



GUÍA CLÍNICA

VIGILANCIA BIOLÓGICA DE LA POBLACIÓN EXPUESTA A ARSÉNICO, BENEFICIARIOS DE LA LEY 20.590

2014

Citar como:

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica: Vigilancia Biológica de la Población Expuesta a Arsénico en la Comuna de Arica. Santiago: MINSAL, 2014

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación.

Prohibida su venta.

Índice de Contenido

INGRESO A PRESTACIONES DE SALUD.....	5
BENEFICIARIO DE LA LEY 20.590	5
GLOSARIO	7
RECOMENDACIONES CLAVES	8
I. INTRODUCCIÓN: DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA DE SALUD.....	8
1. Antecedentes Demográficos, epidemiológicos e históricos	9
2. Acopios en Sitio F y Zona de Relave de PROMEL	9
3. Zona de Maestranza y Zona de Puerto	10
ALCANCES DE LA GUÍA	10
USUARIOS DE LA GUÍA	10
DECLARACIÓN DE INTENCIÓN	10
II. OBJETIVOS.....	11
1. Objetivo General:	11
2. Objetivos Específicos:.....	11
III. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	12
SECCIÓN I. CARACTERIZACIÓN TOXICOLÓGICA DE UN POTENCIAL CONTAMINANTE QUÍMICO:.	12
ARSÉNICO INORGÁNICO	12
1. Identificación.....	12
2. Propiedades Físico Químicas de Interés Toxicológico.....	13
3. Rutas/Vías de Exposición.	13
4. Toxicidad Aguda	16
5. Toxicidad Crónica	18
7. Evaluación y Control de la Exposición Ambiental y Laboral.....	23
8. Referencias y Bibliografía Sección I.....	24
SECCIÓN III. ALGORITMOS DE ATENCIONES DE SALUD	28
SECCIÓN IV. PROTOCOLO DE MONITOREO E INTERVENCIÓN.....	31
1. Arsénico bajo 35 µg/L en Primer Control.....	31
2. Arsénico 35 µg/L a 100 µg/L.....	31
3. Arsénico sobre 100 µg/L.....	32
SECCIÓN V. DEFINICIÓN DE HALLAZGOS DE EFECTOS CRÓNICOS PARA POBLACIÓN CON EXPOSICIÓN CRÓNICA AMBIENTAL A ARSÉNICO	33
SECCIÓN VI. VALIDACIÓN DE LA GUÍA.....	34
1. Versión previa de esta Guía:	34
2. Grupo de trabajo	34
3. Declaración de conflictos de interés	35
4. Vigencia y actualización de la guía	35

Índice de Flujogramas

Flujograma 1. Atención poblador expuesto.....	5
Flujograma 2. Atención ex poblador expuesto en el pasado.....	6
Flujograma 3. Atención poblador con arsénico inorgánico urinario <35 µg/L.....	28
Flujograma 4. Atención poblador con arsénico inorgánico urinario entre 35 -100 µg/L.....	29
Flujograma 5. Atención poblador con arsénico inorgánico urinario entre >100 µg/L.....	30

Índice de Figuras

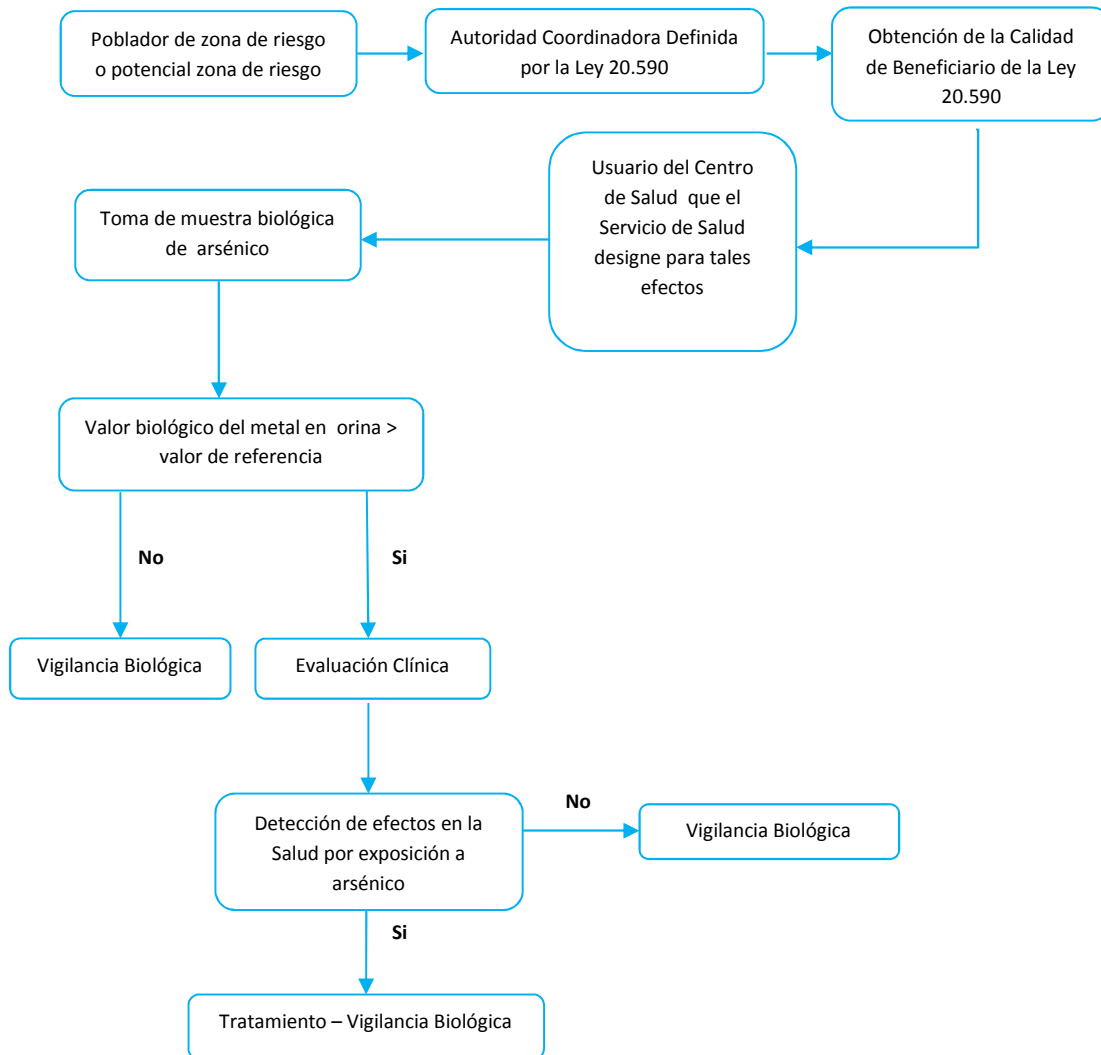
Figura 1. Ruta metabólica del arsénico inorgánico.....	16
Figura 2. Imagen una poblador con enfermedad de Bowen causada por envenenamiento crónico por arsénico.....	21

Índice de Tablas

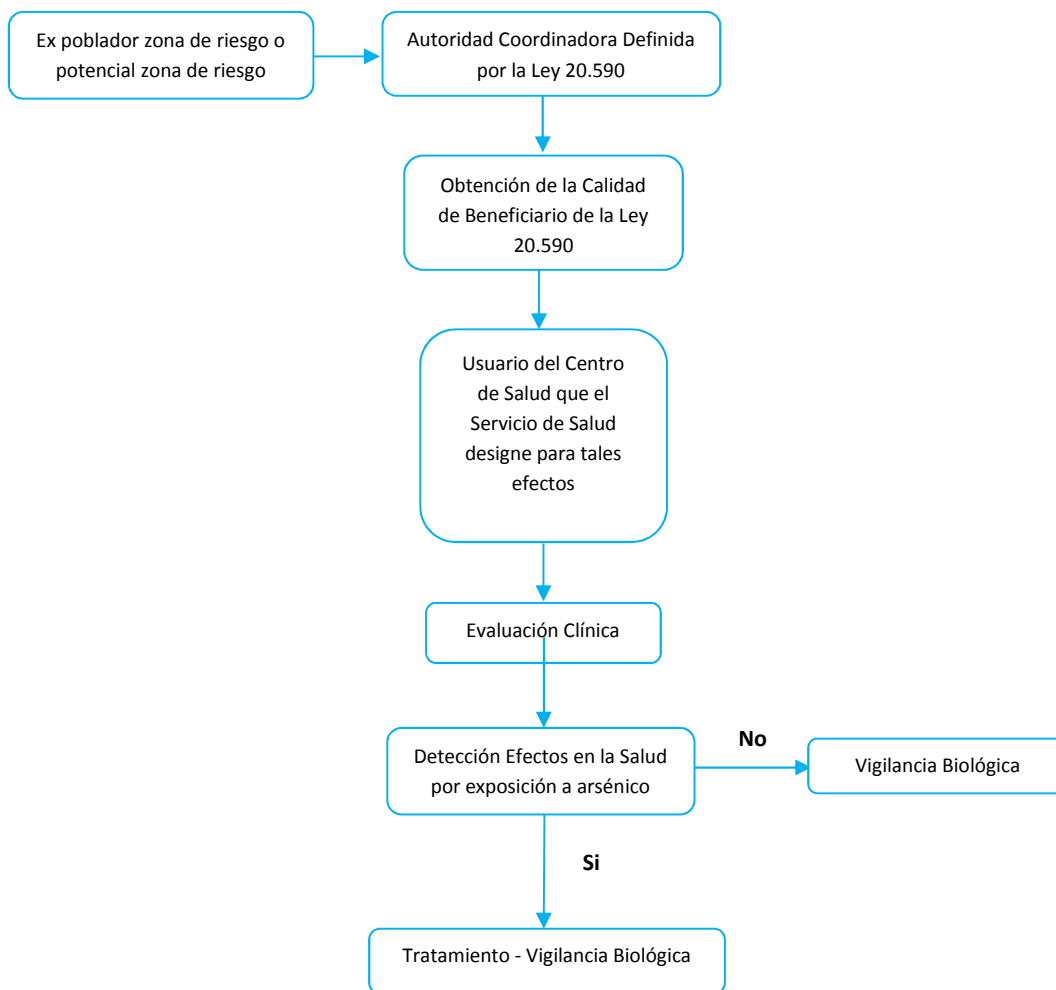
Tabla 1. Contenidos de metales en los relaves PROMEL.....	9
Tabla 2. LD ₅₀ para arsénico inorgánico trivalente y pentavalente.....	16
Tabla 3. Resumen de síntomas producidos por exposición aguda a arsénico inorgánico.....	18
Tabla 4. Resumen de síntomas producidos por exposición crónica a arsénico inorgánico.....	19
Tabla 5. Límite máximo para concentración de Arsénico en alimentos establecido en el.....	23

