

**HIDROARSENICISMO  
CRÓNICO REGIONAL  
ENDÉMICO (HACRE)**

**MODULO DE CAPACITACIÓN  
PARA ATENCIÓN PRIMARIA**

**PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN  
Y CONTROL DE LAS INTOXICACIONES - PRECOTOX**

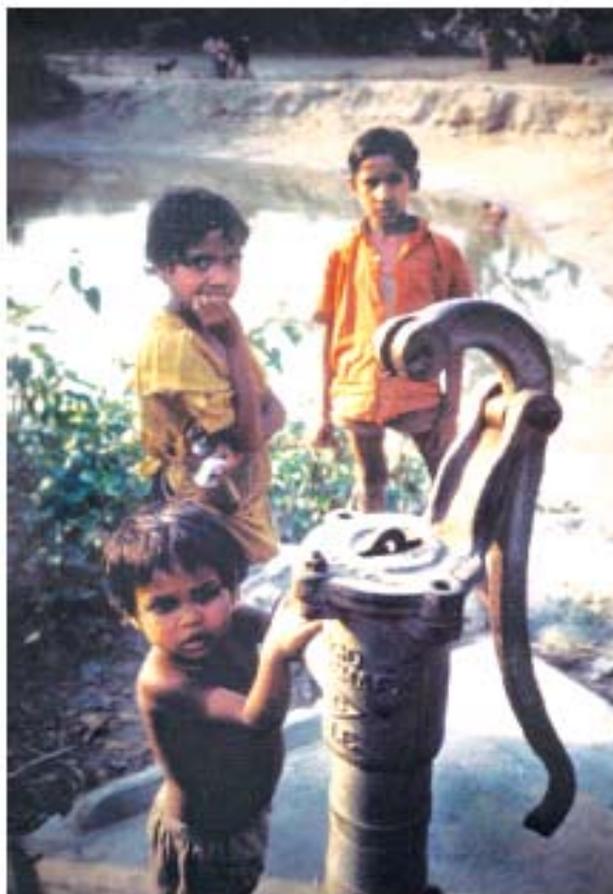


Ministerio de  
**Salud**

Presidencia de la Nación

# **HIDROARSENICISMO CRÓNICO REGIONAL ENDÉMICO (HACRE)**

## **MODULO DE CAPACITACIÓN**



Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico HACRE: Módulo de Capacitación. García, Susana Isabel - 1a ed. - Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones. , 2011.  
60 p.; 20x15 cm.

ISBN 978-950-38-0108-7

1. Prevención Primaria. 2. Salud Pública. 3. Capacitación Profesional. I. Título  
CDD 614

ISBN 978-950-38-0108-7

Primera edición: 7.000 ejemplares

Impreso en Argentina  
en el mes de abril de 2011  
En Printing Shop S.R.L.  
Tel: (011) 4303-7322  
Lanín 100 (1724), Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Provincia de Buenos Aires, Argentina

Este Manual elaborado en su versión original por la Dra. Claudia Swiecky, fue uno de los resultados del Estudio Colaborativo Multicéntrico sobre Epidemiología del Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico en la República Argentina, en el marco de las becas “Ramón Carrillo – Arturo Oñativia” que otorgó la Comisión Nacional de Programas de Investigación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación a la Asociación Toxicológica Argentina.

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial siempre y cuando se mencione la fuente de información.

# **DEPARTAMENTO DE SALUD AMBIENTAL**

Ricardo Benítez

## **PROGRAMA DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS POR EXPOSICIÓN A ARSÉNICO EN AGUA DE CONSUMO**

Silvia Rivero

## **PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INTOXICACIONES – PRECOTOX**

Susana Isabel García

### **Equipo PRECOTOX**

Luciana Antolini  
Adriana Haas  
María Laura Martín  
Ana Laura Parenti  
Mirta Ryczel  
María Teresa Yanicelli

### **Agradecimientos:**

Claudia Swiecky  
Gladys Paredes  
Marcelo Biagini

Av. 9 de Julio 1925, Piso 12  
CP C1073ABA – Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel (011) 4379-9086 / 9000 int. 4855 Fax: 4379-9133  
E-mail: [precotox@msal.gov.ar](mailto:precotox@msal.gov.ar) / [precotox@gmail.com](mailto:precotox@gmail.com)  
Web: <http://www.msal.gov.ar/redartox>

## ORGANIZACIÓN DEL MODULO

	Página
Prólogo	5
Introducción	7
Estado actual del HACRE en ARGENTINA	11
Perfil toxicológico del arsénico	16
Características cinéticas del arsénico en el hombre	16
Mecanismo de acción del arsénico en el hombre	17
Efectos en la salud. Resumen	19
Efectos no cancerígenos	20
Efectos dermatológicos	21
Efectos gastrointestinales	25
Efectos hepáticos	25
Efectos renales	26
Efectos cardiovasculares	26
Efectos hematológicos	27
Efectos pulmonares	28
Efectos endocrinológicos	28
Efectos inmunológicos	31
Efectos neurológicos	31
Efectos reproductivos y del desarrollo	32
Efectos genotóxicos	32
Efectos cancerígenos	32
Diagnóstico	34
Biomarcadores	38
Control y Tratamiento	42
Prevención	44
Regulación	45
Remoción del arsénico del agua	46
Resumen	55
Referencias	57

## PRÓLOGO

El Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE) es una enfermedad grave de larga evolución que afecta varias provincias argentinas, provocada por la presencia de aguas de bebida contaminadas naturalmente con arsénico.

Existen amplias áreas de nuestro país que registran cifras muy por encima de las máximas aceptadas para agua potable, y que ponen a las poblaciones residentes en riesgo de padecer enfermedades dermatológicas, cardiovasculares y cáncer.

El HACRE revela una doble condición: alta prevalencia y letalidad potencial, conformando un problema de salud de primer orden.

Algunos autores la han definido como una enfermedad social, que afecta a la población más deprimida de las áreas rurales que no tiene acceso al agua potable de red.

Con esta preocupación el Ministerio de Salud de la Nación viene trabajando desde 1994 en diversos aspectos de la temática que confluyeron en el año 2001 con el dictado de la Resolución N° 153, publicada en el Boletín Oficial del 1 de marzo de 2001, que creó el **“PROGRAMA DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS POR EXPOSICIÓN A ARSÉNICO EN AGUA DE CONSUMO”**.

En ese escenario se organizaron numerosas actividades de capacitación del equipo de salud en el reconocimiento y diagnóstico de los problemas de salud asociados al consumo de aguas “arsenicales”, se promovió y ensayó el desarrollo de tecnologías hábiles para abatir el arsénico en fuentes domiciliarias, se promovió el mejor conocimiento de la extensión geográfica de “áreas problema” y se convocó una decena de veces a los expertos nacionales para compartir e intercambiar experiencias.

Presentamos ahora un Módulo cuyos objetivos primordiales son brindar información sobre:

- Los conceptos básicos para la capacitación de los equipos de atención primaria de la salud sobre la toxicidad y los efectos adversos derivados de la exposición ambiental al arsénico.

- Las manifestaciones clínicas que se deben identificar para realizar el diagnóstico y caracterizar el cuadro clínico según la gravedad.
- Las herramientas para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de pacientes con hidroarsenicismo crónico regional endémico y para la prevención en poblaciones potencialmente expuestas.
- La modalidad de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos para la Notificación. Ficha Epidemiológica.
- El Directorio de Centros de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica de la Red Argentina de Toxicología.

Este “Módulo de Capacitación sobre Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico”, constituye un capítulo de la serie que el Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, está editando con la finalidad de fortalecer la capacitación de los servicios de salud en materia de diagnóstico, tratamiento, prevención de las intoxicaciones, al tiempo que promueve la vigilancia epidemiológica de los casos, necesaria para la identificación de factores de riesgo y la planificación e implementación oportuna de las intervenciones de prevención y capacitación.

Estas publicaciones pretenden también, proporcionar a las autoridades sanitarias provinciales y locales, y a los equipos de salud, los elementos técnicos y administrativos para el establecimiento de los programas locales de prevención y control de las intoxicaciones.

Dr. Ernesto de Titto

Director Nacional de Determinantes de Salud e Investigación

## Introducción

La contaminación del agua subterránea provocada por el arsénico es un problema de salud pública de importancia a nivel mundial debido al poder carcinógeno y neurotóxico de este elemento.

El arsénico se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre con una concentración media de 2 mg/kg. Está presente en cantidades ínfimas en todo tipo de rocas, suelos, agua y aire.

Los compuestos del arsénico varían en su toxicidad para los mamíferos de acuerdo a su estado de valencia, la forma química (inorgánico u orgánico), el estado físico (gas, solución, o polvo) y factores como la solubilidad, tamaño de la partícula, velocidad de absorción y eliminación, y presencia de impurezas.

El consumo de arsénico (As) en aguas de bebida durante largos períodos de tiempo se ha asociado a una enfermedad denominada Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE), que se caracteriza por presentar lesiones en piel y alteraciones sistémicas cancerosas y no cancerosas.

El arsénico existe en 4 estados de valencia:

As (-III)

As (0) (arsénico metaloide, estado de oxidación 0)

As (III) (estado trivalente, arsenitos)

As (V) (estado pentavalente, arseniatos)

El arsénico metaloide es generalmente no tóxico debido a su insolubilidad en agua y fluidos orgánicos.

La toxicidad del As (III) es varias veces mayor que la del As (V), debido a su mayor captación celular. En concentraciones intracelulares equivalentes, los compuestos de As (III) y As (V) son equipotentes.

El arsénico inorgánico es generalmente más tóxico que el arsénico orgánico, aunque los estudios en animales han demostrado que los metil y fenil arseniatos (orgánicos) pueden producir efectos en la salud similares a los producidos por el arsénico inorgánico.

El arsénico, tanto en las aguas superficiales como en las aguas subterráneas, proviene de la disolución de minerales, la erosión y

desintegración de rocas y la deposición atmosférica. Se lo puede encontrar tanto en su forma trivalente como en su forma pentavalente, según las condiciones del medio.

El consumo de agua contaminada con arsénico por estos mecanismos ambientales naturales no produce casos de intoxicación aguda. Los efectos son crónicos derivados de la ingesta de pequeñas cantidades de arsénico en el agua y en otros alimentos contaminados por el agua durante largos períodos de tiempo.

Se pueden reconocer cuatro etapas en el desarrollo del HACRE (esquema de Levell y Clarke):

- Período Prepatogénico: las poblaciones están expuestas a concentraciones elevadas de arsénico inorgánico en el agua de consumo diario.
- Período Preclínico: el paciente no muestra síntomas, pero el arsénico puede ser detectado en muestras de tejidos y de orina.
- Período Clínico: Aparecen las manifestaciones en la piel que se describirán mas adelante. La OMS estima que esta etapa requiere una exposición al arsénico de 5 a 10 años.
- Período de Complicaciones: síntomas clínicos más pronunciados y afectación de los órganos internos; desarrollo de tumores o cánceres que afectan la piel u otros órganos.

Obviamente las acciones de salud deben estar dirigidas a evitar o discontinuar la exposición. En los períodos preclínico y clínico, si el paciente reemplaza la fuente de agua de bebida por otra que esté libre de arsénico, su recuperación es casi completa. En el último período, las manifestaciones no cancerosas pueden ser reversibles, pero cuando aparecen las manifestaciones cancerosas, la única medida beneficiosa es el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para reducir las secuelas y mejorar la calidad de vida.

Aunque no existe una concentración de arsénico que se considere totalmente segura, por cuanto estamos ante la presencia de una sustancia que no tiene definido un valor de dosis umbral para el efecto cancerígeno, se ha establecido un nivel guía para la calidad del agua de bebida de 10 ppb en el agua de consumo diario (bebida y preparación de alimentos).

### *Distribución mundial de aguas contaminadas con arsénico*

Millones de personas en el mundo están en riesgo de padecer los efectos adversos de la exposición al arsénico. La mayor parte de la exposición peligrosa proviene del agua de bebida extraída de pozos excavados en zonas con sedimentos ricos en arsénico. No sólo el agua de bebida puede representar un riesgo, sino también la ingesta de arsénico a través de alimentos, suelo e inhalación de aire contaminado sobre todo en zonas mineras.

La preparación de las comidas con aguas arsenicales aumenta el contenido de arsénico en un 10 a 30% para la mayoría de los alimentos, y en 200 a 250% para legumbres y granos, que absorben casi toda el agua de cocción. Además, la irrigación de cultivos con estas aguas puede aumentar sustancialmente el contenido de arsénico en el arroz y otras verduras.

Se han detectado aguas ricas en arsénico en Estados Unidos, Chile, México, Bolivia, Perú, Camboya, China, Vietnam, Bangladesh, Bengala, Tailandia, Nepal, y Ghana.

En ciertas áreas del Oeste y Noreste de Estados Unidos, el agua de red contiene entre 50 y 90 ppb de arsénico. Sin embargo, hasta la fecha no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre este tipo de exposición y la incidencia de cáncer en las poblaciones que consumen esa agua.

La situación en Bangladesh y Bengal es radicalmente diferente. En los años 70 cuando UNICEF, en respuesta a las epidemias de cólera, disentería y otras enfermedades relacionadas con aguas contaminadas de fuentes superficiales, apoyó la iniciativa de cambiar la fuente de agua de estas poblaciones, millones de pozos se excavaron en terrenos ricos en arsénico y el agua extraída de algunos pozos alcanzaba niveles de arsénico de 500 a 1000 ppb. Posteriormente los estudios de campo revelaron que la población en riesgo ascendía a más de 500 millones (2004), la “peor intoxicación en masa de la historia” según la OMS.

Extensas áreas de China también enfrentan este problema, con más de 3 millones de personas expuestas. Por ejemplo, en la provincia de Shanxi, más del 50% de los pozos que abastecen a la población contienen concentraciones superiores a 50 ppb de arsénico.

**Áreas documentadas del mundo con problemas de arsénico en aguas por contaminación natural de acuíferos mayores y por problemas relacionados a la minería y fuentes geotermales.**



Nota: Lagos en azul.

Fuente: Smedley P, (2002)

En Ghana, la contaminación del agua y alimentos con arsénico se debe a la explotación minera del oro.

En Nepal, se calcula que alrededor de 500.000 personas se abastecen de pozos superficiales con aguas arsenicales; y que 1 de 20 individuos tienen manifestaciones dermatológicas de HACRE.

### *Estado actual del HACRE en ARGENTINA*

En el año 2000 se estimaba que más de dos millones de personas en Argentina estaban potencialmente expuestas a la ingestión de aguas con más de 50 ppb de arsénico.

El área afectada se extiende en un continuo noroeste-sureste desde el Altiplano hacia la costa atlántica. El límite meridional corresponde a los cursos de los ríos Desaguadero y Colorado, y el límite septentrional provisoriamente se ha fijado en el borde norte del Altiplano, y en los cursos de los ríos Bermejo y Paraná. Esta vasta zona puede subdividirse en:

- Zona cordillerana, que incluye el Altiplano, la Puna y áreas limítrofes;
- Zona peri cordillerana, y
- Zona pampeana.

A excepción de algunos pocos casos (minas y fundiciones), el origen del arsénico es natural y está relacionado con el vulcanismo y la actividad hidrotermal asociada de la cordillera de los Andes entre las latitudes 14° y 28° S. La dispersión secundaria a través de aguas superficiales ha sido el mecanismo dominante que ha llevado al arsénico hasta la costa atlántica.

