

- ment of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-191.
17. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the Chile Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD000133.
 18. Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-540.
 19. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2006;117:401-411.
 20. Comité de reacciones adversas a alimentos. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Immunol Clin* 1999;14(2):50-62.
 21. Hunter B. Alergia alimentaria. *Gastroenterol Latinoam* 2007; 18(2): 144-151.
 22. Vassilopoulou E, Konstantinou G, Kassimos D, et al. Re-introduction of cow's milk in milk-allergic children: safety and risk factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:156-161.
 23. Alonso Lebrero E, Fernández Moya L, Somoza Álvarez ML. Sesión de actualización alergia a alimentos en niños. *Alergol Immunol Clin* 2001;16(Extraordinario Núm. 2):96-115.
 24. Sampson HA, Sicherer SH, Bimbaum MD. AGA Technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2001;120(4):1026-1040.
 25. Food allergy: a practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:1-49.
 26. Ramesh S. Food allergy overview in children. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008;34:217-230.
 27. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician* 2008; 54(9):1258-1264.
 28. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatrica* 2008;97:196-200.

Hidroarsenismo crónico regional endémico: un desafío diagnóstico y de prevención

Chronic endemic regional hydroarsenicism: a challenge for diagnosis and prevention

Dra. Marisa Gaioli^a, Bioq. Daniel E. González^b y Dr. Diego Amoedo^c

RESUMEN

El arsénico (As) es un semi-metal, ampliamente distribuido en la naturaleza en aguas y suelos. La contaminación de los cursos de agua, tanto superficiales como profundos, constituye el principal problema ambiental generado por este elemento. La intoxicación con As se denomina hidroarsenismo crónico regional endémico (HACRE).

Su importancia de la intoxicación crónica con As en la infancia está dada por los conocidos efectos asociados a la exposición acumulada desde el período prenatal en bajas concentraciones. El HACRE se desarrolla progresivamente, compromet

dades terapéuticas. Hasta la década de 1940 se utilizaba para la cura de la sífilis y la psoriasis (salvarsán y solución de Fowler). También fue llamado "el rey de los venenos" y utilizado como tal a lo largo de los siglos.¹

El arsénico existe en tres estados de valencia: As [0]: arsénico metaloide, As [III]: estado trivalente o arsenito y As [V]: pentavalente o arseniato.

El arsénico inorgánico es generalmente más tóxico que el arsénico orgánico.

Sin embargo, estudios realizados en animales mostraron que el metilarseniato y el fenilarseniato producían efectos sobre la salud similares a los del arsénico inorgánico. La toxicidad del As [III] es varias veces mayor que la del As [V], debido a la rápida incorporación celular.¹⁻⁴

Tanto los compuestos inorgánicos como los orgánicos del As son inodoros y carecen de un sabor especial, razones por las cuales es imposible detectar su presencia en los alimentos, el agua o el aire.

La importancia de la intoxicación crónica con As en la infancia está dada por los conocidos efectos asociados a la exposición acumulada de este elemento desde el período prenatal en bajas concentraciones.³

Epidemiología

Este elemento está ampliamente distribuido en la naturaleza: se halla en suelos y aguas.

Algunos suelos son más ricos en As debido a un depósito natural, por actividad geológica, principalmente de origen volcánico. Esto compromete áreas geográficas específicas y provoca cuadros de intoxicación crónica, de allí el nombre con el que se conoce: hidroarsenismo crónico regional endémico (HACRE). La primera comunicación sobre la enfermedad en nuestro país data de 1913, por Mario Goyenechea, detectada en habitantes de Bell Ville, provincia de Córdoba. Por ello, en el país este cuadro se conoce también como enfermedad de Bell Ville.¹

La contaminación de los cursos de agua en nuestro país, tanto superficiales como profundos, constituye el principal problema ambiental generado por el As, con importantes limitaciones en el desarrollo socioeconómico de algunas provincias. Esta contaminación resulta perjudicial tanto para el consumo e higiene humanos como para el abrevamiento y el riego de los cultivos.

Las napas en las que se encuentran las aguas más ricas en As tienen una variación regional. En ciertas zonas predomina el As en las aguas de las primeras napas, donde el contenido es variable,

pues está influido por las lluvias y las sequías; en otras, el predominio es en las más profundas, y por lo tanto la concentración se mantiene en valores más constantes.^{3,5}

Entre los países cuyas aguas subterráneas contienen niveles de As superiores a los permisibles para el agua de consumo, se encuentran: India, China, Taiwán, Tailandia, Rumania, México, Chile y Argentina.^{5,6}

En nuestro país existe un área de alrededor de un millón de kilómetros cuadrados de la llanura Chaco-Pampeana, comprendida por: el sudeste de Córdoba, Santiago del Estero (principalmente Monte Quemado y Urutaú), San Luis, Tucumán, Chaco, Santa Fe y parte de la provincia de Buenos Aires, donde se

La recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Código Alimentario Argentino es de hasta 10 µg/L en el agua de bebida.^{5,7-9}

En general, las aguas blandas (pobres en calcio y magnesio) y las aguas alcalinas son las que poseen una mayor concentración de As.