**INGRESO A PRESTACIONES DE SALUD
BENEFICIARIO DE LA LEY 20.590**

Flujograma 1. Atención poblador expuesto



Flujograma 2. Atención ex poblador expuesto en el pasado



GLOSARIO

Sigla	Definición
DL ₅₀	Dosis letal 50, muerte del 50% de los expuestos.
CL ₅₀	Concentración letal 50, muerte del 50% de los expuestos.
LOAEL	Nivel más bajo con efectos adversos observados (por sus siglas en inglés LOAEL).
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (por sus siglas en inglés IARC)
ACGIH	Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (por sus siglas en inglés ACGIH)
ATSDR	Agencia para Sustancias tóxicas y el Registro de Enfermedades (por sus siglas en inglés ATSDR).
BEI	Índice de Exposición Biológica (por sus siglas en inglés BEI).
CDC	Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (por sus siglas en inglés CDC)
EPA	Agencia de Protección Ambiental (por sus siglas en inglés EPA).
EU	Unión Europea
FAO	Organización de la Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (por sus siglas en inglés FAO).
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés FDA).
Metal pesado	Cualquier elemento químico metálico que tiene una densidad superior a 4 g/cm ³ y que por sus características es tóxico o venenoso inclusive a dosis bajas.
MRL	Nivel de Riesgo Mínimo (por sus siglas en inglés MRL).
NIOSH	Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (por sus siglas en inglés NIOSH)
NOAEL	Nivel sin efectos adversos observados (por sus siglas en inglés NOAEL).
NTP	Programa Nacional de Toxicología (por sus siglas en inglés NTP).
OSHA	Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (por sus siglas en inglés OSHA)
PEL	Límite de exposición permisible (por sus siglas en inglés PEL).
pg	Picogramos.
ppb	Partes por billón.
ppm	Partes por millón.
TLV	Valor Límite Umbral (por sus siglas en inglés TVL).
OMS	Organización Mundial de la Salud.
>	Mayor a
≥	Mayor o igual a
=	Igual a
<	Menor a
≤	Menor o igual a
%	Porcentaje
μm	Micrometro
μg	Microgramo

RECOMENDACIONES CLAVES

Recomendaciones	Grado de Recomendación
La dieta equilibrada, el consumo adecuado de alimentos ricos en antioxidantes, el cese del hábito tabáquico, disminuyen los riesgos de patologías asociadas a metales pesados.	A
El selenio es antagonista de los efectos adversos de muchos metales pesados y arsénico	B
El uso de antioxidantes suplementarios ha demostrado beneficios en el retardo de la aparición de patologías asociadas a exposición crónica a metales y metaloides. Se describe que en Bangladesh se ha evidenciado incluso algún grado de regresión de lesiones queratósicas incipientes.	B

Clasificación del nivel de evidencia	
Al menos un meta análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.	A
Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.	B
Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.	C
Evidencia científica de nivel 3 ó 4 ; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+	D

I. INTRODUCCIÓN: DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA DE SALUD

La presente Guía es una referencia para la atención de los pobladores expuestos a contaminación por arsénico inorgánico, que sean acreditados como beneficiarios por la autoridad coordinadora de la Ley 20.590.

Los metales, como cualquier otro grupo de agentes químicos, pueden producir patología aguda, desarrollada rápidamente tras el contacto con una dosis alta, o crónica por exposición a dosis baja a largo plazo.

La toxicidad aguda por metales es poco frecuente. Son muy escasas las intoxicaciones suicidas u homicidas por vía digestiva, capaces de producir cuadros clínicos muy graves o fulminantes, con afectación digestiva, cardiovascular, neurológica o hepatorenal. Entre los cuadros agudos, lo más frecuente es la intoxicación por exposición laboral. La intoxicación subaguda o crónica, fundamentalmente laboral, ha disminuido con el control en las empresas de los valores límites en

el ambiente laboral por agentes químicos.

1. Antecedentes Demográficos, epidemiológicos e históricos

Arica es la capital de la Región XV de Arica y Parinacota, y se ubica en el extremo norte de Chile. Posee una población de 175.441 personas (Censo 2002), con un crecimiento de un 8.7% entre los años 1992 y 2002, y un 12% de la población migrante (INE).

El clima es desértico y cuenta con vientos predominantes sur-suroeste, con un componente noreste. Lo anterior, provoca una circulación de mar a cordillera y viceversa, que dispersa las partículas de polvo de suelo o techo superficial.

En el año 2009, la población de la ciudad de Arica denunció a través de los medios de comunicación, la contaminación por metales pesados presentes en la ciudad, debido a pasivos mineros abandonados por la empresa Promel Ltda. acopios de minerales procedentes de Bolivia y barros con minerales procedentes de Suecia, que fueron depositados en varios puntos de la ciudad.

A raíz de lo anterior, el Gobierno Regional de Arica y Parinacota, elaboró un Programa Maestro de Intervención de zonas con presencia de Polimetales, el que describe los antecedentes del problema de contaminación ambiental asociados principalmente a la presencia de plomo y arsénico en el suelo. Este documento definió 3 sectores de intervención en la ciudad y que corresponden a: Sector Puerto; población afectada 4.067, Sector Maestranza; población afectada 1.221, Sector F; población afectada 7.378.

2. Acopios en Sitio F y Zona de Relave de PROMEL

Entre los años 1984 y 1985, la empresa PROMEL internó al país, desde Suecia cerca de 20.000 toneladas de mercancías caracterizadas como “barros con contenidos minerales”. La composición informada por la empresa y mediciones posteriores del ISP y Sernageomin da cuenta de los siguientes contenidos de metales:

Tabla 1. Contenidos de metales en los relaves PROMEL

Muestreo Año	Referencia	Plomo (%)	Arsénico (%)	Cadmio (%)	Mercurio (%)
1984	Informe Promel	4,50	17,50	0,05	3.000
1997	Sernageomin	4,40	10,00		0,26

Fuente: Plan Maestro de Intervención zonas con Presencia de Polimetales en Arica. 2009.

La empresa PROMEL arrendó a Bienes Nacionales el Sitio F del Barrio Industrial de Arica, para almacenar estas mercancías incautadas por Aduana. Dicho sitio se encontraba en un sector industrial, que se ubica al noreste del centro de la ciudad, con vientos predominantes noreste, por tanto, alejándose de Arica.

En 1971 había una toma de terreno (actual Barrio Sica Sica), desde 1980 comienza la Cooperativa

de militares a construir viviendas (actuales Villa Alborada, Huamachuco).

En los años 90, se construyeron las villas Cerro Chuño, Los Industriales, Villa el Solar, Villa Amanecer y Villa los Laureles todas cercanas al Sitio F, en sectores destinados a actividades industriales, fuera del radio urbano.

Dada esta situación, en el año 1996 el Servicio de Salud Arica comenzó a hacer gestiones para retirar los acopios del lugar donde se encontraban.

Dada la cercanía de las poblaciones y la peligrosidad de los residuos acopiados, se declaró “Emergencia Sanitaria Ambiental”. Esto se tradujo en la emisión de una Resolución en el año 1998, del Servicio de Salud Arica, para trasladar los residuos a un lugar transitorio. A esa fecha se estimó que la población aledaña al sector de acopio de los residuos llegaba a 5.000 personas.

3. Zona de Maestranza y Zona de Puerto

En cumplimiento del Tratado Chile Bolivia firmado el año 1904, el libre tránsito de mercancías que provienen de Bolivia ha dado lugar a que por décadas se haya transportado, acopiado y embarcado concentrados de minerales provenientes de dicho país. Lo que ha significado puntos críticos de contaminación con plomo en la Zona de Maestranza y en la Zona Puerto.

ALCANCES DE LA GUÍA

La presente Guía Clínica , será implementada y aplicada por el Servicio de Salud correspondiente, para la atención de los pobladores y expobladores expuestos a contaminación por plomo y que sean acreditados como beneficiarios por la autoridad coordinadora de la Ley 20.590.

USUARIOS DE LA GUÍA

Integrantes del equipo de salud destinado a la atención directa de pobladores y expobladores expuestos a contaminación por arsénico; compuesto por Médicos, Enfermeras, Nutricionistas, Psicólogas, Asistente Sociales.

DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

La presente guía clínica no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pobladores individuales, los cuales serán determinados por personal competente sobre la base de la información clínica respecto de cada caso particular, y están sujetos a cambios a medida que avance el conocimiento científico. Es importante hacer notar que las recomendaciones entregadas en esta guía se basan en la evidencia científica disponible en la actualidad y comprenden las indicaciones relacionadas con el manejo de las complicaciones derivadas de la exposición a polimetales. Estas orientaciones no reemplazan el adecuado juicio médico del tratante, quien en todo momento estará valorando la condición clínica de su poblador. Es así

como, con independencia de los resultados toxicológicos que dan la pauta a la presente guía, si existen sospechas clínicas sugerentes de patología causada por exposición a polimetales, se derivará al poblador al especialista respectivo para confirmar el diagnóstico clínico, sin perjuicio de que el diagnóstico toxicológico y la definición de la asociación o no de la patología con el metal en cuestión, recaerá finalmente en la experticia del Servicio de Salud como referente en evaluación toxicológica ambiental.