El conocimiento de la presencia de elevadas concentraciones de arsénico en agua y sus efectos en la salud están bien documentados en Argentina desde principios del siglo XX. Entre los casos más emblemáticos, y con mayor repercusión mundial, de afectación de la salud por el arsénico en el agua de consumo humano, se destaca el de Bell Ville en Córdoba. El gran número de casos de HACRE en esta ciudad hizo que la patología se conociera como “enfermedad de Bell Ville” hasta 1913, año en que Goyenechea y Pusso relacionaron las patologías observadas con el consumo de agua contaminada con

arsénico. Mas tarde, esta patología fue descripta en detalle por Ayerza y la denominó “arsenicismo regional endémico” (1917). Los numerosos trabajos que se llevaron a cabo con posterioridad pusieron de manifiesto que la extensión geográfica del área afectada en Argentina era mucho más grande de lo que inicialmente se pensaba.

La exposición se ha limitado generalmente al agua de pozo, y como medidas mitigadoras se han construido acueductos desde ríos con bajos contenidos de arsénico, para reemplazar el agua no apta para consumo, y se instalaron plantas de tratamiento de agua con métodos de abatimiento de arsénico. En algunas pequeñas poblaciones, hasta el día de hoy, se continúa utilizando el agua subterránea, a veces combinada con el agua de la lluvia recogida en aljibes.

Diversos estudios epidemiológicos publicados ponen de manifiesto las graves consecuencias derivadas de la ingestión crónica de aguas con elevadas concentraciones de arsénico. Entre ellos se pueden citar estudios en el este de la provincia de Córdoba (Hopenhayn, 1998); en la localidad salteña de San Antonio de Los Cobres (Concha, 1998) o en el chaco semiárido del sureste de la provincia de Salta (Sastre, 1997).

Una de las zonas más afectadas es la provincia del Chaco. Las dolencias más evidentes han sido las lesiones de la piel, desde la hiperpigmentación, la hiperqueratosis, las verrugas, la melanosis, la leucodermia hasta el carcinoma de células basales, así como la alta incidencia de cáncer de vejiga y de uretra. Se ha podido apreciar que en las intoxicaciones arsenicales, la queratosis es mas prevalente que la hiperpigmentación. Las localizaciones de los cánceres asociados son de piel y de pulmón (66% de los cánceres viscerales). Las concentraciones de arsénico en el agua del Chaco, sobretodo en el barrio de San Martín, pueden alcanzar valores mayores a 700 ppb (Benitez, 2000; Esparza, 2004).

En la provincia de Santiago del Estero desde 1983 se han reportado casos de muerte asociados al arsenicismo y según datos proporcionados por la Secretaría Técnica de Epidemiología, en esta provincia se han detectado casos graves en niños y mujeres (lesiones en plantas de los pies, en brazos y en tronco, melanodermia en brazos y en tronco, lesiones palmares, leucodermia en tronco anterior y posterior). En la localidad de Mili, en 1997 se analizaron 71 muestras de agua subterránea, de las cuales 52% presentaron altas concentraciones de arsénico que alcanzaron el valor máximo de 2400

ppb (Herrera, 2002). En la localidad de El Gran Porvenir, Departamento Banda, Santiago del Estero (474 habitantes), donde se tomaron muestras de agua de 103 viviendas, se determinaron concentraciones de arsénico hasta 143 ppb. (De Paredes, 1997). Otros departamentos afectados son: Copo, Robles, Alberdi, Moreno y Figueroa.

Al estudiar la toxicocinética del arsénico inorgánico en niños de tres localidades del norte de Argentina (San Antonio de los Cobres en Salta y Taco Pozo en Chaco con concentraciones de arsénico en el agua de bebida de 200 ppb, y Rosario de Lerma en Salta con 0,65 ppb), se evidenciaron concentraciones de arsénico en la sangre y orina de los niños de 10 a 30 veces más altas en las dos primeras que las concentraciones en la sangre y orina de los niños de Rosario de Lerma. Asimismo, niveles más altos de arsénico inorgánico en la orina de los niños comparado con la de los adultos, indica que los niños son más vulnerables que los adultos (Concha, 1998).

En la provincia de Córdoba, ubicada en la parte central del país, el agua presenta niveles mayores a 100 ppb de arsénico. Un estudio observó que el 57% de las localidades analizadas presentaron concentraciones por encima de 50 ppb (Pinedo, 1998). Entre los años 1986 y 1991 se realizaron en esta provincia estudios de mortalidad por cáncer en 26 distritos, previamente clasificados de acuerdo con el contenido de arsénico en el agua. Los departamentos identificados como críticos fueron San Justo, Marcos Juárez, Unión, Río Cuarto y Río Primero. Los niveles de arsénico en los sitios de exposición más alta (San Justo y Unión) fue de 178 ppb. Los estudios demostraron una clara asociación estadística entre los elevados contenidos de arsénico en el agua y los riesgos de cáncer de vejiga, de riñón y de pulmón. En estos estudios no se encontró una clara relación entre el arsénico y la mortalidad por cáncer de la piel y del hígado (Hopenhayn-Rich, 1996; Hopenhayn-Rich, 1998).

En el año 2000, en la Ciudad de Santa Fe con el apoyo de la OPS y el ente regulador del servicio de agua comenzaron a llevarse a cabo 3 estudios: 1) la confección de un mapa de riesgo de 213 servicios de agua, 2) un estudio epidemiológico del hidroarsenicismo crónico regional endémico, y 3) un estudio de correlación del arsénico en el agua potable y la mortalidad por 5 cánceres asociados (Corey, 2000).

En la provincia de Catamarca se llevaron a cabo estudios que revelaron altos contenidos de arsénico en agua en el Departamento La

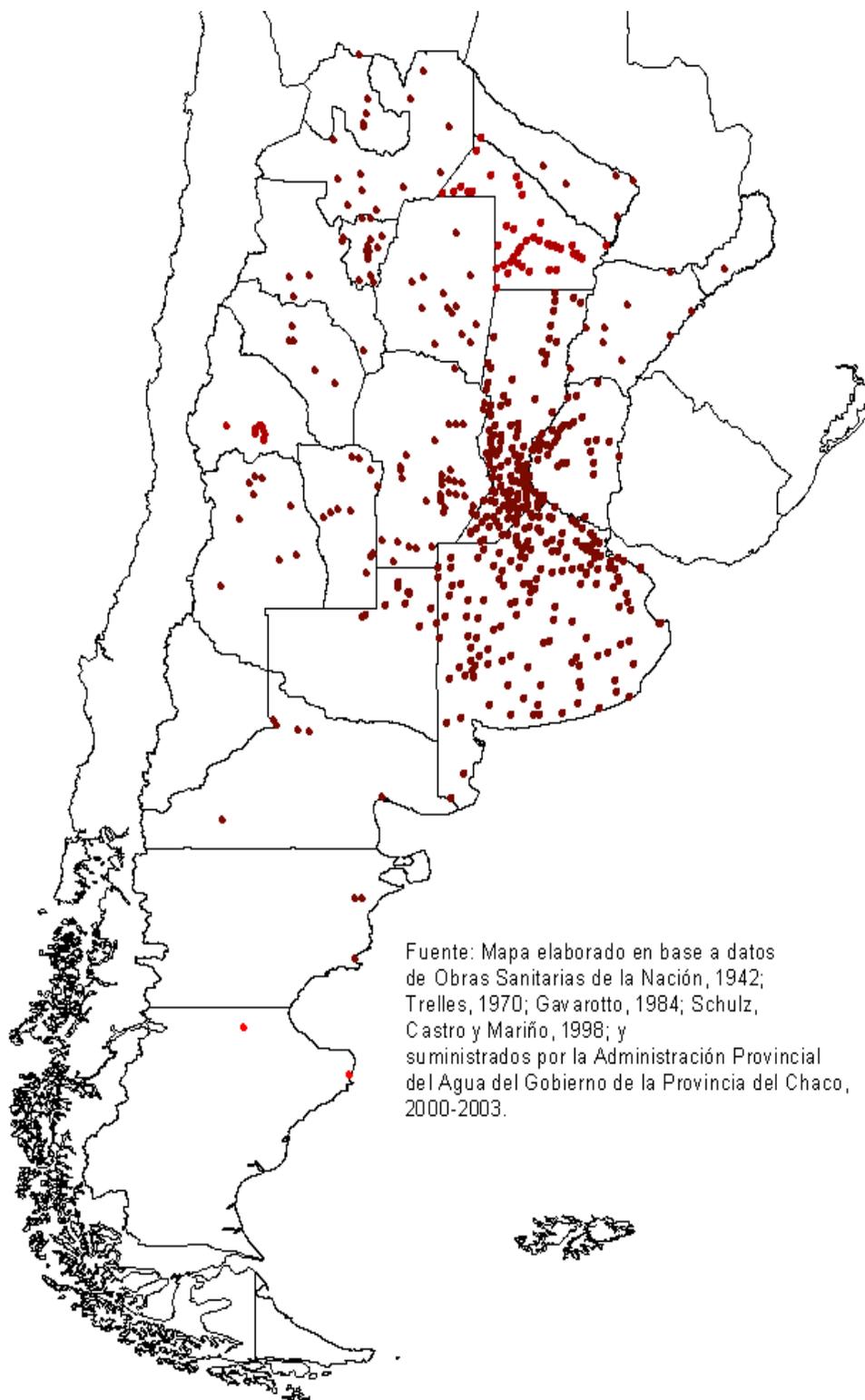
Paz y el Departamento de Antofagasta de la Sierra, donde se encontraron niveles de arsénico en aguas subterráneas con valores entre 10 ppb a 170 ppb.

En la región centro-norte de la provincia de Buenos Aires se hallaron contenidos de arsénico en agua de pozo que superaron los 50 ppb. En el sudoeste, las concentraciones de arsénico que alcanzan valores de hasta 150 ppb y frecuentemente independiente de la salinidad y profundidad del acuífero explotado. Algunos de los partidos comprometidos son General Villegas; Ameghino; Alem; General Arenales; Rojas; Salto; Junin; Alberti; 9 de Julio; Suipacha; Navarro; Mercedes; Bragado; San Vicente; Brandsen; Chascomus; Maipú; Tapalque; General Alvarado; Tres Arroyos; Daireaux; General La Madrid; Rivadavia; Pellegrini; Alsina; Puan; Saavedra; Médanos y Patagones.

En la provincia de Mendoza se encontró arsénico en el agua subterránea en un importante sector ubicado al noroeste del oasis norte que abarca gran parte del departamento Lavalle (Alvarez, 1985; Alvarez, 1993). Las concentraciones de arsénico variaron desde 10 ppb al sur hasta 220 ppb al noreste y noroeste. También existen datos aislados que indican presencia de arsénico en mayores concentraciones (hasta 350 ppb) en pozos excavados que extraen agua del acuífero más superficial. Estos se encuentran en áreas de secano próximas al río Desaguadero donde existe una incipiente actividad ganadera. Esta zona, limítrofe con la provincia de San Juan se corresponde con los altos valores de arsénico encontrados en la localidad de El Encón.

En la provincia de Tucuman, en toda la zona este se encuentra arsénico en las napas superiores, se pueden mencionar las localidades de Villa Belgrano, Donato Alvarez, Santa Ana y Colonias ex-ingenio Santa Ana y Gobernador Garmendia. En los núcleos urbanos de estas localidades se ha conseguido abastecer a la población con agua de pozos profundos ya que las napas mas profundas están libres de arsénico. Es distinta la situación para las poblaciones rurales muy dispersas que continúan abasteciéndose de pozos artesianos de escasa profundidad. Hasta la actualidad se carece de datos epidemiológicos y demográficos precisos de la población expuesta a esta problemática.

## Localización de muestras con concentraciones de Arsénico en aguas subterráneas > 40 ppb



Romina Plastina (2004)

## **Perfil toxicológico del arsénico**

### **Características cinéticas del arsénico en el hombre**

En humanos las formas solubles del arsénico ingerido son bien absorbidas (60-90%) del tracto gastrointestinal. Esta es la vía de ingreso del arsénico al organismo más importante a tener en cuenta en el estudio del HACRE.

La cantidad de arsénico absorbido por inhalación no ha sido determinada con precisión pero se asume en alrededor del 60% al 90%. La absorción por vía dérmica es generalmente despreciable, aunque efectos sistémicos han sido reportados en raras ocasiones.

Luego de la absorción a través de los pulmones o el tracto gastrointestinal, el arsénico inicialmente se acumula en el hígado, bazo, riñones, pulmones y tracto gastrointestinal.

Sin embargo el clearance de los tejidos es rápido. Dos a cuatro semanas después del cese de la exposición, la mayor parte del arsénico que permanece en el organismo puede ser encontrado en tejidos ricos en queratina como la piel, pelo, y uñas; y en menor grado, en huesos y dientes.

Las reacciones de oxidación – reducción resultan en la conversión del As(V) en As(III) in vivo. Una parte del As(III) es metilado, predominantemente en el hígado, a ácido metilarsónico y dimetilarsínico.

Ya que la toxicidad de los compuestos arsenicales depende de la velocidad de su clearance del organismo, la metilación fue considerada por muchos años como un mecanismo de biotransformación y detoxificación. Sin embargo, la evidencia reciente ha mostrado que las especies metiladas de arsénico trivalente son más tóxicas que el arsénico inorgánico (Thomas et al., 2001).

De esta manera la metilación puede no ser un mecanismo de detoxificación para el metaloide, y aún podría considerarse como una vía de activación (Hughes, 2002). De hecho, se observan más efectos tóxicos en humanos que presentan una tasa de metilación más alta que aquellos que excretan menos especies metiladas y más arsénico inorgánico.

El arsénico es excretado principalmente por el riñón. Luego de la exposición a niveles bajos de arsénico inorgánico, la mayor parte del arsénico urinario se presenta como metabolitos metilados. La mayoría de los individuos expuestos a arsénico lo excretan con la siguiente distribución: 10–30% de arsénico inorgánico, 10–20% Ácido Mono Metil Arsónico (V+III), y 60–80% de ácido DiMetil Arsónico (V+III).

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

### *Transferencia placentaria*

Diversos casos y estudios han demostrado que las concentraciones de arsénico en sangre de cordón umbilical son similares a las maternas en poblaciones expuestas de forma crónica al arsénico. Esto sugiere que el arsénico atraviesa la placenta. Se cree que exposiciones intraútero a bajos niveles de arsénico podrían tener mayor impacto si se comparan con la exposición en la niñez o adultez.

Waalkes y cols (2004) identificaron el potencial carcinogénico transplacentario del arsénico en animales. Concluyeron que el período crítico de exposición en ratones equivale al segundo trimestre de embarazo en humanos. Para estos investigadores, esta situación podría llevar a un aumento del 50% del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en la adultez. Estas suposiciones basadas en modelos animales podrían tener serias implicancias para los humanos. La primera mitad del desarrollo fetal, es un período de altísima sensibilidad debido a la velocidad de proliferación y diferenciación celular y cuya disrupción podría llevar a la carcinogénesis.

### **Mecanismo de acción del arsénico en el hombre**

El principal mecanismo por el cual el arsénico produce sus efectos tóxicos es a través de la alteración de la respiración celular por medio de la inhibición de varias enzimas mitocondriales y por el desacople de la fosforilación oxidativa.

Tanto el arsenito como el arseniato son tóxicos pero por distintos mecanismos. El arseniato compite con el fósforo inorgánico en la producción de ATP, desacoplando la fosforilación oxidativa al formar un éster inestable de arseniato, el cual se hidroliza espontáneamente (arsenolisis).

