Tratamiento con quelantes.....	51
2. 2. 8. Biomarcadores.....	53
2. 2. 8. 1. Biomarcadores de exposición a arsénico.....	53

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3. 1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	58
3. 2. LUGAR DE EJECUCIÓN.....	59
3. 3. POBLACIÓN Y MUESTRA	
3. 3. 1. Población.....	59
3. 3. 2. Muestra.....	60

3. 4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	
3. 4. 1. Técnicas de recolección de datos.....	62
3. 4. 1. 1. Encuesta.....	62
3. 4. 1. 2. Espectrofotometría de absorción atómica con generador de hidruros.....	63
3. 4. 1. 3. Método colorimétrico para la determinación cuantitativa de creatina en orina.....	66
3. 4. 2. Instrumentos para la recolección de datos.....	68
3. 4. 2. 1. Material biológico.....	68
3. 4. 2. 2. Material de vidrio y plástico.....	68
3. 4. 2. 3. Otros materiales.....	69
3. 4. 2. 4. Equipos.....	69
3. 4. 2. 5. Reactivos.....	70
3. 5. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
3. 5. 1. Presentación del estudio.....	70
3. 5. 2. Recolección de muestras.....	71
3. 5. 3. Transporte de muestras.....	73
3. 5. 4. Análisis de muestras.....	76
3. 6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	
3. 6. 1. Procesamiento de datos.....	87

3. 6. 2. Análisis de datos.....	87
---------------------------------	----

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. 1. RESULTADOS.....	91
-----------------------	----

4. 2. DISCUSIÓN.....	116
----------------------	-----

CONCLUSIONES.....	122
--------------------------	------------

RECOMENDACIONES.....	124
-----------------------------	------------

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	126
--	------------

ANEXOS.....	135
--------------------	------------

RESUMEN

Introducción: En la zona sur del Perú, las concentraciones de Arsénico en el agua de consumo son elevadas, ya sea por razones geogénicas ó antropogénicas; lo que constituye un riesgo para la salud de sus pobladores.

Objetivo: Determinar las concentraciones de Arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Ite.

Materiales y métodos: El método utilizado en la presente investigación, para determinar la concentración de Arsénico total (AsTot) en las muestras de orina, fue el de Espectrofotometría de Absorción Atómica con Generación de Hidruros (EAAGH). Se trabajó con 141 muestras; las concentraciones de AsTot, se ajustaron al valor de la creatinina excretada en orina.

Resultado: El promedio de la concentración de arsénico obtenido, en orina de pobladores adultos del distrito de Ite, es de 36,4918 $\mu\text{g/g}$ de creatinina.

Conclusión: La concentración promedio de arsénico por gramo de creatinina excretada, en orina de pobladores adultos del distrito de Ite, excede el Límite de Tolerancia Biológica establecido para dicho elemento (20 $\mu\text{g/g}$ de creatinina).

Palabras claves: Arsénico, Límite de tolerancia biológica, creatinina, Espectrofotometría de absorción atómica con generación de hidruros.

ABSTRACT

Introduction: In southern Peru, the Arsenic concentration in drinking water is high, due to anthropogenic or geogenic reasons, this fact is a risk for its inhabitants' health.

Objective: Determine the concentrations of arsenic in urine in Ite district adult inhabitants.

Materials and methods: The method used in this investigation to determine the concentration of total Arsenic (AsTot) in urine samples was atomic absorption spectrophotometry with hydride generation (AASHG). It was worked with 141 samples; AsTot concentrations were adjusted to value creatinine excreted in urine.

Results: The average concentration of arsenic, that was found in urine in Ite district adult inhabitants, is 36, 4918 $\mu\text{g/g}$ creatinine.

Conclusion: The arsenic concentration in urine in Ite district adult inhabitant exceeds the biological tolerance limit established for that item (20 $\mu\text{g/g}$ creatinine).

Key words: Arsenic, Biological tolerances limit, creatinine, Atomic absorption spectrophotometry with hydride generation.

INTRODUCCIÓN

El Arsénico está presente en pequeñas cantidades en toda la corteza terrestre, en un promedio de 2 ppm, bajo la forma de mineral y principalmente como impureza de otros minerales ⁽²³⁾. Además puede estar presente en el agua, el aire y los seres vivos, especialmente marinos ⁽³⁾.

Esta presente como materia de desecho en muchos minerales; puede ser liberado al ambiente por la actividad volcánica, la erosión de depósitos minerales y por diversas actividades humanas ⁽⁸⁾.

Se usa en la agricultura (plaguicidas), en la industria (acero, cerámica, etc.) y en la extracción o purificación de otros minerales (minería). Su importancia, además de su empleo industrial, se debe a su presencia natural en altas concentraciones en el agua de determinadas regiones geográficas ⁽²³⁾.

La ingestión de Arsénico en el agua de bebida es una fuente de exposición muy importante para algunas poblaciones, por lo que puede ser un grave problema de salud pública. Este problema ha sido descrito en Taiwán, Chile, Argentina, Perú, México e India; en todas las regiones

afectadas por su presencia en el agua de bebida superando varias veces el límite máximo permisible para el agua de bebida ($50\mu\text{gAs/L}$) ⁽⁸⁾.

América Latina es uno de los principales productores mundiales de Arsénico, siendo responsable de un 29% de la producción mundial, la que es estimada en 52,800 T. M. al año. Los principales productores en la región son Chile (11, 000 TM/año) y Perú (4, 500 TM/año) ⁽⁵⁵⁾.

Con excepción del Arsénico elemental, la absorción de los compuestos arsenicales se realiza con facilidad a través de la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal. Aunque este metal se encuentre en los tejidos en pequeñas cantidades, no tiene función fisiológica ⁽³⁾.

Sus efectos adversos sobre la salud son muy variados y van desde lesiones de la piel, hasta cuadros clínicos graves de los sistemas gastrointestinal, circulatorio periférico y nervioso. Es también un agente carcinógeno, pues causa cáncer de piel y de pulmón ⁽⁴⁰⁾.

Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, los organismos vivos y en variadas actividades laborales humanas. Dada su amplia distribución en el ambiente, particularmente en el continente americano, aún cuando haya sido estudiado en detalle en muy variados aspectos clínicos y ambientales, se estima recomendable mantener una especial atención sobre los diversos aspectos relacionados con la salud ⁽³⁶⁾.

El presente trabajo de tesis “EVALUACIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS, DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012”; cuyos resultados significan un aporte al Ministerio de Salud y demás instituciones interesadas en el tema; tiene como objetivo general, Determinar las concentraciones de Arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Ite – Tacna, en el año 2012.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El Arsénico, es un metaloide ampliamente distribuido en la atmósfera, en la hidrosfera y en la biosfera. Si bien una gran cantidad presente, en el medio ambiente, proviene de fuentes naturales (meteorización, actividad biológica, emisiones volcánicas), existe una importante contribución a partir de actividades antropogénicas, tales como procesos industriales (minería, fundición de metales, plaguicidas, conservantes de la madera, etc.) ⁽¹⁾.

El origen natural del Arsénico en América del Sur está relacionado con el volcanismo y la actividad hidrotermal asociada de la cordillera de los Andes que atraviesa de norte a sur muchos países, entre ellos, el Perú ⁽⁹⁾.

En la mayoría de estos países, este metaloide está presente en el agua, principalmente en el agua subterránea, como Arsénico

geogénico. El cual pasa al entorno por disolución natural, desgaste de rocas o actividades mineras ⁽⁸⁾.

Se estima que en los países de América del Sur, entre ellos Chile y Perú, en donde el problema se conoce desde hace décadas; aproximadamente cuatro millones de personas utilizan agua contaminada con Arsénico (>50µg As/L de agua) ⁽⁴⁰⁾.

En el Perú, su presencia en el ambiente y en las fuentes de agua para consumo humano se debe a factores naturales de origen geológico y actividades antropogénicas que involucran la explotación minera y refinación de metales por fundición.

El distrito de Ite, se encuentra aproximadamente a 95 Km de la capital del departamento de Tacna, a una altitud de 175 msnm; donde el río Locumba, que es la principal fuente hídrica que abastece al distrito, presenta altos niveles de contaminación. De acuerdo a los reportes de análisis físico-químicos y tomando como base la norma de la Superintendencia Nacional de Servicios de Saneamiento (SUNASS) y Ley General de Aguas, el contenido de Arsénico en el río Locumba (aprox. 200µg/L), en todos los casos supera la normas establecidas para consumo humano (50µg/L) ⁽⁵⁾.

El agua del río Locumba, proviene de la laguna de Aricota, la misma que es alimentada por los ríos Salado y Callazas que pasan

por el volcán Yucamane, que podría ser la fuente de contaminación natural de Arsénico de esta agua ⁽⁹⁾.

Sin embargo, es necesario mencionar que la empresa minera Southern Perú Copper Corporation (SPCC); durante 35 años utilizó 21 kilómetros de cauce del río Locumba para descargar los relaves de sus minas Toquepala y Cuajone, contaminando la bahía de Ite, al arrojar residuos tóxicos de la actividad minera que están compuestos por metales pesados (entre ellos, el Arsénico) ⁽⁴²⁾.

En las personas, las formas primarias de exposición al Arsénico son por inhalación e ingesta de alimentos o agua, se ha demostrado en diversos grupos de edad y en distintas áreas del mundo, que este contacto crónico y en algunos casos agudo está asociado con el desarrollo de cáncer de hígado, pulmones, vejiga, piel, riñones, útero, próstata, entre otros; asimismo, problemas de salud a nivel cardiovascular, dermatológico, pulmonar, inmunológico, hepáticos, neurológicos, reproductivo y endocrinológicos, además, se ha asociado con parto prematuro, abortos espontáneos, y morbilidad neonatal e infantil ^(19,25,26,36,53,57), proponiéndose una relación dosis dependiente ^(19,60).

Como bioindicador de exposición de Arsénico (As) se sugiere la medición de Arsénico total (AsTot) urinario, ya que la concentración

de As en orina, parece ser el mejor indicador de la exposición reciente, o de hace pocos días, a As orgánico e inorgánico. Los niveles de Arsénico total en orina generalmente se reportan como microgramos de Arsénico por gramo de creatinina ($\mu\text{g As/g creatinina}$) para ajustar la concentración o dilución de la orina debido a una variación en la ingesta de líquidos ⁽¹⁾.

En el Perú, la Dirección General de Salud de las Personas del Ministerio de Salud (DGSP/MINSA), para la evaluación de Arsénico en orina de pobladores expuestos no ocupacionalmente; ha establecido un Límite de Tolerancia Biológica (LTB) de $20 \mu\text{g As/g creatinina}$ ⁽¹⁸⁾.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El problema general se ha expresado mediante la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las concentraciones de Arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Ite?

Y más específicamente a través de las siguientes interrogantes:

1. ¿Las concentraciones de Arsénico en orina superan el Límite de tolerancia biológica, en pobladores adultos del distrito de Ite?
2. ¿Existen diferencias entre el Límite de Tolerancia Biológica según edad, sexo y tiempo de residencia en pobladores adultos del distrito de Ite?

1.3. JUSTIFICACIÓN

El arsénico, si bien es un elemento ubicuo –vigésimo en la corteza terrestre, décimo segundo en el agua del mar y décimo cuarto en el cuerpo humano- es uno de los contaminantes con más alta toxicidad ⁽³⁴⁾, 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 ^(54,58).

La presencia de arsénico en aguas para consumo humano por disolución natural, desgaste de rocas o actividades mineras constituye una amenaza para la salud pública ⁽²²⁾. En el Perú, la población más afectada es la que se encuentra dispersa en el área rural, que en la mayoría de los casos consume agua sin ningún tratamiento y desconoce al riesgo al que está expuesta ⁽⁴¹⁾.

El distrito de Ite, tiene como principal abastecedor hídrico al Río Locumba, este a su vez presenta varios problemas sobre la calidad del recurso hídrico, considerándosele a Ite como uno de los distritos que exceden los límites máximos permisibles para el parámetro de arsénico en agua de consumo humano en el 2011(LMP - Arsénico: 0.05mg As/L), según la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA-Tacna).

Conocer la realidad, mediante el análisis toxicológico, de los niveles de concentración de arsénico en orina de los habitantes del distrito de Ite; así como también valorar los riesgos para la salud de esta población exige plantear alternativas de intervención y cambio, tomando en cuenta, que en las particularidades propias de esta realidad, existen elementos comunes que son compartidos por muchos municipios afines, pero además permite la participación de la población, así como la utilización y direccionalidad adecuada de los recursos existentes en las municipalidades en beneficio de la comunidad.

Tratando de contribuir a la solución de este problema es que se presenta este trabajo de investigación. Aportando así datos preliminares y útiles para realizar estudios epidemiológicos en el futuro.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las concentraciones de Arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Ite.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la concentración de Arsénico en orina con el límite de tolerancia biológica establecido para dicho elemento, en pobladores adultos del distrito de Ite.
2. Diferenciar el límite de tolerancia biológica según edad, sexo y tiempo de residencia, en pobladores adultos del distrito de Ite.

1.5. HIPÓTESIS

1.5.1. HIPÓTESIS GENERAL

Los pobladores adultos del distrito de Ite tienen concentraciones elevadas de Arsénico.

1.5.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. La concentración de Arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Ite, supera el Límite de Tolerancia Biológica.
2. Existen diferencias entre el Límite de Tolerancia Biológica según edad, sexo y tiempo de residencia; en pobladores adultos del distrito de Ite.

1.6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES

1.6.1. VARIABLE

- ✓ Concentración de Arsénico en orina.

1.6.2. OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE

Variable	Definición	Indicador	Categorización	Escala
Concentración de Arsénico en orina	Indicador biológico de exposición de arsénico en seres humanos	Análisis por espectrofotometría de absorción atómica con generación de hidruros	Permisible < 20 $\mu\text{g/g}$ de creatinina* No Permisible \geq 20 $\mu\text{g/g}$ de creatinina*	Razón

Fuente: Elaboración propia.

* Según Límite de Tolerancia Biológica establecido por la Dirección General de Salud de las Personas / Ministerio de Salud del Perú - (DGSP/MINSA, 2011) ⁽¹⁸⁾.

1. 6.2.1. Variables sociodemográficas

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	Adulto Joven: 18 – 24 años. Adulto: 25 - 59 años. Adulto Mayor: ≥ 60 años.	Razón
	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 Ite hasta el momento de la encuesta	Menor igual a 25 años. Entre 26 y 48 años. Mayor igual a 49 años.

Fuente: Elaboración propia.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

Con la finalidad de tener mayores elementos de juicio se revisó los siguientes trabajos de investigación referentes al tema de estudio:

Internacionales:

Las investigaciones realizadas en el extranjero, ponen de manifiesto el elevado riesgo sanitario ambiental, por la presencia de arsénico proveniente de fuentes naturales y como resultado de procesos industriales:

Claudia Gajardo y Luna Vidal el 2009, en Chile, realizaron un estudio intitulado "*Evaluación del riesgo toxicológico por arsénico mediante el uso de orina como biomarcador*". Evaluaron el riesgo toxicológico, al que está expuesta la población seleccionada, usaron

la orina como biomarcador de exposición reciente al metaloide. Encontrando que las concentraciones de AsTot urinario, correspondientes a dos muestreos realizados entre 31 individuos seleccionados de Socaire - Chile, entregan como promedio el valor de 238 ($\mu\text{g/L}$); dicho valor supera 10 veces el promedio para las muestras de la ciudad control, correspondiente a Calama (25 $\mu\text{g/L}$). Llegando a la conclusión que, en Socaire existe una situación de riesgo toxicológico, debido a que la concentración de AsTot urinario obtenido a partir de las muestras, cumplen con la condición de tóxica según el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Sevilla y el Área de Toxicología de la Universidad de Sevilla ⁽²¹⁾.

Julio Navoni, Diana De Pietri, Susana García y Edda Villaamil el 2008, en Argentina, en su estudio intitulado "*Riesgo sanitario de la población vulnerable expuesta al arsénico en la provincia de Buenos Aires*"; analizaron la concentración de arsénico, en agua recolectada de las localidades de la provincia de Buenos Aires, Argentina, y su relación epidemiológica con factores de susceptibilidad y patologías asociadas. Los resultados obtenidos muestran que las concentraciones de arsénico en agua se ubican en un rango amplio, desde 0,3 hasta 187 $\mu\text{g/L}$, con una mediana de 40 $\mu\text{g/L}$. El 82% de las muestras presentaron niveles de arsénico superiores al valor límite aceptable de 10 $\mu\text{g/L}$, y más de la mitad de ellas provenían de agua

de red. Concluyendo que la caracterización realizada a través del índice compuesto de salud sintetizó el riesgo sanitario de la exposición al arsénico de la población con niveles de carencia socioeconómica de una amplia región de la provincia de Buenos Aires (39).

C.A. Lovey y M. C. Giménez el 2008, en Argentina, realizaron un estudio intitulado "*Arsénico total en orina: Evaluación de población expuesta en la Provincia del Chaco*". El objetivo de este estudio fue validar un método para la determinación de arsénico total en orina y analizar la correlación existente entre los niveles de arsénico hallados en población expuesta y los encontrados en las aguas subterráneas utilizadas para el consumo. Se utilizó el procedimiento normalizado de espectroscopia de absorción atómica acoplada a generación de hidruros para la determinación de arsénico total en ambas muestras. Los resultados nos muestran que las concentraciones de arsénico en las muestras de orina están en el rango entre 46,7– 2431 µg/L, mientras que las de agua entre 30 – 1443 µg/L. El análisis entre las mismas presenta una correlación positiva ($r = 0,74$; p menor al 0,05). Llegando a la conclusión de que el método analítico propuesto resulta adecuado para la evaluación de la exposición a arsénico total en muestras de orina y que sus niveles hallados en la población expuesta y los encontrados en las aguas subterráneas, presentan una

correlación positiva, lo que señala el peligro al que está expuesta la población ⁽³²⁾.

Alexandra Carabantes y Nilda de Fernicola el 2003, en Brasil, realizaron un trabajo de revisión titulado “*Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública*”. Concluyendo que la exposición ambiental al arsénico es un problema de salud pública debido a que afecta a un gran número de poblaciones en el mundo y por tratarse de un agente carcinogénico para humanos. Debido a los diferentes grados de susceptibilidad de los individuos frente a un mismo agente tóxico se hace importante el desarrollo de biomarcadores, para que sea posible lograr la prevención de efectos nocivos relacionados con la ingestión de arsénico ⁽¹²⁾.