II. OBJETIVOS

1. Objetivo General:

Contribuir al tratamiento médico, seguimiento, recuperación y vigilancia de los pobladores y expobladores expuestos a contaminación por arsénico inorgánico, que acrediten ser beneficiarios de la ley 20.590 desde una mirada multidisciplinaria en la atención en salud requerida.

2. Objetivos Específicos:

- a) Estandarizar el manejo clínico del poblador y expoblador.
- b) Aportar las bases científicas, desde el punto de vista toxicocinético - toxicodinámico, para comprender la problemática de la exposición crónica a arsénico inorgánico.
- c) Entregar una caracterización toxicológica de la sustancia en estudio.
- d) Aportar consideraciones específicas acerca de la situación de exposición actual en la comuna de Arica a arsénico inorgánico.

INDICADORES DE EVALUACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LA GUÍA

1. Número de pobladores evaluados de acuerdo a la guía clínica de vigilancia biológica de la población expuesta a arsénico/Número de pobladores acreditados como beneficiarios de la Ley 20.590 x 100

III. DESARROLLO DE LA GUÍA

SECCIÓN I. CARACTERIZACIÓN TOXICOLÓGICA DE UN POTENCIAL CONTAMINANTE QUÍMICO: ARSÉNICO INORGÁNICO

1. Identificación

a) **Nombre/s, Sinónimos. Arsénico inorgánico**

b) **Número CAS. 7440-38-2**

c) **Grupo Químico.**

El arsénico es un metaloide que se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre con una concentración media de 2 mg/kg. Está presente en cantidades variables en todo tipo de rocas, suelos, agua y aire. El arsénico puede existir en cuatro estados de valencia: -3, 0, +3 y +5. En condiciones de reducción, la forma predominante es el arsenito (As (III)); el arseniato (As (V)) suele ser la forma estable en condiciones oxigenadas. El arsénico elemental no es soluble en agua. Las sales de arsénico tienen una amplia gama de solubilidades en función del pH y de las condiciones iónicas.

Hay diversas técnicas instrumentales para la determinación del arsénico. Entre ellas figuran la espectrometría de absorción atómica (AAS), la espectrometría de fluorescencia atómica (AFS), la espectrometría electrónica de Auger de plasma con acoplamiento inductivo (ICP-AES), la espectrometría de masas de plasma con acoplamiento inductivo (ICP-MS) y la voltametría. Algunas de éstas (por ejemplo, la espectrometría de masas de plasma con acoplamiento inductivo) pueden servir como detectores específicos del elemento cuando se combinan con técnicas de separación cromatográficas (por ejemplo, la cromatografía líquida de alto rendimiento y la cromatografía de gases). Estos métodos que combinan la cromatografía con la espectrometría se utilizan para determinar especies concretas de arsénico. Con frecuencia se puede conseguir una mayor sensibilidad para una serie limitada de compuestos de arsénico mediante el uso de técnicas de generación de hidruros. En Bangladesh se está utilizando actualmente un estuche de pruebas basado en la reacción coloreada de la arsina con el bromuro mercuríco para el análisis de las aguas freáticas, con un límite de detección de 50-100 µg/L en las condiciones que se encuentran sobre el terreno.

d) **Origen, Fuentes y Ocurrencia en el ambiente.**

El arsénico está presente en más de 200 especies minerales, de las cuales la más común es la arsenopirita.

Se ha estimado que alrededor de un tercio del flujo atmosférico de arsénico es de origen natural. La actividad volcánica es la fuente natural más importante de arsénico, seguida de la volatilización a baja temperatura.

En el agua freática utilizada como agua de bebida en varias partes del mundo, por ejemplo en Bangladesh, hay arsénico inorgánico de origen geológico.

Los compuestos orgánicos de arsénico, por ejemplo la arsenobetaína, la arsenocolina, las sales de tetrametilarsonio, los arsenoazúcares y los lípidos con arsénico se encuentran fundamentalmente en organismos marinos, aunque también se han detectado algunos de estos compuestos en especies terrestres.

El arsénico elemental se obtiene por reacción del trióxido de arsénico (As_2O_3) con carbón vegetal. El As_2O_3 es un subproducto de las operaciones de fundición de metales. Se ha estimado que el 70% de la producción mundial de arsénico se utiliza en el tratamiento de la madera como arseniato de cobre y cromo, el 22% en productos químicos de uso agrícola y el resto en la obtención de vidrio, productos farmacéuticos y aleaciones no ferrosas.

La extracción y fundición de metales no ferrosos y la utilización de combustibles fósiles son los principales procesos industriales que contribuyen a la contaminación antropogénica del aire, el agua y el suelo con arsénico. El empleo de plaguicidas con arsénico a lo largo del tiempo ha dejado contaminadas amplias zonas de tierras agrícolas. El uso del arsénico en la conservación de la madera también ha llevado a la contaminación del medio ambiente.

- Fuentes Naturales. Actividad volcánica, erosión de suelo y rocas, combustibles fósiles
- Fuentes de contaminación ambiental (emisiones, efluentes, residuos industriales o agrícolas). Ya fueron mencionados en los párrafos anteriores.
- Usos industriales, agropecuarios, domésticos u otros. Sus usos ya han sido mencionados en los párrafos precedentes.

2. Propiedades Físico Químicas de Interés Toxicológico

El arsénico forma parte de los elementos denominados metaloides o semimetales. Este tipo de elementos tienen propiedades intermedias entre metales y no metales. En cuanto a su conductividad eléctrica, este tipo de materiales al que pertenece el arsénico, son semiconductores.

El símbolo químico del arsénico es As, su número atómico es 33, pertenece al grupo 15, período 4. Su color es gris metálico.

3. Rutas/Vías de Exposición.

a) Vías de Absorción

El arsénico ingerido por vía digestiva se absorbe en un 95% (1).

La absorción respiratoria del arsénico inhalado varía entre un 60 a 90% (2).

Las concentraciones medias de arsénico total en el aire de zonas lejanas y rurales oscilan entre 0,02 y 4 ng/m³. Las concentraciones medias de arsénico total en las zonas urbanas oscilan entre 3 y unos 200 ng/m³; se han medido concentraciones mucho más altas (> 1000 ng/m³) en las proximidades de fuentes industriales, aunque en algunas zonas están disminuyendo gracias a las medidas de reducción de la contaminación. Las concentraciones de arsénico en alta mar suelen ser de 1-2 µg/L. El arsénico está ampliamente distribuido en el agua dulce superficial, siendo normalmente las concentraciones en ríos y lagos inferiores a 10 µg/L, aunque en muestras aisladas se puedan alcanzar hasta 5 mg/L cerca de fuentes antropogénicas. Los niveles de arsénico en el agua freática son, como promedio, de alrededor de 1-2 µg/L, excepto en las zonas con rocas volcánicas y depósitos de minerales de sulfuro, donde los niveles de arsénico pueden llegar a 3 mg/L. Las concentraciones medias de arsénico en los sedimentos oscilan entre 5 y 3.000 mg/kg, correspondiendo los niveles más altos a zonas contaminadas. La concentración de fondo en el suelo varía de 1 a 40 mg/kg, con valores medios frecuentes de alrededor de 5 mg/kg. Las concentraciones naturales elevadas de arsénico pueden estar asociadas con determinados sustratos geológicos, tales como las menas de sulfuro (El término mena se emplea para denominar a aquellos minerales localizados en las minas que puedan ser extraídos y reportar, asimismo, interés económico. La mena está formada de dos partes; el mineral, que es la especie de interés económico y que se encuentra en estado sólido; y la ganga que es la parte sin interés económico.). Los suelos contaminados por actividades humanas pueden tener concentraciones de arsénico de hasta varios gramos por 100 ml.

La **exposición humana** no ocupacional al arsénico en el medio ambiente **se produce fundamentalmente a través de la ingestión de alimentos y de agua**. De éstos, suelen ser los alimentos los que más contribuyen a la ingesta diaria de arsénico total. En algunas zonas, el arsénico que contiene el agua de bebida es una fuente importante de exposición al arsénico inorgánico. En estos casos, el agua de bebida es con frecuencia lo que más contribuye a la ingesta de arsénico diaria. Los suelos contaminados, por ejemplo con desechos de minas, son también una fuente potencial de exposición al arsénico. La ingesta diaria de arsénico total a partir de los alimentos y las bebidas oscila generalmente entre 20 y 300 µg/día. Los limitados datos disponibles indican que alrededor del 25% del arsénico presente en los alimentos es inorgánico, pero esto depende sobre todo del tipo de alimentos ingeridos. Los niveles de arsénico inorgánico en los peces y los mariscos son bajos (<1%). Productos alimenticios como la carne, los productos lácteos y los cereales tienen niveles más elevados de arsénico inorgánico. De la exposición pulmonar pueden proceder hasta alrededor de 10 µg/día en un fumador y en torno a 1 µg/día en una persona no fumadora, siendo más elevados los valores en las zonas contaminadas. La concentración de metabolitos de arsénico inorgánico en la orina (arsénico inorgánico, ácido metilarsónico y ácido dimetilarsínico) refleja la dosis absorbida de arsénico inorgánico con carácter individual. En general, oscila entre 5 y 20 µg/L, pero puede incluso superar los 1000 µg/L.