En algunas reacciones enzimáticas el arseniato también puede unirse al fosfato de piridoxal e inhibir las reacciones que dependen de él, como la síntesis de dopamina y serotonina.

Por otro lado, el arsenito interactúa con los grupos tiol, por lo que puede ser directamente tóxico al bloquear grupos sulfhidrilos esenciales de proteínas y enzimas. Este tipo de unión puede perturbar la función de enzimas del metabolismo de los hidratos de carbono, como las deshidrogenasas, y del metabolismo lipídico.

La unión a los grupos sulfhidrilos libres de las proteínas de membrana induce alteraciones en los mecanismos de transmisión de señales.

Dentro de la célula, el arsenito altera la organización de los elementos del citoesqueleto; inhibe la glutatión reductasa y disminuye el nivel intracelular de glutatión reducido, alterando el equilibrio redox que protege a la célula del daño que producen las especies reactivas de oxígeno (ROS).

Además del stress oxidativo por depleción de glutatión, el arsenito aumenta los niveles de peróxido de hidrógeno al activar la NADPH oxidasa en neuronas y células musculares lisas vasculares.

El daño al ADN y la apoptosis están relacionados a esta producción de peróxido de hidrógeno y a la inducción del óxido nítrico. Este daño al ADN estaría mediado por las especies metiladas MMA y DMA a través de la producción de radicales libres.

A nivel cerebral, la exposición al arsenito induce cambios en los niveles y funciones de los neurotransmisores, lo que explicaría los desórdenes del comportamiento.

El stress sostenido llevaría a las células a una respuesta que alteraría los patrones de expresión de genes, lo que parece modular la capacidad de las células para responder y producir agentes como las citocinas. Esta respuesta desordenada y caótica del estado redox, de la regulación de la transcripción, y de la capacidad de reparación del ADN, sería el mecanismo propuesto en la producción de tumores.

## **Efectos en la salud**

### *Resumen*

La Agencia sobre Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades de los EEUU, en su informe sobre Arsénico en agua de bebida (ATSDR, 2007), concluyó que los efectos adversos para la salud del arsénico dependen de la dosis y duración de la exposición.

Los efectos inespecíficos como los gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal); los hematológicos, incluyendo anemia y leucopenia; y la neuropatía periférica podrían ocurrir luego de semanas o meses de exposición a altas dosis de arsénico (0,04 mg/kg/día). Estos efectos agudos o subagudos son reversibles.

Los efectos dérmicos específicos son característicos de la exposición crónica. Se ha observado la hiperpigmentación moteada o difusa luego de 6 meses a 3 años de la ingesta crónica de altas dosis de arsénico (0,04 mg/kg/día), o 5 a 15 años de ingestión de bajas dosis ( $\geq 0,01$  mg/kg/día).

La hiperqueratosis palmo plantar es usualmente evidente luego de algunos años de la aparición inicial de la hiperpigmentación arsenical.

Se ha observado alteración del metabolismo de las porfirinas e hipertensión portal no cirrótica irreversible en la exposición crónica a 0,01 a 0,02 mg/kg/día.

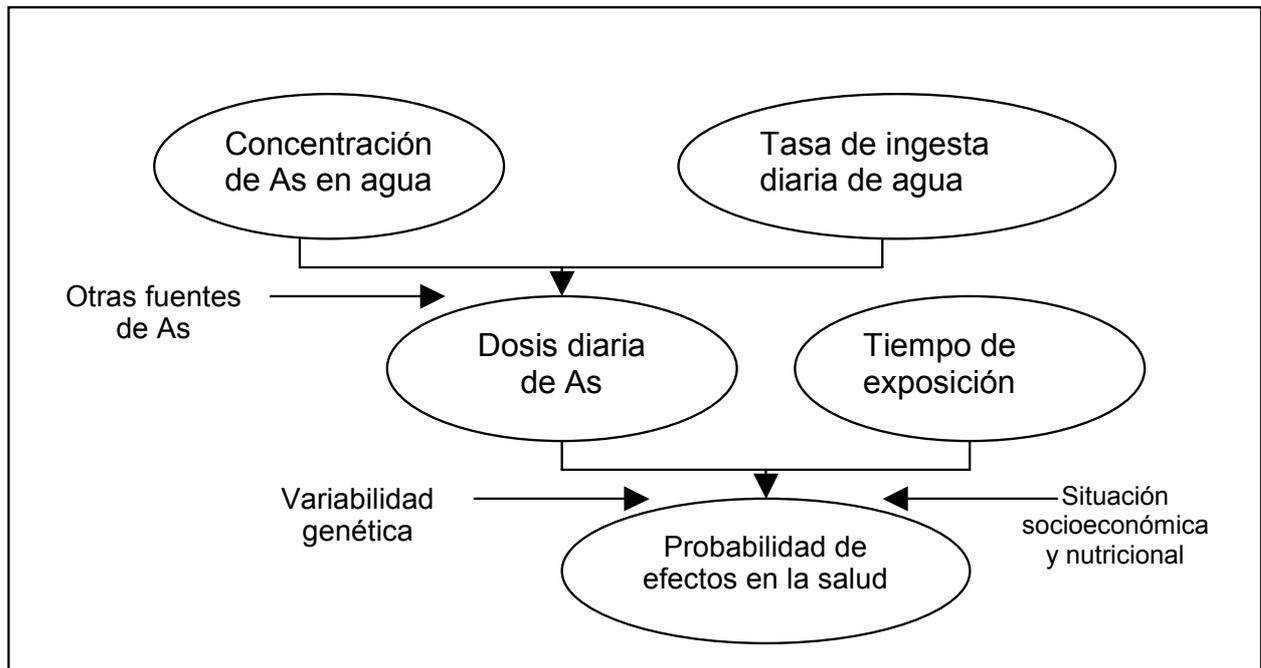
La exposición crónica a dosis suficientes para causar efectos cutáneos ha sido asociada a la enfermedad vascular periférica en estudios en Taiwán, Chile y norte de México.

También se ha asociado la exposición crónica a arsénico con un riesgo aumentado de diabetes mellitus y de mortalidad por hipertensión y enfermedad cardiovascular.

Existe evidencia que sugiere también que la ingestión de arsénico puede tener efectos sobre los sistemas inmune y respiratorio.

Los efectos teratogénicos se observaron luego de la exposición al arsénico por vía parenteral en varias especies de mamíferos, pero solo hay escasa evidencia que sugiera que esos efectos siguen a la exposición por vía oral o inhalatoria. Los datos sobre efectos del arsénico sobre la fertilidad, el embarazo y el feto son inadecuados para extraer conclusiones.

## ***Determinantes de los efectos en la salud derivados de la presencia de arsénico en el agua de bebida***



### **Efectos No cancerígenos**

La exposición crónica a niveles bajos de arsénico se ha asociado desde hace mucho tiempo a efectos adversos para la salud de poblaciones expuestas. Los primeros reportes se remontan a fines del siglo XIX cuando se asoció la aparición de alteraciones en la piel (cambios en la pigmentación, hiperqueratosis y cáncer de piel) al consumo de arsénico en los medicamentos y el agua de bebida. A éstos reportes siguieron, a principios del siglo XX, numerosas publicaciones de casos de alteraciones dermatológicas en Argentina, Chile, México y Taiwán, que se atribuyeron a la exposición al tóxico a través del agua de bebida.

De los primeros casos reportados de arsenicosis, la “enfermedad del pie negro” o Wu Chiao Ping como se la conoce localmente en Taiwán, es tal vez la más emblemática a nivel internacional. Esta enfermedad vascular periférica que lleva al desarrollo de gangrena en los miembros inferiores, ha sido reconocida en Taiwán desde 1920. Durante los años '50 su prevalencia aumentó de tal manera que condujo a las investigaciones relacionadas a la toxicidad del arsénico presente en el agua de bebida y alimentos.

## **1- Efectos dermatológicos**

A pesar de que la toxicidad crónica del arsénico produce una amplia variedad de manifestaciones no cancerosas así como cancerosas, las manifestaciones dermatológicas como la hiperpigmentación y la hiperqueratosis son patognomónicas y diagnósticas de HACRE.

La alteración de la pigmentación de estos pacientes comúnmente se manifiesta con un patrón de máculas dispuestas como “gotas de lluvia” alternando áreas de pigmentación o despigmentación que es particularmente pronunciado en el tronco y extremidades y que tiene una distribución bilateral y simétrica.

La pigmentación puede a veces ser puntiforme e involucrar la mucosa del piso de la boca o la mucosa yugal. La apariencia en “gotas de lluvia” resulta de la presencia de numerosas máculas redondeadas hiper o hipopigmentadas (típicamente de 2-4 mm de diámetro) ampliamente dispersas en un fondo hiperpigmentado (como bronceado).

Aunque menos comunes, otros patrones incluyen la hiperpigmentación difusa o melanosis y la pigmentación localizada o en parche, particularmente en los pliegues cutáneos.

La leucodermia o leucomelanosis, donde las máculas hipopigmentadas toman un aspecto redondeado y blanquecino, usualmente se manifiesta en los estadios tempranos de la enfermedad.

La hiperqueratosis arsenical aparece predominantemente en las palmas y plantas, aunque se ha descrito también en el dorso de las extremidades y el tronco. En los estadios tempranos, la piel comprometida puede tener cierta induración; sin embargo, las lesiones usualmente avanzan para formar pápulas queratósicas puntiformes de 2-4 mm que son fácilmente visibles. Ocasionalmente estas lesiones pueden ser mayores (0.5 a 1 cm) y tener un aspecto nodular o córneo que aparecen en palmas o dorso del pie. En casos severos, las manos y las plantas presentan lesiones verrugosas difusas. Tienden a volverse dolorosas con sangrado, fisuras e inclusive ulceración. En todos los casos las lesiones queratósicas se asocian a hiperhidrosis.

El examen histológico de las lesiones típicamente revela hiperqueratosis con o sin paraqueratosis y acantosis. En algunos

casos, puede haber evidencia de atipía celular y figuras mitóticas en células epidérmicas grandes y vacuoladas.

Yeh (1973) clasificó las queratosis arsenicales en 2 tipos:

Tipo A benigno (sin atipía o con atipía leve)

Tipo B maligno: Enfermedad de Bowen, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular.

El carcinoma espinocelular puede aparecer en las áreas de hiperqueratosis o en las áreas no queratósicas del tronco, las extremidades o la cabeza. En el HACRE el cáncer de piel aparece simultáneamente en distintos sitios, preferentemente en zonas no expuestas a la radiación solar.

Las uñas presentan estrías longitudinales blanquecinas donde se encuentra el arsénico.

La duración de la exposición al arsénico y la fecha de inicio de los signos y síntomas no siguen un patrón de tiempo definido.

En India se han reportado lesiones dérmicas luego de un año o menos de exposición. En Taiwán, el paciente más joven que desarrolló hiperpigmentación tenía 3 años de edad. En la población de Antofagasta, Chile, se han descrito casos de hiperpigmentación e hiperqueratosis en niños de 2 años.

Es por esto que el antecedente de exposición crónica a arsénico por más de 6 meses es esencial para el diagnóstico de manifestaciones dérmicas de HACRE.

### *Diagnósticos diferenciales*

El antecedente de exposición al arsénico mediante el agua de bebida y los alimentos es importante para corroborar el diagnóstico de HACRE ya que las manifestaciones dérmicas como la melanosis difusa no pueden diferenciarse de la piel morena constitucional en algunas poblaciones.

Sin embargo, la pigmentación en “gotas de lluvia” distribuida de forma bilateral y simétrica en el tronco y miembros es un signo característico de la hiperpigmentación arsenical.

***Hiperqueratosis palmar***



***Hiperqueratosis plantar***



***Pigmentación en cuello y tronco***



Aunque el punteado redondeado despigmentado es también característico, a veces puede confundirse con otras lesiones despigmentadas como la pitiriasis versicolor o la dermatitis seborreica.

Las lesiones hiperqueratósicas difusas de palmas y plantas son distintivas del HACRE. Debe diferenciarse del engrosamiento de las palmas que presentan los trabajadores de tareas manuales, usualmente localizado en los puntos de presión. Los individuos que trabajan descalzos en los campos pueden tener también engrosamiento difuso de las plantas pero las lesiones del HACRE son nodulares.

## ***2- Efectos gastrointestinales***

Náuseas, vómitos y diarrea con síntomas frecuentes luego de la exposición por vía oral, ya sea de manera aguda a altas dosis o luego de la exposición repetida a dosis bajas. Estos efectos se deben a la irritación directa de la mucosa gastrointestinal y generalmente desaparecen cuando cesa la exposición.

## ***3- Efectos hepáticos***

La hipertensión portal no cirrótica es una manifestación rara pero relativamente específica de la ingesta crónica de arsénico inorgánico. Debido a que la función hepática permanece inalterada, este cuadro puede hacerse evidente en estadios avanzados a través de hemorragias digestivas secundarias a la ruptura de várices esofágicas. El examen físico puede revelar hepato o esplenomegalia. Usualmente hay evidencia concomitante de lesiones cutáneas típicas. Histológicamente se observa fibrosis periportal asociada a aumento leve o moderado de la vena porta e infiltración celular no inflamatoria o inflamatoria leve. Se ha reportado hipertrofia intimal obliterante de las vénulas intra hepáticas, lo que resulta en la obstrucción del flujo portal, aumento de las presiones esplénicas e hiperesplenismo. También se observó aumento marcado del contenido de arsénico hepático. Existen pocos reportes de la evolución de esta condición a la cirrosis y se carece de datos para relacionar ésta última al arsénico.

#### ***4- Efectos renales***

Los signos de daño renal son usualmente leves o ausentes en la exposición crónica. Esta situación sugiere que el riñón es relativamente menos sensible al arsénico inorgánico que otros tejidos y que los efectos renales no tienen repercusión seria en el organismo humano.

#### ***5- Efectos cardiovasculares***

La exposición a arsénico ha sido relacionada con varias patologías vasculares que afectan grandes y pequeños vasos.

Las investigaciones iniciales sobre el arsénico y la enfermedad vascular se centraban en los pequeños vasos (Enfermedad del pie negro - EPN), mientras que las investigaciones recientes han sido dirigidas principalmente a los efectos sobre los vasos de gran calibre (enfermedad cardio y cerebro vascular).

##### *Enfermedad vascular periférica*

Si bien no se ha descrito en nuestro país, el arsénico ha sido relacionado con el desarrollo de enfermedad arterial periférica, “enfermedad del pie negro”, que es endémica en Taiwán. El cuadro se caracteriza por la instalación insidiosa de frialdad y alteraciones de la sensibilidad en pies, seguido de ulceración, coloración negruzca y gangrena seca de las áreas afectadas, que puede terminar en amputaciones espontáneas.