Nacionales:

Las investigaciones que se realizaron en el Perú ponen de manifiesto la presencia de arsénico en el medio ambiente, sin embargo existe una carencia de estudios que determinen los niveles de concentración de este metal en personas expuestas incidentalmente.

Carlos Cabrera y Helen Calla el 2010, en Lima, realizaron el estudio intitulado “*Calidad del agua en la cuenca del río Rímac, sector*

de San Mateo, afectado por las actividades mineras”, cuyo objetivo general fue conocer los efectos que ha presentado la calidad del agua del río Rímac frente al desarrollo de la actividad minera en el distrito de San Mateo de Huanchor ubicado en la provincia de Huarochirí del departamento de Lima. La investigación en la calidad del agua ha sido desarrollada en un tiempo de diez años tomando como patrones de análisis a los iones metálicos. Concluyeron que metales como el cadmio, plomo, manganeso, arsénico y fierro eran los elementos que tenían que recibir un tratamiento correctivo, ya que sus concentraciones en las aguas del Rímac eran mayores a lo establecido en los estándares de calidad de agua ⁽¹¹⁾.

Edwin Flores y Javier Pérez el 2009, en Lima, realizaron un estudio intitulado *“Determinación de arsénico, por absorción atómica, en agua de consumo humano proveniente de SEDAPAL, de cisterna y de pozo del distrito de Puente Piedra”*, cuyo objetivo general fue determinar la concentración de arsénico en agua de consumo humano proveniente de SEDAPAL, de cisternas y de pozo en el distrito de Puente Piedra - Lima. Se encontró que la concentración promedio de arsénico del total de muestras provenientes de SEDAPAL fue de 9.13 µg As/L y el total de muestras provenientes de cisterna fue de 5.04 µg As/L, los cuales no excedieron la concentración máxima permisible dada por la Norma Técnica Peruana

214.003.87 (50 µg As/L) y la Organización Mundial de la Salud (10 µg As/L). También se halló que la concentración promedio de arsénico en el agua de consumo humano proveniente de pozo fue de 22,40 µg As/L, la cual está por encima del límite permisible establecido por la Organización Mundial de la Salud y por debajo del límite permisible dado por la Norma Técnica Peruana (NTP 214.003.87). Se observa que el 100% de las muestras supera el límite permisible establecido por la OMS ⁽²⁰⁾.

Jonh Astete, María del C. Gastañaga, entre otros. El 2010, en Cusco, realizaron un estudio intitulado "*Riesgos a la salud por exposición a metales pesados en la provincia de espinar-cusco-2010*", cuyo objetivo general fue determinar las características de salud de las poblaciones aledañas a actividades mineras en la Provincia de Espinar- Cusco en relación a la exposición a Metales Pesados. Se encontró entre otros resultados, que el 4.7% de los 502 pobladores muestreados para determinar arsénico en orina, presentaron valores por encima del límite de referencia (20 µg/g de creatinina), siendo en su mayoría mujeres; la concentración promedio para este metaloide obtenida en orina fue de 9.51 µg As/g creatinina. Concluyeron que existen evidencias de contaminación ambiental por metales pesados y presencia de enfermedades transmisibles en ésta población ⁽⁴⁾.

Willy Ramos, Carlos Galarza, Ferdinand de Amat, entre otros; en el 2006, en Lima, realizaron un estudio intitulado “*Queratosis arsenical en pobladores expuestos a relaves mineros en altura en San Mateo de Huanchor: Sinergismo entre arsenicismo y daño actínico crónico*”, con el objetivo de determinar la prevalencia de queratosis arsenical en una población de altura (3 290 msnm) expuesta a relaves mineros con arsénico y que posean daño actínico crónico. Se encontró 8 casos de queratosis arsenical en una población de 119 personas expuestas a relaves mineros con daño actínico crónico (tasa de prevalencia de 6,7 casos por 100 habitantes). La edad promedio de los pacientes fue $38,63 \pm 25,90$ años y 75% de casos fueron de sexo masculino. Llegaron a la conclusión que la queratosis arsenical es una patología frecuente en pobladores del distrito de San Mateo de Huanchor de Lima expuestos a relaves mineros en altura. El daño actínico crónico podría tener un efecto sinérgico para el desarrollo de cáncer de piel en las lesiones arsenicales⁽⁵⁰⁾

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Generalidades del Arsénico:

El arsénico, es un elemento químico de color gris ferroso, con brillo metálico, cuyo número atómico es 33 y peso atómico 74.92 ⁽⁴⁰⁾. Fue descubierto en el siglo XIII por Alberto Magno (aunque se cree que se empleó mucho antes como adición al bronce para dar un acabado lustroso).

Paracelso (1493-1541) lo introdujo en la ciencia médica. Schroeder en 1649, publicó dos métodos de preparación del elemento. Pedro Ábano, en el siglo XV, describe por primera vez sus efectos tóxicos. En los siglos siguientes, su uso quedó en manos de charlatanes y brujos, además del que diera la nobleza y la jerarquía eclesiástica para exterminar a sus enemigos ⁽²⁶⁾.

Se encuentra en la naturaleza libre y combinado en un gran número de minerales, generalmente se encuentra en la forma pentavalente. Existe en cuatro estados de oxidación: Arsina (As^{-3}), Arsénico metaloide (As^0), Arsenito(As^{+3}) y Arseniato (As^{+5}) ⁽⁵⁹⁾.

Los compuestos inorgánicos trivalentes de arsénico más frecuentes son: el trióxido de arsénico, el arsenito sódico y el tricloruro de arsénico. Los compuestos inorgánicos pentavalentes son: el pentóxido de arsénico, el ácido arsénico y los arsenatos, como el arsenato de plomo y el arsenato de calcio.

Los compuestos orgánicos también pueden ser pueden ser trivalentes o pentavalentes, y en ocasiones consisten en formas metiladas como consecuencia de la biometilación por los microorganismos presentes en el suelo, en el agua dulce y en el agua salada ⁽⁴¹⁾.

En general, el arsénico inorgánico es más tóxico que el orgánico. Aunque los compuestos orgánicos se consideran menos tóxicos que los inorgánicos, algunos derivados del arsénico que contienen grupos metilo o fenilo, muy usados en agricultura, causan preocupación por los efectos sobre la salud de animales de experimentación. Entre estos compuestos se encuentran el ácido monometilarsónico (MMA) y sus sales, así como el ácido dimetilarsínico (DMA) y sus sales, y el Roxarsone (ácido 4-hidroxi-3 nitrobenzenoarsónico).

Por otra parte, la arsenobetaina y la arsenocolina son las formas orgánicas del "arsénico de los peces" y son relativamente no tóxicas para los humanos. El gas arsina es el compuesto de arsénico más tóxico (exposición aguda) ⁽¹⁾.

El promedio del arsénico en la corteza terrestre es de 2 ppm no obstante, la distribución es muy heterogénea. Se encuentra frecuentemente en aguas naturales. Este llega a ellas por la erosión de rocas superficiales y volcánicas ⁽²⁸⁾.

Los compuestos arsenicales orgánicos (Arsfenamina ó Salvarsan) fueron empleados como medicamentos, especialmente en el tratamiento de la sífilis y de la amebiasis, en la actualidad no tienen aplicación médica. Las lesiones cutáneas resultantes de su empleo terapéutico para la sífilis en la era preantibiótica, eran bien conocidas por los dermatólogos.

Los compuestos arsenicales inorgánicos tienen una variada utilización en la industria. El trióxido arsenioso es empleado como veneno para ratas, insecticidas, en la fabricación de cerámica y pintura, como colorante y en la taxidermia. El arsenito de sodio tiene funciones como herbicida, garrapaticida y langosticida ⁽¹⁾.

2.2.2. Límites de exposición:

2.2.2.1. Límite de tolerancia biológica (LTB)

El término límite de tolerancia biológica (LTB) fue propuesto por Elkins (1967) y se refiere al valor límite establecido para el índice utilizado en el control biológico y, por lo tanto, aplicado a los agentes tóxicos inalterados, productos de biotransformación, alteraciones de actividades enzimáticas y otros parámetros bioquímicos que podrán ser aceptados sin que haya riesgos a la salud de la persona.

El establecimiento del límite de tolerancia biológica (LTB) tiene como meta principal verificar si existe seguridad en cuanto a que ocurra contaminación por un agente químico, en exposiciones presentes o incluso pasadas, evitándose posibles efectos adversos a la salud de las personas ⁽⁴²⁾.

Norma Nacional:

En el Perú, la Dirección General de Salud de las Personas del Ministerio de Salud (DGSP/MINSA) ha

establecido los límites de tolerancia biológica (LTB), para la evaluación de Arsénico total (AsTot) en orina de pobladores expuestos de manera ocupacional y no ocupacionalmente los cuales se manifiestan en la tabla N° 01. A concentraciones mayores debe ser investigada la procedencia de dicho arsénico para su control inmediato y determinar el estado de intoxicación de la persona ⁽¹⁸⁾.

TABLA N° 01

LÍMITES DE TOLERANCIA BIOLÓGICA PARA LA EVALUACIÓN DE ARSÉNICO TOTAL (ASTOT) EN ORINA. SEGÚN NORMA NACIONAL

R. M. N° 389-2011-MINSA

Exposición	Microgramos de Arsénico por litro de orina ($\mu\text{g/L}$)	Microgramos de Arsénico por gramo de creatinina ($\mu\text{g/g}$)
No ocupacional	50 $\mu\text{g/L}$	20 $\mu\text{g/g}$
Ocupacional	100 $\mu\text{g/L}$	50 $\mu\text{g/g}$

Fuente: Elaboración propia

Norma Internacional:

Para la determinación del arsénico total urinario, los límites de tolerancia biológica (LTB) recomendados por organismos internacionales, son dados en su mayoría para personas expuestas ocupacionalmente, ya que ellos consideran que cada país tiene una realidad diferente y debe establecer su propio LTB para pobladores expuestos no ocupacionalmente. Los valores establecidos según Norma Internacional para LTB se presentan en la tabla N° 02.

TABLA N° 02

**LÍMITES DE TOLERANCIA BIOLÓGICA PARA LA EVALUACIÓN DE
ARSÉNICO EN ORINA. SEGÚN NORMAS INTERNACIONALES**

Exposición	Organismo	Límite de Tolerancia Biológica (LTB)
	OMS (Organización Mundial de la Salud, 2004)	50 µg As/L orina (AsTot)
Ocupacional	ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, EE.UU - 2005)	50 µg As/g creatinina (As y sus metabolitos)
	ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, EE. UU - 2007)	100 µg As/L orina (AsTot)

Fuente: Elaboración propia

2.2.2.2. Límites ambientales

El arsénico ingresa en pequeñas cantidades al cuerpo humano a través del agua, aire y alimentos ⁽¹⁸⁾.

El establecimiento de los límites ambientales está de acuerdo con las concentraciones que se han verificado en diversas partes del mundo en donde no se han detectado efectos adversos en la salud de la población expuesta. A diferencia de los límites ocupacionales, que han sido objeto de frecuentes estudios de diferente naturaleza y de constantes evaluaciones, los límites ambientales generales todavía necesitan de mayores evaluaciones.

Con el tiempo, estos podrán sufrir alteraciones importantes debido a nuevos hallazgos o cambios en las condiciones en que hoy se presenta el arsénico. Los valores límites establecidos para el arsénico en el ambiente general son los siguientes:

TABLA N° 03**LÍMITES DE ARSÉNICO EN EL AMBIENTE GENERAL**

Fuente	Organismo	Valores límite permisibles (VLP)
Agua potable (Arsénico total)	OMS (Organización Mundial de la Salud, 2004)	10 µg As/L de agua
	MINSA (Ministerio de Salud) DS N° 031-2010-SA.	10 µg As/L de agua
Ambiente de trabajo (Arsénico elemental y compuestos inorgánicos)	MINSA (Ministerio de Salud) D.S. N° 015-2015-SA.	0.01 mg As/m ³ aire
Alimentos (Arsénico inorgánico)	OMS (Organización Mundial de la Salud, 2009)	2 µg As/Kg de peso corporal (Ingesta diaria tolerable)

Fuente: Elaboración propia

2.2.3. Fuentes de exposición:

2.2.3.1. Fuentes de contaminación en el medio ambiente

Dentro de los factores de riesgo medio ambiental a tener en cuenta se menciona:

- ✓ Agua contaminada por desechos industriales.
- ✓ Fuentes contaminantes como son las empresas minero-metalúrgicas.
- ✓ Alimentos contaminados por desechos industriales (peces y moluscos) asimismo provenientes de tubérculos y hortalizas, irrigadas con agua contaminada y por uso de plaguicidas.
- ✓ Zonas con presencia de fuentes naturales.

Se puede mencionar algunas condiciones que pueden incrementar el riesgo de intoxicación:

- ✓ En cuanto a los estilos de vida el hábito de fumar. La susceptibilidad individual que hacen a una persona vulnerable a la enfermedad (hipersensibles o atópicos).

- ✓ Personas con enfermedades de la piel, pulmonares, cardiovasculares, hepáticas o renales.
- ✓ Ingesta accidental de productos químicos, derivados de arsénico ⁽¹⁸⁾.

2.2.3.2. Fuentes de contaminación en el ambiente ocupacional

El riesgo más importante que se halla en la exposición ocupacional, es al arsénico inorgánico predominantemente relacionado con actividades industriales específicas como son la minería, metalurgia, fabricación de vidrios, plaguicidas, agricultura, entre otros.

En este sentido, la ausencia o incumplimiento de normas de salud y seguridad en el trabajo, condiciones de trabajo inseguras, falta de capacitación al trabajador sobre los riesgos que implica para su salud la actividad que realiza y la falta de uso de equipos de protección personal - EPP (respiradores, ropa de trabajo. entre otros) condicionan mayor riesgo de intoxicación.

El Índice Biológico de Exposición para la vigilancia de la salud de los trabajadores es de: orina de 24 hrs <

100 µg/L (National Institute for Occupational Safety and Health - NIOSH), y el límite de exposición recomendado de acuerdo al D.S. N° 015-2005-SA, es: 0.01 mg /m³ de aire (arsénico elemental y compuestos inorgánicos, excepto hidruro de arsénico)⁽¹⁸⁾.

2.2.4. Toxicocinética:

2.2.4.1. Absorción

Las vías de absorción con mayor énfasis son: oral, respiratoria y cutánea, por estar ellas más relacionadas a las formas de exposición.

Como el arsénico se encuentra en el aire como partícula, la absorción a través de los pulmones implica dos procesos: la deposición de las partículas en la superficie del pulmón, y la absorción del arsénico del material depositado.

Los factores que influyen en el grado de absorción de los pulmones: son la forma química, tamaño de partícula y la solubilidad. Las partículas de más de 10 µm de diámetro son en su mayoría

depositadas en las vías respiratorias altas (nasofaringe), las partículas entre 5 y 10 μm se depositan en la tráquea, y las partículas con un diámetro menor de 2 μm penetran significativamente en los alvéolos ⁽⁴⁵⁾.

En los trabajadores expuestos a polvos de trióxido de arsénico en las fundiciones, la cantidad de arsénico excretado en orina fue aproximadamente de 40 a 60% de la dosis estimada inhalada ^(46,56).

Los compuestos arsenicales orgánicos parecen absorberse bien por vía respiratoria, debido que un factor crítico de la absorción es la liposolubilidad, con la cual se puede penetrar distintas membranas biológicas que se interponen. Se observó una absorción muy rápida (tiempo de 2,2 minutos), 92% del total cuando se instiló dimetilarsenato en pulmones de ratas.

Los datos en humanos y animales indican que más del 90% de la dosis ingerida de arsénico trivalente o pentavalente disuelto se absorbe en el tracto gastrointestinal. El ácido dimetilarsénico, el ácido monometilarsénico, los compuestos orgánicos de

arsénico en pescados y mariscos son absorbidos entre un 75% a 85% ⁽²⁹⁾.

2.2.4.2. Distribución

La información sobre la distribución en humanos es principalmente de datos de necropsias. Se distribuye en todos los tejidos del cuerpo, se encuentra en mayor concentración en el hígado y riñón, pero también se encuentra en músculos, huesos, corazón, pulmones, páncreas, bazo, cerebro, piel, cabellos y uñas ⁽⁶⁾.

Los datos sobre los efectos del estado de oxidación y nivel de exposición de arsénico en la distribución en tejidos indican que los niveles de arsénico en los riñones, hígado, bilis, cerebro, huesos, piel y la sangre son de 2 a 25 veces más para las formas trivalentes que para las formas pentavalentes y aumentan en gran medida a dosis más altas ⁽⁵¹⁾.

El As^{5+} muestra un comportamiento parecido al del fosfato, pero difiere con este 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). En cambio, los ésteres ácidos de As^{+5} son hidrolizables. Las enzimas pueden aceptar al arsenato e incorporarlo en compuestos como el ATP, pero los compuestos análogos formados se hidrolizan inmediatamente, por ello, el arsenato puede inactivar el metabolismo oxidativo de la síntesis del ATP. En contraste, el As^{+3} tiene alta afinidad por los grupos tioles de las proteínas y puede inactivar una variedad de enzimas, como la piruvato deshidrogenasa y 2-oxoglutarato deshidrogenasa. En cambio, el monometilarsenato (MMA) y el dimetilarsenato (DMA) no forman enlaces fuertes con las moléculas biológicas humanas. Esto explica por qué su toxicidad aguda es menor que la del arsénico inorgánico ⁽¹⁴⁾.

El Arsénico inorgánico atraviesa la barrera placentaria y produce concentraciones importantes en el feto. Altos niveles de arsénico fueron encontrados en hígado, riñón y cerebro en la autopsia de infantes nacidos prematuramente. El arsénico fue detectado en leche materna en dos estudios, en uno de ellos realizado por la OMS, se halló concentraciones de 0.00013 a 0.00082 ppm y en el otro realizado en

mujeres andinas expuestas a altas concentraciones en agua de consumo humano se encontraron concentraciones de 0.0008 a 0.008 ppm de arsénico^(16, 32, 52).