En lugares de trabajo con prácticas de higiene ocupacional actualizadas, la exposición generalmente no supera los 10 µg/m³ (promedio ponderado por el tiempo de ocho horas). Sin embargo, en algunos lugares se han notificado concentraciones de arsénico

atmosférico en los recintos de trabajo de hasta varios mg por metro cúbico.

b) Transformaciones Metabólicas

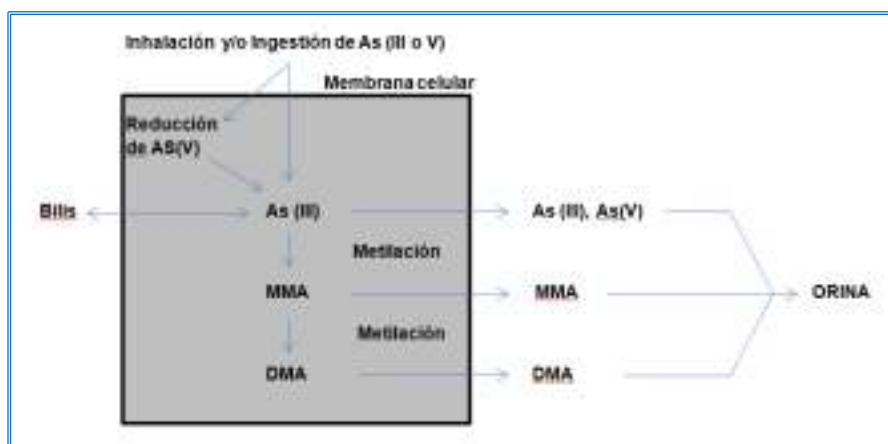
La absorción de arsénico en las partículas suspendidas en el aire inhaladas depende fundamentalmente de la solubilidad y del tamaño de las partículas. Los compuestos de arsénico solubles, tanto pentavalentes como trivalentes, se absorben en gran medida del tracto gastrointestinal con rapidez. En muchas especies, el metabolismo del arsénico se caracteriza por dos tipos principales de reacciones: 1) reacciones de reducción del arsénico pentavalente a trivalente, y 2) reacciones de metilación oxidativa, en las cuales las formas de arsénico trivalente experimentan una metilación secuencial que da lugar a productos mono, di y trimetilados, utilizando S-adenosilmetionina como donante de metilo y glutatión como un cofactor esencial. La metilación del arsénico inorgánico facilita su excreción del organismo, puesto que los productos finales, el ácido monometilarsónico y el ácido dimetilarsínico, se excretan fácilmente en la orina. Hay importantes diferencias interespecíficas cualitativas y cuantitativas en la metilación, hasta tal punto que algunas especies muestran una metilación mínima o nula (por ejemplo, el tití, el cobaya y el chimpancé).

Sin embargo, el arsénico inorgánico se metila en gran parte en las personas y en los animales de laboratorio más comunes y los metabolitos se excretan fundamentalmente en la orina. Factores como la dosis, la edad, el sexo y el hábito de fumar contribuyen sólo de manera mínima a la importante variación que se observa en la metilación del arsénico en las personas. Sin embargo, sólo en un estudio de tres se ha observado una eficacia de la metilación más baja en los niños. Los estudios en las personas parecen indicar que existe una amplia diferencia en la actividad de las metiltransferasas y se ha planteado la hipótesis de la existencia de polimorfismo. De los estudios realizados en animales y personas parece deducirse que la metilación del arsénico se puede inhibir con niveles de exposición aguda elevados. El metabolismo y la eliminación del arsénico inorgánico pueden depender de su valencia, sobre todo cuando se trata de dosis elevadas. Los estudios en animales de laboratorio indican que la administración de arsénico inorgánico trivalente, como el As_2O_3 y el arsenito, produce inicialmente en la mayoría de los tejidos niveles más altos que la administración de arsénico pentavalente. Sin embargo, la forma trivalente se metila en mayor medida, dando lugar a una excreción prolongada semejante. Los compuestos organoarsenicales ingeridos, como la arsenobetaina, se metabolizan mucho menos y se eliminan con mayor rapidez en la orina que el arsénico inorgánico, tanto en animales de laboratorio como en el ser humano.

c) Vías de Eliminación.

La principal vía de eliminación del arsénico corresponde a la vía urinaria (3).

Figura 1. Ruta metabólica del arsénico inorgánico



Fuente: Módulo 4 Diplomado Toxicología CITUC.

4. Toxicidad Aguda

a) Efectos Locales

Corrosión/Irritación. Los efectos de la exposición aguda tienen un período de latencia de varios días hasta algunas semanas, sin embargo podría encontrarse signos irritativos de la vía aérea frente a exposición inhalatoria a altas dosis.

b) Efectos Sistémicos

Dosis Letal 50 por vía digestiva (ingestión), Respiratoria (inhalación) Cutánea (dermal)

Tabla 2. LD₅₀ para arsénico inorgánico trivalente y pentavalente

Compuesto	LD ₅₀ [mg/kg]
As ⁺³	10-15
As ⁺⁵	250

Fuente: Módulo 4 Diplomado Toxicología CITUC.

c) Órgano/s o Sistema/s Blanco

La presentación clínica de una intoxicación por arsénico, luego de una ingestión aguda se caracteriza por efectos multisistémicos que pueden aparecer luego de horas a semanas post exposición.

El escenario más común resulta por una ingestión accidental o intencional de una dosis importante de As. Recordemos que en el año 2000 el As⁺³, como trióxido de arsénico, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de segunda línea de la leucemia promielocítica aguda.

Fase I: la primera fase comienza dentro de 30 minutos a unas horas post exposición, se caracteriza por un síndrome GI agudo, los pobladores pueden presentar irritación de la mucosa oral hasta incluso quemaduras de la mucosa orofaríngea y esófago, seguido de náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal muy severos.

La gran pérdida de fluidos puede contribuir a la aparición de síntomas cardiovasculares, tales como hipotensión, taquicardia y arritmias que incluso pueden provocar la muerte. Los hallazgos neurológicos iniciales son altamente variables e inespecíficos, el poblador puede permanecer sin alteraciones, presentar letargia, o agitación. Convulsiones han sido reportadas, pero es raro que ocurran.

Los pobladores también pueden cursar con Acidosis metabólica y rhabdomiolisis en esta fase.

Generalmente la fase inicial caracterizada por signos y síntomas gastrointestinales e hipotensión entre las 24 a 48 horas post exposición se estabiliza, pero es seguida de una segunda etapa que aparece entre el día 1 al 7 pos exposición.

Fase II: Esta fase se caracteriza por compromiso Cardiovascular, se observa prolongación del intervalo QT, arritmias, leve falla cardíaca congestiva y edema pulmonar no cardiogénico. La severidad es variable y pueden evolucionar desde una leve cardiomegalia o derrame pleural, hasta un síndrome de distress respiratorio. Además los pobladores pueden presentar un descenso de la función neurológica caracterizada por delirio y estupor, esto se resuelve espontáneamente dentro de 1 semana.

A nivel renal se observa una leve proteinuria y a nivel hepático elevación leve a moderada de las transaminasas.

Fase III: La tercera fase en una intoxicación aguda por As, generalmente aparece dentro de 1 a 4 semanas luego de la exposición. Se caracteriza por anormalidades hematológicas y neuropatía periférica. A nivel hematológico la leucopenia es bastante común, pero también puede presentarse trombocitopenia, eosinofilia y punteado basófilo en eritrocitos.

Se ha visto que 1 a 6 semanas post exposición, pueden aparecer signos dermatológicos severos. Las líneas de Mees son líneas blancas transversales en uñas de manos y pies, producidas por una interrupción abrupta de la queratinización. Si en un poblador se observan múltiples líneas de Mees, significa que este estuvo expuesto múltiples veces a cantidades importantes de As, meses antes. Los pobladores también pueden desarrollar neuropatía periférica.

Tabla 3. Resumen de síntomas producidos por exposición aguda a arsénico inorgánico

SISTEMA	INTOXICACION AGUDA
Gastrointestinal	Sabor metálico o a ajo, náuseas, vómitos, sed, anorexia, diarrea acuosa o sanguinolenta, dolor abdominal.
SNC	Confusión, delirios, encefalopatía, convulsiones.
SNP	Polineuropatía periférica, aparece tempranamente.
Cardiovascular	Hipotensión, retardo en la conducción (prolongación del intervalo QT), arritmias (bradicardia, fibrilación ventricular, torsades de pointes)
Respiratorio	Tos, disnea, dolor de pecho, edema pulmonar, irritación de la mucosa nasal, faríngea, laríngea, bronquios.
Hematológico	Anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, supresión de la médula ósea.
Hepático	Hepatitis aguda
Renal	Necrosis tubular aguda, glicosuria, leucocituria, hematuria, oliguria, falla renal aguda.
Dermatológico	Líneas de mees, dermatitis, melanosis
Oftalmológico	Conjuntivitis

Fuente: Módulo 4 Diplomado Toxicología CITUC.

5. Toxicidad Crónica

Datos Experimentales

- a) Efectos Sistémicos. NOAEL /LOAEL para los efectos con umbral
 LOAEL: 0,17 mg/L que corresponde a una dosis de 0,014 mg/kg x día
 NOAEL para hiperpigmentación, queratosis y posibles complicaciones vasculares: 0,009 mg/L que corresponde a una dosis de 0,0008 mg/kg x día (4) (5).

b) Toxicidad sobre Órganos Blanco.

Efectos cutáneos: Las alteraciones más visibles se observan a nivel cutáneo; los signos cutáneos se desarrollan con grados que varían en severidad: hiperqueratosis, verrugas y leucomelanosis de la piel son las lesiones más comúnmente observadas en la exposición crónica. Lo más precoz es una dermatitis aguda, con ardor, eritema, prurito, que se puede hacer subcrónica y crónica según la exposición a Arsénico. Con el tiempo esto se observará como gotas de lluvia (máculas hipopigmentadas) que se distribuyen en tronco y extremidades. Llama la atención que se presenten en el tronco que es una zona no expuesta necesariamente al sol. Se puede presentar una hiperqueratosis palmar y plantar acompañada de hiperhidrosis, con una piel que se cuarteas, que se observa engrosada y seca.