En los mapas que se presentan a continuación se muestran los sitios con aguas subterráneas con As de la República Argentina. En la *Figura 1* puede observarse su distribución, con valores por encima de 50 µg/L de todo el país,^{5,10} y en la *Figura 2* se observa el muestreo de aguas en un área de 50.000 km² de la llanura pampeana, donde se obtuvieron valores entre 10 µg/L y 593 µg/L.¹¹

Vías de absorción, metabolismo y eliminación

El ser humano está expuesto al As de diferentes formas, ya sean estas orgánicas o inorgánicas, a través de alimentos, del agua, del suelo donde el individuo habita.

Las características fisicoquímicas y de variabilidad de estas presentaciones son distintas y los estudios realizados tanto en animales como en seres humanos son de naturaleza compleja.

El As se absorbe por vía digestiva, inhalatoria y cutánea. En el organismo forma complejos con las proteínas ricas en grupos sulfhidrilo (-SH), distribuyéndose en hígado, bazo, pulmones, intestino y piel en las primeras 24 h, para luego depositarse además en otros sitios, como el hueso y las faneras (pelos y uñas) en el transcurso de las dos semanas posteriores al contacto.^{1,3,4}

Se elimina por orina hasta 10 días después de

la exposición, también por heces y faneras, y en escasa cantidad por leche materna.

El As atraviesa la placenta. En un estudio realizado en Bangladesh se observó que los valores de As y sus metabolitos en la sangre de 101 mujeres embarazadas presentaban correlación con los hallados en la sangre del cordón umbilical de sus recién nacidos.¹²

Mecanismo de acción

Numerosos estudios han documentado las diferencias básicas en la interacción de las formas pentavalentes del As, comparadas con las trivalentes inorgánicas, con los componentes del organismo.

La forma inorgánica pentavalente del As y el fosfato son análogos, esto hace pensar que el As [V] compite con el fosfato en los procesos de transporte activo; en consecuencia, el incremento de fosfato provoca disminución de la absorción de As en el intestino y la reabsorción tubular renal del arseniato. El arseniato puede también sustituir al fosfato en los cristales de hidroxipatita del hueso.

A nivel bioquímico, el arseniato puede desacoplar la fosforilación oxidativa en las mitocondrias por sustitución del fosfato en la síntesis de adenosintrifosfato (ATP). También puede desac

Por esta alta afinidad se observa acumulación en tejidos ricos en queratina, como piel, pelos y uñas.

El arsenito, al reaccionar con los sulfhidrilos ubicuos intracelulares, tanto de péptidos como de una gran variedad de enzimas, produce inhibiciones de las mismas desacoplando estas reacciones. Como el arseniato puede ser reducido a arsenito en los seres humanos, la incorporación del primero hace involucrar los mecanismos de este último.¹³

CUADRO CLÍNICO

El HACRE se desarrolla progresivamente, con la exposición al As durante años y con afectación de diversos órganos y sistemas, principalmente la piel.

- **Piel:** su afectación presenta 3 periodos evolutivos:
 1. **Hiperhidrosis:** las palmas y plantas presentan sudoración asociada a prurito, eritema y disestesias.
 2. **Hiperqueratosis:** aparece aproximadamente después de 4 años de las manifestaciones anteriores, en forma difusa o localizada, como lesiones verrugosas, excavadas o de forma punctata. Las lesiones se distribuyen en palmas y plantas, simétricamente; en ocasiones, también afectan el dorso de manos y pies. Su ausencia no descarta la intoxicación.
 3. **Melanodermia:** se presenta como zonas de despigmentación de color gris pizarra y negruzca, distribuida como "en gotas de lluvia", que comienza por el cuello, axilas, se extiende a miembros superiores, tronco y puede comprometer los miembros inferiores. Las zonas de piel enferma alternan con zonas de piel sana.
 4. **Malignización:** el As es uno de los primeros agentes químicos con evidente capacidad carcinogénica en el ser humano. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC),¹⁴ lo clasificó en el grupo I: agente carcinogénico comprobado y la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU. (USEPA)⁸ determinó una dosis de referencia (RFD) de 0,3 microgramos/kg/día de As inorgánico (As In); asumiendo que con el consumo crónico, durante toda la vida de dosis iguales o menores, es poco probable que cause un riesgo significativo para la salud en seres humanos para los efectos no carcinogénicos. Se considera que sustancias con esta capacidad, como el As, no presentan un umbral para su efecto, por lo que hasta una molécula del elemento químico puede gatillar el proceso a nivel individual.^{5,14,15} Por lo tanto, una de las complicaciones más

importantes del HACRE es el desarrollo de neoplasias, principalmente tumores cutáneos, denominados carcinomas de Jonathan Hutchinson, quien lo describió por primera vez en 1887, en Londres.⁵