2.2.4.3. Metabolismo

Dos procesos están involucrados en el metabolismo: primero, las reacciones de oxidación/reducción que convierten el arsenato y el arsenito, segundo, son las reacciones de metilación que convierten el arsenito a MMA y DMA ambos compuestos metilados. De esta manera el cuerpo humano tiene la habilidad de cambiar el arsénico inorgánico a formas orgánicas menos tóxicas (MMA y DMA) y esta es excretada más rápidamente en la orina que las formas inorgánicas. El metabolismo de arsénico en niños es menos eficiente que en los adultos.

Es posible que en la exposición de arsénico a largo plazo, la metilación y excreción sean más eficientes en varios meses de exposición. Se cree que este mecanismo tiene un límite de dosis superior, que

cuando se satura, resulta una mayor incidencia de la toxicidad del arsénico.

La reducción de arsenato a arsenito puede ser mediada por glutatión. Estudios in vitro muestran que el glutatión forma complejos con arsenito y arsenato, oxidando al glutatión y reduciendo al arsenato en la reacción glutatión-arsenato. El principal sitio de metilación es el hígado donde este proceso es mediado por enzimas que utilizan S-adenosilmetionina como co-sustrato ⁽³⁵⁾.

El proceso de metilación es considerado como un mecanismo de desintoxicación, ya que las especies metiladas del arsénico son menos tóxicas que el arsénico inorgánico y se logra una menor acumulación de arsénico inorgánico en los tejidos. Este proceso de metilación al ser enzimático podría saturarse con elevadas dosis de arsénico lo que resulta una mayor acumulación de arsénico inorgánico en los tejidos. Sin embargo todavía no hay estudios que avalen eso.

2.2.4.4. Eliminación

La eliminación del arsénico se da por la orina y heces. También se excreta en leche materna, uñas, cabellos y bilis. La proporción relativa de As^{+3} , As^{+5} , MMA y DMA en la orina puede variar dependiendo de la forma administrada, tiempo después de la exposición, vía de exposición y cantidad de dosis. En general el DMA es el principal metabolito, con niveles más bajos de arsénico inorgánico (As^{+3} y As^{+5}) y MMA. En los humanos la proporción relativa usualmente es 40% a 60% de DMA, 20% a 25% de arsénico inorgánico y 15% a 25% de MMA ^(16, 56).

2.2.5. Toxicodinamia:

Se cree que los compuestos de arsénico ejercen su efecto tóxico a través de varias formas de acción. La interferencia con la función enzimática se puede originar a partir de la unión del grupo sulfhidrilo del arsénico trivalente o por sustitución del fosfato ⁽⁷⁾.

Los compuestos de arsénico más tóxicos son los trivalentes, mientras que los pentavalentes tienen escaso

efecto sobre la actividad enzimática. El arsénico inhibe la actividad de la succínico deshidrogenasa y desacopla la fosforilación oxidativa; este proceso estimula la actividad de la ATPasa mitocondrial.

El arsénico inhibe las funciones energéticas de las mitocondrias por dos vías diferentes: compite con el fosfato durante la fosforilación oxidativa e inhibe la reducción del NAD acoplada a la energía. La inhibición de la respiración mitocondrial reduce la producción de ATP en la célula y aumenta la formación de peróxido de hidrógeno, el cual puede causar un estrés oxidativo a través de la producción de especies reactivas del oxígeno ⁽¹⁷⁾.

Aunque un arsénico trivalente sobre una base molar (As^{3+} , arsenita) es por lo común de 2 a 10 veces más agudamente tóxico que el arsénico pentavalente (As^{5+} , arsenato), se sabe que ocurre interconversión in vitro, y el espectro completo de la toxicidad del arsénico ocurre después de una exposición suficiente a cualquiera de las dos formas.

Los microorganismos marinos pueden contener grandes cantidades de organocompuestos arsénicos trimetilados absorbibles, como la arsenobetaína, así como una variedad de

azúcares de arsénico. La arsenobetaína no tiene efectos tóxicos conocidos cuando se ingiere en especies de mamíferos y se excreta en la orina sin cambios; los azúcares de arsénico se metabolizan parcialmente a ácido dimetilarsínico ⁽⁷⁾.

Se pueden producir intoxicaciones agudas y crónicas. Las primeras, muy graves, son ahora muy poco frecuentes, mientras que las crónicas han adquirido un nuevo protagonismo debido al problema causado en numerosos lugares por el consumo de agua con alta concentración de arsénico ⁽³⁰⁾.

2.2.5.1. Intoxicación aguda

En minutos u horas después de la exposición a grandes cantidades (decenas a cientos de miligramos) de compuestos arsénicos solubles se afectan muchos sistemas ⁽⁷⁾.

La intoxicación aguda se caracteriza por la aparición de un cuadro gastroenterítico grave con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea coleriforme, con sequedad y ardor en la boca y garganta y disfagia. La filtración capilar difusa,

combinada con pérdida de líquidos gastrointestinales, puede ocasionar hipotensión, choque y muerte.

Además, por acción directa, se produce una disminución de la contractilidad miocárdica con taquiarritmias. Los síntomas neurológicos comienzan con debilidad y calambres musculares, con depresión del SNC y coma. También puede haber una insuficiencia hepática y renal y el fallecimiento se produce por fallo multiorgánico. Si el paciente no fallece puede aparecer una polineuropatía mixta 1 ó 2 semanas después. Entonces aparecen también lesiones cutáneas con eritema, hiperpigmentación e hiperqueratosis ^(7, 17, 24).

2.2.5.2. Intoxicación crónica

La intoxicación crónica ha sido observada en medio profesional, en pacientes tratados a largo plazo con medicaciones arsenicales y por consumo habitual de agua de pozo con alta concentración de arsénico ⁽⁴⁰⁾. El envenenamiento crónico por arsénico también

desencadena una constelación de síntomas y signos multisistémicos ⁽⁷⁾.

Los síntomas que aparecen inicialmente son poco característicos. Puede haber o no alteraciones gastrointestinales, y una serie de trastornos inespecíficos, principalmente anorexia, pérdida de peso, debilidad y malestar general. Otros síntomas pueden hacerse más o menos evidentes, facilitando el diagnóstico: dermatitis, estomatitis, neuropatía periférica con incoordinación y parálisis y alteraciones hematológicas.

Los trastornos cutáneos desarrollados típicamente después de años de exposición, incluyen una hiperpigmentación e hiperqueratosis involucrando palmas y plantas. La polineuropatía puede terminar con un cuadro de ataxia y parálisis. Hay anemia con leucopenia, fenómenos de mal absorción e insuficiencia hepática lesional con esteatosis, necrosis centrolobular y cirrosis. También es frecuente la ictericia obstructiva provocada por el incremento de tamaño del hígado. Puede aparecer una miocardiopatía y una insuficiencia

renal. Existe una arteriopatía generalizada con necrosis distales ^(7, 24).

Carcinogénesis:

El arsénico es un reconocido carcinógeno humano relacionado con el cáncer de los pulmones, piel y vejiga ⁽⁷⁾.

Existe una asociación causal entre la inhalación de arsénico y el cáncer de piel y de pulmón. Otros estudios indican que la exposición por ingestión ocasiona cáncer en órganos internos. En los seres humanos su exposición prolongada provoca una serie de anomalías características en el epitelio cutáneo que van desde la hiperpigmentación hasta la hiperqueratosis. En las zonas queratósicas pueden surgir dos tipos de cáncer de piel inducido por el arsénico: los carcinomas de células basales y los carcinomas de células escamosas ⁽¹⁷⁾.

2.2.5.3. Intoxicación con gas arsina

El envenenamiento con gas arsina produce un patrón distintivo de intoxicación dominado por sus

profundos efectos hemolíticos. Después de un período de latencia que puede durar de 2 a 4 horas posteriores a la inhalación (dependiendo de la magnitud de la exposición), puede ocurrir hemólisis intravascular masiva.

Los síntomas iniciales pueden incluir malestar, cefalea, disnea, debilidad, náuseas, vómito, dolor abdominal, ictericia y hemoglobinuria. La insuficiencia renal oligúrica, aparece con frecuencia en un período de 1 a 3 días. En las exposiciones masivas los efectos letales sobre la respiración celular pueden ocurrir antes del desarrollo de insuficiencia renal ⁽⁴⁸⁾.

2.2.6. Diagnóstico:

2.2.6.1. Criterio diagnóstico

Epidemiológico: Exposición ocupacional, personal y ambiental de fuentes contaminantes (fuentes industriales y actividades minero metalúrgicas) y natural.

Clínico: Manifestaciones compatibles con intoxicación por arsénico.

Laboratorio: Los indicadores biológicos de exposición que se consideran son:

Concentraciones de Arsénico en orina de 24 horas (valores referenciales).

✓ Expuestos no ocupacionalmente: El Límite de tolerancia biológica es de 50 µg/L de orina ó 20 µg As/g creatinina; debiendo ser investigada a concentraciones mayores la procedencia de dicho arsénico para su control inmediato y determinar el estado de intoxicación de la persona ^(10, 15).

✓ Expuestos ocupacionalmente: El Límite de tolerancia biológica es de 100 µg/L de orina ó 50 µg As/ g creatinina; concentraciones mayores deben ser investigadas, tomar medidas oportunas en el trabajo, evitar la exposición y determinar el estado de intoxicación del trabajador ^(24, 37).

2.2.6.2. Definición de caso

Caso probable: Cuadro clínico similar al descrito más antecedente epidemiológico positivo.

Caso confirmado: Caso probable más nivel de arsénico en orina mayor al valor de referencia ⁽¹⁸⁾.

2.2.6.3. Diagnóstico diferencial

- ✓ Síndrome de Guillain Barré.
- ✓ Polineuropatías predominantemente sensitivas (diabetes mellitus. alcohol, talio e intoxicación crónica por plomo).
- ✓ Encefalopatía de Wernicke.
- ✓ Meningitis de Líquido Céfalo Raquídeo claro (viral).
- ✓ Intoxicación alimentaria por sustancias químicas (mercurio, cadmio, hierro, bromato de potasio).
- ✓ Gastroenterocolitis (salmonelosis, cólera, toxinas marinas).
- ✓ Anemia aplásica.
- ✓ Anemia hemolítica aguda.
- ✓ Insuficiencia renal (tubular).
- ✓ Leishmaniosis cutáneas, (Uta).
- ✓ Otras lesiones dérmicas ulcerosas ^(24, 27, 43).

2.2.6.4. Exámenes auxiliares

Laboratorio

Se consideran las siguientes pruebas complementarias:

- ✓ Hematológicos: Hemograma completo (búsqueda de anemia, leucopenia, trombocitopenia o punteado basófilo).
- ✓ Electrolitos séricos: Sodio, potasio, cloro (en caso de deshidratación aguda o problemas gastrointestinales).
- ✓ Pruebas de función hepática (Transaminasas Glutámico Píruvica y Oxalacética, Bilirrubinas totales y Fosfatasa alcalina).
- ✓ Pruebas de función renal: Dosaje de úrea, creatinina sérica y urinaria, depuración de creatinina.

Imágenes

No existen exámenes auxiliares específicos para intoxicación por arsénico, por lo cual deben ser solicitadas según complicaciones. Cabe señalar que el arsénico inorgánico es radiopaco y una radiografía de

abdomen puede mostrar el material en el tracto gastrointestinal después de una ingestión aguda ⁽¹⁸⁾.

Análisis toxicológico

Los efectos tóxicos a largo plazo del arsénico son consecuencia principalmente de la exposición a su forma inorgánica; por lo tanto la determinación toxicológica pretende evaluar la exposición a los compuestos de este elemento, presentes en el organismo. Siendo la prueba de orina la más confiable para determinar su exposición reciente y de sus compuestos.

Se debe tener en cuenta que el arsénico desaparece a los pocos días de la exposición y que la ingesta de pescados, mariscos y moluscos incrementan de manera notable su concentración en orina de 200 hasta 1700 $\mu\text{g As/L}$ por lo que debe evitarse su ingestión por lo menos 48 horas antes de realizarse el examen. Asimismo la muestra a considerar en expuestos no ocupacionalmente es de orina de 24 horas ó la primera orina de la mañana y en expuestos

ocupacionalmente considerar la muestra a partir de la última jornada laboral ⁽²⁴⁾.

También se realiza para la valoración de exposiciones pasadas (6 a 12 meses) análisis en cabello y uñas, aunque los resultados podrían ser erróneos debido a posibles contaminaciones externas de la muestra. No obstante en el cabello valores menores de 0,1 mg As/100g de cabello son considerados valores referenciales ^(27, 35).

2.2.7. Tratamiento:

El tratamiento depende de la vía de intoxicación por arsénico, considerándose de esta manera:

2.2.7.1. En caso de contacto ocular

Realizar el lavado de la zona afectada con abundante agua por 15 minutos.

2.2.7.2. En caso de contacto dérmico

Retirar toda la ropa contaminada y disponerla como un residuo tóxico (bolsas amarillas), realizar el

lavado de la zona afectada con abundante agua y jabón por 15 minutos, y de tener alguna herida realizar la curación con sustancia antiséptica.

2.2.7.3. En caso de inhalación de gas arsina

Trasladar a la persona a un área descontaminada y brindar medidas de soporte (oxígeno, manejo electrolítico, etc.). Realizar pruebas adicionales para verificar que no haya daño sistémico, asimismo solicitar evaluación por otras especialidades según criterio clínico. Esta intoxicación puede causar hemólisis masiva o Insuficiencia renal, en esos casos está indicada la exanguinotransfusión o hemodiálisis respectivamente en los establecimientos del tercer nivel de atención del sector salud según casos ^(15, 24).

2.2.7.4. En caso de ingestión

Dentro de la primera hora de ingerido el metaloide se deberá considerar el lavado gástrico sin carbón activado por no adsorber metales, asimismo no está indicado el uso de catárticos debido a la diarrea profusa generada en los casos agudos ⁽²⁴⁾.

En caso de que no se pueda conseguir su eliminación, evidenciando restos de arsénico en la radiografía abdominal (imagen radiopaca), puede estar indicada la irrigación intestinal con Polietilenglicol vía oral en niños 25 cc/hora y adultos 1000 cc/hora, balanceado en solución electrolítica, hasta que las heces sean líquidas y claras.

Tratar el cuadro diarreico y deshidratación, se administrará fluidos intravenosos para restaurar la hidratación adecuada, mantener el flujo urinario, y corregir el desbalance de electrolitos. Observar continuamente el ingreso/egreso para evitar una sobrecarga de fluidos.

En caso de insuficiencia renal aguda revisar los electrolitos regularmente. De ser necesario administrar oxígeno y transfusiones de sangre, de existir taquicardia ventricular y fibrilación manejar según corresponda ⁽¹⁸⁾.

2.2.7.5. Tratamiento con quelantes

Dimercaprol (BAL, British anti-Lewisita, 2-3 dimercaptopropanol). Se administra 3 – 5 mg/Kg

intramuscular (IM) cada 4 a 6 horas por 2 días, luego se continúa c/12h por 7-10 días y luego se prefiere continuar con Succimer o Penicilamina hasta que el paciente se recupere. No puede ser aplicado por vía endovenosa ya que este medicamento contiene aceite de maní en su composición y está contraindicado en personas alérgicas al maní.

Succimer (DMSA, ácido 2-3 dimercaptosuccinico). Indicado en pacientes que toleren la vía oral y se encuentren hemodinámicamente estables. Dar 10 mg/Kg oral cada 8 horas por 5 días, continuar cada 12 horas por 2 semanas o hasta que el paciente se recupere.

D-penicilamina: Ha sido usada a dosis de 250 mg, vía oral cada 8 horas por 10 días inicialmente, se realizan controles de arsénico en orina de 24 horas, se deja recuperar durante una semana y si persiste elevado el valor reportado se repite otro ciclo de 10 días⁽¹⁷⁾.

2.2.8. Biomarcadores:

Un marcador biológico o biomarcador se puede definir como un indicador que señala un acontecimiento o una situación en una muestra o sistema biológico y proporciona una medida de la exposición, el efecto o la susceptibilidad ⁽⁴⁹⁾. Como ejemplos de biomarcadores son: la sangre, algunos líquidos del cuerpo como la orina o la saliva y algunos tejidos, la presencia o cantidad de un determinado xenobiótico señala los cambios medibles, ya sean estos bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, que se asocian a la exposición a un tóxico.

El uso de biomarcadores tiene una finalidad práctica, donde está involucrada la salud de las personas, manejando índices de exposición, de efecto y de susceptibilidad, válidos para la toma de acciones correctivas de salud y minimizar o suprimir el efecto del tóxico ⁽¹⁷⁾.

2.2.8.1. Biomarcadores de exposición a arsénico

Un paso crucial en el proceso de valoración de riesgo en la salud, es el de demostrar la exposición de las personas a sustancias tóxicas. Un biomarcador de exposición valora la dosis interna determinando el

agente o subproductos de biotransformación en medios biológicos, indicando que el tóxico ha entrado al organismo. Por lo tanto, los biomarcadores de exposición, proporcionan información cuantitativa sobre la exposición y detectan el ingreso de tóxicos al organismo, indicando la concentración de los xenobióticos y sus metabolitos en los medios biológicos.

Los biomarcadores de exposición son utilizados como índices de impregnación por arsénico, la medición de dicho elemento puede realizarse en cabellos, uñas y orina; siendo la medición urinaria la más importante, ya que por vía renal es eliminado entre el 70% y 90%.

a) Orina: La concentración de arsénico en orina, parece ser el mejor indicador de la exposición reciente, o de hace pocos días, a su forma orgánica e inorgánica, habiéndose utilizado tradicionalmente el arsénico total (AsTot) en orina para valorar dicha exposición ⁽²⁷⁾. Los valores normales de AsTot en orina están dentro del rango de 5 – 50 µg As/L. de orina.

Dicho rango se considera normal en sujetos no afectados por ingestión de alimentos del mar o por exposición en ambientes laborales ⁽¹⁸⁾.

Según el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo de España (INSHT, 2009), con fines de mayor precisión y cuando es posible, se recomienda la recolección de la primera orina de la mañana. Sin embargo, la medida cuantitativa de la exposición a partir de muestras puntuales puede verse afectada por la variabilidad en la producción de orina, debido a factores como la ingestión de líquidos, la temperatura excesiva, el consumo de medicamentos, etc., que pueden producir efectos de concentración o dilución de la orina, y afectar así al resultado de los indicadores. Por esta razón, es necesario corregir estos resultados, refiriéndolos a la concentración de alguna sustancia con mecanismo de excreción renal similar al del compuesto de interés y cuya eliminación se mantenga razonablemente constante a lo largo del tiempo

En algunas ocasiones, los resultados de los indicadores se refieren a la concentración de creatinina, medida en la misma muestra, expresándose los resultados en peso del indicador por unidad de peso de creatinina. El valor de referencia para AsTot urinario sobre base a creatinina, no debe superar a 20 µg/g ⁽¹⁵⁾.