Efectos en nervios periféricos: Se ha descrito alteraciones sensoriales, en las cuatro extremidades. Posteriormente si la exposición es importante y mantenida, puede haber además compromiso motor de extremidades inferiores. Sin embargo, estos efectos aparecen descritos como casos y no como estudios epidemiológicos.

Efectos en sistema cardiovascular: Se ha descrito asociación entre exposición ocupacional al Arsénico y un alza en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, con una gradiente de respuesta según intensidad de la exposición. Además esta asociación se ha descrito en poblaciones con alta exposición por consumo de aguas contaminadas, población que además mostraba mayor prevalencia de hipertensión arterial.

En poblaciones con una exposición importante y mantenida por ingesta de Arsénico a través del agua de consumo, se ha descrito una alta prevalencia de lesiones vasculares periféricas (fenómeno de Raynaud) lo que se ha observado asociado a dermatosis arsenical.

Se ha descrito que en el pasado, en el norte de nuestro país, en la autopsia de cuatro menores con arsenicismo crónico, se observó un engrosamiento fibroso de arterias medianas y pequeñas con una obliteración del lumen significativa.

Efectos a nivel hematológico: Asociado a la ingesta de altas dosis se ha descrito que se produce por efecto citotóxico, anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Tabla 4. Resumen de síntomas producidos por exposición crónica a arsénico inorgánico

SISTEMA	INTOXICACION CRÓNICA
Dermatológico	Hipo o hiperpigmentación, despigmentación e hiperqueratosis palmoplantar, edema facial, alopecia.
Hematológico	Hipoplasia de la medula ósea, anemia normocítica, normocrómica, anemia megaloblástica, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia.
Neurológico	Neuropatía sensorial persistente en el tiempo, dolor de cabeza, psicosis, cambios de personalidad.
Hepático	Cirrosis hepática, hepatomegalia, hipertensión portal sin cirrosis y degeneración grasa del hígado.
Gastrointestinal	Gastroenteritis dispepsia, náusea, diarrea, anorexia y malestar abdominal.
Respiratorio	Tos crónica, rino-faringo-laringitis, traqueobronquitis, insuficiencia pulmonar, disnea, enfermedad respiratoria crónica obstructiva.
Cardiovascular	Retardo en la conducción (prolongación del intervalo QT), pericarditis, arritmias, enfermedades cardiovasculares isquémicas.
Oftálmico	Opacidad del cristalino
Otros	Diabetes mellitus, múltiples tipos de cáncer, enfermedad del pie negro.

Fuente: Módulo 4 Diplomado Toxicología CITUC.

- a. **Sensibilización:** Se describe un aumento en la incidencia de dermatitis atópicas en individuos susceptibles.
- b. **Mutagénesis:** Se describe que las formas metiladas del arsénico inorgánico pueden inducir anomalías cromosómicas, estrés oxidativo, reparación alterada del DNA.
- c. **Efectos sobre la Reproducción:** En mujeres que trabajaron en una fundición o habitantes expuestas por cercanía, se ha descrito descendencia con bajo peso al nacer y en las primeras, aumento de abortos espontáneos.
- d. **Carcinogenicidad:** El arsénico inorgánico es clasificado por la IARC en el grupo I (cancerígeno demostrado en humanos). El efecto crítico más importante del As inorgánico es la carcinogenicidad. Hay evidencia suficiente que el As inorgánico es un cancerígeno cutáneo y pulmonar en humanos (6) (7). Varios estudios muestran que la exposición a compuestos inorgánicos de As puede aumentar el riesgo de cáncer pulmonar en trabajadores de fundición. Un Grupo de trabajo de la OMS sobre el Arsénico desarrolló una evaluación de riesgo cuantitativa para el arsénico, asumiendo una relación lineal entre la dosis de arsénico acumulativa y el riesgo relativo de desarrollar el cáncer pulmonar.

A partir de estos estudios se ha podido determinar que la exposición a concentraciones de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (principalmente de óxido de arsénico III) durante un período de 25 años, triplica la tasa de mortalidad por cáncer del tracto respiratorio para mayores de 65 años.

A nivel poblacional, la concentración promedio de As en el agua de consumo se asocia significativamente con la incidencia de cáncer de vejiga y la exposición acumulativa se asocia a cáncer de vejiga y pulmón. Además se observa un incremento menos notable de cánceres de riñón, hígado y colon. La interacción entre el arsénico inorgánico y el hábito de fumar no es concluyente aunque hay estudios que muestran una interacción multiplicativa.

En general en la literatura se describe ampliamente los efectos cancerígenos a nivel pulmonar, cutáneo, especialmente se describe la asociación con enfermedad de Bowen, y de la vejiga. Para exposiciones laborales se agrega el aumento en la incidencia de hepatosarcoma, cáncer renal y de la laringe.

Figura 2. Imagen una poblador con enfermedad de Bowen causada por envenenamiento crónico por arsénico



Fuente: Endemic arsenicosis. A Clinical Diagnostic Manual with Photo Illustrations. Sun Guifan. UNICEF.

6. Ecotoxicidad

a) Degradabilidad-Biotransformación en el ambiente

Estas características se mencionan en el desarrollo del punto 6. d).

Persistencia

El arsénico es un metaloide que sufre modificaciones químicas en el ambiente, sin embargo su carácter es persistente y no se elimina del ambiente.

b) Bioacumulación - Biomagnificación

Los organismos marinos suelen contener residuos de arsénico que oscilan entre <1 y más de 100 mg/kg , predominantemente en forma de especies de arsénico orgánicas, como arsenoazúcares (macroalgas) y arsenobetaína (invertebrados y peces). En los organismos acuáticos se produce una bioacumulación de compuestos de arsénico orgánicos, tras su biogénesis a partir de las formas inorgánicas. Los factores de bioconcentración para los compuestos de arsénico son más bajos en los invertebrados y los peces de agua dulce que en los organismos marinos. No se ha observado bioamplificación en las cadenas alimentarias acuáticas. Las concentraciones de fondo de arsénico en la biota de agua dulce y terrestre son normalmente inferiores a 1 mg/kg (peso fresco). Las plantas terrestres pueden acumular arsénico por absorción radicular del suelo o mediante la adsorción del arsénico que deposita el aire en las hojas. Las concentraciones de arsénico son más elevadas en las muestras de biota recogidas en fuentes antropogénicas o en zonas con actividad geotérmica. Algunas especies acumulan niveles importantes, con concentraciones medias de hasta 3.000

mg/kg en zonas con minas arsenicales.

c) Transporte y Movilidad Ambiental en Aire Agua y Sedimento Suelo.

El arsénico se libera en la atmósfera mediante procesos de alta temperatura, como los de las centrales eléctricas alimentadas con carbón, la combustión de vegetación y los volcanes. El proceso natural de biometilación y reducción a arsinas a baja temperatura también libera arsénico en la atmósfera. La mayor parte del arsénico se libera en la atmósfera como As_2O_3 , y se mantiene sobre todo adsorbido sobre la materia particulada. El viento dispersa estas partículas, que vuelven a la tierra mediante deposición húmeda o seca. Las arsinas que se liberan de fuentes microbianas en el suelo o los sedimentos se oxidan en el aire, reconvirtiéndose el arsénico en formas no volátiles que vuelven a la tierra. Entre las formas de arsénico disueltas en la columna de agua figuran el arseniato, el arsenito, el ácido metilarsónico y el ácido dimetilarsínico. En aguas y sedimentos bien oxigenados, casi todo el arsénico presente se encuentra en estado pentavalente, termodinámicamente más estable (arseniato). Algunas especies de arsenito y arseniato pueden intercambiar el estado de oxidación en función del potencial de oxidación-reducción, el pH y los procesos biológicos. Algunas especies de arsénico tienen afinidad por las superficies con minerales de la arcilla y la materia orgánica y esto puede afectar a su comportamiento en el medio ambiente. Es posible la emisión de arsénico cuando se producen fluctuaciones en el potencial de oxidación-reducción, el pH, la concentración de arsénico soluble y el contenido orgánico de los sedimentos. La erosión del viento o el agua puede transportar rocas y suelo meteorizados. Muchos compuestos de arsénico tienden a adsorberse en el suelo, y con la lixiviación suelen recorrer distancias cortas en este medio.

En el medio ambiente se han observado tres sistemas principales de biotransformación del arsénico: la transformación de oxidación-reducción entre el arsenito y el arseniato, la reducción y metilación del arsénico y la biosíntesis de compuestos orgánicos de arsénico. Hay un ciclo biogeoquímico de los compuestos formados a partir de estos procesos.

d) Toxicidad para organismos acuáticos.

La sensibilidad de la biota acuática y terrestre para las distintas especies de arsénico es muy variable. Depende de factores biológicos y abióticos. En general, los compuestos arsenicales inorgánicos son más tóxicos que los orgánicos, y el arsenito es más tóxico que el arseniato. El mecanismo de la toxicidad y el sistema de absorción del arseniato por los organismos varían considerablemente de unos a otros. Esto puede explicar las diferencias interespecíficas en la respuesta de los organismos al arseniato y el arsenito. Se considera que el mecanismo primario de la toxicidad del arsenito se deriva de su unión a los grupos sulfhidrilo de las proteínas. Se sabe que el arseniato afecta a la fosforilación oxidativa, porque compite con el fosfato. En condiciones en las cuales la concentración de fosfato es alta, la toxicidad del arseniato para la biota es generalmente reducida. Como el arseniato es análogo al fosfato, los organismos que

viven en presencia de una concentración elevada de arseniato deben adquirir el fósforo nutritivo, pero evitando la toxicidad del arsénico.