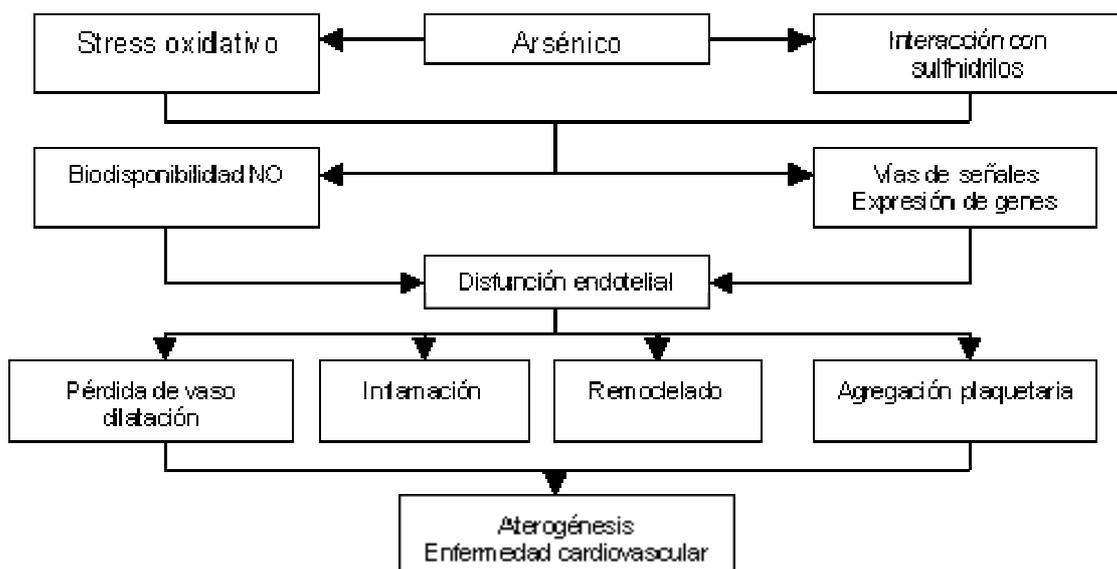
##### *Enfermedad cardio y cerebro vascular*

Mientras que en Taiwán, los estudios epidemiológicos de pacientes con EPN han mostrado asociaciones estadísticamente significativas, incluyendo relaciones exposición–respuesta, entre las concentraciones de arsénico en pozos y las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular; los estudios realizados en otras regiones del mundo, aunque a niveles más bajos de exposición, han sido menos concluyentes.

## Hipertensión arterial

La evidencia para la asociación entre la exposición a largo plazo al arsénico y la prevalencia de hipertensión está sólo limitada a unos pocos estudios, dos de ellos ambientales y uno ocupacional. Sin embargo, los tres estudios encontraron elevaciones en la tensión arterial con la exposición al arsénico. Chen y colaboradores (1995) estudiaron un total de 382 hombres y 516 mujeres residentes de villas en la región endémica para EPN en Taiwán y encontraron que los residentes expuestos al arsénico tuvieron una prevalencia mayor (1,5 veces, ajustada por edad y sexo) de hipertensión comparada con residentes en áreas no endémicas.

### Representación esquemática que muestra de manera global los posibles mecanismos involucrados en la aterogénesis y enfermedad cardiovascular relacionada al arsénico.



Fuente: Simeonova P. (2004) Arsenic and atherosclerosis.

## 6- Efectos hematológicos

Se han descrito anemia, leucopenia y trombocitopenia en la exposición crónica al arsénico. Estos efectos pueden ser simultáneos. Todos son reversibles e inespecíficos y podrían ser resultado de múltiples factores causales.

## **7- Efectos pulmonares**

El posible rol de la ingesta crónica de arsénico en la génesis de patologías pulmonares no malignas ha sido sugerido en pocas series de casos. Por ejemplo, en un estudio realizado en la población de Antofagasta, Chile, el 38% de los individuos con pigmentación anormal de la piel se quejaban de tos crónica. También se describió como hallazgo la presencia de fibrosis pulmonar leve en autopsias de niños con patología cutánea arsenical. En India, Mazunder observó alteraciones de las pruebas de función pulmonar en 53% de los casos con patrón de patologías restrictivas, obstructivas o ambas.

Una investigación reciente reveló que los pacientes con alteraciones cutáneas arsenicales tenían una prevalencia de bronquiectasias 10 veces mayor que los controles.

Asimismo, se acepta hoy que las poblaciones expuestas a aguas arsenicales tienen mayor prevalencia de bronquitis crónica.

Se carece de evidencia hasta la fecha para aseverar la relación dosis respuesta, pero se presume que la duración de la exposición tendría relevancia para la aparición de esos cuadros.

## **8- Efectos endocrinológicos**

### *Diabetes mellitus*

La diabetes mellitus también ha sido relacionada con la exposición al arsénico a través del agua de bebida.

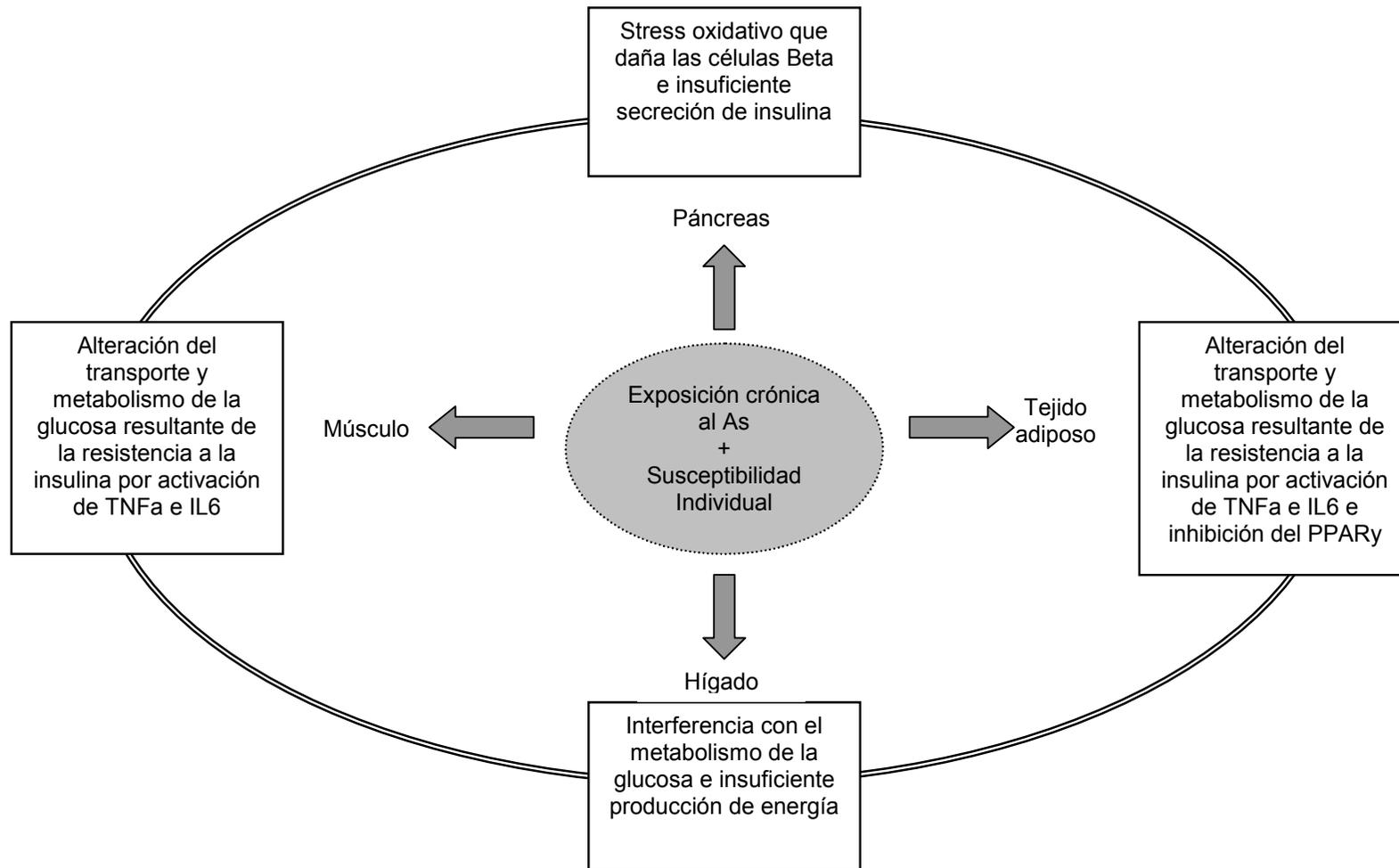
Lai y colaboradores (1994) evaluaron la relación entre el arsénico inorgánico ingerido y la prevalencia de diabetes mellitus en 891 adultos que residían en el Sur de Taiwán. El estudio encontró que los residentes de esta área tenían una prevalencia del doble de diabetes mellitus cuando se compararon con los residentes de otras áreas y la población entera de Taiwán. Los autores también describieron una relación dosis - respuesta entre los niveles de arsénico en el agua y la prevalencia de diabetes luego del ajuste por edad, por sexo, por índice de masa corporal y por nivel de actividad. Otros dos estudios demostraron las mismas asociaciones positivas en Taiwán.

Se ha reportado un exceso de mortalidad por diabetes entre la población expuesta al arsénico en cuatro estados de este país, en

relación a las tasas locales y nacionales. La incidencia de diabetes en una cohorte de individuos del área con alta prevalencia de EPN en Taiwán se relacionó con la exposición acumulada al arsénico en el agua de bebida (Tseng et al., 2000; Tseng, 2004).

Los mecanismos propuestos para explicar el efecto diabetogénico del arsénico señalan la influencia de la susceptibilidad individual (incluyendo factores genéticos, estado nutricional, estado de salud, capacidad de detoxificación, interacciones con otros elementos traza, la presencia de otros factores de riesgo para diabetes, etc.) y los efectos tóxicos del arsénico que determinan alteraciones en la secreción de insulina por disfunción de las células beta, así como resistencia a la misma en la aparición de las manifestaciones clínicas de la diabetes.

A dosis altas, las propiedades bioquímicas del arsénico que interfieren en la producción de energía, tales como la sustitución de los fosfatos en la formación del trifosfato de adenosina (ATP) y otros fosfatos intermediarios en el metabolismo de la glucosa, también interfieren con la secreción de insulina dependiente del ATP. También a dosis altas, la toxicidad podría estar determinada por la afinidad del arsénico por los grupos sulfidrilos en los receptores de insulina en los transportadores de glucosa y en las enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa. Pero a dosis bajas, los principales mecanismos involucrados están relacionados con el stress oxidativo producido por el arsénico y las interferencias en la transducción de señales y la expresión genética que producen el arsénico y sus metabolitos metilados, induciendo resistencia a la insulina y disfunción de las células beta pancreáticas. Se ha observado en personas con exposición crónica al arsénico, mayor expresión de factor alfa de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y sobrerregulación de la interleukina-6 (IL-6), conocidas por su efecto sobre la inducción de la resistencia a la insulina. El arsénico a concentraciones fisiológicamente relevantes ha mostrado efectos inhibitorios de la expresión del receptor gamma activado proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y del receptor factor-kappaB (NF-kappaB), ambos receptores hormonales nucleares importantes para la acción activadora de la insulina.



Notas: TNF $\alpha$ : Factor alfa de necrosis tumoral. IL6: interleukina 6. PPAR $\gamma$ : receptor gamma activado proliferador de peroxisomas

**Fuente:** Tseng Ch. (2004) The potential biological mechanisms of arsenic-induced diabetes mellitus.

## **9- Efectos inmunológicos**

Los efectos inmunomoduladores e inmunotóxicos del arsénico han sido demostrados en modelos animales in vitro e in vivo. Se ha observado linfocitosis leve, alteración de la capacidad macrofágica de los leucocitos y cierta inmunodepresión. Se carece de suficiente evidencia de estos efectos en humanos.

## **10- Efectos neurológicos**

Hasta la fecha, pocos estudios se han realizado sobre la exposición a largo plazo a niveles bajos de arsénico y su efecto sobre el sistema nervioso. Hindmarsh (1977) reportó una asociación positiva entre alteraciones en el electromiograma y altos niveles de arsénico en el agua de bebida y en muestras de cabello de residentes en Waverley, Canadá. Entre aquellos que consumían agua con más de 1 ppm de arsénico, la frecuencia de alteraciones en el electromiograma fue del 50%.

En humanos, se ha demostrado claramente que el arsénico interactúa con el sistema nervioso en distintos niveles. En el sistema nervioso periférico, la exposición crónica lleva a la neuropatía periférica; mientras que la encefalopatía y las alteraciones de las funciones neurológicas superiores han sido reportadas en pacientes con exposición aguda, ocupacional y en niños expuestos a altos niveles de contaminación ambiental. Los estudios neuroconductuales usando roedores han mostrado que el arsénico afecta la actividad locomotora y el aprendizaje.

Los efectos sobre la conducta dependen de la dosis, duración de la exposición y el estadio del desarrollo del individuo.

En niños crónicamente expuestos al arsénico, los niveles urinarios del arsénico fueron inversamente correlacionados con los scores de coeficiente intelectual verbal, incluyendo la comprensión verbal y la memoria a largo plazo (Calderon et al., 2001).

Recientemente se han reportado alteraciones en la memoria y en la atención de adolescentes expuestos a altas concentraciones de arsénico (200–300 ppb) en el agua de pozo durante 11 años.

## **11- Efectos reproductivos y del desarrollo**

El arsénico ha sido relacionado con resultados adversos en la reproducción. Varios estudios han intentado investigar esta conexión y los resultados sugieren aumento de la mortalidad fetal, neonatal y posneonatal, y aumento en la incidencia de bajo peso al nacer, aborto espontáneo, feto muerto y malformaciones congénitas.

Sin embargo, no hay evidencia consistente que relacione estos efectos con la exposición al arsénico como única causa.

## **12- Efectos genotóxicos**

Existe consenso para afirmar que el arsénico no interactúa directamente con el ADN, y que sus efectos tóxicos ocurren a través de la alteración indirecta de la expresión de genes, por medio de la metilación del ADN, de la inhibición de la reparación del ADN, del stress oxidativo y de la modulación alterada de las vías de señales de transducción; todo esto fuertemente influenciado por el medio ambiente celular. Por ejemplo, el arsénico promovería el stress oxidativo alterando la reparación del ADN, y estos efectos tienden a amplificar las tasas de mutación incrementando el riesgo de cáncer.

## **Efectos cancerígenos**

El Centro Internacional de Investigaciones sobre Cáncer (IARC) ha clasificado al arsénico en el grupo I (cancerígeno demostrado para humanos) porque tienen pruebas suficientes de su carcinogenicidad para seres humanos. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de Norte América, USEPA, clasifica al arsénico como cancerígeno en el grupo A debido a la evidencia de estos efectos adversos sobre la salud.

Se ha estimado el riesgo de cáncer en 31,33 casos de cáncer de piel por cada 1000 habitantes expuestos a 50 ppb de arsénico en el agua de bebida a lo largo de toda la vida.

El carcinoma de piel de células escamosas y el carcinoma basocelular se asocian con la exposición a arsénico en el agua de bebida, no así el melanoma. Estos tumores aparecen principalmente en áreas no expuestas del cuerpo, incluyendo palmas y plantas y son generalmente múltiples (Scotto et al., 1996).

Yeh (1973) halló que el riesgo de cáncer de piel está incrementado en los individuos con manifestaciones dérmicas de HACRE. El riesgo relativo de cáncer de piel fue de 4,79 para los individuos con hiperpigmentación; 10,18 para los individuos con hiperqueratosis y 51,07 para los individuos con ambos tipos de lesiones. Para Tsuda (1995) la población con lesiones dérmicas también tuvo riesgo aumentado de cánceres internos.

Ya en 1948, se observó un marcado aumento de la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón y piel entre trabajadores de una fábrica de producción de arsenito de sodio.

La sospecha original de que el arsénico ingerido en el agua de bebida podía producir cáncer de pulmón derivó de un estudio realizado en la provincia de Córdoba donde los registros de mortalidad para todas las causas ocurridas entre 1949 y 1959 en áreas con elevados niveles de arsénico en agua de bebida (promedio de 600 ppb) se compararon con las tasas específicas de mortalidad para la provincia entera. Treinta y cinco por ciento de todas las muertes por cáncer en los pacientes que tenían antecedentes de provenir de áreas endémicas para HACRE, se relacionaron a órganos respiratorios (Bergoglio, 1964).