Se rechazarán 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 (OMS/ACGIH, 2005).

b) Sangre: Como la vida media del As inorgánico y orgánico en la sangre es corta, en episodios o exposiciones de pequeña duración, el contenido en la sangre refleja el grado de la exposición sólo para un período corto después de la absorción, siendo importante, en la interpretación de los resultados, el lapso de tiempo entre el inicio de la exposición y el muestreo. La Organización Panamericana de Salud (OPS), propone un rango de 1 – 3µg As/L de sangre ⁽³⁾.

c) Uñas y Pelo: Dado que el cabello y las uñas crecen lentamente, su análisis puede dar una indicación de la exposición pasada a arsénico; Sin embargo debido a que estas muestras se encuentran expuestas al medio ambiente, una determinación cuantitativa de arsénico, podría dar una alteración en los resultados. Las concentraciones normales de AsTot encontradas en uñas están en el rango de 300 – 900 µg/kg y pelo en el rango de 300 -1750 µg/kg ⁽²³⁾.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se identifica como Investigación Aplicada, debido a que aplica los conocimientos a la solución de un problema práctico (Ávila Acosta, 1988).

Así mismo para efectos de la contrastación de la hipótesis, se utilizó el diseño no experimental, transversal y correlacional. El estudio responde al diseño no experimental, porque no recurre a la manipulación de alguna de las variables de estudio, sino que estas se analizan tal y como suceden en la realidad. Responde a los estudios transversales en tanto la información recogida se realizó en un solo periodo. Y responde a los estudios correlacionales, debido a que la investigación se orienta a relacionar las variables involucradas en la presente investigación.

3.2. LUGAR DE EJECUCIÓN

El presente trabajo de investigación se desarrolló entre los meses de septiembre del año 2012 a Febrero del año 2013.

La recolección de muestras de orina en pobladores adultos se llevó a cabo en el Distrito de Ite, de la Provincia Jorge Basadre Grohmann y del Departamento de Tacna.

La determinación de arsénico en orina, se realizó en el Laboratorio de Control de Calidad, de la Planta de Tratamiento de Calana de la Empresa Prestadora de Servicios de Saneamiento (EPS-TACNA).

La determinación de creatina en orina, se realizó en el Laboratorio Clínico VIDALAB, de la Clínica Internacional de Tacna.

3.3. POBLACION Y MUESTRA

3.3.1. Población

La población para el presente estudio estuvo conformada por 2203 habitantes adultos, de ambos sexos del distrito de Ite. Fuente: Estimaciones y proyecciones de población por sexo, según Departamento, Provincia y Distrito;

Instituto Nacional de Estadística e Informática – INEI - Perú,
2012.

3.3.2. Muestra

Para la determinación del tamaño de muestra, se procedió en dos fases:

Primera fase: Se obtuvo el tamaño muestral mediante la ecuación de Cochran para poblaciones conocidas:

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

Donde:

n : Tamaño de la muestra = ¿?

N : Población objeto = 2203 (número total de habitantes adultos del distrito de Ite en el año 2012)

z : Nivel de significación = 1.96 para el 95% de confianza

p : Probabilidad de éxito = 50 %

q : Probabilidad de fracaso = 50 %

e : Error = 0.08

Reemplazando en la fórmula, la muestra estuvo constituida por 141 pobladores adultos del distrito de Ite. Siendo la selección de dicha muestra estadísticamente correcta, confiable y aceptable.

Segunda fase: Obtenido el tamaño muestral de la población objeto, se procedió a elegir el tamaño estratificado mediante la ecuación de Kish:

$$fh = \frac{n}{N} = Ksh$$

En donde fh es la fracción del estrato, n el tamaño de la muestra = 141, N el tamaño de la población elegida = 2203, sh es la desviación estándar de cada elemento del estrato h , y K es una proporción constante que nos dará como resultado una n óptima para cada estrato.

Reemplazando en la fórmula anterior, la fracción del estrato = 0.0640. Y se determinó para cada estrato población Urbana y Rural.

TABLA N° 04

ESTRATIFICACIÓN MUESTRAL

Muestra	Categorización	Población	Estratificación
Pobladores	Urbana	1124	72
adultos del distrito	Rural	1079	69
de Ite			
Total		2203	141

Fuente: Elaboración propia

3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

3.4.1. Técnicas de recolección de datos

3.4.1.1. Encuesta:

Es una técnica para recopilar información tomando una muestra de la población objetivo, que consiste en aplicar un conjunto de preguntas normalizadas, denominado cuestionario. En la presente investigación se utilizó para determinar cada una de las variables sociodemográficas (edad, sexo y

tiempo de residencia), en pobladores adultos del distrito de Ite.

3.4.1.2. Espectrofotometría de Absorción Atómica con Generador de Hidruros (EAAGH):

La técnica de absorción atómica con generación de hidruros, permite cuantificar en el orden de partículas por billón (ppb) o ultratrazas elementos como el arsénico, selenio, mercurio, entre otros; que tienen la propiedad de formar el hidruro correspondiente.

La muestra disuelta en ácido diluido se mezcla con un agente reductor, tal como una solución de borohidruro de sodio (NaBH_4). Esta reacción produce hidrógeno atómico que reacciona con el arsénico en la solución para formar hidruros volátiles. El borohidruro de sodio es el reductor más utilizado.

Los hidruros volátiles como la arsina (AsH_3), son arrastrados por un gas portador como nitrógeno a una celda de cuarzo, que es calentada por una

llama de aire-acetileno a una temperatura optimizada para producir la atomización del analito.

Cuando los gases pasan a través de este tubo calentado, ocurre una descomposición térmica, y se liberan los átomos del elemento.

Al pasar la luz emitida por la lámpara a través del conjunto de átomos, la absorción crece a medida que éstos se producen, llega a un máximo y cae al consumirse el analito y agotarse los átomos de la celda de absorción. Se puede registrar el máximo de absorción, que corresponde a la altura del pico, o el área bajo la curva, para relacionarlas con la concentración del analito.

La cuantificación de las diferentes especies de As puede realizarse separándolas antes de la formación del hidruro mediante procedimientos como la cromatografía, o bien a través del cambio en las condiciones de formación de los hidruros como tiempos de reacción y reactivos específicos ⁽²⁾.

Preparación de la muestra

Previamente a la generación de la arsina, la muestra en caso de contener materia orgánica, debe ser sometida a un proceso de digestión para destruir los compuestos orgánicos del arsénico y oxidarlo a As^{5+} . El As^{5+} presente en el mineralizado es luego reducido a As^{3+} por reacción con cloruro de potasio o yoduro de estaño, el que posteriormente es convertido a arsina con borohidruro de sodio.

Una molécula proteica, por ejemplo, por un mecanismo de neutralización de cargas eléctricas o por fenómenos de absorción o adsorción, forma con los compuestos metálicos y no metálicos combinaciones de elevado peso molecular en las cuáles desaparecen todas las características propias de los iones en solución. En esas condiciones, resulta improbable reconocer un elemento metálico ya que no puede ionizarse suficientemente como para producir una concentración adecuada de iones, por ello es que se hace necesario destruir, disgregar o mineralizar la materia orgánica.

La mineralización de la materia orgánica es un proceso de combustión en el cual todo el carbono se transforma en $\text{CO}_2^{(2)}$.

3.4.1.3. Método colorimétrico para la determinación cuantitativa de creatina en orina (Wiener lab.)

La creatinina, compuesto sumamente difusible, se elimina del organismo casi exclusivamente por filtración renal. Su determinación en suero u orina, así como el clearance de creatinina endógena constituyen parámetro importantes para el diagnóstico de diferentes afecciones renales.

Método

La creatinina reacciona con el picrato alcalino en medio tamponado, previa desproteinización con ácido pícrico, obteniéndose un cromógeno que se mide a 510nm.

Reactivos provistos

Reactivo 1: Ácido pícrico 41,4mmol/l.

Reactivo 2: Buffer glicina/NaOH 1 mol/l, pH final 12,4.

Standard: Solución de creatinina 20mg/l.

Precauciones y estabilidad

Los reactivos son para uso diagnóstico “in vitro”. El reactivo 2 es cáustico.

Los reactivos provistos son estables a temperatura ambiente hasta la fecha de vencimiento indicada en su empaque.

Muestra: Orina

a) Recolección: Puede emplearse orina de 24 horas o la primera orina de la mañana. Su recolección debe efectuarse en un recipiente perfectamente limpio mantenido en el refrigerador (2-10°C) durante el tiempo de la recolección. Medir la diuresis, tomar una alícuota y efectuar una dilución 1:50 de la misma. En caso de que la diuresis sea la primera de la mañana, multiplicar el volumen medido por 12 para calcular la cantidad de creatinina eliminada durante 24 horas.

b) Estabilidad: Orinas destinadas a esta determinación pueden mantenerse hasta 4 días en refrigerador (2-10°C) sin agregado de conservantes.

3.4.2. Instrumentos para la recolección de datos

La espectrofotometría de absorción atómica con generación de hidruros para la cuantificación de arsénico en orina, instrumento validado por Carmen Lovey y María Giménez. Argentina (2008).

El método colorimétrico para la determinación cuantitativa de creatina en orina, presenta una confiabilidad analítica, validada por Wiener Laboratorios (2000).

3.4.2.1. Material Biológico:

- ✓ Muestras de orina.

3.4.2.2. Materiales de vidrio y plástico:

- ✓ Beakers de 100, 250, 400 y 600 mL.
- ✓ Celdas para espectrofotómetro.
- ✓ Conservador tipo cooler, marca Rubbermaid.
- ✓ Fiolas de 50, 100, 500 y 1000 mL.

- ✓ Frascos estériles de polietileno.
- ✓ Micropipetas de 100 μ l y 1000 μ l.
- ✓ Pipetas volumétricas de 1, 5 y 10 mL.
- ✓ Pizetas.
- ✓ Probetas de 100 mL y 250 mL.
- ✓ Termómetro de laboratorio.
- ✓ Tips para micropipetas.
- ✓ Tubos de ensayo de 10 y 20 mL.

3.4.2.3. Otros Materiales:

- ✓ Gel refrigerante.
- ✓ Plumón marcador.
- ✓ Cinta adhesiva.
- ✓ Etiquetas.
- ✓ Mascarillas protectoras.
- ✓ Guantes descartables.

3.4.2.4. Equipos:

- ✓ Balanza analítica, marca Sartorius.
- ✓ Campana extractora, marca Labconco.
- ✓ Espectrofotómetro de absorción atómica con generador de hidruros, marca Thermo Scientific, modelo ICE 3000.

- ✓ Espectrofotómetro de absorción UV-visible, marca Unicom Optics, modelo 2100C.

3.4.2.5. Reactivos:

- ✓ Ácido clorhídrico concentrado - HCl - al 37%, grado A.C.S. Merck.
- ✓ Agua bidestilada y ultrapura, grado A.C.S.
- ✓ Borohidruro de sodio - NaBH₄ -, Merck.
- ✓ Estándar Arsénico - As - 0,5 mg/l, Merck.
- ✓ Hidróxido de sodio - NaOH-, Merck.
- ✓ Kit para la determinación cuantitativa de creatinina en orina, método colorimétrico. (Wiener Lab.)
- ✓ Sachet de ácido ascórbico - C₆H₈O₆ - M0075, HACH.
- ✓ Yoduro de potasio - IK - al 10%, Merck.

3.5. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.5.1. Presentación del estudio:

A cada poblador seleccionado se le entregó un díptico, con el objetivo de brindar una información clara y precisa,

acerca del arsénico, riesgos para la salud y la importancia de su participación en la presente investigación.

Posteriormente a aquellos habitantes que mostraron interés en participar en el estudio, se les leyó y entregó además, un formato de consentimiento informado (Anexo 2) sobre el objeto del estudio, inocuidad del muestreo, confidencialidad de los datos obtenidos y posibilidad de recibir mayor información acerca del presente estudio si así lo desease.



Fig. 1 Presentación de la investigación y firma de consentimiento informado.

3.5.2. Recolección de muestras

Una vez obtenido el consentimiento informado a participar en el estudio por parte del poblador seleccionado,

éste respondió brevemente a una encuesta, para completar los datos requeridos en el formato de recolección de información (Anexo 1); que permitió conocer los aspectos sociodemográficos de la población en estudio: edad, sexo y tiempo de residencia

Además a cada poblador se le entregó una hoja de instrucciones 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. Por último, se fijó con el poblador la hora y fecha de la segunda visita para recoger la muestra de orina.



Fig. 2 Frasco estéril colector de orina.

Al formato de recolección de información, formato de consentimiento informado y al recipiente se les asignó un mismo código numérico para permitir su posterior identificación.

En la fecha y hora fijada, se recogió en el domicilio de cada poblador, la muestra de orina debidamente rotulada. Para la recolección y manipulación de las muestras de orina se utilizaron guantes protectores.

Para evitar errores por la contaminación externa se utilizaron guantes sin talco y recipientes de polietileno transparentes certificados para recogida de muestras para análisis de elementos traza que garantizan que estén libres de contaminación.



Fig. 3 Recepción de muestras de orina.

3.5.3. Transporte de muestras

Para trasladar las muestras al laboratorio se empleó una nevera tipo cooler, marca Rubbermaid, con refrigerantes y termómetro. Es necesario mantener las muestras en

refrigeración, sin congelarse, hasta su análisis a una temperatura de 4 a 7 °C.

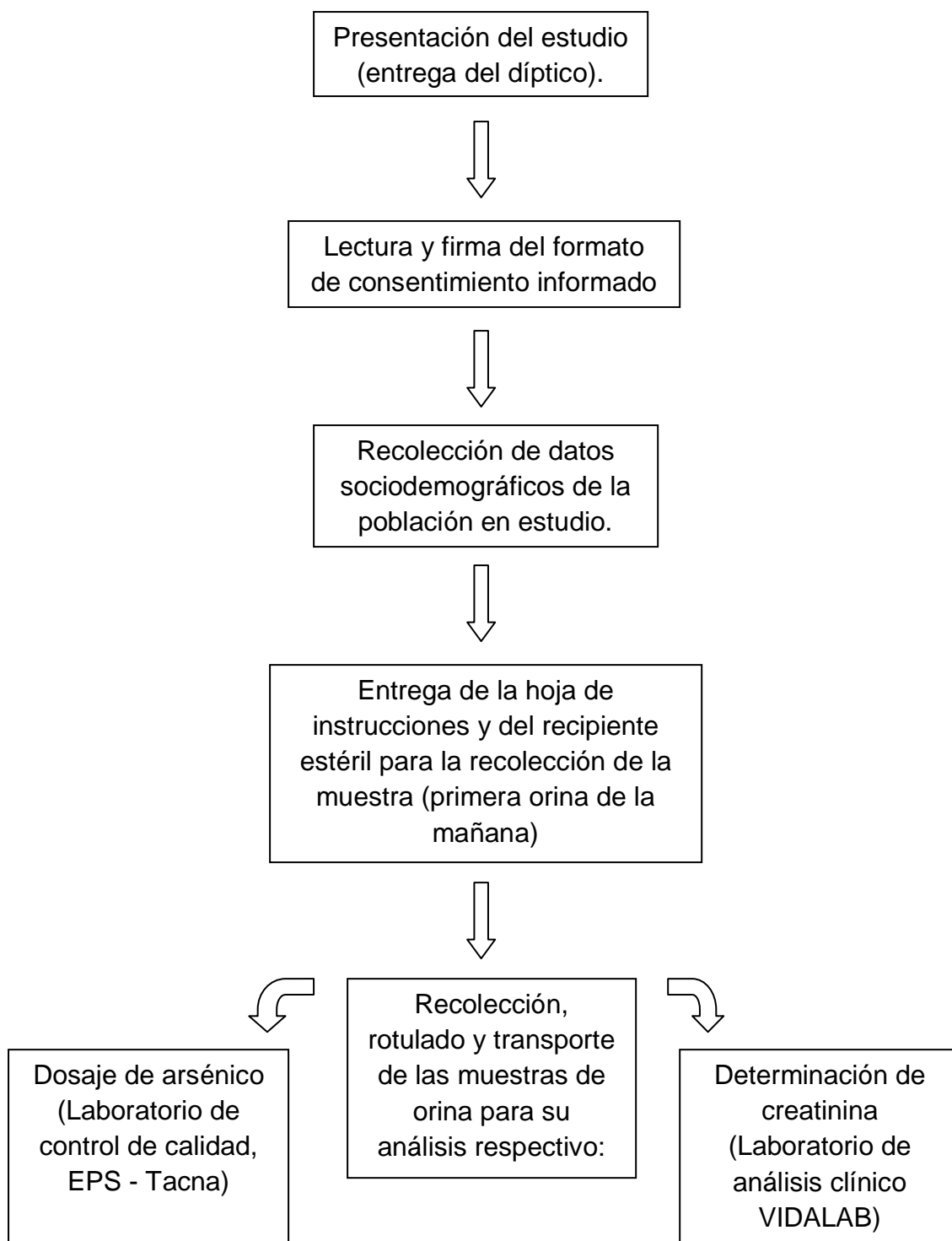
Todas las muestras de orina debidamente rotuladas fueron inmediatamente trasladadas después de su recolección al laboratorio de análisis clínico VIDALAB, para la determinación de creatinina; y luego, para el dosaje de arsénico, al Laboratorio de control de calidad – Planta de tratamiento de Calana, Empresa Prestadora de Servicios de Saneamiento (EPS – Tacna).



Fig. 4 y 5 Izquierda: Laboratorio de análisis clínico VIDALAB, de la clínica Internacional Tacna. Derecha: Laboratorio de control de calidad, de la EPS -Tacna.

FLUJOGRAMA N° 01

RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE DE MUESTRAS



3.5.4. Análisis de muestras

a) Espectrofotometría de absorción atómica con generación de hidruros(EAAGH)

Para la determinación de arsénico en las muestra de orina, se utilizó el método de EAAGH, validado por Carmen Lovey y María Giménez. Argentina (2008).

Limpieza de material:

Todo el material de vidrio utilizado en el análisis, después de lavarlo con detergente, se mantuvo sumergido varios minutos en ácido nítrico al 50 % (v/v) y posteriormente enjuagado con agua destilada.