Los compuestos de arsénico provocan efectos agudos y crónicos en las personas, las poblaciones y las comunidades a concentraciones que oscilan entre unos microgramos y miligramos por litro, dependiendo de la especie, el tiempo de exposición y los efectos finales medidos. Estos efectos incluyen la letalidad, la inhibición del crecimiento, de la fotosíntesis y de la reproducción y efectos de comportamiento. Las zonas contaminadas con arsénico se caracterizan por una abundancia y diversidad limitadas de especies. Si los niveles de arseniato son suficientemente altos, sólo es posible la presencia de especies resistentes.

7. Evaluación y Control de la Exposición Ambiental y Laboral

a) Valores límites de exposición ambiental (Dosis de Referencia, Ingestas Admisibles, Límites de Tolerancia, Valores Límites Umbrales etc).

- Agua de consumo humano. Decreto M^o735/69 tiene como valor máximo permitido 10 µg/L.
- Aire Exterior. No hay normativa recomendada por la EPA (U.S. Environmental Protection Agency).
 - Suelo. Valor a definir por el Ministerio de Medio Ambiente
- Bebidas y Alimentos. Para los alimentos la FDA recomienda contenidos de 0,5 a 2 mg/kg de arsénico inorgánico.
- Aire en Ambiente Laboral. El límite permisible de arsénico inorgánico en el aire a nivel laboral de <10 µg/m³, promediando jornadas laborales de 8 horas diarias y 40 semanales (8)(9).
- Aire en ambientes interiores. No hay normativa recomendada por la EPA.

En la siguiente tabla se detallan límites máximos establecidos en el Reglamento Sanitario de los Alimentos D.S. 997/96.

Tabla 5. Límite máximo para concentración de Arsénico en alimentos establecido en el D.S. 977/96.

Tipo de alimento	Valor Límite Máximo para As ($mg \cdot Kg^{-1}$) D.S. 977/96	Observaciones
Moluscos, crustáceos y gastrópodos	2,0	Arsénico Inorgánico
Pescados frescos, enfriados, congelados y en conserva	1	
Jugos de frutas y hortalizas	0,2	
Jugos concentrados de frutas	0,2	En el producto reconstituido
Néctares de fruta	0,2	
Cereales, legumbres y leguminosas	0,5	

Tipo de alimento	Valor Límite Máximo para As ($mg \cdot Kg^{-1}$) D.S. 977/96	Observaciones
Agua mineral de mesa	0,05	Expresado en total de As mg/L
Otros productos líquidos	0,12	
Otros productos sólidos	1	

Para otro tipo de alimentos que no se encuentren definidos en el Reglamento D.S. 977/96, se deberá considerar lo recomendado en la normativa internacional Codex Stan 193-1995.

b) Biomarcadores en Humanos. Valores Límites en Muestras biológicas

Los niveles de arsénico o de sus metabolitos en la sangre, el pelo, las uñas y la orina se utilizan como biomarcadores de la exposición al arsénico. El arsénico en sangre es un biomarcador útil solamente en el caso de intoxicación aguda por arsénico o de exposición crónica estable elevada. El arsénico se elimina de la sangre con rapidez y la especiación de sus formas químicas en la sangre es difícil. Su presencia en el pelo y las uñas puede ser un indicador de una exposición anterior al arsénico, siempre que se tenga la precaución de impedir la contaminación de las muestras con arsénico externo. El arsénico en el pelo se puede utilizar también para estimar el período de tiempo relativo desde una exposición aguda. La especiación de los metabolitos en la orina expresados como arsénico inorgánico o bien como la suma de los metabolitos (arsénico inorgánico + ácido metilarsónico + ácido dimetilarsónico) proporciona la mejor estimación cuantitativa de la dosis de arsénico absorbida recientemente. Sin embargo, el consumo de ciertos alimentos marinos, principalmente algas y algunos bivalvos, puede confundir en la estimación de la exposición al arsénico inorgánico, debido al metabolismo de los arsenoazúcares para dar lugar a ácido dimetilarsónico en el organismo o a la presencia de ácido dimetilarsónico en los alimentos marinos. Dichos alimentos deberían evitarse durante dos o tres días antes del muestreo de la orina para vigilar la exposición al arsénico inorgánico.

- Sangre. No se realizan mediciones de arsénico en sangre debido a que su permanencia en este compartimiento es en extremo breve a causa de su rápida distribución a los diferentes tejidos.
- Orina. Arsénico elemental y compuestos inorgánicos solubles: 35 $\mu g/L$ (10).
- Cabello <0,1 mg/g. No se utiliza como medio de valoración clínica, debido a complejidades técnicas, y a que se dificulta su interpretación por posible contaminación externa que no representa la exposición biológica del individuo.

8. Referencias y Bibliografía Sección I.

Referencias:

1. Rossman T. 2007. Arsenic. In: Rom W and Markowitz S eds. Environmental and Occupational Medicine, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, pp 1006-1017.
2. Yip y Dart 2001
3. Rossman T. 2007. Arsenic. In: Rom W and Markowitz S eds. Environmental and

- Occupational Medicine, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, pp 1006-1017.
4. Tseng WP, Chu HM, How SW, et al., 1968. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst.* 40:453-463
 5. Tseng WP, Chu HM, How SW, et al., 1977. Effects and dose-response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 19: 109-119
 6. IARC, Monographs, 23:39-141, 1980
 7. IARC Monographs, Suppl. 6, 71-76, 1987
 8. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) Chemical Sampling information. Arsenic, inorganic. Last revised August 2001
 9. NIOSH (2005) National Institute Occupational Safety and Health pocket Guide to Chemical Hazards, DHHS NIOSH, Washington, D.C.
 10. ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs) - Arsenic and Its Inorganic Compounds. 2001

Bibliografía:

1. Arsenic, fact sheet N°372. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs372/en/>
2. Arsenic Primer Guidance for UNICEF Country Offices on the Investigation and Mitigation of Arsenic Contamination. United Nations Children's Fund (UNICEF), New York, 2008.
3. Chronic arsenic toxicity & human health. *Indian J Med Res* 128: 436-447, October 2008
4. Col, M., Col, C., Soran A., Sayli, B.S., Ozturk, S.: Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis, and skin cancer. *Environmental Health Perspectives.* 107(8):687-689, 1999.
5. Current Research Problems of Chronic Arsenicosis in China. *J HEALTH POPUL NUTR*;24(2):176-181, 2006.
6. Diplomado en Toxicología con Mención Clínica, CITUC. Toxicología de los Metales. Módulo N° 4. 2012.
7. Endemic Arsenicosis. A Clinical Diagnostic Manual with Photo Illustrations. Ministry of Health, People's Republic of China, UNICEF East Asia and Pacific Regional Office, China Medical University, Shenyang, October 2004.
8. Guha Mazumder, DN. Chronic arsenic toxicity & human health. *Indian Journal Med Res* 128: 436-447, October 2008.
9. 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.
10. Human Health Effects From Chronic Arsenic Poisoning— A Review. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 41:2399–2428, 2006
11. IARC (1980). Some Metals and Metallic Compounds IARC Monographs on the Evaluation Carcinogenic Risk to Humans, 23: 1-415.
12. IARC (1987). Overall Evaluations of Carcinogenicity: an updating if IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation Carcinogenic Risk to Humans

- Suppl, 7: 1-440.
13. IARC (2004). Some drinking- water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation Carcinogenic Risk to Humans, 84: 1-477
 14. Nilay Kanti Das, Sujit Ranjan Sengupta . 2008. Arsenicosis: Diagnosis and treatment. Seminar: Chronic Arsenicosis in India. 74(6): 571-581.
 15. Ratnaike, RN. Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med Journal, 79: 391-396, 2003.
 16. WHO. Arsenic and Arsenic Compounds. Environmental Health Criteria, vol. 224. Geneva: World Health Organization, 2001.

SECCIÓN II. CONSIDERACIONES.

En términos de evaluación biológica, el arsénico a considerar corresponde a la forma inorgánica y sus metabolitos metilados, dejando fuera a las formas orgánicas del arsénico debido a su escaso valor toxicológico.

En la comuna de Arica, se han realizado monitoreos biológicos a la población residente en las zonas geográficas consideradas como contaminadas según lo define el Plan Maestro de Intervención en las Zonas de Contaminación de la Ciudad de Arica y publicado el año 2009.

Hasta la fecha, se ha contado con un protocolo de manejo y monitoreo de la población expuesta a arsénico en la comuna de Arica. Dicho protocolo sienta las bases de las intervenciones recomendadas frente a los casos de exposición demostrada por muestras biológicas en la población.

El presente documento tiene por objeto actualizar dicho protocolo de acuerdo a las nuevas evidencias científicas disponibles. Es necesario considerar algunos hechos antes de proceder con el desarrollo del monitoreo biológico. Estas consideraciones son las siguientes:

1. Las enfermedades asociadas al arsénico generalmente tienen un período de latencia prolongado, por lo que muchos pobladores expuestos al arsénico permanecen asintomáticos por años. Las manifestaciones clínicas de toxicidad en órganos blanco se basan en:
 - a. Dosis.
 - b. Forma química.
 - c. Frecuencia, duración e intensidad de la exposición.
 - d. Ruta de exposición.
 - e. Tiempo transcurrido desde la exposición.
2. La fuente de exposición corresponde a polvo y tierra en las áreas definidas geográficamente en el Plan Maestro del año 2009. Sin embargo, en la evaluación clínica del poblador, se debe desarrollar una historia ambiental, en búsqueda de otras fuentes de exposición tales como agua durante los años 1958 hasta finales de la década del setenta en la ciudad de Antofagasta, además de posibles fuentes de origen laboral.
3. El arsénico y el selenio son mutuamente antagonistas¹.
4. Vitamina E (y otros antioxidantes) son útiles para prevenir efectos adversos sobre la salud en individuos sobreexpuestos al arsénico².
5. Investigaciones sugieren que el uso de análogos de la vitamina A (retinoides) ayudan en el tratamiento de lesiones pre-cancerosas debidas al arsénico³.
6. Las valoraciones biológicas deben orientarse exclusivamente a las áreas geográficas que presenten valores ambientales mayores a los parámetros de referencia establecidos oportunamente por la autoridad medioambiental correspondiente (Ministerio de Medio Ambiente).

