

IV. El arsénico y la salud

MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA



Es Doctor en Medicina. Catedrático de Medicina Preventiva de la U.C.M. Profesor Emérito de la U.C.M. Experto de Naciones Unidas para la Guerra Química. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina. Académico Honorario de las Academias de Medicina de Lugo, Pontevedra y Orense.

El arsénico ha tenido a través del tiempo una importante repercusión sobre la salud; en la antigüedad se debía al empleo del arsénico como veneno; después el arsénico constituyó un importante riesgo laboral. Esos riesgos sólo tienen hoy una importancia residual, pero el arsénico sigue teniendo un gran interés sanitario, pues la contaminación ambiental con arsénico afecta a la salud.

El arsénico es un elemento químico cuyo nombre procede del griego «Aarsenkon», que significa «potente». Fue obtenido hacia 1250 por Alberto Magno calentando el óxido de arsénico con jabón, preparado que suscitó el interés de los alquimistas.

El arsénico forma compuestos inorgánicos y orgánicos. Se presenta en varios estados de oxidación, como semimetálico, $\text{As}(0)$, o en forma de iones como arseniato As^{+5} , arsenito As^{+3} y arsina As^{-3} . Por eso funciona como metal por ejemplo en el sulfuro de arsénico y como metaloide o semimetal en los arseniuros como el de hierro (As_2Fe) o «loellingita» o arsenopirita.

Además de la forma elemental, el átomo de arsénico se presenta en estados de oxidación pentavalente y mucho más frecuentes y diversos como compuestos trivalentes, solubles y muy tóxicos. Los principales compuestos inorgánicos trivalentes «As(III)» de arsénico son:

ANHÍDRIDO ARSENIOSO (AS₂O₃)

Se presenta en forma vítrea o porcelánica y como polvo fino blanco, cristalino, como cristales gris brillantes o como terrones vitrosos o amorfos con sabor acre y ácido confundible con harina, polvos de talco, sal, azúcar, etc. Comercialmente se presenta como blanco insoluble o crudo que tiene como mínimo un 95% de As₂O₃ y como blanco soluble que tiene al menos 99%. Su densidad oscila entre 3,74 a 4,15. Se disuelve hasta un 2% en agua a 20° y hasta un 11,5 a 100° C. Inflamable y muy reaccionante, debiéndose guardar en frascos de acero. Punto de sublimación 197,8° C.

Insípido. Muy irritante, tóxico y cancerígeno. Códigos de etiquetado obligatorio en Europa: T R23, R25, RIO3, SI, S2, S20, S21, S28, S4.

Es el arsenical más tóxico. Ya Vibert consideraba que 15-20 centigramos matarían a un adulto, y Brouardel calculó en 1897 que la dosis letal oral para el cobaya era de 20-30 mg por kg de animal. Su DL50 ha ido subiendo desde 8 a 500 mg/kg. En solución acuosa es diez veces más tóxico que en polvo. La DL50 para la rata es 23,6 mg/kg si está disuelto y como polvo 214. La DL50 para el ratón joven es de 39,4 mg/kg y para el viejo 47,8. La intoxicación crónica causa hemorragias gástrica e intestinal y degeración grasa del hígado. En el hombre, la dosis menor que ha ocasionado la muerte fue la de 130 mg, pero muchos que recibieron cantidades mayores se recuperaron. La aplicación sobre la piel causa escaras.

ÁCIDO ARSENIOSO. HAsO₂. Se forma al hidratar anhídrido arsenioso. Suele presentarse en forma vítrea o porcelánica y como un polvo fino, confundible con la harina, talco, sal, azúcar, etc.

ARSENITOS. Los arsenitos, especialmente los cúpricos y cuprosos, tienen diversos colores muy utilizados en la industria. Su DL50 es 10 mg/kg para ratas.

ARSENITO SÓDICO. Es el NaAsO₂. Es un polvo gris higroscópico e hidrosoluble que contiene 57,6% de arsénico. Es la base del licor de Pearson. Muy tóxico. Usado como insecticida.