Fig. 6 Limpieza del material (Tratamiento con HNO_3 concentrado)

Preparación de la muestra

Las muestras de orina trasladadas al laboratorio de control de calidad de la EPS – Tacna, se trataron con 0,5mL de ácido nítrico (HNO_3), para reducir su viscosidad, concentración en sales y evitar una proliferación microbiana; luego fueron conservadas en refrigeración hasta proceder con el análisis de arsénico. Las muestras de orina se homogeneizaron antes de ser analizadas.



Fig. 7 Muestras de orina previas a refrigeración

Análisis de arsénico

El procedimiento utilizado para el análisis de arsénico en las muestras de orina, es el que se menciona a continuación:

Se pipeteó 10mL de orina y se colocó en una fiola de 50mL de capacidad. Se añadió 5mL de ácido clorhídrico concentrado (HCl_{cc}). Se añadió además, 1 sachet de ácido ascórbico (M0075), agitándose durante un minuto y reposando por dos minutos más. Por último se agregó 5mL de yoduro de potasio (IK, al 10%), agitándose por 30 segundos y se aforó con agua destilada hasta completar un volumen de 50mL. La solución queda lista para su lectura, en el espectrofotómetro de absorción atómica con generador de hidruros, marca Thermo Scientific, modelo ICE 3000.

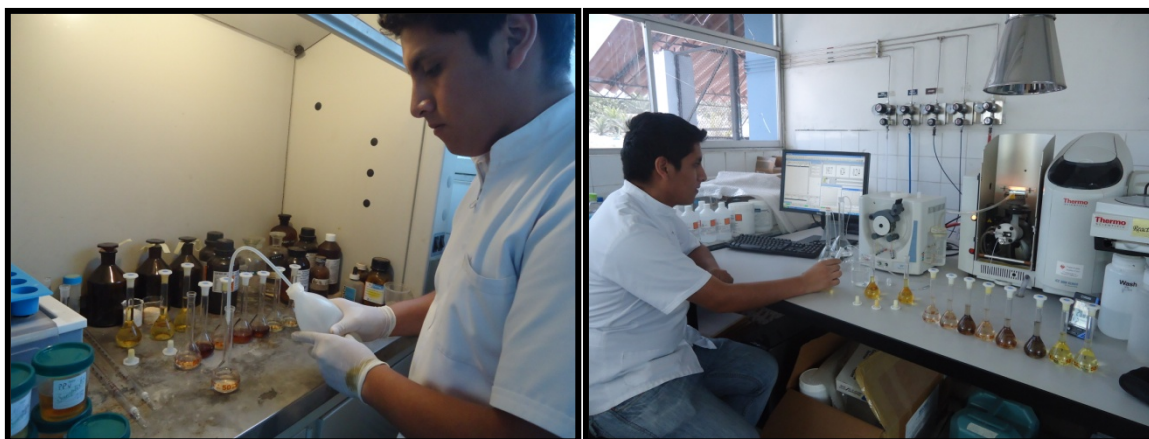


Fig. 8 y 9 Izquierda: Preparando las muestras de orina, para su análisis. Derecha: Lectura de las muestras de arsénico en el espectrofotómetro de absorción atómica con generador de hidruros, marca Thermo Scientific.

Obtención de la curva de calibración

Para obtener la curva de calibración, se preparó tres soluciones estándar para calibración, donde se utilizó una solución patrón de arsénico (0,5mg/l), ácido clorhídrico concentrado (HCl_{cc}) y yoduro de potasio (IK) al 10%; según los volúmenes que se indican en la tabla N° 05, procediendo a aforar cada una de las fiolas con agua destilada, hasta completar un volumen de 50mL.

TABLA N° 05

PREPARACIÓN DE LOS ESTÁNDARES PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN

Estándar para calibración	Volumen del estándar patrón: 0,5mg/l de arsénico (mL)	Volumen de HCl concentrado (mL)	Volumen de IK al 10% (mL)	
Fiola 1	1	5	5	Aforar cada fiola con agua destilada, hasta completar un volumen de 50 mL
Fiola 2	3	5	5	
Fiola 3	5	5	5	

Fuente: Elaboración propia

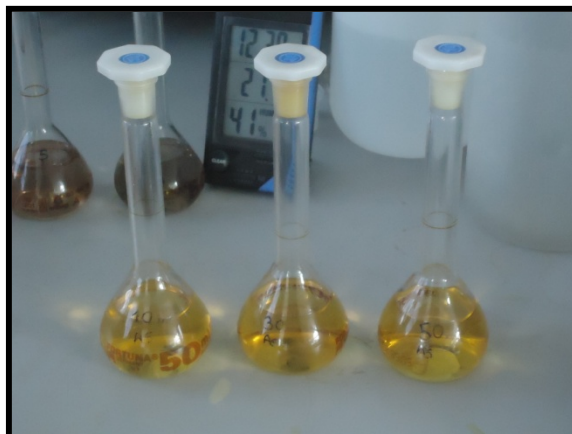


Fig. 10 Soluciones de arsénico para elaborar la curva de calibración.

Cada una de las fiolas con las soluciones estándares para calibración, se llevaron para la lectura de absorbancia y concentración de arsénico en el espectrofotómetro de absorción atómica con generador de hidruros (EAAGH), marca Thermo Scientific, modelo ICE 3000; según el programa de lectura indicado.

TABLA N° 06

**LECTURA DE LAS SOLUCIONES ESTÁNDARES PARA
CALIBRACIÓN EN EL EAAGH**

Estándar para calibración	Absorbancia (Abs)	Concentración de arsénico ($\mu\text{g/l}$)
Fiola 1	0,209	10
Fiola 2	0,489	20
Fiola 3	0,702	30

Fuente: Elaboración propia

Con las absorbancias y concentraciones obtenidas se elaboró la curva de calibración para arsénico, necesaria para interpolar las absorbancias de las muestras de orina analizadas, obteniéndose así las concentraciones de arsénico para cada muestra de orina analizada.

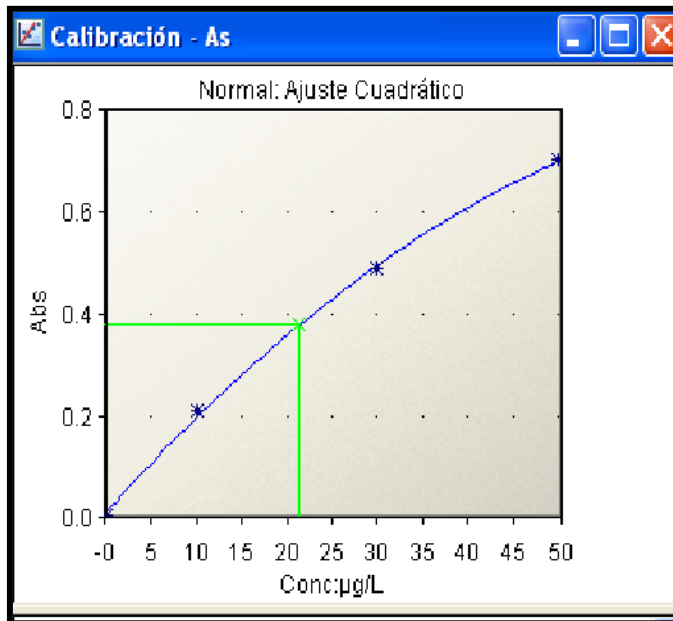


Fig. 11 Curva de calibración para arsénico

b) Método colorimétrico para la determinación cuantitativa de creatinina en orina

Para la determinación cuantitativa de creatinina, se utilizó la técnica validada por Wiener laboratorios (2000).

Procedimiento

En tubos de ensayo marcados: B (blanco), S (standard) y D_o (Desconocido orina), se colocó las siguientes sustancias químicas, en los volúmenes indicados a continuación:

TABLA N° 07
MÉTODO COLORIMÉTRICO PARA LA DETERMINACIÓN
CUANTITATIVA DE CREATININA EN ORINA

	B (blanco) -mL-	S (standard) -mL-	D _o (Desconocido orina) -mL-
Standard	0	0,5	0
Orina diluida (1:50)	0	0	0,5
Agua destilada	1	0,5	0,5
Reactivo 1	2	2	2
Reactivo 2	0,5	0,5	0,5

Fuente: Elaboración propia

Luego de añadir a cada tubo, las sustancias químicas anteriormente indicadas, se procedió a mezclar por inversión. Se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se leyó la respectiva absorbancia en el Espectrofotómetro de absorción UV-visible, marca Unicom Optics, modelo 2100C; llevando a cero el equipo con agua destilada.

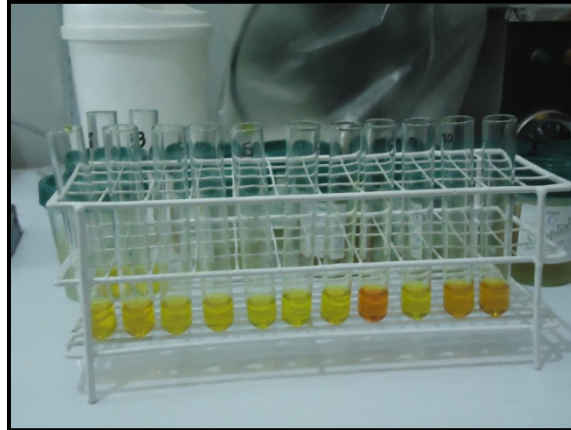


Fig. 12 Tubos de ensayo, listos para la lectura de su absorbancia.



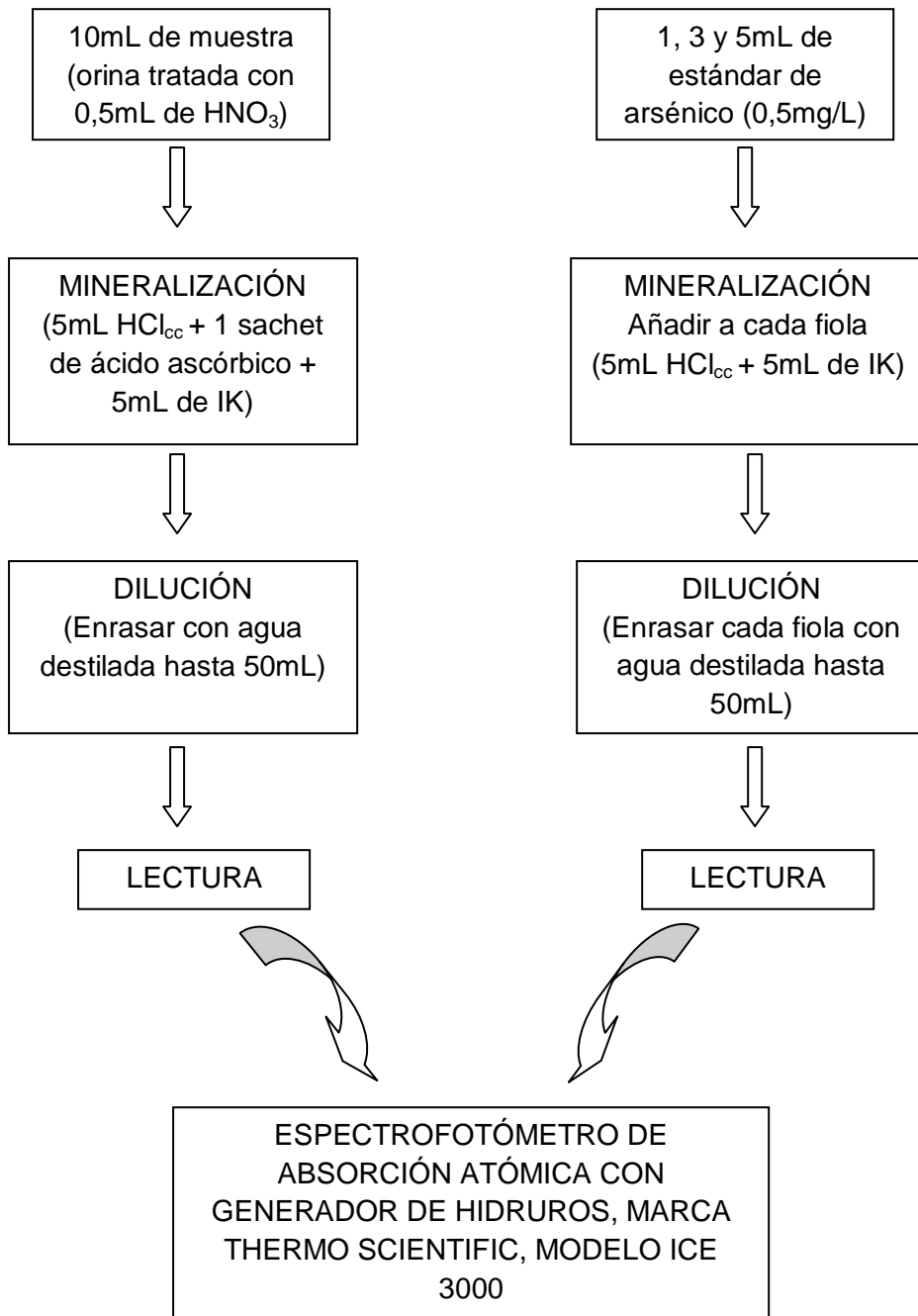
Fig. 12 Lectura de la absorbancia, en el espectrofotómetro absorción UV-visible.

FLUJOGRAMA N° 02

ANÁLISIS DE ARSÉNICO

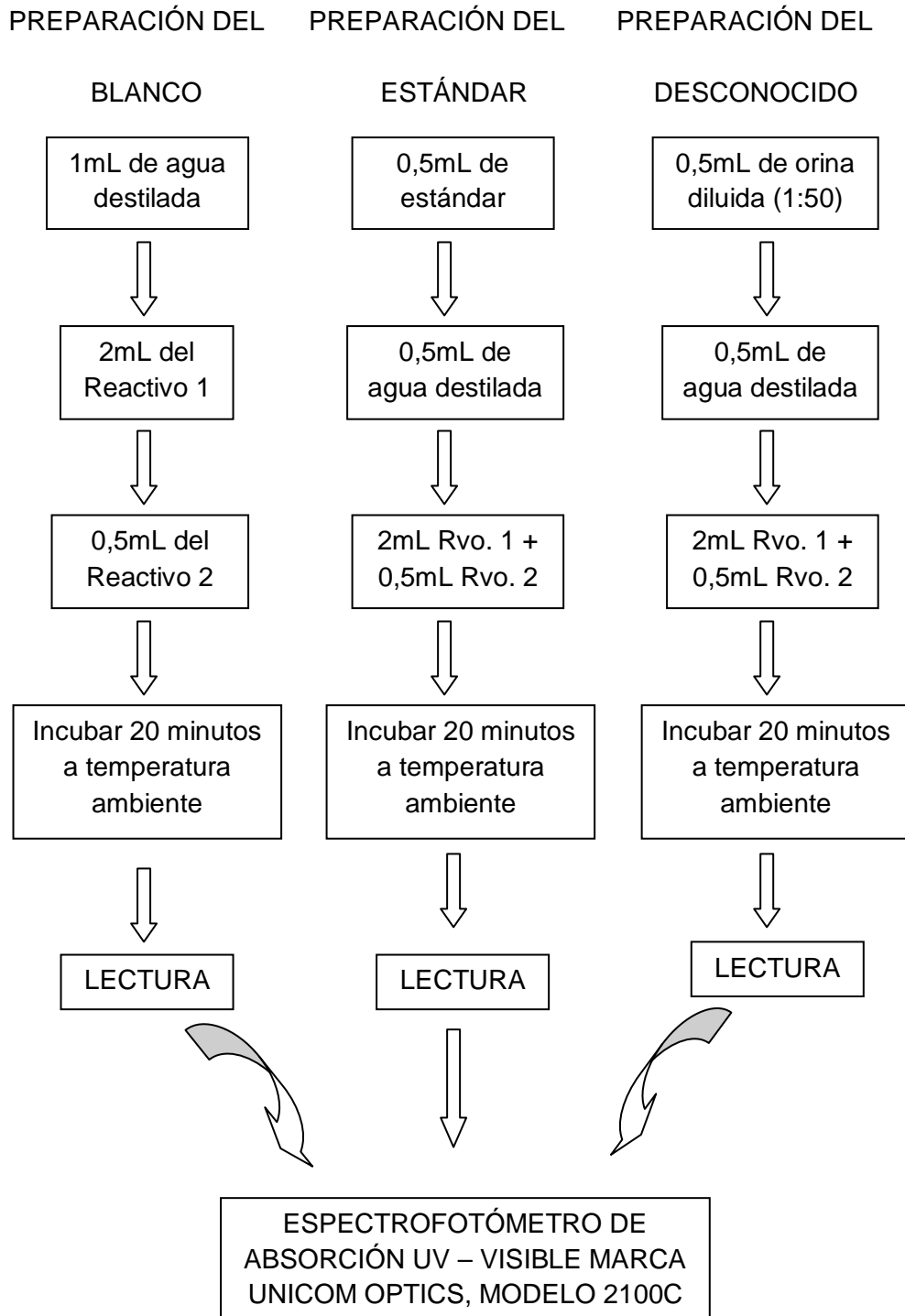
TRATAMIENTO DE LA MUESTRA

PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR



FLUJOGRAMA N° 03

DETERMINACIÓN DE CREATININA



3.6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

3.6.1. Procesamiento de datos

El procesamiento de datos se hizo de forma automatizada con la utilización de medios informáticos. Para ello se utilizó:

- ✓ Excel, aplicación de Microsoft Office, para el ordenamiento de los datos obtenidos. Y con Excel, las tablas y los análisis efectuados serán trasladados a Word, para su ordenamiento y presentación final.
- ✓ El soporte informático Statistical Product and Service Solutions (SPSS) 15° Edición, para el análisis y cálculo estadístico de las variables; como tablas de contingencia y frecuencia, prueba de Chi cuadrado, t de student, correlación de Pearson, ANOVA.

3.5.2. Análisis de datos

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

En cuanto a la estadística descriptiva, se utilizó:

- ✓ Tablas de frecuencia absoluta y relativa (porcentual). Estas tablas sirvieron para la presentación de los datos procesados y ordenados según sus categorías, niveles o clases correspondientes.
- ✓ Tablas de contingencia. Se utilizaron este tipo de tablas 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:

- ✓ Prueba Chi (X^2). Con el fin de probar la inferencia o independencia de criterios. En este sentido, la prueba efectuada y la decisión para la prueba de hipótesis, se basa en el criterio del p – valor. Esto es si p valor es mayor que 0.05, entonces, las variables son independientes; en otras palabras, no hay relación entre las variables. Por el contrario si p – valor es menor que 0.05, entonces, para efectos del estudio; se asume que las variables están relacionadas entre sí.