Luego, varios estudios en Taiwán han mostrado elevado riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón, vejiga y riñón en la población expuesta. Se vio también que el riesgo de cáncer para estos órganos aumenta con exposiciones mayores.

Varios estudios en Taiwán han sugerido que el arsénico podría estar relacionado con cáncer de esófago, estómago, intestino delgado, colon, nariz, laringe, hueso y próstata; linfoma y leucemia. En varios estudios se asoció elevada mortalidad por cáncer de hígado (angiosarcoma entre otros tumores) y exposiciones importantes a arsénico en agua de bebida (Chen et al., 1986; Chen & Wang, 1990). También se vio tasas aumentadas de cáncer de próstata con aumentos en la exposición a arsénico (Chen et al. 1985).

En 2004, la IARC realizó una revisión de los datos disponibles en humanos y animales y concluyó que había evidencia suficiente en humanos para afirmar que la exposición al arsénico en el agua de bebida causa cáncer de piel, pulmón y vejiga. Con respecto a la relación arsénico y cáncer de hígado, la IARC concluyó que el pequeño número de casos reportados hace que su interpretación sea

limitada debido a la presencia potencial de variables de confusión como la hepatitis viral crónica u otros.

### **Poblaciones susceptibles**

La sensibilidad humana a los efectos tóxicos del arsénico inorgánico varía probablemente debido a factores genéticos, metabólicos, de la dieta, del estado de salud, el sexo y otros. Estos factores pueden tener importantes implicancias en la evaluación del riesgo por la exposición al arsénico.

Los niños son más susceptibles que los adultos a los efectos adversos del arsénico y otros tóxicos.

Chakraborti (2004) ha observado que las lesiones dérmicas arsenicales aparecen más tempranamente en niños. Si el niño está desnutrido, los efectos adversos del arsénico se manifiestan más temprano y a menores niveles de exposición. Existe también sensibilidad aumentada de los niños a los efectos neuropsicológicos asociados al arsénico, como la respuesta verbal. Esta susceptibilidad de los niños podría deberse a las diferencias en el metabolismo. En un estudio realizado en Bangladesh se observó que la segunda fase en la vía metabólica del arsénico es más activa en niños expuestos en comparación con adultos expuestos.

Con respecto a la amenaza de la exposición in útero, ya se mencionó que las exposiciones a niveles bajos de arsénico pueden tener mayor impacto si se experimentan in útero que durante la niñez o la adultez. Los estudios sobre cáncer de vejiga y pulmón han indicado un largo período de latencia (40 años o más) para el desarrollo de estas patologías. Se observó un riesgo relativo muy alto para cáncer de pulmón en adultos de Chile que habían estado expuestos al arsénico durante la niñez o in útero.

### **Diagnóstico**

Con el antecedente de exposición crónica al arsénico y lesiones cutáneas arsenicales, se debe investigar la coexistencia de anemia, neuropatía periférica, hepatomegalia con fibrosis portal (con o sin hipertensión portal), enfermedad crónica pulmonar y vasculopatía periférica. Estas patologías se manifiestan de manera variable en

distintas poblaciones expuestas y pueden ser causadas por situaciones no relacionadas al arsénico.

Ciertas manifestaciones infrecuentes han sido reportadas por algunos investigadores en poblaciones con antecedentes de exposición crónica al arsénico, pero tienen mínimo valor diagnóstico de toxicidad crónica ya que podrían no estar relacionadas al tóxico. Ellas son: conjuntivitis, queratitis, rinitis, enfermedad cardiovascular, enfermedad digestiva, alteraciones hematológicas, enfermedad cerebrovascular, disosmia, pérdida de la audición o percepción, cataratas, nefropatía y edema duro de miembros.

La evaluación médica debería incluir:

- Examen físico dirigido y minucioso
- Laboratorio: concentración de hemoglobina, leucocitos totales y fórmula, morfología de eritrocitos, orina completa, glucemia, creatinina sérica.
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma

Los pacientes con hepatomegalia deben ser estudiados con detenimiento: hepatograma, serología para HBV y HCV, ecografía hepatobiliopancreática y eventualmente biopsia de hígado.

Aquellos individuos con tos crónica y/o disnea deberían ser estudiados con pruebas de función pulmonar. Si hubiera un patrón restrictivo, debería solicitarse Tomografía Axial Computada de alta resolución para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial o bronquiectasias.

En cuanto a la neuropatía periférica, deberá solicitarse electromiograma con velocidad de conducción.

La endoscopia alta deberá realizarse a aquellos que refieran dispepsia y manifestaciones de hipertensión portal.

Se reserva el Doppler de vasos periféricos para el diagnóstico de enfermedad vascular periférica ante signos y síntomas de sospecha.

Se hace evidente que con la excepción de las manifestaciones cutáneas, otros síntomas y signos de HACRE son inespecíficos y pueden aparecer con otros cuadros médicos no relacionados.

Por esto, el antecedente de exposición a arsénico a través del agua de bebida y altas concentraciones de arsénico en orina y / o pelo y uñas en asociación con estos síntomas pueden colaborar en el diagnóstico de HACRE. Pero su valor normal en muestras biológicas no excluye el diagnóstico.

Los criterios diagnósticos, los grados de severidad de las manifestaciones dermatológicas y la definición de caso de HACRE se presentan en las tablas siguientes.

Existe una gran variación en la incidencia de HACRE en una población afectada. Más aún, no todos los miembros de una familia afectada muestran el mismo efecto clínico. Pocos estudios epidemiológicos han mostrado que puede existir la situación donde ningún individuo de una población expuesta al arsénico en agua de bebida tenga manifestaciones clínicas de toxicidad.

***Criterios diagnósticos de HACRE. OMS, 2000.***

Criterio	Descripción
1	Al menos 6 meses de exposición a niveles de arsénico mayores a 50 ppb en agua de bebida, o exposición a altos niveles de arsénico por contaminación del aire o alimentos.
2	Manifestaciones cutáneas características de HACRE.
3	Manifestaciones no cancerígenas: debilidad, enfermedad pulmonar crónica, fibrosis portal no cirrótica del hígado con o sin hipertensión portal, neuropatía periférica, vasculopatía periférica, edema duro de pies y manos.
4	Cáncer de piel: Enfermedad de Bowen; Carcinoma espinocelular; Carcinoma basocelular (múltiples y en zonas NO expuestas).
5	As en pelo > 1 mg/kg y As en uñas > 1,08 mg/kg, y/o As en orina > 50 ug/L (sin antecedentes de consumo de alimentos de origen marino).

Fuente: Mazumder, 2000.

**Criterios dermatológicos y grados de severidad de la toxicidad crónica del arsénico. OMS, 2000.**

Grado de severidad	Descripción
Grado I Leve	a) Melanosis difusa.
	b) Pigmentación / despigmentación puntiforme sospechosa en el tronco / miembros.
	c) Engrosamiento leve difuso de palmas y plantas.
Grado II Moderado	a) Pigmentación / despigmentación puntiforme definida bilateral en el tronco y miembros.
	b) Engrosamiento difuso severo (con o sin aspecto nodular de palmas y plantas).
Grado III Severo	a) Pigmentación / despigmentación puntiforme definida con algunas máculas redondeadas pigmentadas / despigmentadas en tronco o miembros.
	b) Pigmentación debajo de la lengua y / o la mucosa oral.
	c) Grandes nódulos sobre plantas y palmas engrosadas, ocasionalmente sobre el dorso de manos y pies. Lesiones verrugosas difusas en las plantas con fisuras y cuernos queratósicos en palmas / plantas.

Fuente: Mazumder, 2000.

**Definición de caso de HACRE. OMS, 2000.**

Caso definido	Criterio 1 + Criterio 2 ± Criterio 3 ± Criterio 4 + Criterio 5
	Criterio 1 + Criterio 2 (Grado II/ III) ± Criterio 3 ± Criterio 4
	Criterio 2 (Grado II / III) ± Criterio 3 ± Criterio 4 + Criterio 5
Caso probable	Criterio 1 + Criterio 2 (Grado I) ± Criterio 3 ± Criterio 4
	Criterio 2 (Grado I) ± Criterio 3 ± Criterio 4 + Criterio 5
	Criterio 2 (Grado II/III) ± Criterio 3 ± Criterio 4
	Criterio 3 + Criterio 5
	Criterio 4 + Criterio 5

Fuente: Mazumder, 2000.

Se ha observado que aquellos que toman agua con elevados niveles de arsénico en un momento dado pueden no tener manifestaciones clínicas de HACRE; mientras que otros que pudieron haber tomado este tipo de agua por un período prolongado en el pasado pero que no lo hacen actualmente, podrían tener alguna expresión clínica de HACRE.

Las razones para tal variación en la expresión de la enfermedad son un enigma. Sin embargo, ya que la población expuesta está en riesgo de desarrollar cáncer relacionado al arsénico, debe ser puesta bajo estrecha y prolongada vigilancia.

### ***Biomarcadores de toxicidad***

Los biomarcadores de toxicidad se pueden definir como indicadores de eventos tóxicos en los sistemas biológicos. Se los puede clasificar como marcadores de exposición, de efecto y de susceptibilidad.

### ***Biomarcadores de exposición***

Sobre la base de los datos del metabolismo del arsénico, los biomarcadores de exposición actualmente disponibles son: la excreción urinaria de arsénico y su concentración en pelo y uñas (las concentraciones en sangre son generalmente transitorias y muy bajas).

A pesar de algunos reportes, el uso de la medición de arsénico en pelo y uñas como indicadores de la dosis absorbida es limitado y la contaminación externa de las muestras es un problema serio.

La excreción urinaria del arsénico (excluyendo el que proviene de los alimentos de origen marino) como una función de la ingesta de arsénico a través del agua de bebida en condiciones estables, ha sido reportado por varios autores. A pesar de las posibles diferencias étnicas y ambientales, los resultados publicados son bastante consistentes. Así, por ejemplo, se observó una tasa de excreción aumentada cuando la concentración de arsénico en agua alcanza los 100 - 200 ppb.

### *Arsénico en orina*

La concentración de arsénico total en orina ha sido utilizada como un indicador de la exposición reciente a arsénico debido a que la orina es la principal vía de excreción para la mayoría de las especies arsenicales. La vida media del arsénico inorgánico en humanos es de alrededor 4 días.

Las concentraciones de arsénico urinario se correlacionan con la ingesta de arsénico en el agua de bebida. Los alimentos de origen marino contaminados con arsénico pueden influenciar las mediciones del arsénico total urinario y pueden llevar a diagnósticos erróneos. Por lo tanto, una medición de arsénico urinario puede no reflejar de manera válida la ingestión de arsénico a través del agua de bebida si se ha consumido alimentos de origen marino (incluyendo algas) dentro de los pasados tres días.

En un esfuerzo para evitar la contribución de compuestos orgánicos de arsénico, algunos laboratorios usan un método de especiación que solo mide arsénico inorgánico, o sus metabolitos, ácido monometil arsónico (MMA) y ácido dimetil arsónico (DMA).

Debido a las variaciones en las proporciones de los distintos metabolitos del arsénico en la orina, la suma de los metabolitos es un mejor indicador de exposición que las concentraciones de arsénico inorgánico o DMA en orina. Las razones para las variaciones son aún desconocidas, pero pueden estar influenciadas por la edad, el sexo, el estado de salud, ciertos factores genéticos y la variabilidad analítica. A su vez, la relación entre lo que se excreta y lo que se ingiere puede variar considerablemente dependiendo de la cantidad de agua consumida y la usada para cocinar alimentos.

Idealmente, se debería medir la cantidad de arsénico excretado en un cierto período de tiempo. Esto puede hacerse midiendo la excreción urinaria de arsénico en orina recolectada durante 24 horas. Sin embargo, obtener este tipo de muestra puede ser difícil y con riesgo de contaminación externa de la muestra, por lo que, la primera orina de la mañana o muestras del momento son las que se solicitan generalmente para medir la concentración urinaria de arsénico inorgánico o sus metabolitos.

Como una manera de compensar el efecto de la dilución en la medición, se relaciona la concentración de arsénico con la de creatinina.

A pesar de que una excreción urinaria alta de arsénico es indicativa de exposición actual al arsénico, ésta no es diagnóstica, por si sola, de HACRE.

<b>Arsénico total en orina</b>	<b>Interpretación</b>	<b>Referencia</b>
Mayor o igual a 50 µg/L o 100 µg / g de creatinina o 100 µg / 24 hs	Cualquiera de estos es diagnóstico.	Goldfrank, L. Toxicologic Emergencies. 7th edition. Ed McGraw. New York, 2002
Mayor o igual a 50 µg / g creatinina	Valor límite para intervención en población general	OMS, 2000.
Mayor de 50 µg / L o 50 µg / 24 hs	Criterio para definición de caso	CDC, 2005.
25 µg / 24 hs 30 µg / L	Valores Límites en NO expuestos laboralmente.	Ford, H. Clinical Toxicology, 1st edition. Ed Saunders. USA, 2001.
5 a 40 µg / día	Normal	ATSDR, 2007.
Menor de 44,6 µg / L Menor de 29,6 µg / g creatinina	Valores Límites en individuos NO expuestos	CENATOXA (Laboratorio de Asesoramiento Toxicológico Analítico) UBA

### *Arsénico en pelo y uña*

El arsénico se encuentra normalmente en concentraciones más altas en el pelo y en uñas que en otras partes del cuerpo. Esto se explica por el alto contenido de queratina de estos tejidos.

Los niveles de arsénico en pelo pueden proveer información útil en el HACRE pero los resultados deben interpretarse con cuidado.

Las muestras deben ser de al menos un gramo de pelo cortado cerca del cuero cabelludo y de varios sitios de la cabeza. La contaminación externa del pelo debe excluirse para poder utilizar las concentraciones de arsénico en pelo en el diagnóstico. El arsénico ingerido y el procedente de la contaminación externa se unen fuertemente a la superficie externa del pelo y el origen no puede ser diferenciado por ninguna técnica conocida. Los valores de arsénico en pelo deben ser menores a 1mg/kg.

Los valores normales de arsénico en uñas están en el rango de 0,02 a 0,5 mg/kg.

Una única dosis de arsénico puede ser detectada en la parte distal de las uñas hasta 100 días después de la exposición. Se cree que el arsénico se deposita en la raíz de las uñas desde la sangre y luego migra distalmente a medida que la uña crece (0,12 mm por día).

A pesar de que se ha visto que el arsénico en pelo y uñas está elevado en los individuos que beben agua con elevadas concentraciones de arsénico, no existe correlación entre la concentración de arsénico en pelo y uñas y el grado de exposición o las manifestaciones clínicas de HACRE.

### *Arsénico en sangre*

La mayor parte del arsénico inorgánico y orgánico en sangre desaparece rápidamente en el hombre. Por lo tanto, el arsénico en sangre reflejará solamente la exposición por un corto período luego de la absorción y será dependiente del tiempo.

Sólo si la exposición es continua y estable, como ocurre a veces cuando la fuente es el agua de bebida, el arsénico alcanzará cierta estabilidad en la sangre. A pesar de esto, no hay datos que indiquen una relación cuantitativa en el hombre entre la exposición al arsénico y

las concentraciones sanguíneas. La corta vida media del arsénico en la sangre comparado con la vida media en el organismo, hace difícil discernir una relación entre la concentración sanguínea y la carga corporal total de arsénico, o las concentraciones de arsénico en otros órganos.