Estos carcinomas comprometen áreas cubiertas del cuerpo y presentan multiplicidad lesional, características ambas típicas de las neoplasias por As.

Las neoplasias se inician con alteraciones madurativas del epitelio: hiperqueratosis, acantosis, vacuolización de los queratinocitos, disqueratosis, atrofia del epitelio hasta alcanzar la hiperplasia atípica de la capa basal. El carcinoma "*in situ*" se denomina Enfermedad de Bowen.^{1,5}

Según USEPA, en Taiwán, la edad de los pacientes más jóvenes que habían desarrollado hiperpigmentación por beber agua contaminada con As fue de tan solo 3 años. En un estudio realizado en nuestra región (Sudamérica), en una población de Antofagasta (Chile) expuesta al As en el agua de bebida, aparecían tanto hiperpigmentación como hiperqueratosis en niños de 2 años de edad.¹³

En el HACRE, también se observan lesiones en mucosas, principalmente en la mucosa bucal. Estas alteraciones son más precoces que las lesiones cutáneas. Entre ellas se pueden hallar lesiones gingivodentales, como movilidad de las piezas dentarias, gingivorragias, bolsas periodontales, gingivitis, exposición del cemento dentario.

Sin embargo, la lesión más importante en esta localización es la leucoplasia, exudado blanco precancerígeno que en un 5% aproximadamente, evoluciona a carcinoma epidermoide.

- **Alteraciones cardiovasculares:** se manifiestan con disminución de la contractilidad del miocardio y trastornos en el electrocardiograma, como prolongación del QT. Puede ocasionar hipertensión arterial.

Se observan, además, alteraciones vasculares periféricas –de tipo Raynaud– con mayor gravedad en los niños; puede producir gangrena en el pie ("*black foot disease*"), que corresponde anatómicamente a tromboangiitis obliterante y arterioesclerosis oclusiva.^{5,16}

- **Alteraciones hepáticas:** en la intoxicación crónica se puede producir necrosis centrolobulillar, hipertensión portal, várices esofágicas y alcanzar en los últimos estadios la cirrosis y luego la insuficiencia hepática.^{1,2,4}
- **Alteraciones pancreáticas:** disminución de la secreción de insulina y de la sensibilidad de los receptores periféricos a ella, con lo cual se generan cuadros de diabetes de tipo II.¹⁷
- **Alteraciones gastrointestinales:** pueden presentarse: dolor abdominal, diarrea esporádica, estomatitis y también, anorexia.^{1,2,4}
- **Alteraciones respiratorias:** se pueden observar cuadros de bronquitis obstructiva a repetición, bronquitis, tos crónica. Rosenberg y col. hallaron niños con fibrosis pulmonar en Antofagasta, Chile.⁵
- **Alteraciones en el sistema nervioso:** la intoxicación crónica puede generar cuadros de encefalopatía con convulsiones y coma. Pueden presentarse deficiencias en el aprendi-

zaje, en el comportamiento y en el coeficiente intelectual.¹⁸

El posible mecanismo de estas alteraciones podría estar desencadenado por el aumento de la toxicidad oxidativa y las modificaciones en la neurotransmisión, como cambios en las concentraciones de acetilcolina, DOPA, serotonina y noradrenalina.

Las polineuritis son mixtas, tanto sensitivas como motoras, y suelen comenzar a manifestarse en zonas distales de los miembros; son simétricas y progresan hacia la extremidad proximal.^{1,4,19,20}

sición reciente a este elemento, en los últimos 1-2 días ya que ésta es la principal ruta de eliminación de todas las especies del As.^{21,22} La semivida del As inorgánico en seres humanos es de alrededor de 4 días.

Se debería sugerir no ingerir pescados o mariscos cuando deba recolectarse una muestra de orina para la determinación de AsTotU, dado que la arsenobetaína podría ser un contribuyente importante en la cuantificación.²³

La determinación en una muestra de orina aislada sólo sería útil en los casos de intoxicaciones agudas.