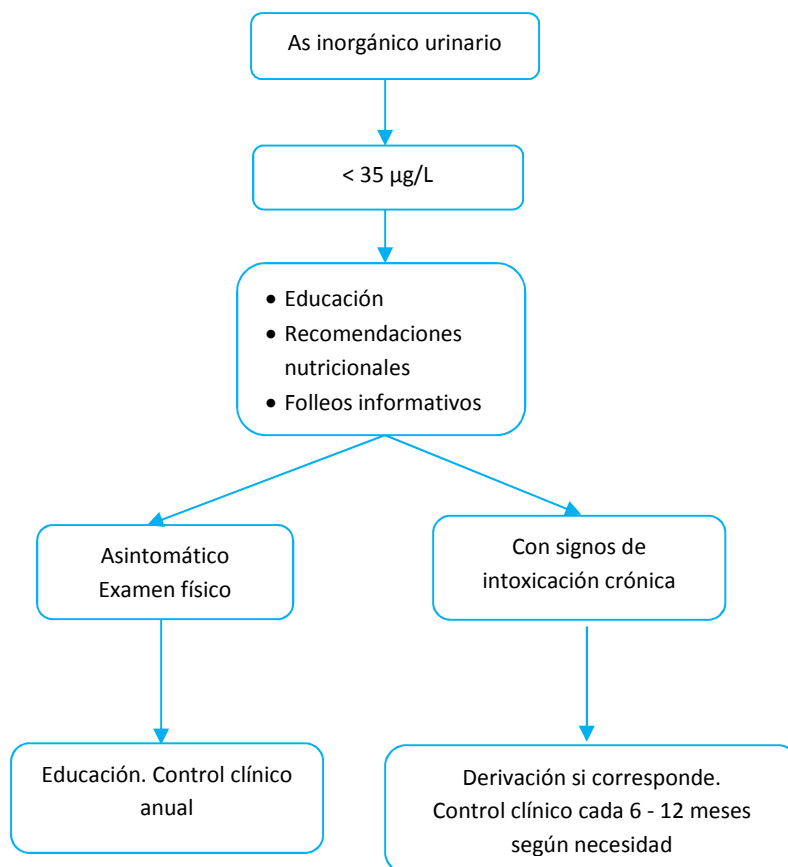
¹ Zeng et al. 2005

² ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Environmental Health Criteria 224. ARSENIC AND ARSENIC COMPOUNDS.

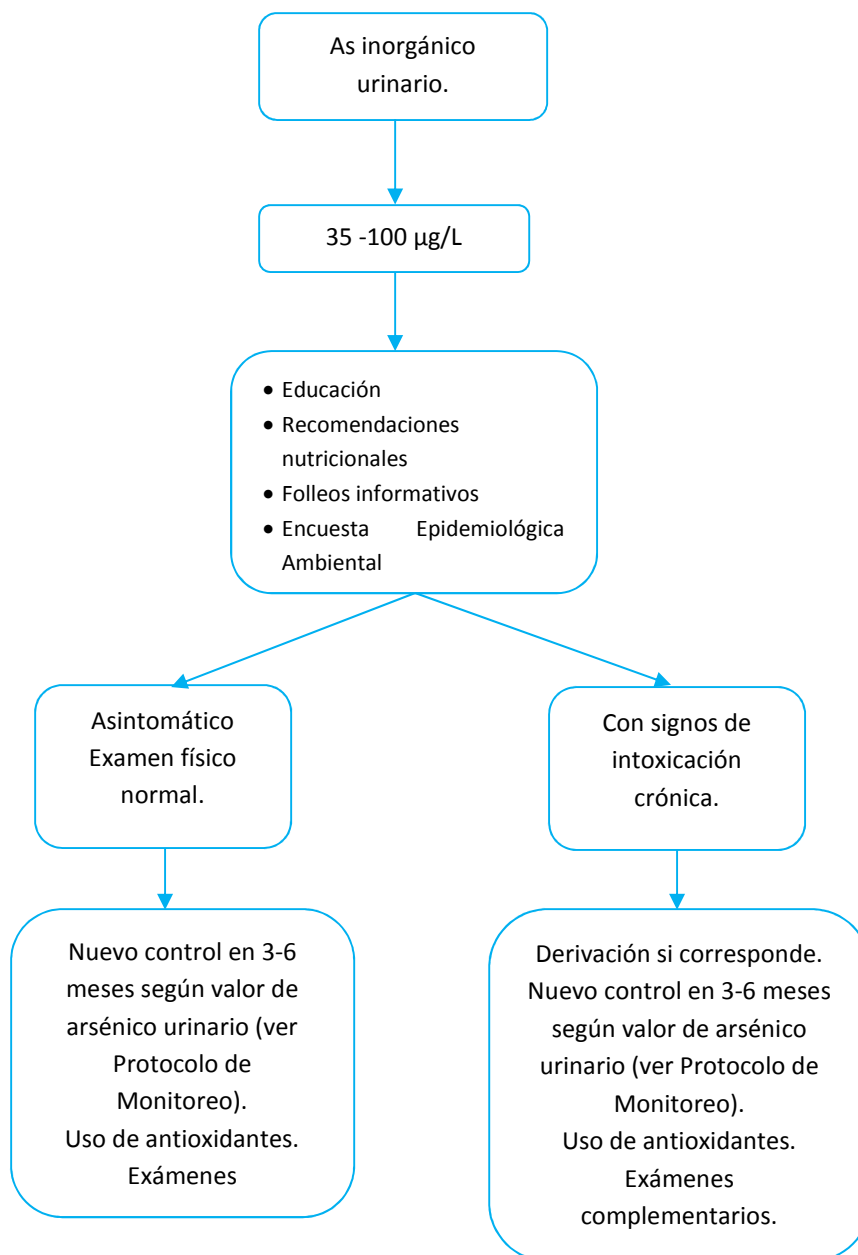
³ Elmariah et al. 2008

SECCIÓN III. ALGORITMOS DE ATENCIONES DE SALUD

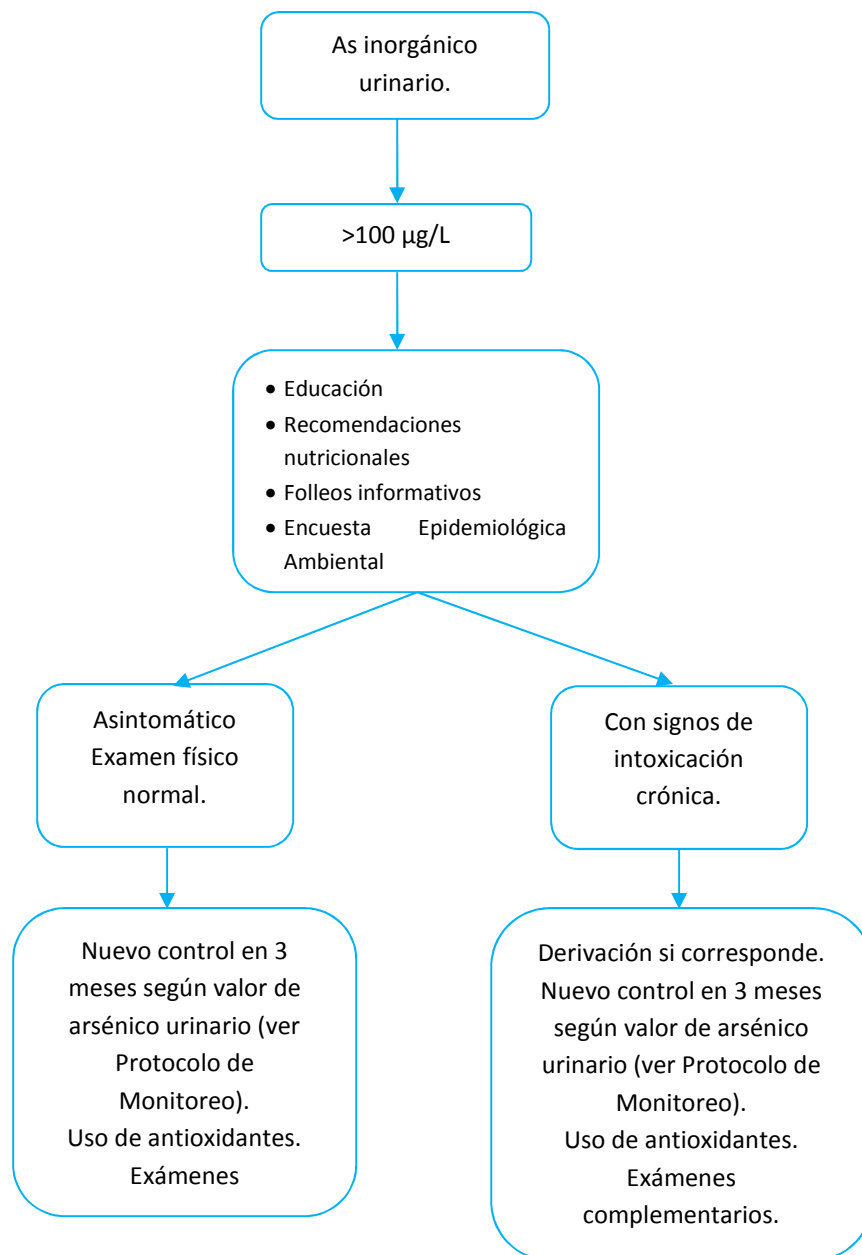
Flujograma 3. Atención poblador con arsénico inorgánico urinario <35 µg/L



Flujograma 4. Atención poblador con arsénico inorgánico urinario entre 35 -100 µg/L



Flujograma 5. Atención poblador con arsénico inorgánico urinario entre >100 µg/L



SECCIÓN IV. PROTOCOLO DE MONITOREO E INTERVENCIÓN.