### ***Biomarcadores de efecto***

Los biomarcadores de efecto se definen como cualquier alteración bioquímica o patológica mensurable en un organismo. Dependiendo de la magnitud, puede ser reconocida como una desviación o una enfermedad real o potencial de la salud.

Las manifestaciones cutáneas características del HACRE o la neuropatía periférica se consideran marcadores de efecto en la exposición crónica al arsénico.

Recientemente se ha puesto énfasis en el desarrollo de técnicas bioquímicas y genéticas para la detección de alteraciones tempranas relacionadas con la exposición crónica al arsénico ambiental. Por ejemplo, las técnicas de investigación de genotoxicidad, tales como la del micronúcleo, el intercambio de cromátides hermanas y el ensayo del cometa, se utilizan actualmente para mostrar daño del ADN. Estas pruebas no se utilizan para el diagnóstico de HACRE.

A su vez, estudios recientes proponen que las pruebas neuroconductuales servirían para valorar los efectos en el sistema nervioso central por la exposición a tóxicos ambientales y la presencia de factores socioculturales adversos. Una ventaja de estas pruebas es que los cambios neuroconductuales subclínicos pueden ser definidos como indicadores tempranos de los efectos de contaminantes ambientales sobre la función nerviosa, pero aún no se utilizan para el diagnóstico de HACRE.

### **Control y Tratamiento**

El HACRE lleva a daño irreversible en varios órganos vitales y el arsénico es un carcinógeno establecido.

A pesar de la magnitud de esta toxicidad potencialmente fatal, no existe una terapia efectiva para esta patología. Una vez que los

individuos están afectados, puede ser que no se recuperen a pesar del reemplazo de la fuente de agua.

La necesidad de una terapia efectiva para el HACRE es obvia y, si bien se cree que los quelantes del arsénico podrían ser efectivos en aliviar las manifestaciones clínicas sistémicas y en la reducción de los depósitos de arsénico en el cuerpo, reduciendo de esta manera el riesgo de cáncer, el tratamiento quelante no ha sido establecido como de utilidad en el HACRE.

Las manifestaciones clínicas como la polineuropatía, la enfermedad crónica del pulmón o del hígado, el edema de miembros, el déficit en la audición o visión no responden a este tratamiento, por lo tanto el uso de quelantes estaría desaconsejado en el HACRE.

#### *Tratamiento sintomático de soporte*

Una buena dieta nutritiva ha demostrado reducir el espectro de síntomas en un grupo de pacientes de India. Las dietas con alto contenido proteico posiblemente ayuden al clearance del arsénico inorgánico. Por lo tanto, deberá recomendarse una dieta rica en proteínas de buena calidad ya sea de fuente animal o vegetal (lenteja, soja, trigo, etc.).

Se deberá prohibir el consumo de agua con altos niveles de arsénico. Esto podría mejorar la evolución de las lesiones cutáneas, la debilidad, la anemia y la neuropatía. No se sabe si esta medida ayudaría también a reducir la incidencia de cáncer.

Todas las manifestaciones clínicas deberán recibir el tratamiento protocolizado correspondiente, independientemente de su etiología tóxica.

La bronquitis crónica con o sin obstrucción es la causa mas frecuente de mortalidad en algunas poblaciones expuestas. Se deberá aconsejar el cese del hábito tabáquico de manera completa y permanente.

El engrosamiento de palmas y plantas puede ser tratado con queratolíticos locales en forma de ungüento (ácido salicílico 3%).

La exéresis quirúrgica de los tumores de piel y vejiga en estadios tempranos puede llegar a ser curativa.

## Prevención

La población más afectada es la población dispersa ubicada en el área rural que consume agua sin ningún tratamiento y que desconoce el riesgo al que está expuesta. Para esta población, se requiere que las autoridades de salud, ambiente y de saneamiento planifiquen los servicios de aprovisionamiento de agua y, entre otras actividades, promuevan e intervengan en la ejecución de programas de prevención y control de riesgos del consumo del agua de bebida con niveles de arsénico superiores a los recomendados. Los programas deben involucrar la participación de las autoridades, comunidad y sistemas locales de salud.

Las medidas generales como la dieta rica en proteínas, el cese del tabaquismo o la actividad física continúan siendo una importante recomendación para estas y otras poblaciones.

### ***Factores nutricionales que pueden modular la toxicidad del arsénico.***

<b><i>Factor</i></b>	<b><i>Efecto</i></b>	<b><i>Fuente de información</i></b>
Desnutrición, bajo peso	Aumento de la toxicidad	Estudios epidemiológicos
Déficit de B caroteno	Aumenta la toxicidad	Estudios epidemiológicos
Déficit de selenio	Aumenta la toxicidad	Estudios epidemiológicos y en animales
Déficit de colina y metionina	Aumenta la toxicidad	Estudios en animales
Suplementación con antioxidantes (Vitaminas C y E)	Disminuye la toxicidad	Estudios en animales
Suplementación con Ácido fólico	Disminuye la toxicidad	Estudios en animales

Obviamente, detener la ingesta de agua con niveles altos de arsénico y asegurar el abastecimiento de agua potable y segura es el fin último de los programas de abatimiento y prevención.

Debido a las características cancerígenas del arsénico, resulta esencial poner en marcha programas de vigilancia de cáncer en las poblaciones expuestas.

La diabetes y la hipertensión arterial son las principales causas de incapacidad en las poblaciones occidentales en general y agregan un riesgo potencial a poblaciones expuestas al arsénico; por lo que resulta útil programar actividades de tamizaje y control de estas patologías en estas poblaciones.

Los programas de prevención deben orientarse a la población en riesgo y los contenidos deberán hacer énfasis en el agua como la fuente de arsénico y en las medidas disponibles a nivel comunitario que aseguren agua segura. Se aconseja también incluir información que desmitifique algunas ideas erróneas de la población, como por ejemplo, que el HACRE es contagioso o que es similar a la lepra.

## **Regulación**

En los últimos años se advierte una tendencia general en los países desarrollados a reducir los límites máximos permitidos de arsénico en agua de bebida, debido al riesgo carcinogénico del mismo para el ser humano.

La OMS en las últimas Guías de Calidad para el Agua Potable de 1993 reduce el valor guía de arsénico en agua de 50 ppb a un valor provisional de 10 ppb, basándose en un estudio realizado por el Foro de Evaluación de Riesgo de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA) en 1986 sobre evaluación de riesgo.

En ese estudio, la USEPA estimó el riesgo de contraer cáncer de piel a partir de un importante estudio epidemiológico realizado en Taiwan (Tseng et al., 1968), donde se observaron más de 40.000 personas que consumían agua proveniente de pozos artesianos con altos contenidos de arsénico, en un rango de 10 a 1820 ppb, con valores mas frecuentes entre 400 a 600 ppb.

Se calculó que la concentración de arsénico en agua asociada con un riesgo individual adicional de contraer cáncer de piel del orden de una

cien milésimas es de 0,17 ppb para una persona de 70 kg. que consume 2 litros de agua por día durante toda una vida de 70 años. Con estos antecedentes la OMS propone un valor guía provisional de 10 µg/l.

Sin embargo, según se expresa en las mismas Guías para la Calidad de Agua Potable de OMS (1993), “puede existir una sobre estimación del riesgo real, debido a la posible contribución de otros factores a la incidencia de esa enfermedad en la población y a posibles variaciones metabólicas dependientes de la dosis que no se tuvieron en cuenta”.

En Estados Unidos, el Máximo Nivel de Contaminante (MCL) permitido para arsénico en agua de bebida es de 10 ppb.

A nivel nacional se encuentra vigente desde mayo del año 2007 mediante la Resolución Conjunta de la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias N° 68/2007 y la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos N° 196/2007, la modificación de los artículos 982 y 983 de criterios de calidad de agua de bebida del Código Alimentario Argentino, que establece un límite de 0,01 mg/l (10 ppb) de arsénico en el agua de bebida de suministro público o envasada. Pero también indica que la autoridad sanitaria competente podrá admitir valores distintos si la composición normal del agua de la zona y la imposibilidad de aplicar tecnologías de corrección lo hicieran necesario. De tal forma que, para aquellas regiones del país con suelos de alto contenido de arsénico, se establece un plazo de hasta 5 años para adecuarse al valor de 0,01 mg/l. que en su Artículo 982° establece una concentración máxima de arsénico en agua de bebida de 50 ppb desde el año 1994. El agua envasada en esas condiciones deberá consignar en el rotulado la localidad de elaboración y no podrá expendirse fuera de ella. La autoridad sanitaria competente deberá informar la nómina de los productos así autorizados a las restantes jurisdicciones y a la Autoridad Sanitaria Nacional.

## **Remoción de arsénico del agua**

En general, el tratamiento de agua potable está orientado a remover parámetros organolépticos tales como sabor, olor y color, turbiedad y microorganismos en general, particularmente aquellos de origen fecal. Esta remoción se logra a través de una combinación adecuada de procesos: tamizado- desarenado- coagulación- floculación-

sedimentación- filtración y desinfección. Pero cuando se desea remover elementos químicos del agua, como el arsénico, es necesario recurrir a métodos más complejos.

### *Algunas técnicas empleadas para la remoción de arsénico*

Adsorción- coprecipitación usando sales de hierro y aluminio

Adsorción en alúmina activada / carbón activado / bauxita activada

Ósmosis inversa

Intercambio iónico

Oxidación seguida de filtración

Ablandamiento con cal

### ***Métodos de tratamiento para abatir arsénico***

Existen diferentes métodos de tratamiento para reducir el arsénico presente en el agua y alcanzar los niveles de los valores guía de agua para consumo humano.

Debido a que el As (V) es más fácil de remover que el As (III), el tratamiento se inicia con la oxidación del As (III) a As (V). Los oxidantes más utilizados son: cloro, hipoclorito de calcio y permanganato de potasio.

1) *Coagulación/filtración*. Es un proceso de tratamiento por el cual, durante la coagulación, se produce la desestabilización de las partículas coloidales mediante el agregado de un coagulante. Por el proceso de floculación estas partículas tienden a unirse entre sí, permitiendo la formación de partículas mayores (flóculos), que se aglutinan y pueden ser eliminadas por sedimentación y filtración. Se utiliza generalmente sulfato de aluminio o sales de hierro (sulfato o cloruro férrico, también se usa sulfato ferroso).

2) *Alúmina activada*. Es un tipo de intercambio iónico, donde los iones presentes en el agua son adsorbidos por la superficie oxidada de la alúmina activada. Es altamente selectiva para remover el As (V) y efectiva para tratar agua con alto contenido de sólidos disueltos totales. Se debe considerar la disposición de los regenerantes y de alúmina usados.

3) *Ósmosis inversa*. Es un proceso para eliminar las sustancias disueltas presentes en el agua, forzando la circulación del agua por una membrana semipermeable bajo una presión superior a la osmótica. Tiene una eficiencia de más de 95 % de remoción de arsénico disuelto. Este método es efectivo para remover arsénico de aguas subterráneas.

4) *Intercambio iónico*. Es un proceso físico y químico, en el cual los iones de una especie dada son desplazados de un material insoluble de intercambio (resina) por otros iones que se encuentran en solución.

5) *Nanofiltración*. Es un proceso de separación líquida mediante membranas operadas bajo presión que permite el paso de solventes y sales monovalentes, iones metálicos y pequeñas moléculas orgánicas de peso molecular en el rango de 200 a 1000.

Se puede remover el As (V) y el As (III) disueltos en el agua. Con este método se alcanza hasta una remoción de 90% de arsénico disuelto en aguas subterráneas.

6) *Ablandamiento con cal*. Es un método usado para remover la dureza del agua y consiste en adicionar cal ( $\text{Ca(OH)}_2$ ) al agua.

Este método es efectivo para remover As (III) ó As (V) y la eficiencia de la remoción está en función del pH. Este método tiene un alto rendimiento para remover concentraciones de arsénico de 50 ppb; sin embargo para reducir a 1 ppb se necesita de un tratamiento secundario.

### ***Remoción de arsénico a nivel domiciliario***

En las áreas rurales se están desarrollando sistemas de tratamiento del arsénico usando arcillas naturales y activadas, que funcionan como soporte, y a las cuales se adiciona como oxidante hipoclorito de calcio, y como coagulante sulfato de aluminio o cloruro férrico, procediendo luego a una agitación de intensidad variable, y a la decantación del agua, la cual luego de ser tratada será apta para consumo. Con esta técnica se logra una remoción de arsénico de más del 95% en laboratorio y hasta un 70% en sistemas domiciliarios operados por los pobladores.

Se debe tener en cuenta el manejo de los residuos generados en el tratamiento, que son lodos contaminados con arsénico.

### ***Remoción de arsénico en sistemas centralizados para distribución domiciliaria:***

En las plantas de tratamiento de agua el As (V) puede ser removido en forma efectiva por coagulación con sulfato de aluminio o sales de hierro y por los procesos de ablandamiento con cal y soda. Los coagulantes señalados se hidrolizan formando hidróxidos, sobre los cuales el As (V) se adsorbe y coprecipita con otros iones metálicos.

El uso de una u otra técnica dependerá de las características físico químicas del agua a tratar, del costo de cada una de las propuestas y por supuesto, de la aceptación de cada técnica por la comunidad.

## **VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA**

Los casos de HACRE son de notificación obligatoria al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica a partir del año 2011.

---

### **Protocolo para la Notificación de Intoxicación por arsénico en agua de consumo (HACRE)**

---

#### **Justificación**

El hidroarsenicismo crónico regional endémico es una enfermedad sistémica prevenible, producida por la ingesta crónica de agua de bebida contaminada con arsénico procedente del suelo y de las rocas. Se estima que hay más de 2.000.000 de personas expuestas en nuestro país a dicho contaminante. La notificación de los casos permitirá la planificación de intervenciones preventivas consistentes en la provisión de agua segura a la población potencialmente expuesta, e intervenciones diagnósticas y terapéuticas oportunas para reducir la prevalencia de complicaciones oncológicas y la mortalidad.

#### **Descripción**

Se define como Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE), a la enfermedad producida por el consumo de arsénico (As) en aguas de bebida.

La población más afectada es la población dispersa ubicada en el área rural que consume agua sin tratamiento y que desconoce el riesgo al que está expuesta.

Se pueden reconocer cuatro etapas en los cuadros de HACRE (esquema de Levell y Clarke):

- Período Prepatogénico: las poblaciones están expuestas a concentraciones elevadas de arsénico inorgánico en el agua de consumo diario. El Código Alimentario Argentino establece como concentración máxima permitida 10 ppb (partes por billón)
- Período Preclínico: el paciente no muestra síntomas, pero el arsénico puede ser detectado en muestras de tejido y orina.

- Período Clínico: Aparecen las manifestaciones en la piel que se describirán mas adelante. La OMS estima que esta etapa requiere una exposición al arsénico de 5 a 10 años.
- Período de Complicaciones: síntomas clínicos más pronunciados y afectación de los órganos internos; desarrollo de tumores o cánceres que afectan la piel u otros órganos.

### **Agente**

El arsénico es un metaloide que se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre. Está presente en cantidades ínfimas en todo tipo de rocas, suelos, agua y aire.

Los compuestos de arsénico varían en su toxicidad para los mamíferos de acuerdo a su estado de valencia, la forma química (inorgánico u orgánico), el estado físico (gas, solución, o polvo) y factores como la solubilidad, tamaño de la partícula, velocidad de absorción y eliminación, y presencia de impurezas.