La determinación de As total en pelo y uñas puede utilizarse para pesquisar niveles de arsénico por exposiciones pasadas y que tuvieron lugar en los últimos 6-12 meses, pues son los lugares donde se deposita y elimina (puede persistir por meses aún después que la concentración en orina se normaliza). El arsénico se encuentra normalmente en pelos y uñas en mayores concentraciones que en otras partes del cuerpo; hecho que ha sido explicado por la alta concentración de queratina en estos tejidos.²⁴

La concentración de AsTotU no informa sobre el modo en que el As ha sido incorporado al organismo. Un examen más refinado es la medición de los niveles de As In, así como el ácido monometilarsónico (MMA) y el ácido dimetilarsónico (DMA), especies presentes en orina.^{7,13,25} La determinación en sangre es muy variable y no es útil para la valoración de la intoxicación crónica ya que el As interactúa rápidamente con otros tejidos.

Podría ser de alguna utilidad en los casos de intoxicación aguda.^{5,13}

TRATAMIENTO

- 1. Preventivo:** la exposición a aguas contaminadas es, sin duda alguna, el primer factor que debe reducirse para evitar el HACRE; por lo tanto, es necesario que las autoridades continúen realizando acciones para ofrecer a la población "aguas saludables", libres de agentes contaminantes para el consumo humano, el abrevamiento y para el riego de cultivos.⁵

Desde el punto de vista técnico, existen diferentes respuestas a esta problemática:

Alternativas tecnológicas para el tratamiento de las aguas contaminadas:

Cuando estamos en presencia de fuentes de agua con contenidos de As superiores a los permitidos para el consumo de agua se pue-

den adoptar las siguientes medidas técnicas:

- Provisión de agua a través de acueductos: esto implica transportar el agua desde fuentes aptas para su posterior tratamiento local; es una transferencia de una cuenca a otra, por lo cual hay que tener en cuenta el manejo de los residuos líquidos que esto genere.
- Perforación del suelo a distintas profundidades, a fin de encontrar napas con menor contenido de As. Este sistema es el que se desarrolla en General Pico, La Pampa.
- Abatimiento del As

minuir la exposición y sensibilizar a las comunidades expuestas sobre estilos de vida saludables.

Se deben diseñar estrategias para prevenir la aparición de los efectos carcinogénicos a largo plazo.

Los logros obtenidos actualmente, como la disminución de los niveles permitidos de As en aguas de consumo humano acordes con los estándares internacionales, son un avance significativo en esta materia.

Como existen en nuestro país extensas áreas con aguas con niveles de As mayores a los permitidos y visto que muchas de estas poblaciones utilizan esta agua para consumo, es necesario que los organismos gubernamentales continúen trabajando para proteger a toda la población de esas zonas y, en especial, a los niños, que son más vulnerables a los efectos de las sustancias tóxicas.

La salud ambiental infantil representa un desafío del nuevo milenio y los profesionales de la salud cumplen un papel fundamental frente a las amenazas ambientales, como la que representa la intoxicación crónica con arsénico. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallejo N. Arsénico. En: Astolfi, E. Toxicología de Pregrado. 2ª Ed. Buenos Aires: López; 1985: Pág.218-224.
2. Dreisbach R. Manual de Toxicología Clínica: prevención, diagnóstico y tratamiento. 7º ed. Manual Moderno 2003. Págs.224-227.
3. Cortés AS, Pino ZP, Atalah E, Jara M. Exposición a arsénico ambiental en niños de Antofagasta, II región, Chile. Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Facultad de Ciencias de Salud; Universidad de Antofagasta; Chile. [Acceso: 28-5-09] [Disponible en: <http://www.cepis.ops.org/bvsacd/arsénico/Arsenic2004/theme2/paper2.12.pdf>].
4. Viccelio P. Emergency Toxicology. 2º ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998. Págs.384-387.
5. La problemática del arsénico en aguas subterráneas. Proyecto UNESCO sobre prevención del hidroarsenismo crónico regional endémico a través del control del contenido de As en el agua de bebida. Ministerio de Planificación Federal, Inversión Pública y Servicios. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Argentina. 2004-2005.
6. Torres Vega A, García Vargas GG. Intoxicaciones. Asociación Mexicana de Toxicología, A.C. México: Mc Graw Hill; 2004. Págs.291- 296.
7. OMS. Guidelines for drinking water-quality. 2ª ed. Recomendaciones. Génova, 1993; 1: Págs.41-42. [Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/GDWQ/chemical_arsenicum.html].
8. US EPA US. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) on arsenic. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati OH 1993. [Acceso: 16-6-0