1. Arsénico bajo 35 µg/L en Primer Control.

1.1 Poblador asintomático y con examen físico normal.

- Control clínico anual.
- Educación en aseo y limpieza del domicilio y personal.
- Recomendaciones nutricionales necesarias.
- Entrega de folletos informativos.
- Cesación del hábito tabáquico (cuando corresponda).

1.2 Poblador **con evidencia clínica** de intoxicación por Arsénico, seguir indicaciones de punto 2.

2. Arsénico 35 µg/L a 100 µg/L

- Educación en aseo y limpieza del domicilio y personal.
 - Recomendaciones nutricionales necesarias.
 - Entrega de folletos informativos.
 - Solicitud de exámenes de hemograma, función renal, pruebas hepáticas, según necesidad.
 - Evaluación clínica con énfasis en hallazgos dermatológicos, además de respiratorios y neurológicos y el historial reproductivo.
 - En casos con sintomatología respiratoria crónica que no haya sido estudiada ni diagnosticada previamente, radiografía de tórax, espirometría, derivación con especialista si se justifica ya sea por clínica, exámenes complementarios o ambos (NO derivar pobladores que ya cuentan con un diagnóstico clínico establecido y se encuentran en controles periódicos, ejemplo asmático, EPOC, etc.).
 - En caso de hallazgo clínico positivo, derivación a especialidad correspondiente (dermatólogo, neurólogo, etc.) para confirmación diagnóstica y posterior análisis etiológico con la respectiva contrarreferencia.
 - Antioxidante por un período de 6 meses.
 - Evaluación nutricional.
 - Cesación del hábito tabáquico (cuando corresponda).
 - Notificación a SEREMI de Salud y visita domiciliaria a cargo de la Autoridad Sanitaria Regional, para aplicar una "Encuesta Ambiental de la Vivienda".
- **Control de Arsénico cada 6 meses por un año:**
- a) Si Arsénico al año está bajo 35 µg/L, mantener control clínico anual dado el antecedente objetivo de exposición al tener un resultado de Arsénico elevado previamente (NO requiere de nuevas mediciones de Arsénico, salvo que el criterio del médico tratante lo requiera). Mantener controles de patologías generales en su centro de salud correspondiente.
 - b) Si el Arsénico al año sigue siendo igual o mayor a 35 µg/L, reevaluar medidas y

cumplimiento de las indicaciones, nuevo control en 6 meses, y cuando baje de 35 seguir indicación del punto a). Recordar que las patologías generales corresponden a los Centros de Salud respectivos.

3. Arsénico sobre 100 µg/L

- Educación en aseo y limpieza del domicilio y personal.
 - Recomendaciones nutricionales necesarias.
 - Entrega de folletos informativos.
 - Solicitud de exámenes de hemograma, función renal, pruebas hepáticas, según necesidad.
 - Evaluación clínica con énfasis en hallazgos dermatológicos, además de respiratorios y neurológicos y el historial reproductivo.
 - En casos con sintomatología respiratoria crónica que no haya sido estudiada ni diagnosticada, radiografía de tórax, espirometría, derivación con especialista si se justifica ya sea por clínica, exámenes complementarios o ambos (NO derivar pobladores que ya cuentan con un diagnóstico clínico establecido, ejemplo asmático, EPOC, etc.).
 - En caso de hallazgo clínico positivo, derivación a especialidad respectiva (dermatólogo, neurólogo, etc.).
 - Antioxidante por un periodo de 6 meses.
 - Evaluación nutricional.
 - Cesación del hábito tabáquico (cuando corresponda).
 - Notificación a SEREMI de Salud y visita domiciliaria a cargo de la Autoridad Sanitaria Regional, para aplicar una "Encuesta Ambiental de la Vivienda"
- **Control de Arsénico cada 3 meses por un año:**
- a) Si Arsénico al año está bajo 35 µg/L, mantener control clínico anual dado el antecedente objetivo de exposición al tener un resultado de Arsénico elevado previamente (NO requiere de nuevas mediciones de Arsénico, salvo que el criterio del médico tratante lo determine). Recordar que las patologías generales corresponden a los Centros de Salud respectivos.
 - b) Si el Arsénico al año sigue siendo igual o mayor a 35 µg/L, reevaluar medidas y cumplimiento de las indicaciones, nuevo control en 6 meses, y cuando baje de 35 seguir indicación del punto a). Recordar que las patologías generales corresponden a los Centros de Salud respectivos.

7. Poblador con diagnóstico de patología asociada a exposición a Arsénico constatado por especialista correspondiente:

- Control **clínico** cada 6 meses (Principal marcador clínico es dermatológico). No es requisito nuevas mediciones de Arsénico, basarse en hallazgos clínicos.
- Evaluación con Nutricionista. Énfasis en antioxidantes y aportar suplementos de los mismo por un periodo de 6 meses.
- Recomendaciones de prevención frente a exposición.

SECCIÓN V. DEFINICIÓN DE HALLAZGOS DE EFECTOS CRÓNICOS PARA POBLACIÓN CON EXPOSICIÓN CRÓNICA AMBIENTAL A ARSÉNICO

1. Leucomelanosis en zonas no fotoexpuestas
2. Cáncer de piel en zonas no fotoexpuestas
3. Cáncer de vejiga con antecedente de exposición ambiental demostrado, en poblador no fumador
4. Perforación del tabique nasal sin otras causas que expliquen el cuadro clínico (post operatorio de cirugía nasal, consumo de cocaína actual o en el pasado, absceso por traumatismo nasal o cuerpo extraño, síndrome de Wegener u otras patologías autoinmunes, rinitis atrófica, tumor de la línea media nasal).
5. Cáncer de pulmón con antecedente de exposición ambiental demostrado, en poblador no fumador
6. Hiperqueratosis palmar-plantar
7. Líneas de Mees en uñas
8. Polineuropatía sensitivo – motora con patrón de neuropatía de origen tóxico.
9. Hipoplasia de médula ósea con antecedente de exposición ambiental demostrado, en poblador sin otra condición clínica que explique el cuadro.
10. EPOC en poblador con exposición demostrada y sin antecedente tabáquico ni otras causas que expliquen el cuadro clínico.
11. Bronquiectasias en niños cuya gestación ocurriera en situación de exposición demostrada y sin antecedente posterior de fibrosis quística, TBC, coqueluche y otras causas que expliquen el cuadro clínico.

Nota: El aborto se ha descrito en intoxicaciones agudas a altas concentraciones y en crónicas con exposiciones mayores a 284 µg/L en agua.

Bibliografía:

1. Arsenic Primer Guidance for UNICEF Country Offices on the Investigation and Mitigation of Arsenic Contamination. United Nations Children's Fund (UNICEF), New York, 2008.
2. IARC (1980). Some Metals and Metallic Compounds IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 23: 1-415.
3. IARC (1987). Overall Evaluations of Carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Supplement 7: 1-440.
4. IARC (2004). Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 84: 1-477
5. WHO. Arsenic and Arsenic Compounds. Environmental Health Criteria, vol. 224. Geneva: World Health Organization, 2001.

SECCIÓN VI. VALIDACIÓN DE LA GUÍA

1. Versión previa de esta Guía:

Protocolo de Manejo Población Expuesta a Polimetales en la ciudad de Arica. Julio 2011. Aprobada según Resolución Exenta N°158 del 23 marzo 2012.

2. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Guía elaborada por:

- **Orlando Negrón Hékima**
Médico Cirujano
Post grado en Toxicología Ambiental y Laboral
Médico Jefe del Centro de Salud Ambiental
Servicio de Salud Arica

Previo a su publicación, la guía fue sometida además a revisión por:

- **Juan Carlos Ríos Bustamante**
Químico Farmacéutico
Doctor y Magister en Toxicología
Director Ejecutivo del Centro de Información Toxicológica (CITUC)
Profesor Asistente Adjunto Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile
- **Silvia Riquelme Quintana**
Médico Cirujano especialista en Salud Ocupacional
Jefa Departamento de Salud Ocupacional
División de Políticas Públicas Saludables y Promoción
Ministerio de Salud
- **Andrei Tchernitchin Varlamo**
Médico Cirujano
Presidente del Departamento de Medio Ambiente
Colegio Médico
- **Verónica Iglesias Álamos**
Doctora en Salud Pública
Académico de la Escuela de Salud Pública
Universidad de Chile

- **Lucia Molina Lagos**
Magíster Internacional en Toxicología
Investigador Adjunto de la Escuela de Salud Pública
Pontificia Universidad Católica de Chile

- **Sandra Cortés Arancibia**
Doctora en Salud Pública
Instructor Adjunto de la Escuela de Salud Pública
Pontificia Universidad Católica de Chile

- **Roxana Tessada Sepúlveda**
Químico Ambiental
Magíster en Ciencias Químicas
Asesora técnica del Departamento de Salud Ambiental
División de Políticas Públicas Saludables y Promoción
Ministerio de Salud

- **Sandra Zapata Velásquez**
Enfermera Universitaria
Magíster en Salud Pública con mención en Epidemiología
Coordinadora del Plan de Salud en Polimetales de Arica
Secretaría Regional Ministerial de Salud de la Región de Arica y Parinacota

- **Marta Saavedra García**
Enfermera Universitaria
Magíster en Salud Pública con mención en Epidemiología
Encargada Registro Poblacional de Cáncer
Departamento de Salud Pública
Regional Ministerial de Salud de la Región de Arica y Parinacota

3. Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

4. Vigencia y actualización de la guía

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.