### **Acción**

En humanos las formas solubles del arsénico ingerido son bien absorbidas (60-90%) en el tracto gastrointestinal. Esta es la vía de ingreso del arsénico al organismo más importante a tener en cuenta en el estudio del Hidroarsenicismo.

La cantidad de arsénico absorbido por inhalación no ha sido determinada con precisión pero se asume que ronda alrededor del 60% al 90%. La absorción por vía dérmica es generalmente despreciable, aunque efectos sistémicos han sido reportados en raras ocasiones.

Luego de la absorción a través de los pulmones o el tracto gastrointestinal, el arsénico inicialmente se acumula en el hígado, bazo, riñones, pulmones y tracto gastrointestinal.

Sin embargo el clearance de los tejidos es rápido. Dos a cuatro semanas después del cese de la exposición, la mayor parte del arsénico que permanece en el organismo puede ser encontrado en tejidos ricos en queratina como la piel, pelo, y uñas; y en menor grado, en huesos y dientes.

## Fuente

La mayor parte de la exposición peligrosa es por ingestión del agua de bebida de fuente subterránea o superficial contaminada. En menor medida por ingesta de alimentos vegetales regados o hervidos con aguas arsenicales, peces o crustáceos con arsénico orgánico, o de suelo en los niños o la inhalación de aire contaminado por actividad industrial o minera.

## Distribución

Según las regiones geográficas, y dependiendo del origen geológico, el arsénico puede encontrarse como contaminante de aguas superficiales (Puna salteña) o subterráneas. En nuestro país se ha detectado arsénico por encima de los valores que indica el CAA en casi todas las provincias del país, excepto Misiones, Corrientes, Santa Cruz, Neuquén y Tierra del Fuego.

## Definición de caso

### Criterios

**Criterio 1:** Al menos 6 meses de exposición a niveles de arsénico mayores a 50 ppb en agua de bebida, o exposición a altos niveles de arsénico por contaminación del aire o alimentos.

**Criterio 2:** Manifestaciones cutáneas características de HACRE.

**Grado I (Leve):** a) Melanosis difusa. b) Pigmentación / despigmentación puntiforme sospechosa en el tronco / miembros. c) Engrosamiento leve difuso de la piel de palmas y plantas.

**Grado II (Moderado):** a) Pigmentación / despigmentación puntiforme definida bilateral en el tronco y miembros. b) Engrosamiento difuso severo (con o sin aspecto nodular de palmas y plantas).

**Grado III (Severo):** a) Pigmentación / despigmentación puntiforme definida con algunas máculas redondeadas pigmentadas / despigmentadas en tronco o miembros. b) Pigmentación debajo de la lengua y / o la mucosa oral. c) Grandes nódulos sobre palmas y plantas engrosadas, ocasionalmente sobre el dorso de manos y pies. Lesiones verrugosas difusas en las palmas con fisuras y cuernos queratósicos en palmas / plantas.

**Criterio 3:** Manifestaciones no cancerígenas: debilidad, enfermedad pulmonar crónica, fibrosis portal no cirrótica del hígado con o sin hipertensión portal, neuropatía periférica, vasculopatía periférica, edema duro de pies y manos.

**Criterio 4:** Cáncer de piel: Enfermedad de Bowen; Carcinoma espinocelular; Carcinoma basocelular (múltiples y en zonas NO expuestas al sol).

**Criterio 5:** As en pelo > 1 mg/kg y As en uñas > 1,08 mg/kg, y/o As en orina > 29.6 ug/g creatinina (sin antecedentes de consumo de alimentos de origen marino).

### **Caso Sospechoso** :

Antecedentes de exposición a altos niveles de arsénico en agua de bebida (criterio 1).

### **Caso confirmado:**

Criterio 1 + Criterio 2 ± Criterio 3 ± Criterio 4 + Criterio 5

Criterio 1 + Criterio 2 (Grado II/ III) ± Criterio 3 ± Criterio 4

Criterio 2 (Grado II / III) ± Criterio 3 ± Criterio 4 + Criterio 5

### **Modalidad de vigilancia**

Estrategia: clínica y laboratorio

Modalidad: individual

Periodicidad: semanal

Instrumento de recolección: C2 y SIVILA

### **Medidas de prevención y control**

Búsqueda activa de otros expuestos a la fuente.

Distribución y comunicación de los resultados y de las recomendaciones a los grupos de interés.

Estricto cumplimiento de la legislación nacional y provincial vigente y de la normativa complementaria emitida por las autoridades de

aplicación (por ej. Código Alimentario Argentino – CAA - y otras normativas aplicables al agua potable).

Monitoreo de arsénico en agua de consumo.

Suministro de agua potable cuando la fuente de abastecimiento de agua de bebida no cumpla con los parámetros del CAA.

## RESUMEN

La toxicidad crónica del arsénico en el hombre produce un amplio rango de manifestaciones clínicas, entre las cuáles se destacan las cutáneas como patognomónicas y, por lo tanto, diagnósticas. Éstas se caracterizan por la pigmentación del cuerpo y miembros y la queratosis de plantas y palmas. La pigmentación o despigmentación puntiforme en “gotas de lluvia”, o la melanosis difusa de todo el cuerpo son características. El engrosamiento difuso de palmas y plantas con o sin formaciones nodulares es diagnóstico de queratosis.

Otras características clínicas importantes pero inespecíficas son: astenia, anemia, neuropatía periférica, hepatomegalia, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad vascular periférica. Menos frecuentes resultan: conjuntivitis, queratitis, rinitis, enfermedad cardiovascular, nefropatía y diabetes mellitus. Todas estas manifestaciones se presentan de manera variable en las poblaciones expuestas y podrían no estar relacionadas al arsénico.

Existe también la posibilidad de que los individuos expuestos no presenten ninguno de los síntomas o signos enumerados.

Según la OMS, la presencia de pigmentación / despigmentación en “gotas de lluvia” y la queratosis junto con el antecedente de ingestión de agua con niveles altos de arsénico y determinación de concentraciones elevadas de arsénico en orina y / o pelo y uña son diagnósticos de HACRE. Sin embargo, valores normales en muestras biológicas no excluyen el diagnóstico de HACRE.

La mayoría de las manifestaciones clínicas del HACRE son irreversibles. Los estudios epidemiológicos han establecido que el arsénico es importante cancerígeno de piel, vejiga y pulmón. A pesar de que esto produce significativa morbilidad y ocasionalmente mortalidad, no existe terapia específica disponible.

El tratamiento del HACRE necesita ser dirigido a:

- Detener la exposición proveyendo agua segura a la población en riesgo.
- Proveer tratamiento específico de las patologías que ayude a la recuperación o prevenga la progresión de la enfermedad.
- Medidas generales y tratamiento sintomático.

Detener la ingesta de agua con niveles altos de arsénico y asegurar una dieta nutritiva pueden reducir algunos de los síntomas del HACRE. No se conoce aún si estas medidas previenen el desarrollo de cáncer.

No existe actualmente una droga específica que altere la historia natural de la enfermedad.

El cáncer de piel y vejiga causados por el arsénico pueden ser curados si se detectan a tiempo. Por lo que resulta esencial poner en marcha un programa de vigilancia de cáncer en las poblaciones expuestas.

Los programas de prevención deben orientarse a la población en riesgo y los contenidos deberán hacer énfasis en evitar el consumo de agua contaminada con arsénico y en las medidas disponibles a nivel comunitario que provean agua segura. Se aconseja también incluir información que desmitifique algunas ideas erróneas de la población, como por ejemplo, que el HACRE es contagioso o que es similar a la lepra.

La vigilancia bromatológica del agua de bebida y la notificación obligatoria de los casos son herramientas indispensables de los programas de prevención y control de los riesgos.

## Referencias

- Akbari, H.R.; Rashidi Mehrabadi, A.; Torabian, A. (2010) Determination of Nanofiltration Efficiency in Arsenic Removal From Drinking Water. Iranian Journal Of Environmental Health Science and Engineering (Ijehse) Summer; 7:273-278.
- Alvarez, A. (1985). Arsénico en el agua subterránea en el área cultivada del departamento Lavalle, provincia de Mendoza. CRAS (IT-61).
- Alvarez, A. (1993). Salinización de acuíferos y contenido de flúor, arsénico y nitrato en la zona norte de la provincia de Mendoza. CRAS (DI-214).
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 2007). Toxicological profile for Arsenic. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Avilés Flores M et al. (2000) Remoción de Arsénico de Agua Mediante Coagulación-Floculación A Nivel Domiciliario -.Instituto Mexicano de Tecnología del Agua/Organización Panamericana de la Salud (OPS)
- Bates M. (2004) Case-Control Study of Bladder Cancer and Exposure to Arsenic in Argentina. Am J Epidemiol; 159:381–389
- Benítez, M et al. (2000) Arsénico total en aguas subterráneas en el centro- oeste de la provincia de Chaco. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas.
- Bergoglio, R.M. (1964). Mortalidad por cáncer en zonas de aguas arsenicales de la Provincia de Córdoba. República Argentina (in Spanish). Prensa Médica Argentina;51:994-998.
- Cáceres, R, et al. (2004) Metodología de los sistemas de abatimiento de arsénico mediante el empleo de viruta de hierro. Facultad de Ingeniería – Universidad Nacional de San Juan
- Calderon et al. (2001). Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Env. Res.* 85: 69-76.
- Castro de Esparza, M.L.; Wong de Medina M. (1999) Resumen Informe Técnico Remoción de Arsénico a Nivel Domiciliario HDT-CEPIS N° /4.

CDC (2005). Case Definition: Arsenic (Inorganic). Disponible en <http://emergency.cdc.gov/agent/arsenic/casedef.asp>

Chakraborti D et al (2004). Groundwater arsenic contamination and its health effects in the Ganga-Meghna-Brahmaputra Plain. *Journal of Environmental Monitoring* 6: 75N–83N.

Chen, C.J. et al. (1985). Malignant neoplasm among residents of a Blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res*; 45:5895-5899

Chen et al. (1986). A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer*. 53:399–405.

Chen, C.J. & Wang, C.J. (1990). Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res.*, 50: 5470–5474.

Chen et al. (1995) Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 25: 53-60.

Claesson M. (2003) Arsenic in groundwater of Santiago del Estero, Argentina: Sources, mobilization controls and remediation with natural materials. Royal Institute of Technology International Office Suecia.

Concha, G, et al. (1998). “Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development”. *Toxicological Sciences* 44, 185-190.

Corey, G. (2000). Descripción de la población de la Provincia de Santa Fe según nivel de exposición al arsénico en agua de bebida. Un enfoque de riesgo del HACRE. Ente Regulador de Servicios Sanitarios, Rosario, Argentina. 6 pp.

De Paredes GAS (1997). Trabajo de Investigación sobre Hidroarsenicismo (HACRE). Provincia de Santiago del Estero – Argentina.

Esparza MLC de (2004) Presencia de arsénico en el agua de bebida en América Latina y su efecto en la salud pública. En el Tercer Seminario Internacional sobre Evaluación y Manejo de las Fuentes de Agua de Bebida contaminadas con Arsénico. Santiago, Chile, del 8 al 11 de noviembre de 2004. Disponible en [www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/arsenico/Arsenic2004/theme1/Esparza.pdf](http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/arsenico/Arsenic2004/theme1/Esparza.pdf)

Esparza MLC de (2005) Remoción del Arsénico en el agua de bebida y biorremediación de suelos. HDT N° 96 CEPIS/SDE/OPS

Ford H (2001) Clinical Toxicology, 1st edition. Ed Saunders. USA.

Galvao L.A.C. y Corey, G. (1987) Arsénico Serie Vigilancia 3. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS, Organización Mundial de la Salud.

Goldfrank, L. (2002) Toxicologic Emergencies. 7th edition. Ed McGraw. New York.

Herrera, (2002). Origen y dinámica del arsénico en el agua subterránea del Departamento de Robles - Provincia de Santiago del Estero. Universidad Nacional de Santiago del Estero.

Hick, A. S. y otros (2007) Biomarcadores de Genotoxicidad en Individuos Expuestos al Arsénico - Lat. Am. J. Pharm. 26 (5): 691-9.

Hidalgo M. (2004) Arsénico en aguas subterráneas de la provincia de Tucumán, Argentina. Centro de Investigaciones y Transferencia en Química Aplicada. Universidad Nacional de Tucumán.

Hindmarsh, J. et al. (1977). Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. Clin Chem and Chem Toxicol of Metals, 1: 287-293.

Hopenhayn C. (1998) Lung and Kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. International Journal of Epidemiology; 27: 561-569.

Hughes, M.F. (2002). Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. Toxicol Lett; 133:1-16.

Kumagai, Y. (2004) Molecular basis for arsenic-induced oxidative stress. Toxicology and Applied Pharmacology 198.

Lai et al. (1994) Ingested Inorganic Arsenic and Prevalence of Diabetes Mellitus. American Journal of Epidemiology. 139:484-492.

Luján J. (2001) Un hidrogel de hidróxido de aluminio para eliminar el arsénico del agua. Rev Panam Salud Pública 9(5),

Madiec H; Cepero E; Mozziconacci D. (2000) Treatment of arsenic by filter coagulation: a South American advanced technology. Water Supply; 18(1/2):613-617, <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>

Mazumder, (2000). Arsenic in drinking water and the prevalence of respiratory effects in West Bengal, India. *Int J Epidemiol.* 29:1047-1052.

OMS (2000). Towards an assessment of the socioeconomic impact of arsenic poisoning in Bangladesh. *Water Sanitation and Health*, Geneve.

Penedo M. (2000) Hidroarsenicismo en la provincia de Córdoba. Actualización del mapa de riesgo e incidencia. CEPROCOR.

Pérez Sicairos S y otros. Proyecto de Tesis Remoción de Arsénico Mediante un Sistema de Electroflujo Cruzado de Membranas de Nanofiltración a Partir de Agua Contaminada. Laboratorio de Tecnología Ambiental, Universidad Tecnológica de Tijuana, Tijuana, México. Instituto Tecnológico de Tijuana. Universidad Autónoma de Baja California.

Pinedo, M. et al., (1998). Hidroarsenicismo en la Provincia de Córdoba, Actualización del mapa de Riesgo e Incidencia. XXVI Congreso Interamericano de Ingeniería Sanitaria y Ambiental. Lima – Perú.

Rivero, S.I. y otros (1995-1996) Experiencia piloto con participación comunitaria en la minimización de riesgos por exposición a arsénico en agua de consumo.

Sastre, M.S. et al. (1997). Hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) y comunidad. In *Proceedings of the Congreso Internacional de Aguas*, Buenos Aires, W13.

Scotto, J. et al., (1996). Non-melanoma skin cancer. In: Schottenfeld J & Fraumeni JF eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, pp 1313-1330.

Simeonova P. (2004) Arsenic and atherosclerosis. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198 444– 449

Smedley P. (2002) A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Applied Geochemistry* 17 517–568

Smedley P. (2002) Hydrogeochemistry of arsenic and other inorganic constituents in groundwaters from La Pampa, Argentina. *Applied Geochemistry* 17 259–284

Thomas D J, Styblo M & Lin S (2001) The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 176: 127–144.

Tseng et al. (1968). Prevalence of skin cancer in an Endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst.* Mar; 40: 453-63.

Tseng et al., (2000). Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ Health Perspect* 108:847–851.