- ✓ Prueba t de Student. Se utilizó para la comparación de medias entre el promedio de concentración de arsénico en orina excretada y el límite de tolerancia biológica (LTB), teniendo como fundamento que un valor $p < 0,001$, nos indica que las medias que fueron comparadas son estadísticamente diferentes.
- ✓ Correlación de Pearson. Empleado como modelo estadístico para medir la relación entre la concentración de arsénico por gramo de creatinina y los valores dados a las variables sociodemográficas cuantitativas (edad y tiempo de residencia).
- ✓ ANOVA. Análisis de la varianza; el cual asume que los datos provienen de poblaciones normales las que podrían diferir únicamente en sus medias. Aplicado para analizar la diferencia de medias de concentraciones de arsénico por gramo de creatinina en orina según edad, sexo y tiempo de residencia.
- ✓ Contraste de hipótesis. También denominado test de hipótesis o prueba de significación, es un procedimiento para juzgar si una propiedad que se supone en una población estadística es compatible con lo observado en una muestra

de dicha población. Se empleó para determinar si la concentración media de arsénico, en orina excretada por la población adulta del distrito de Ite supera el Límite de Tolerancia Biológica permisible ($>20 \mu\text{g As/g creatinina}$).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS:

Los resultados obtenidos se han distribuido en tablas y gráficos estadísticos para la mayor comprensión de los mismos:

TABLA N° 08A

**CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN
ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE**

CÓDIGO	Concentración de arsénico (µg/l de orina)	Concentración de creatinina (g/l de orina)	Concentración de arsénico (µg/g de creatinina)	Edad (años)	Sexo	Tiempo de residencia (años)
YTM001	12.210	0.9	13.567	36	F	36
MCR002	39.220	0.7	56.029	45	M	20
BVV003	25.840	1.2	21.533	54	F	41
JCV004	59.130	1.1	53.755	19	M	19
STM005	19.255	1.3	14.812	37	F	37
JFC006	14.165	1.1	12.877	42	M	42
LVV007	37.915	1.2	31.596	60	F	26

TABLA Nº 08B

**CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN
ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE**

CÓDIGO	Concentración de arsénico (µg/l de orina)	Concentración de creatinina (g/l de orina)	Concentración de arsénico (µg/g de creatinina)	Edad (años)	Sexo	Tiempo de residencia (años)
GTG008	23.935	1.4	17.096	20	F	20
NJT009	11.345	0.9	12.606	18	F	18
PTG010	30.250	1.4	21.607	31	F	31
YQQ011	47.010	1.1	42.736	28	F	21
KMQ012	54.335	1.1	49.395	23	M	23
EMC013	26.465	0.9	29.406	25	M	25
MYS014	26.835	1.0	26.835	35	F	12
RCCH015	50.235	0.9	55.817	59	F	29
JMP016	22.575	1.0	22.575	23	M	23
LMC017	30.315	1.4	21.654	44	F	12
PPV018	39.115	0.7	55.879	24	M	24
JMV019	46.755	0.8	58.444	27	M	6
YLV020	37.530	1.3	28.869	29	F	11
MSQ021	34.505	1.4	24.646	31	M	22
MQT022	33.575	1.1	30.523	38	M	38
MMA023	29.110	1.1	26.464	22	M	22
JMM024	34.270	0.9	38.078	49	F	38
RMC025	55.345	0.9	61.494	67	F	46
DCP026	21.210	1.3	16.315	56	F	26
SGA027	16.190	1.1	14.718	43	M	43
ECCH028	45.075	0.9	50.083	27	F	27
EMM029	38.920	0.7	55.600	28	M	5
JACH030	62.350	1.2	51.958	66	F	43
GAI031	42.370	1.3	32.592	31	F	31
LOCH032	27.075	1.2	22.563	37	M	37

TABLA Nº 08C

**CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN
ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE**

CÓDIGO	Concentración de arsénico (µg/l de orina)	Concentración de creatinina (g/l de orina)	Concentración de arsénico (µg/g de creatinina)	Edad (años)	Sexo	Tiempo de residencia (años)
RAJ033	25.915	1.3	19.935	44	F	44
LSG034	45.530	0.9	50.589	63	M	41
APC035	46.640	0.8	58.300	55	M	55
JCHM036	38.120	1.4	27.229	29	F	29
YGC037	53.460	1.0	53.460	26	F	26
VMCH038	41.185	0.7	58.836	36	M	10
SCF039	14.630	1.0	14.630	64	M	43
JAC040	33.675	1.3	25.904	69	F	69
SMQ041	35.765	1.2	29.804	24	M	24
GDF042	46.625	0.9	51.806	58	F	31
GMS043	20.990	1.1	19.082	53	M	53
PAM044	53.825	1.1	48.932	38	F	38
ESC045	44.265	0.9	49.183	25	M	25
LPH046	34.255	2.1	16.312	49	M	27
ITM047	39.585	1.4	28.275	33	F	8
MTC048	14.525	0.6	24.208	39	F	39
MCHP049	49.245	0.9	54.717	66	M	66
JEM050	39.870	0.8	49.838	54	M	21
MCA051	27.570	0.9	30.633	64	M	38
DBC052	44.060	0.7	62.943	22	F	4
FMP053	39.015	1.3	30.012	28	F	28
DCP026	39.575	1.3	30.442	44	F	44
MFP055	52.375	1.0	52.375	52	F	52
LMC056	32.290	0.9	35.878	45	M	45
JLC057	47.565	0.9	52.850	34	F	34

TABLA N° 08D

**CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN
ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE**

CÓDIGO	Concentración de arsénico (µg/l de orina)	Concentración de creatinina (g/l de orina)	Concentración de arsénico (µg/g de creatinina)	Edad (años)	Sexo	Tiempo de residencia (años)
MVR058	16.355	1.1	14.868	68	M	39
LLM059	47.115	1.1	42.832	37	F	21
MAC060	24.665	1.3	18.973	72	F	55
GAS061	14.135	0.9	15.706	43	M	26
RCHM062	29.090	1.2	24.242	46	F	15
REH063	54.535	0.9	60.594	61	F	25
GRM064	53.285	0.9	59.206	59	M	30
AMC065	16.455	0.6	27.425	51	M	22
RCC066	33.105	1.3	25.465	28	F	7
SQA067	48.115	1.1	43.741	27	F	27
JCHA068	25.915	1.2	21.596	19	M	19
PRC069	35.735	1.2	29.779	39	M	39
OAA070	37.350	0.7	53.357	38	F	38
LRS071	39.510	0.8	49.388	43	F	16
YSS072	19.165	1.0	19.165	62	F	39
FCHM073	54.565	1.7	32.097	51	F	27
MACH074	38.020	0.8	47.525	48	F	48
MHR075	28.635	1.2	23.863	70	F	35
JCHR076	25.225	1.4	18.018	68	F	32
MQM077	47.505	0.9	52.783	30	F	11
BACH078	45.995	1.0	45.995	18	M	18
DCT079	22.015	0.7	31.450	60	M	40
AVM080	35.720	0.8	44.650	54	M	41
JML081	34.845	0.8	43.556	57	F	26
YTZ082	53.545	1.0	53.545	42	F	19

TABLA Nº 08E

**CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN
ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE**

CÓDIGO	Concentración de arsénico (µg/l de orina)	Concentración de creatinina (g/l de orina)	Concentración de arsénico (µg/g de creatinina)	Edad (años)	Sexo	Tiempo de residencia (años)
SQM083	29.775	1.0	29.775	37	M	37
EMF084	37.690	0.8	47.113	48	F	48
RMH085	37.535	1.2	31.279	36	F	15
YQL086	48.320	0.9	53.689	41	M	41
EACH087	29.725	0.9	33.028	26	M	26
HMC088	38.570	1.1	35.064	31	F	7
MMH089	46.265	1.0	46.265	25	M	25
HQT090	44.830	1.0	44.830	62	F	34
VCV092	63.025	0.9	70.028	25	M	25
SHQ092	28.405	1.1	25.823	41	M	41
HCE093	34.955	1.2	29.129	54	M	27
MBY094	17.555	1.2	14.629	62	M	62
YQH095	48.235	0.8	60.294	45	F	45
GSCH096	19.915	0.8	24.894	19	F	19
YCHJ097	32.475	0.9	36.083	45	M	14
MPM098	47.550	1.0	47.550	64	M	26
JTH099	47.605	0.9	52.894	59	F	59
WPP100	55.435	1.0	55.435	36	F	5
SHM101	37.335	1.5	24.890	31	M	4
VUC102	16.540	0.9	18.378	27	M	27
LAP103	39.680	1.1	36.073	32	F	32
CMT104	26.855	1.3	20.658	58	F	30
RMA105	47.495	1.0	47.495	45	F	22
JYP106	44.665	1.2	37.221	53	F	21
JCHY107	29.590	1.2	24.658	46	M	46

TABLA Nº 08F

**CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN
ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE**

CÓDIGO	Concentración de arsénico (µg/l de orina)	Concentración de creatinina (g/l de orina)	Concentración de arsénico (µg/g de creatinina)	Edad (años)	Sexo	Tiempo de residencia (años)
CPM108	55.375	0.9	61.528	60	F	37
NCHM109	52.175	0.9	57.972	26	F	26
RCN110	37.530	1.1	34.118	49	M	27
LTCH111	49.420	1.0	49.420	24	F	24
MLR112	26.185	0.7	37.407	34	M	3
MYT113	29.155	0.6	48.592	64	M	64
YCHG114	25.525	1.1	23.205	47	F	36
KACH115	16.475	1.2	13.729	56	M	27
PPM116	39.055	1.1	35.505	48	M	30
GLD117	54.820	1.0	54.820	21	M	21
SPM118	37.315	0.9	41.461	21	F	21
EMY119	44.565	0.8	55.706	45	F	45
MHC120	28.395	1.3	21.842	51	M	44
JRG121	39.875	0.7	56.964	38	M	38
EFQ122	17.210	0.9	19.122	35	F	11
MCCH123	34.220	0.7	48.886	58	F	32
GLQ124	30.845	1.2	25.704	25	F	4
JQL125	54.130	0.9	60.144	22	M	4
AQH126	24.255	1.3	18.658	31	F	31
SLLT127	19.160	1.1	17.418	40	M	40
CQLL128	42.915	1.2	35.763	61	F	45
GLA129	18.935	1.4	13.525	44	M	22
RUP130	16.345	0.9	18.161	38	M	12
YJP131	25.250	1.4	18.036	32	F	32
PMQ132	52.010	0.9	57.789	60	M	41

TABLA N° 08G**CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN
ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE.**

CÓDIGO	Concentración de arsénico (µg/l de orina)	Concentración de creatinina (g/l de orina)	Concentración de arsénico (µg/g de creatinina)	Edad (años)	Sexo	Tiempo de residencia (años)
VPL133	50.330	1.0	50.330	20	M	20
MMA134	31.465	0.9	34.961	49	M	21
MMT135	21.835	1.0	21.835	37	F	37
DVZ136	55.230	0.9	61.367	19	M	19
MMC137	17.575	1.0	17.575	26	M	26
YPT138	25.315	1.4	18.082	47	M	47
MMP139	34.110	0.9	37.900	41	F	8
PCHP140	51.755	0.9	57.506	39	F	15
RCG141	32.530	1.3	25.023	27	F	27

TABLA N° 09

**ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LA CONCENTRACIÓN DE
ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN ORINA DE
POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012**

VARIABLES DEPENDIENTES	ESTADÍSTICOS	ESTADÍSTICO	ERROR TÍPICO
CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA	Media	36,4918	1,30381
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	33,9141
		Límite superior	39,0695
	Mediana	34,1180	
	Desv. típ.	15,48187	
	Mínimo	12,61	
	Máximo	70,03	

Fuente: Elaboración propia

Interpretación estadística: En la tabla N° 09 se puede apreciar los estadísticos de la concentración de arsénico por gramo de creatinina, en orina de pobladores adultos del distrito de Ite, donde el promedio de la excreción de Arsénico por gramo de creatinina corresponde a 36,4918 ug/g con una desviación estándar de 15,48187 ug/g y un error típico de la media de 1,30381 ug/g, la mediana indica que el 50 % de las concentraciones está por encima de 34,1180 ug/g; además de encontrar la concentración mínima de arsénico en orina en 12,61 ug/g y el valor máximo de 70,03 ug/g, otro estadístico hallado es el intervalo de

confianza al 95 %, donde el límite inferior corresponde a 33,9141 ug/g y el límite superior corresponde a 39,0695 ug/g.

TABLA N° 10

COMPARACIÓN DE MEDIAS ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN ORINA SEGÚN LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA EN POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012

Variables dependientes (t de Student para una muestra)	Valor de prueba = 20						
	t		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias		95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	Inferior	Superior		Inferior	Superior	Inferior	Superior
CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA	12,649	140	0,0001	16,49179	13,9141	19,0695	

Fuente: Elaboración propia

Interpretación estadística: En la tabla N° 10 se puede apreciar la comparación de medias entre el promedio de concentración de arsénico en orina excretada y el límite de tolerancia biológica, donde comparando se puede encontrar una diferencia de medias de 16,49179 ug/g con un intervalo de confianza de 95%, para la diferencia inferior de 13,919141 ug/g y superior de 19,0695 ug/L, analizando el valor t de Student que presenta un valor de 12,649 con 140 grados de libertad y un valor p <0,001, esto quiere decir las medias que fueron comparadas son estadísticamente diferentes.

TABLA N° 11

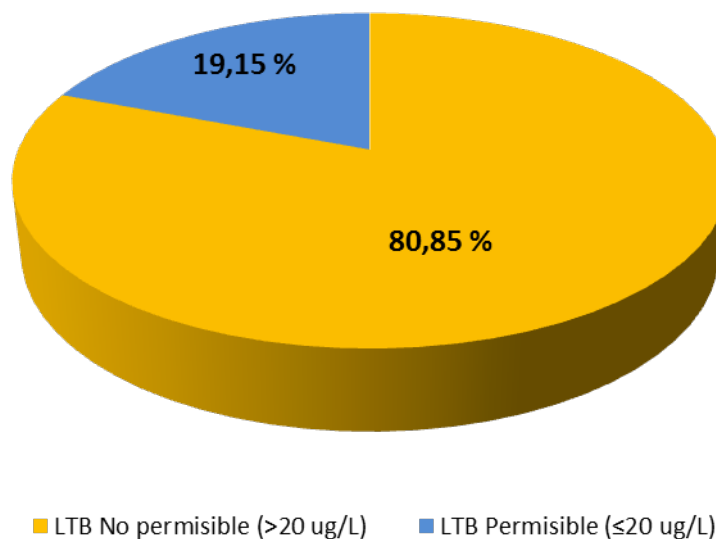
DISTRIBUCIÓN DEL LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA POR EXCRECIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012

LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
LTB No permisible (>20 ug/L)	114	80,85
LTB Permisible (≤20 ug/L)	27	19,15
Total	141	100,00

Fuente: Elaboración propia

GRAFICO N° 01

DISTRIBUCIÓN DEL LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA POR EXCRECIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012



Interpretación estadística: En la tabla N°11 y gráfico N° 01, se puede apreciar la distribución de la excreción de arsénico en orina por gramo de creatinina; donde el 80,85 % de la población adulta supera el límite de tolerancia biológica permisible, mientras que el 19,15 % se encuentra dentro del límite de tolerancia biológica permisible.

TABLA N° 12

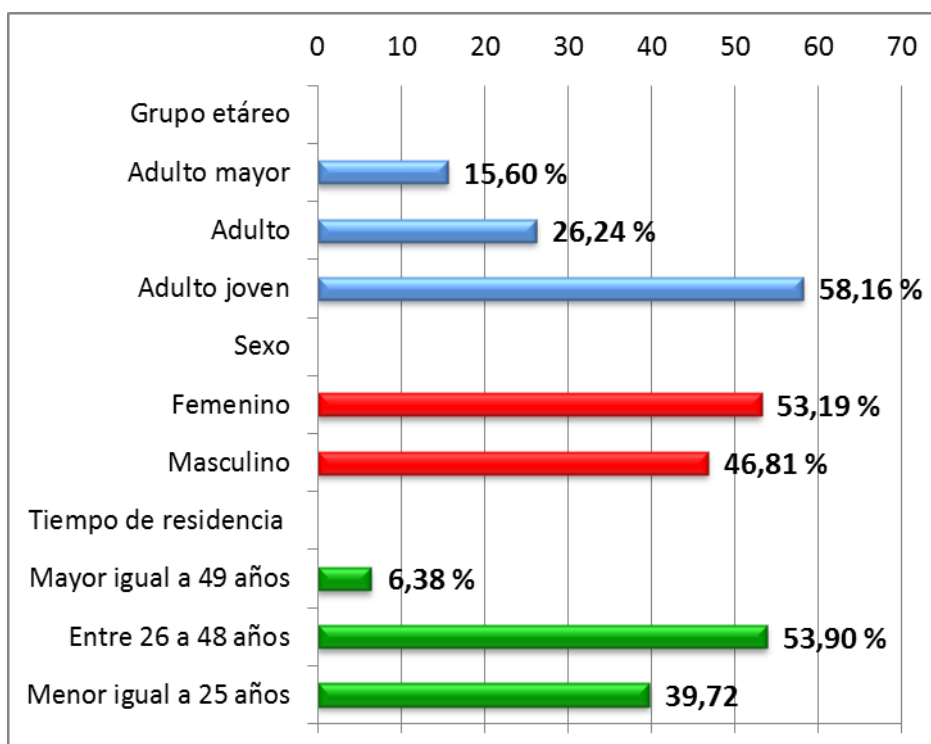
DISTRIBUCIÓN POR FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA - 2012

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
Grupo etáreo		
Adulto joven	82	58,16
Adulto	37	26,24
Adulto mayor	22	15,60
Sexo		
Masculino	66	46,81
Femenino	75	53,19
Tiempo de residencia		
Menor igual a 25 años	56	39,72
Entre 26 a 48 años	76	53,90
Mayor igual a 49 años	9	6,38
Total	141	100,00

Fuente: Elaboración propia

GRAFICO N° 02

DISTRIBUCIÓN POR FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA - 2012



Interpretación estadística: En la tabla N° 12 y gráfico N° 02, se puede apreciar la distribución por factores sociodemográficos de los pobladores adultos del distrito de Ite. En primer lugar el grupo de edad de mayor frecuencia corresponde a adulto joven con un 58,16 %, seguido del adulto propiamente dicho con un 26,24 % y finalmente con menor frecuencia el grupo adulto mayor con un 15,60 %. En segundo lugar, en cuanto al sexo, el 53,19 % corresponde al sexo femenino, mientras que el

46,81 % corresponde al sexo masculino. Finalmente en cuanto al tiempo de residencia el grupo que presenta entre 26 a 48 años de residencia es el de mayor frecuencia con un 53,90 % seguido de menor igual a 25 años de residencia con un 39,72 % y por ultimo con menor frecuencia el grupo mayor igual a 49 años de residencia con un 6,38 %.

TABLA N° 13

**DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE
EXCRECIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA SEGÚN GRUPOS DE EDAD
EN POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA - 2012**

Grupo de edad	Límite de Tolerancia Biológica (LTB)				Total	
	LTB no permisible		LTB permisible		N	%
	n	%	n	%		
Adulto joven	66	80,49	16	19,51	82	100,00
Adulto	32	86,49	5	13,51	37	100,00
Adulto mayor	16	72,73	6	27,27	22	100,00
Total	114	80,85	27	19,15	141	100,00

Fuente: Elaboración propia

$$\text{Chi}^2 = 1,704$$

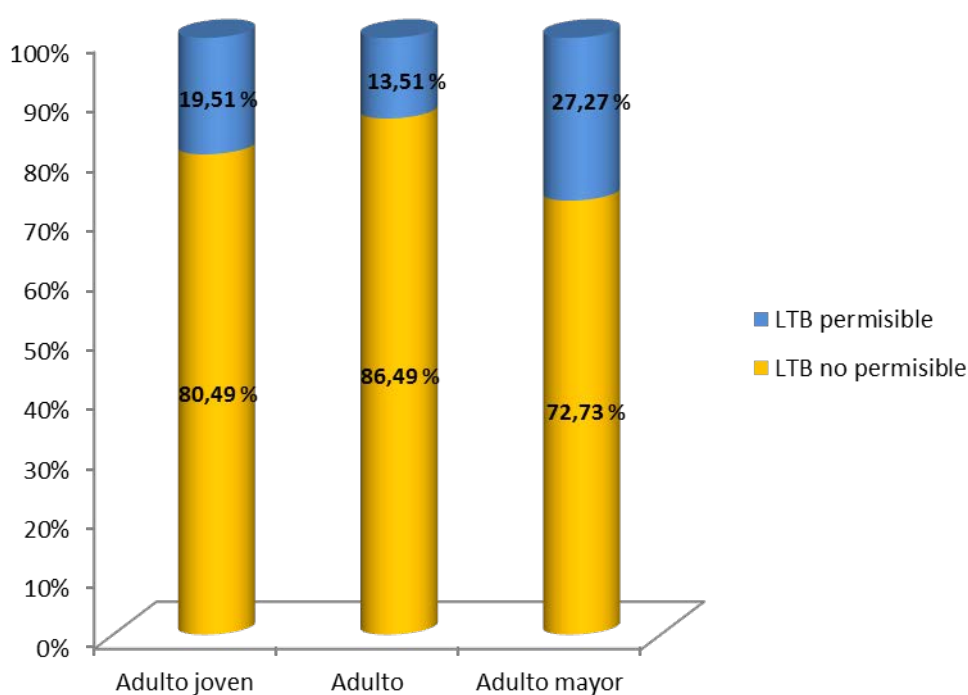
$$\text{gl} = 2$$

$$\text{Valor } p = 0,027$$

Realizando la prueba estadística de Chi cuadrado de Homogeneidad encontramos un valor del Chi cuadrado de 1,704 con 2 grados de libertad con un valor $p < 0,05$ por lo que si existe diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

GRÁFICO N° 03

DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE EXCRECIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA SEGÚN GRUPOS DE EDAD EN POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA - 2012



Interpretación estadística: En la tabla N° 13 y gráfico N° 03 se puede apreciar la distribución por LTB según grupo de edad donde dentro del grupo de adulto el 86,49 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible, por otro lado dentro del grupo de adulto joven el 80,49 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible y finalmente dentro del grupo adulto mayor el 72,73 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible.

TABLA N° 14

**DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE
EXCRECIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA SEGÚN SEXO EN
POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012**

SEXO	Límite de Tolerancia Biológica (LTB)				Total	
	LTB No permisible		LTB Permissible		n	%
	n	%	n	%		
Masculino	51	77,27	15	22,73	66	100,00
Femenino	63	84,00	12	16,00	75	100,00
Total	114	80,85	27	19,15	141	100,00

Fuente: Elaboración propia

$$\text{Chi}^2 = 1,026$$

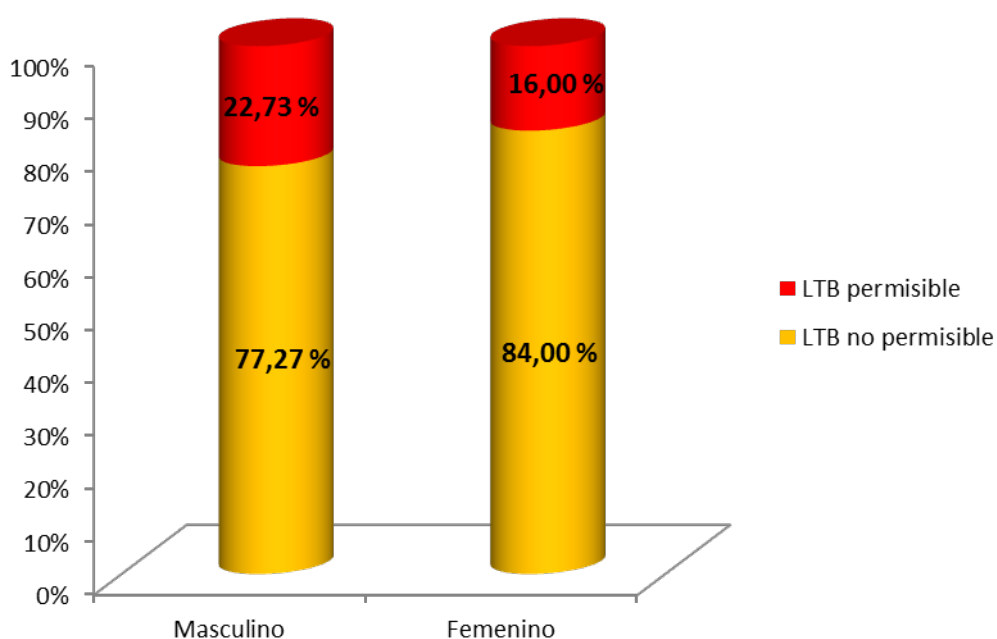
$$\text{gl} = 1$$

$$\text{Valor } p = 0,311$$

Realizando la prueba estadística de Chi cuadrado de Homogeneidad encontramos un valor del Chi cuadrado de 1,026 con 1 grado de libertad con un valor $p > 0,05$ por lo que no existe diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

GRÁFICO N° 04

DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE EXCRECIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA SEGÚN SEXO EN POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA 2012



Interpretación estadística: En la tabla N° 14 y gráfico N° 04, se puede apreciar la distribución por LTB según sexo, dentro del sexo femenino el 84,00 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible, por otro lado dentro del sexo masculino el 77,27 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible.

TABLA N° 15

**DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE
EXCRECIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA SEGÚN TIEMPO DE
RESIDENCIA EN POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE.
TACNA 2012**

Tiempo de residencia	Límite de Tolerancia Biológica (LTB)				Total	
	LTB no permisible		LTB permisible		n	%
	n	%	n	%		
Menor igual a 25 años	51	91,07	5	8,93	56	100,00
Entre 26 a 48 años	57	75,00	19	25,00	76	100,00
Mayor igual a 49 años	6	66,67	3	33,33	9	100,00
Total	114	80,85	27	19,15	141	100,00

Fuente: Elaboración propia

$$\text{Chi}^2 = 6,628$$

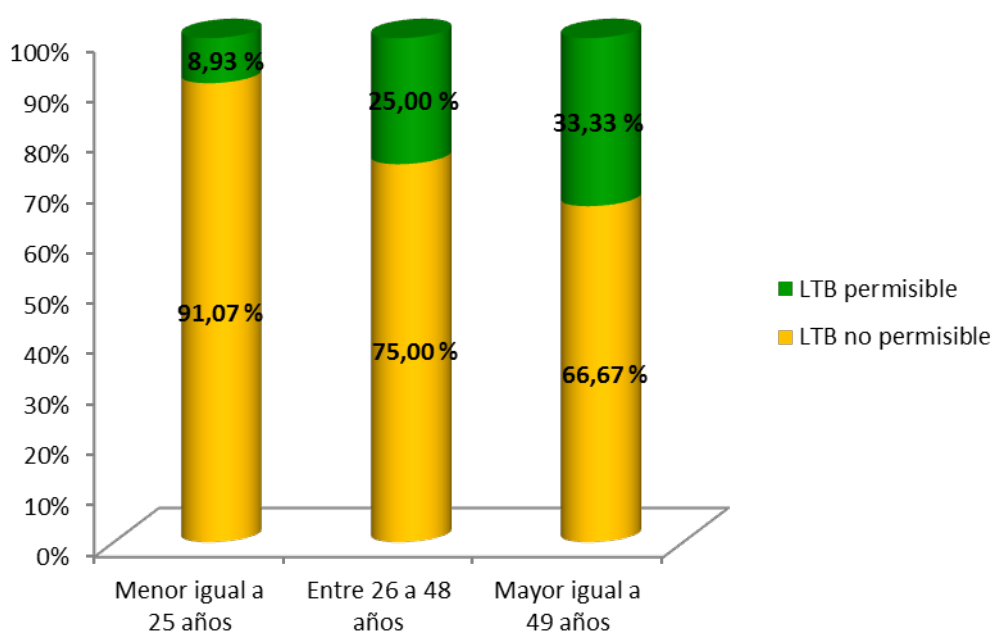
$$\text{gl} = 2$$

$$\text{Valor } p = 0,036$$

Realizando la prueba estadística de Chi cuadrado de Homogeneidad encontramos un valor del Chi cuadrado de 6,628 con 2 grados de libertad con un valor $p < 0,05$ por lo que existe diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

GRÁFICO N° 05

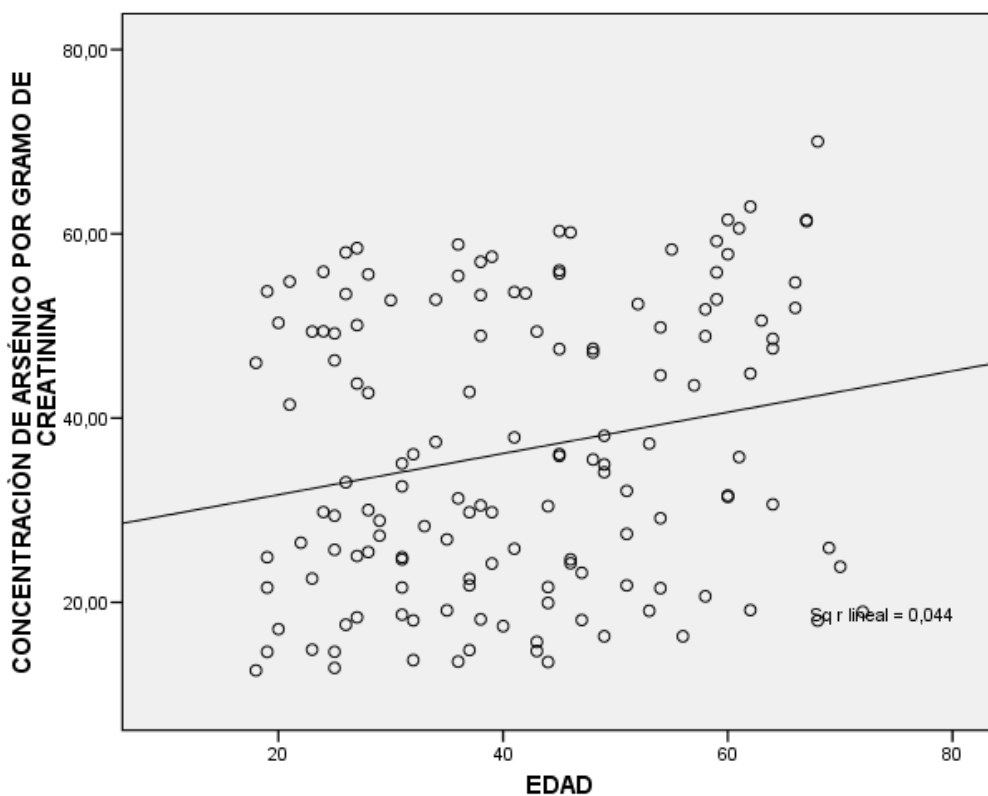
DISTRIBUCIÓN POR LÍMITE DE TOLERANCIA BIOLÓGICA DE EXCRECIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EN ORINA SEGÚN TIEMPO DE RESIDENCIA EN POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA - 2012



Interpretación estadística: En la tabla N° 15 y gráfico N° 05, se puede apreciar la distribución por LTB según tiempo de residencia donde dentro del grupo Menor a 25 años de residencia el 91,07 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible, por otro lado dentro del grupo entre 26 a 48 años de residencia el 75,00 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible y finalmente dentro del grupo Mayor a 49 años el 66,67 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible.

GRÁFICO Nº 06

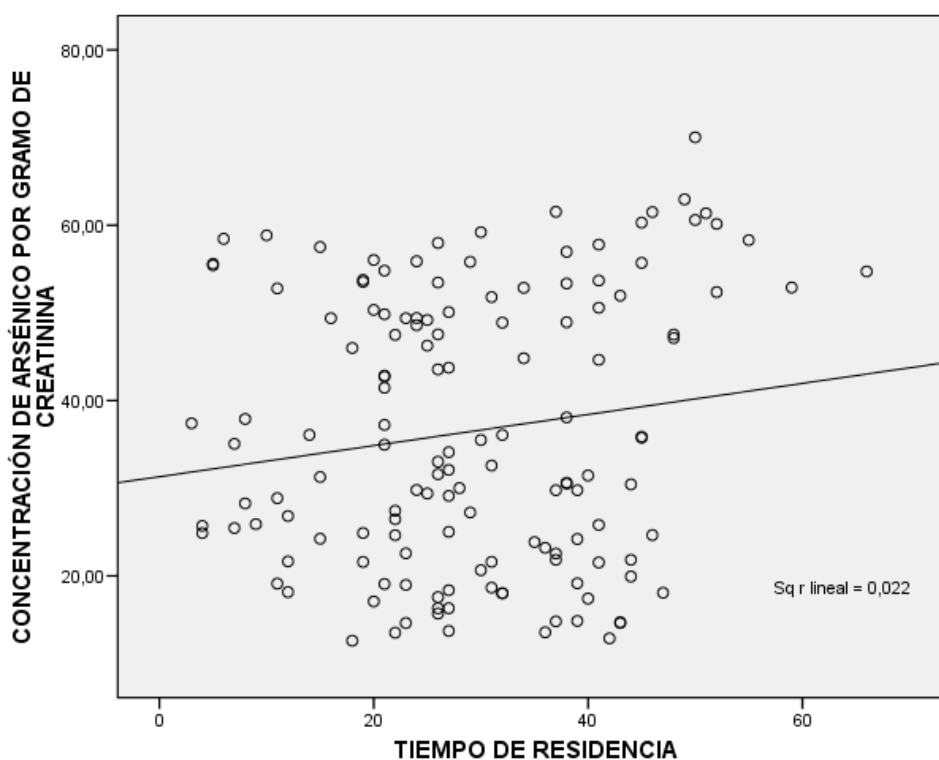
RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LA CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA EXCRETADA EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA – 2012



Fuente: Elaboración propia

Interpretación estadística: En el presente grafico, se puede apreciar la relación entre la concentración de arsénico en orina y la edad donde la línea de relación existente y la dispersión se muestran poco dispersos y siguen una relación o correlación, con una ecuación = 0,044, esto quiere decir existe relación entre estas dos variables.

GRÁFICO Nº 07
RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE RESIDENCIA Y LA
CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO POR GRAMO DE CREATININA
EXCRETADA EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO
DE ITE. TACNA 2012



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: En el presente grafico, se puede apreciar la relación entre la concentración de arsénico en orina y tiempo de residencia donde la línea de relación existente y la dispersión se muestran poco dispersos y siguen una relación o correlación, con una ecuación = 0,022, que esto quiere decir que existe relación entre estas dos variables.

CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Hipótesis planteada:

La concentración media de Arsénico en orina excretada por la población adulta del distrito de Ite – Tacna supera el Límite de Tolerancia Biológica permisible (>20 ug/g).

H_0 : La media de Arsénico es menor o igual a 20 ug/g

H_1 : La media de Arsénico es Mayor a 20 ug/g

Media de la Muestra = 36,4918

Desviación Típica de la Muestra = 15,4819

Tamaño de la Muestra = 141

95,0% inferior límite de confianza para la media: $36,4918 \pm 2,15887$

Hipótesis Nula: media = 20,00

Alternativa: mayor que 20,00

Estadístico t calculado = 12,6489

p-Valor = 0,001

Se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

Este análisis muestra los resultados de realizar el contraste de hipótesis referente a la media (μ) de una distribución normal. Las dos hipótesis a considerar son:

Hipótesis Nula: $\mu = 20,0$

Hipótesis Alternativa: $\mu > 20,0$

Dada una muestra de 141 observaciones con una media de 36,4918 y una desviación típica de 15,4819, el estadístico t calculado es igual a 12,6489. Puesto que el p-valor para el test es inferior a 0,05, la hipótesis nula se rechaza para el 95,0% de nivel de confianza. Los límites de confianza muestran que los valores de μ soportada por los datos son superiores o iguales a 34,3329.