Tseng Ch. (2004). The potential biological mechanisms of arsenic-induced diabetes mellitus. *Toxicology and Applied Pharmacology* 197 67– 83

Tsuda et al, (1995). Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort followed for 33 years. *American Journal of Epidemiology.* 141: pp198-209.

Uddin M□T et al., (2007). Nanofiltration Membrane Process for the Removal of Arsenic from Drinking Water. *Chemical Engineering & Technology.* Volume 30, Issue 9, pages 1248–1254

Vazquez H. (2000). Arsénico en aguas subterráneas criterios para la adopción de límites tolerables. Ente Regulador de Servicios Sanitarios (ENRESS) de la Provincia de Santa Fe.

Waalkes MP et al. (2004) Estrogen signaling in livers of male mice with hepatocellular carcinoma induced by exposure to arsenic in utero. *J Natl Cancer Inst.* Mar 17; 96:466-74.

Yeh, (1973). Skin Cancer in Chronic Arsenicism. *Human Pathology.* 4: 469-485.

**DIRECTORIO DE CENTROS DE INFORMACIÓN, ASESORAMIENTO Y ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA REPÚBLICA ARGENTINA  
(Según ubicación geográfica)**

**CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES – Servicio de Toxicología del Hospital Nacional "Prof. Alejandro Posadas"**

Responsable: Dra. María Rosa Llorens

Dirección: Av. Presidente Illia y Marconi CP 1684 – El Palomar - Pcia. de Buenos Aires

Línea telefónica de cobro revertido: 0-800-333-0160

Tel: (011) 4658-7777 / 4654-6648 / 4469-9300 int.1102

e-mail: [cniposadas@intramed.net](mailto:cniposadas@intramed.net) Página web: [www.hospitalposadas.org.ar/toxico/cntoxico](http://www.hospitalposadas.org.ar/toxico/cntoxico)

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica.

Horario de atención: todos los días 24 horas.

**CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES**

**UNIDAD DE TOXICOLOGÍA - Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" GCBA**

Responsable: Dra. Elda Cargnel

Dirección: Sánchez de Bustamante 1399 - CP 1425 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Línea telefónica de cobro revertido: 0-800– 444-8694 (TOXI)

Tel: (011) 4962-6666 Tel / Fax: 4962-2247 Fax: 4962-3762

e-mail: [toxiguti@yahoo.com.ar](mailto:toxiguti@yahoo.com.ar)

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica

Horario de atención: todos los días 24 horas.

**DIVISIÓN DE TOXICOLOGÍA - Hospital General de Agudos "J. A. Fernández" GCBA**

Responsable: Prof. Dr. Carlos Damin

Dirección: Cerviño 3356 CP 1425 - CIUDAD AUTÓNOMA de Buenos Aires

Tel: (011) 4808-2655 Tel/Fax: (011) 4801-7767

e-mail: [toxico\\_fernandez@yahoo.com](mailto:toxico_fernandez@yahoo.com)

Página web: [www.hospitalfernandez.org.ar/a\\_toxicologia.asp](http://www.hospitalfernandez.org.ar/a_toxicologia.asp)

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica (a profesionales).

El servicio cuenta con sala propia de internación.

Horario de atención: todos los días 24 hs

**UNIDAD DE TOXICOLOGÍA - Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" GCBA**

Responsable: María Marta Nieto

Dirección: Av. Montes de Oca 92 - CP 1270 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063 int.6217- Fax: 4307-7400

Conmutador: (011) 4363-2100/2200

E-mail: [elizalde\\_toxicologia@buenosaires.gob.ar](mailto:elizalde_toxicologia@buenosaires.gob.ar)

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica.

Horario de atención: todos los días 24 horas.

### **CONSULTORIO TOXICOLOGÍA Hospital Francisco Santojanni – GCBA**

Responsable: Dra. Mónica Nápoli

Dirección: Pilar 950 – Consultorios Externos- Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (011) 4630-5504

e-mail: doctoranapoli@hotmail.com

Horario de atención: lunes a viernes de 9.00 a 11.00 hs.

### **SERVICIO DE TOXICOLOGÍA - Hospital Escuela "José de San Martín" UBA**

Responsable: Dr. Eduardo Scarlato

Dirección: Av. Córdoba 2351 4º piso CP 1120 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (011) 5950-8804 Tel/Fax: (011) 5950-8806

e-mail: toxicologia@hospitaldeclinicas.uba.ar

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica.

Horario de atención: lunes a viernes de 8.30 a 12.00 hs.

### **CETOX - CENTRO DE EMERGENCIAS TOXICOLOGICAS- Hosp. Italiano de Bs. Aires**

Responsable: Dra. Flavia A. Vidal

Dirección: Gascón 450 – CP 1181 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Línea telefónica de cobro revertido: 0-800-444-4400

Tel: (011) 4959-0200 Int. 8285/9337 Fax: 4959-0200 int. 9337

e-mail: cetox@hospitalitaliano.org.ar

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica.

Horario de atención: Telefónica: todos los días 24hs. Personal: lunes a viernes de 9.00 a 20.00 hs. Consultorio: lunes, miércoles y jueves

### **TOXIMED ARGENTINA – Servicio Privado de Toxicología Médica**

Responsable: Dra. Silvia Cortese

Teléfono: (011) 15-4412-5202

e-mail: scortese@intramed.net / dra.s.cortese@gmail.com

Tipo de atención que se brinda: Personal y Telefónica

Horario de atención: todos los días las 24 horas

## **PROVINCIA DE BUENOS AIRES**

### **La Plata**

### **CENTRO DE ASESORAMIENTO Y ASISTENCIA TOXICOLÓGICA - Hospital Interzonal de Agudos - Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica"**

Responsable: Dra. Ana María Girardelli

Dirección: Calle 14, Nro.1631 - CP 1900 - La Plata - Pcia. de Buenos Aires

Tel: (0221) 451-5555 (directo) o 453-5901(interno 1312 u opción 2) Fax: 453-5930. Línea telefónica gratuita: 0-800-222-9911

e-mail: toxicolaplata@gmail.com

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica.

Horario de atención: todos los días 24 horas.

## **Bahía Blanca**

### **UNIDAD DE TOXICOLOGÍA (NIVEL I) Y FARMACOVIGILANCIA - Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero” Bahía Blanca**

Responsable: Dra. Claudia González

Dirección: Estomba 968 - CP 8000 - Bahía Blanca

Te: (0291) 459-8484 int. 2226

e-mail: toxicologia@hmabb.gov.ar

Tipo de asistencia que brinda: personal

Horario de atención: lunes, miércoles, jueves y viernes de 8.30 a 14.30 hs.

## **Pergamino**

### **DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA, ESTADÍSTICA Y TOXICOLOGÍA MUNICIPALIDAD DE PERGAMINO**

#### **Hospital Interzonal de Agudos San José**

Responsable: Dra. Adriana Torriggino

Dirección: Liniers 950 esquina Italia - CP 2700 – Pergamino

Tel: (02477) 15682544/ 412239

e-mail: adrianatorriggino@hotmail.com

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica

Horario de atención: Personal: lunes a viernes de 8.00 a 14.00 hs. Telefónica 24 horas.

## **CHUBUT**

### **SERVICIO DE TOXICOLOGIA - Hospital Zonal de Trelew Dr. Adolfo Margara CENTRO PATAGONICO DE TOXICOLOGIA (CEPATOX)**

Responsable: Dra. Marcela Regnando

Dirección: 28 de Julio y Pellegrini – CP 9120 – Trelew

Tel: 0800-333-8694 (TOXI) (02965) 15-663304 / Fax: (02965) 421-385

e-mail: marcelasp@infovia.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica

Horario de atención: Personal lunes a viernes de 8.00 a 12.00 hs.

Telefónica (0800) todos los días las 24 horas.

## **CÓRDOBA**

### **CENTRO REFERENCIAL PROVINCIAL DE TOXICOLOGÍA - Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba**

Responsable: Dra. Nilda del Valle Gait

Dirección: Bajada Pucará s/n esq. Ferroviario - CP 5000 – Ciudad de Córdoba

Tel: Directo jefatura 458-6455 (de 7.30 a 14hs) Guardia (0351) 458-6400 / 6406/ 6405/6500

Celular (0351)15-541-8568/15-208-3673

e-mail: nilda.gait@cba.gov.ar / unidadtoxicoambiental@yahoo.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica

Horario de atención: Todos los días las 24 horas.

### **SERVICIO DE TOXICOLOGÍA – Hospital Municipal de Urgencias**

Responsable: Dr. Daniel Gómez

Dirección: Catamarca 441 - CP 5000 – Córdoba

Tel: (0351) 427-6200 Fax: (0351) 427-6200 int.4117

e-mail: gomezdh65@hotmail.com / hospitaldeurgencias@yahoo.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica.

Horario de atención: todos los días las 24 hs.

### **CENTRO DE TOXICOLOGÍA – Universidad Católica de Córdoba**

#### **Servicio de Toxicología – Clínica Reina Fabiola**

Responsable: Dr. Ricardo Fernández

Dirección: Oncativo 1290 – Barrio General Paz –Ciudad de Córdoba

Tel.: (0351) 414-2121 int.450

e-mail: ricardoantoniofernandez@yahoo.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: Personal. Todos los días las 24 horas.

### **CENTRO DE TOXICOLOGÍA – Hospital San Roque**

Responsable: Dra. Verónica Goldaracena

Dirección: Bajada Pucará 1900 CP 5000 – Córdoba

Tel: (0351) Conmutador 434 – 8914/8916 / Turnos 0800-555-4141

Celular 156-507101

e-mail: veronicagoldaracena@hotmail.com

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica.

Horario de atención: consultorio, lunes a viernes 7.00 a 14.00 hs,

Guardia todos los días las 24 horas

### **SERVICIO DE TOXICOLOGIA - Hospital Infantil Municipal de Córdoba**

Responsable: Dr. Ricardo A. Fernández

Dirección: Jujuy 3000 - CP 5001 - Alta Córdoba - Córdoba

Tel: (0351) 433-5456 / 470-8800 / 470-5009

e-mail: ricardoantoniofernandez@yahoo.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: Personal

Horario de atención: lunes a viernes de 7.00 a 14.00 hs.

## **ENTRE RIOS**

### **CONSULTORIO DE TOXICOLOGÍA – Centro de Especialidades Médicas Garrigó**

Responsable: Dra. Analía Corujo

Dirección: Juan Garrigó 1190 – CP 3100 - Paraná

Tel: (0343) 436-3589

e-mail: corujo241@hotmail.com

Tipo de asistencia que se brinda: Personal (con turno)

Horario de atención: martes y jueves 16.30 a 19.30 hs, miércoles y jueves 9.30 a 11.00 hs.

## **CLINICA MODELO DE PARANÁ**

Responsable: Dra. Analía Corujo

Dirección: San Martín 1238- CP: 3100 – Paraná

Tel: (0343) 423-1200 Fax: (0343) 423-1539

e-mail: cmodelo@arnet.com.ar

Página web: <http://www.clinicamodelosa.com.ar>

Tipo de asistencia que se brinda: personal

Horario de atención: Guardia pasiva las 24 horas, todos los días del año

## **MENDOZA**

### **CENTRO DE INFORMACION Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO MENDOZA-**

#### **Departamento de Toxicología – Ministerio de Salud - Gobierno de Mendoza**

Responsable: Dr. Sergio Saracco

Dirección: Coronel Rodríguez 1209 – M5502AJY - Mendoza

Tel: (0261) 428-2020 (Emergencias) Fax: 438-1155

e-mail: toxicologia@mendoza.gov.ar

Tipo de asistencia que brindan: personal y telefónica

Horario de atención: todos los días 24 hs.

## **SALTA**

1

### **SERVICIO DE TOXICOLOGÍA – Hospital Señor del Milagro**

Responsable: Dr. Jorge Borelli

Dirección: Sarmiento 557 - CP 4400 – Salta Capital

Tel: (0387) 431-7400

e-mail: toxicologia\_salta@yahoo.com.ar / jorgeaborelli@yahoo.com

Tipo de asistencia que se brinda: Personal

Horario de atención: lunes a viernes de 8.00 a 13.00 hs. y guardia pasiva.

## **SAN LUIS**

### **AREA DE TOXICOLOGÍA – Complejo Sanitario San Luis**

Responsable: Dra. Cecilia Cánepa

Dirección: Caídos en Malvinas 110 – CP 5700 – San Luis Capital

Teléfono: (02652) 42-5025 int. 198/180/199 urgencias toxicológicas

e-mail: cccanepa@yahoo.com

Tipo de asistencia que brinda: Atención de urgencias y consultas

Horario de atención: todos los días las 24 hs.

## **SANTA FE**

### **Santa Fe**

### **SERVICIO DE NEUROTOXICOLOGIA – Hospital J.M. Cullen**

Responsable: Dr. Juan Carlos Langhi

Dirección: Av. Freyre 2150 Sala 4, Subsuelo. CP 3000 – Santa Fe

Tel: (0342) 457-3357 int. 267-268

e-mail: hospjmc@ssdfe.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: personal y telefónica

Horario de atención: todos los días las 24 hs.

## **Rosario**

### **SERVICIO DE TOXICOLOGÍA – Sanatorio de Niños**

Responsable: Dr. Juan Carlos Piola

Dirección: Alvear 858 PB. A – CP 2000 – Rosario

Tel/Fax: (0341) 448-0202 (24 hs) 420-4463 (administrativo) Celular: 155 400-0019

e-mail: sertox@sertox.com.ar / Página web: www.sertox.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: personal y telefónica

Horario de atención: todos los días las 24 horas

### **SERVICIO DE TOXICOLOGÍA – Hospital Provincial de Rosario**

Responsable: Dra. Silvia Martínez

Dirección: Alem 1450 - CP 2000 – Rosario

Tel: (0341) 472-1111 Fax: (0341) 472-1530

e-mail: silviamartinez510@yahoo.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: personal y telefónica

Horario de atención: todos los días las 24 horas

### **TOXICOLOGÍA, ASESORAMIENTO Y SERVICIOS (T.A.S.)**

Responsable: Dra. Silvia Martínez y Francisco Áphalo

Dirección: Tucumán 1544 CP 2000 – Rosario

Tel/Fax: (0341) 424-2727 / 448-0077 / 425-5519 / 0800-888-8694

e-mail: toxico@toxicologia-tas.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: personal y telefónica

Horario de atención: todos los días las 24 hs.

## **Rafaela**

### **CONSULTORIO DE TOXICOLOGÍA**

Responsable: Dr. Patricio Ortega

Dirección: 9 de julio 170 – CP:2300 – Rafaela

Tel: (03492) 431906

e-mail: patricioortega@hotmail.com

Página web: www.drpatricioortega.blogspot.com

Tipo de asistencia: personal

Horario de atención: lunes a viernes de 16.30 a 20.00 hs.

## **TUCUMÁN**

### **DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA, PREVENCIÓN Y LUCHA CONTRA LA DROGA – ASISTENCIA PÚBLICA Y EMERGENCIA MÉDICA**

**Secretaría de Salud y Promoción – Municipalidad de San Miguel de Tucumán**

Responsable: Director General: Dr. Héctor Crestian Subdirector: Dr. Alfredo Córdoba

Dirección: Chacabuco 239 1er piso - CP 4000 – San Miguel de Tucumán

Tel: (0381) 430-5449 int. 53 Fax: 421-2329 int. 49

e-mail: toxicologia-smt@yahoo.com.ar

Tipo de asistencia que se brinda: personal y telefónica

Horario de atención: lunes a viernes de 8.00 a 18.00 hs