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 a dicho metal. El arsénico se encuentra incrementado y distribuido particularmente en las aguas del río Locumba, que es la principal fuente hídrica que abastece al distrito de Ite; no obstante, se puede encontrar otras fuentes que producen un riesgo de exposición para los pobladores que habitan este distrito. El presente estudio trata de determinar si las concentraciones de arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Ite, exceden el límite de tolerancia biológico establecido para dicho elemento. Es así que analizamos los siguientes resultados:

La concentración de arsénico por gramo de creatinina excretada, en orina de pobladores del distrito de Ite, en promedio corresponde a 36,4918 resultado que difieren del presentado por Astete y Gastagñaga, en habitantes de la provincia de Espinar - Cusco, que contemplan un valor medio de 9,51 $\mu\text{g As/g}$ de creatinina ⁽⁴⁾. 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 por el D.S. 02-2008 – MINAM y D.S.

031-2010-SA (10 µg/L); a diferencia de la evaluación de arsénico en agua de consumo en el distrito de Ite, donde los resultados exceden dichos estándares establecidos (aprox. 200 µg/L) ⁽⁵⁾. Considerando que existe un coeficiente de correlación elevado entre la concentración de arsénico en el agua (µg/L) y en la orina (µg/g creatinina) ⁽³³⁾, 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 Ite y de la provincia de Espinar, aunque debemos caracterizar otros factores sociodemográficos propios de cada comunidad.

En cuanto a la comparación de promedios entre la concentración de arsénico en orina (36,4918 µg As/g de creatinina) y el límite de tolerancia biológica (20 µg 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. 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 (MINSAL D.S. 594/2005) ⁽²¹⁾. Socaire al igual que Ite, 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 Ite (200 $\mu\text{g As/L}$ agua), son elevados.

La excreción de Arsénico en orina, en un 80,85 % de la población adulta del distrito de Ite, supera el límite de tolerancia biológica permisible; mientras que el 19,15 % de la población en estudio se encuentra dentro del límite de tolerancia biológica permisible. Resultados que difieren con los encontrados por Astete y Gastagñaga, en la provincia de Espinar – Cusco, donde el 4,7 % de los pobladores muestreados para determinar arsénico en orina, presentaron valores por encima del límite de referencia (20 $\mu\text{g/g}$ de creatinina) ⁽⁴⁾. Al decir que existe una correlación positiva entre la concentración de arsénico en agua y su excreción en la orina, como se expresó anteriormente, podemos decir que esta desigualdad en porcentajes se justifica, en que el promedio de arsénico en el agua de consumo de Espinar (20,13 $\mu\text{g/L}$) es 10 veces menor que el valor de este metaloide en el agua de bebida de Ite (aprox. 200 $\mu\text{g/L}$).

Por otro lado, en los factores sociodemográficos de los pobladores adultos del distrito de Ite; se observa que el grupo de edad de mayor frecuencia, corresponde a adulto joven con un 58,16 %, siendo la población más representativa en nuestro estudio; seguido del adulto propiamente dicho con un 26,4 % y finalmente con menor frecuencia el grupo adulto mayor con un 15,6 %. Se describe que el sexo femenino presenta ligero predominio, con 53,19 %, a diferencia del sexo masculino con un 46,81 %. En cuanto al tiempo de residencia el grupo más representativo es el de entre 26 a 48 años, con un 53,90 %, seguido de menor igual a 25 años de residencia con un 39,72 % y por último con menor frecuencia el grupo mayor igual a 49 años con un 6,38 %.

Respecto a la distribución por límite de tolerancia biológica según sexo, en el género femenino, el 84,00 % se encuentra dentro del grupo de LTB no permisible; por otro lado en el género masculino, el 77,27 % 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 %. 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 ⁽⁴⁵⁾.

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 91,07 % 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. 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 ⁽³⁾. Sin embargo, no existen estudios con los cuales podamos comparar los resultados obtenidos.

Realizando la prueba de correlación entre la concentración de arsénico con edad y tiempo de residencia, se muestran éstas poco dispersos (con una ecuación igual a 0,044 y 0,022, respectivamente), siguiendo una relación o correlación negativa que nos indica 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.

CONCLUSIONES

- Primera:** El promedio de la concentración de Arsénico en orina de pobladores adultos del distrito de Ite, es de 36,4918 $\mu\text{g/g}$ de creatinina.
- Segunda:** La concentración promedio de arsénico por gramo de creatinina excretada (36,4918 $\mu\text{g/g}$), en orina de pobladores adultos del distrito de Ite, excede el Límite de Tolerancia Biológica, establecido por la Dirección General de Salud de las Personas para este elemento (20 $\mu\text{g/g}$ de creatinina).
- Tercera:** Existen diferencias significativas entre el Límite de Tolerancia Biológica según la edad de los pobladores adultos del distrito de Ite; siendo el grupo de adultos (86,49 %), la población más vulnerable.
- Cuarta:** Existen diferencias significativas entre el Límite de Tolerancia Biológica según el tiempo de residencia de los pobladores adultos del distrito de Ite; siendo el grupo de adultos con un tiempo de residencia menor a 25 años (91,07 %), la población más vulnerable.

Quinta: No existen diferencias significativas entre el Límite de Tolerancia Biológica según el sexo de los pobladores adultos del distrito de Ite; encontrándose una ligera predominio del género femenino (84,00 %), frente al género masculino (77,27 %).

RECOMENDACIONES

Se recomienda, monitorear a los pobladores del distrito de Ite, y de manera especial, a aquellos que superan los límites de exposición permitidos; para así poder evidenciar posibles patologías y el impacto en la salud de la población. Así mismo, es necesario realizar estudios para medir la concentración de As inorgánico y otras especies, ya que las formas trivalentes del As son las más tóxicas y que causan mayor daño en la salud de las personas.

Al estar considerado el distrito de Ite, como una zona agrícola, es necesario evaluar las concentraciones de arsénico en alimentos, para determinar la calidad de estos y así adoptar las medidas de protección ambiental que impidan su contaminación.

Concientizar y alertar a la población y autoridades, respecto a la contaminación del agua por Arsénico, porque aún es materia de contingencia en la actualidad; ya que hay localidades principalmente rurales, que no cuentan con plantas de abatimiento para dicho elemento, como es el caso de Ite.

La población afectada que habita en localidades rurales desconoce el riesgo al que están expuestos, es por ello, que se hace necesario que las autoridades encargadas, deban involucrar a la comunidad, además de promover programas para la prevención, control y tratamiento de riesgos para la salud asociados al consumo de agua de bebida con altos niveles de Arsénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). Estudios de caso en medicina ambiental (CSEM). La toxicidad del arsénico. 2009; Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/arsenic/docs/Arsenic_CSEM_Spanish.pdf.
2. Armienta M., Castro., López C., Piñeiro A., Sassone A. Metodologías analíticas para la determinación y especiación de arsénico en orina. Capítulo 4: Determinación de arsénico por el método: Absorción Atómica – Generación de Hidruros. Madrid – España: 2005.
3. Arroyave C., Gallego H., Tellez J., Mosquera J., Gutierrez M., Rodríguez J., et. al. Guías para el manejo de urgencias toxicológicas. Bogotá – Colombia, 2008: Pág. 255 – 273.
4. Astete J., Gastañaga M. Riesgos a la salud por exposición a metales pesados en la provincia de espinar-cusco-2010. Perú: INS - CENSOPAS; 2010.
5. Bazán A., Maquera Y. Fuentes de abastecimiento para la provincia de Ilo. EPS. Ilo S. A. Perú: 2011.

6. Benramdane L., Accominotti M., Fanton L. Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning--a case report. Clin Chem 2007: Pág. 116 - 151.
7. Bertram G., Katzung. Farmacología básica y clínica. 10ª edición. México D. F.: Editorial el Manual Moderno, 2007: Pág. 985.
8. Bores A., Quintanilla B., Del Razo L., Cebrián M. Arsénico. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. México D. F., 2005.
9. Bundschuch J., Pérez A., Litter M. Distribución del arsénico en las regiones ibérica e iberoamericana. Argentina: CYTED, 2008.
10. Calero E., Cuenca C. Límites de exposición profesional para agentes químicos en el trabajo de España para el año 2010. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo INSHT. 2011, España.
11. Calla H. y Cabrera C. Calidad del agua en la cuenca del río Rímac, sector de San Mateo, afectado por las actividades mineras. Revista del Instituto de Investigación de la Facultad de Minas. Perú: 2010; vol.13: Pág. 87 - 94. ISSN 1561-0888.
12. Carabantes A., Fernicola H. Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública. Brasil: Revista Brasileña de Ciencias Farmacéuticas, 2003.
13. Castro E., Wong M. Remoción de arsénico a nivel domiciliario. Lima: CEPIS, 2007.

14. Castro M. Arsénico en el agua de bebida de América Latina y su efecto en la salud pública. CEPIS/OPS: 2004.
15. Chou S., Harper C. Toxicological Profile for Arsenic. ATSDR: Division of Toxicology and Environmental Medicine 2011. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/TP.asp?id=22&tid=3>.
16. Concha G., Vogler G., Nermell B. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* 2008: Pág. 42 - 46.
17. Curtis D., Klaasen Y., John B. Fundamentos de toxicología. México D. F.: Mcgraw-Hill/Interamericana, 2005.
18. Dirección General de Salud de las Personas del Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por arsénico. Perú: 2011: Pág. 3 – 19.
19. Ferreccio C., González C., Milosavljevi V., Marshall G., Sancha A. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*; 2010: Pág. 673 - 679.
20. Flores E., Pérez J. Determinación de arsénico, por absorción atómica, en agua de consumo humano proveniente de sedapal, de cisterna y de pozo del distrito de puente piedra. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Perú: 2009.

21. Gajardo C., Vidal L. Evaluación del riesgo toxicológico por arsénico mediante el uso de orina como biomarcador. Trabajo de tesis para optar por el título de ingeniero de ejecución en ambiente. Chile: 2009.
22. Galetovic A., Fernicola N. Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública. Revista Brasileira de Ciencias Farmacéuticas 2003; Vol. 39.
23. Galvao L., Corey G. Serie de vigilancia 3: Arsénico. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS/OMS. Metepec – México; 2007: Pág. 17 - 18.
24. Goldfrank L., Flomenbaum N., Lewin N., Weisman R. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 2009: Pág. 1261- 1273, 1214 – 1228.
25. Guha M. Effect of drinking arsenic contaminated water in children. Indian Pediatr; 2007: 925 - 927.
26. Hopenhayn-Rich C., Browning S., Hertz-Picciotto I., Ferreccio C., Peralta C., Gibb G. Chronic arsenic and risk of infant mortality in two areas of Chile. Environ Health Perspect; 2000: Pág. 667 - 673.
27. Howard H. Harrison Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill Companies. 16ª edición. 2009, USA.
28. Infante L., Palomino S. Cuantificación espectrofotométrico de arsénico en aguas de consumo humano en la vertiente del río Rímac. Para

- optar al título profesional de Químico Farmacéutico: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Lima: 1994.
29. Ishinishi N. Handbook of the toxicology of metals. Amsterdam: 2006; vol. 2.
 30. Lauwerys R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 3^a ed. Paris: Masson, 2009: Pág. 119 - 129.
 31. Lazcano R. Toxicología clínica. Buenos Aires: Editorial Akadia, 2003.
 32. Litter M., Armienta M., Farías S. Metodologías analíticas para la determinación y especiación de arsénico en agua y suelos. Argentina: IBERARSE, 2009.
 33. Lovey C., Gimenez M. Arsénico total en orina: evaluación de la población expuesta en la provincia del chaco. Comunicaciones científicas y tecnológicas. Argentina: 2008.
 34. Lugo G., Cassady G., Palmisano P. Intoxicación maternal de arsênico com muerte de hijo. Am J Dis Child 2011: Pág. 328 - 330.
 35. Mandal B., Suzuki K. Arsenic around the world: a review. Talanta: 2002; Pág. 201 - 235.
 36. Menzel D., Ross M., Oddo S. A physiologically based pharmacokinetic model for ingested arsenic. Environ Geochem Health 2004: Pág 209 - 218.

37. Mink P., Alexander D., Barraj L., Kelsh M., Tsuji J. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008: Pág. 299 - 310.
38. MINSA. Reglamento sobre Valores Limite Permisibles para Agentes Químicos en el Ambiente de Trabajo, aprobado con Decreto Supremo 015-2005-SA, del 4 de julio del 2005. Perú.
39. Navoni J., De Pietri D., García S., Villaamil E. Riesgo sanitario de la población vulnerable expuesta al arsénico en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2012; Vol. 31: Pág. 15 - 18.
40. New Jersey department of health and senior services. Hoja Informativa sobre sustancias peligrosas arsénico. 2009, USA.
41. Nicolli H., Blanco N., Blasarín M. Distribución del arsénico en la región sudamericana. Argentina: CYTED, 2008.
42. Observatorio de las Empresas Transnacionales (OET). Informe especial sobre las operaciones de Southern Copper Corporation en el sur de Perú. Buenos Aires – Argentina: 2008.
43. Organización Mundial de la Salud. Integrated monitoring of exposure to select chemicals and their health effects. Copenhagen, DK: OMS, 2011.
44. Organización Panamericana de la Salud. Intoxicación por arsénico y derivados. Disponible en:

<http://www.oos.org.ar/publicaciones/publicaciones%20virtuales/libroETAs/modulo5/modulo5.html>

45. Peña C., Carter D., Ayala F. Toxicología ambiental: Evaluación de riesgos y restauración ambiental. Universidad de Arizona. Disponible en: <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb>.
46. Pinto S., McGill C. Arsenic trioxide exposure in industry. Industrial medicine and surgery; California: 2003.
47. Pinto S., Varner M., Nelson K. Arsenic trioxide absorption and excretion in industry. J Occup Med 2007: Pág. 677 - 680.
48. Rahman M., Chowdhury U., Mukherjee S., Mondal B., Paul K., Lodh D., Et. Al. Chronic arsenic toxicity in Bangladesh and West Bengal, India- A review and commentary. Clin Toxicol 2001: Pág. 683 - 700.
49. Ramírez A. Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia. Anales de la Facultad de Medicina. 2006; vol.67: Pág.49 - 58.
50. Ramos W., Galarza C., De Amat F., et al. Queratosis arsenical en pobladores expuestos a relaves mineros en altura en San Mateo de Huanchur: ¿sinergismo entre arsenicismo y daño actínico crónico? Revista de Dermatología Peruana. Perú: 2006; vol.16, Pág. 41-45. ISSN 1028-7175.

51. Repetto M. Concentraciones de xenobióticos en fluidos biológicos humanos como referencia para el diagnóstico toxicológico. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla 2009.
52. Research Triangle Park. Health assessment document for inorganic arsenic. US Environmental Protection Agency. 2011: Pág. 351.
53. Somogyi A., Beck H. Nurturing and breast-feeding: Exposure to chemicals in breast milk. *Environ Health Perspect* 2003; vol. 2: Pág 45 - 52.
54. States J., Srivastava S., Chen Y., Barchowsky. Arsenic and cardiovascular disease. *Toxicol Sci*; 2009: Pág. 312 - 323.
55. The National Institute of Environmental Health Sciences. Report on carcinogens. North Caroline: 11° ed., 2005.
56. United States Geological Survey. Producción de arsénico en el mundo, 2010. *Minerals Yearbook* 2011; Vol. 1.
57. Vahter M., Friberg L., Rahnster B., et al. Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1986: Pág. 79 - 91.
58. Wang C., Hsiao C., Chen C., Chiou H., Chen S., et. al. A review of the epidemiologic literature on the role of environmental arsenic exposure and cardiovascular diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*; 2007: Pág. 315 - 326.

59. World Health Organization. United Nations synthesis report on arsenic in drinking water. Geneva: WHO; 2001.
60. Yoshida T., Yamauchi H., Fan S. Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review. *Toxicol Appl Pharmacol*; 2004: Pág. 243 - 252.
61. Yusof A., Salleh S., Wood A. Speciation of inorganic arsenic and selenium in leachates from landfills in relation to water quality assessment. *Biol Trace Elem Res*; 2009: Pág. 139 - 148.

ANEXOS

ANEXO 1: FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

E. A. P. FARMACIA Y BIOQUÍMICA

EVALUACIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA - 2012

FECHA : ___ / ___ / ___ (día / mes / año)

CODIGO : _____

EDAD : _____

SEXO : Masculino Femenino

TIEMPO DE RESIDENCIA : _____ (años).

ARSENICO TOTAL EN ORINA: _____ (µg/L).

CREATININA EN ORINA : _____ (g/L).

ANEXO 2: FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

E. A. P. FARMACÍA Y BIOQUÍMICA

EVALUACIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA EN POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA - 2012

FECHA: (día / mes / año) ___ / ___ / ___

A QUIEN CORRESPONDA:

Declaro libre y voluntariamente que mi nombre es _____
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 varones y mujeres adultos del distrito de Ite.

Se me ha indicado que la presente investigación no significa riesgo alguno para mi
integridad personal y que se mantendrá en reserva mi identidad; además de que daré
una muestra de orina de 24 horas.

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.

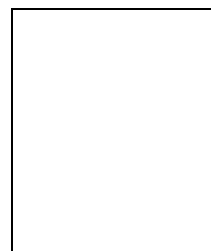
DATOS DEL PACIENTE:

Huella digital

CODIGO : _____.

TELEFONO: _____.

FIRMA : _____.



ANEXO 3: HOJA DE INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE

EXAMEN DE DOSAJE DE ARSENICO EN PRIMERA ORINA DE LA MAÑANA

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

E. A. P. FARMACIA Y BIOQUÍMICA

EVALUACIÓN DE ARSÉNICO EN ORINA DE POBLADORES ADULTOS DEL DISTRITO DE ITE. TACNA - 2012

Esta prueba se realiza con el objetivo de **controlar la cantidad de arsénico que puede haber en su organismo** por ello es importante que cumpla con las indicaciones que aquí le detallamos. Si tiene alguna pregunta consulte con la persona que le está realizando la prueba.

- 1.- A usted 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 wáter.
- 3.- Debe contener la orina y el segundo chorro depositarlo directamente en el frasco proporcionado.
- 4.- El frasco debe llenarse por lo menos la mitad de su capacidad, no exceder las tres cuartas partes del mismo.
- 5.- Tenga cuidado de 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 **usted deberá entregar su muestras de orina mañana**
_____ **a las** _____ **de la mañana.**

**SI CUMPLE CON LAS INDICACIONES LOS RESULTADOS REFLEJARAN SU REAL
ESTADO DE SALUD**