Más tóxico que el arsénico y 10-15 veces más que los arseniatos(V) de calcio o de plomo. El trabajo agrícola ha causado arsenicismo crónico por las manos y alimentos contaminados.

ARSENITO POTÁSICO. Es la base del licor de Fowler.

ARSENITO CÁLCICO. Irritante de mucosas conjuntival, respiratoria y gástrica. Lesiona riñón, hígado, médula (se señaló anemia aplásica) y sistema nervioso y predispone al epiteloma. Se usa en mezclas con el arseniato cálcico.

ARSENITO DE PLOMO. Su fórmula aproximada es Pb(AsO₂)₂, que contiene 49,2% de plomo y 35,6% de arsénico y se presenta como polvo blanco, cuya gravedad específica debida al plomo es 5,85.

ARSENITO CÚPRICO. Su fórmula aproximada es CuHAsO_3 . Se presenta comercialmente bajo los nombres de Verde de Scheele o sueco, como polvo verde-amarillento. El arsenito de cobre con el óxido de cobre dan el verde Neuwied y con el sulfato cálcico, el verde de Brunswick.

El **aceto arsenito de cobre** es una sal compleja cuya fórmula es $3\text{Cu}(\text{AsO}_2)2\text{C}_{11}(\text{COOCH}_3)_2$, de la que el 44,3% es arsénico. Se comercializó bajo el nombre genérico de verde y los calificativos de Paris, Imperial, Schweinfurth, Viena, Parrot, por su bello verde esmeralda.

SULFUROS. Los sulfuros de arsénico al ser insolubles en el medio ácido gástrico y serlo muy poco en el intestinal, apenas se absorben y se consideran atóxicos; las intoxicaciones señaladas al utilizarlo como depilatorio de pieles fueron debidas a impurezas de anhídrido arsenioso de los preparados industriales.

El **bis sulfuro rojo o rejalgar** (S_2As_2) fue empleado como pigmento y el **trisulfuro** (sulfuro amarillo u oropimente- el auuropigmentum de Plinio-) (S_3As_2) en la imprenta y sobre todo en el curtido para depilar pieles. El **sulfuro doble de hierro y arsénico**, el FeAsS , cuyo mineral es el mispickel, es insoluble, atóxico y no es caústico; en la superficie de la tierra se oxida. El **sulfuro doble de cobalto y arsénico** CoAsS es la Cobaltina. Estos sulfuros, por su insolubilidad son atóxicos. Argumosa (1952) publicó el caso de una muchacha que ingirió para suicidarse, por motivos amorosos, unos 15 g de rejalgar y de oropimente pulverizados, sin sufrir el menor trastorno.

LOS COMPUESTOS INORGÁNICOS PENTAVALENTES tienen muy baja afinidad por los grupos tiólicos de las proteínas, al contrario que los trivalentes y por eso son mucho menos tóxicos que estos (Kreppel y cols., 1993).

PENTÓXIDO DE ARSÉNICO ($\text{As}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Se absorbe por las vías oral y percutánea produciendo vómitos, espasmos intestinales y graves diarreas, tos, fiebre, trastornos neurológicos y cáncer de pulmón. El contacto con la piel puede provocar irritaciones, eczemas y cáncer de la piel. Se acumula en el cuerpo. Códigos de etiquetado obligatorio en Europa: R21, R23, R25, RIO3, SI, S2, S20, S21, S28, S44, SIO3.

ÁCIDO ARSÉNICO. Es el H_3AsO_4 (se empleó en imprenta).

ARSENIATOS. Menos tóxicos que los arsenitos; la DL50 en ratas, de los arseniatos inorgánicos es 150 y para los orgánicos de 1.800. Los arseniatos potásico, sódico y cúprico dan el verde mitis.

El **arseniato cálcico** es el $\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2$. Es un polvo blanco que contiene 37,64% de arsénico. Usado como plaguicida. El **arseniato de plomo** tiene como fórmula aproximada $\text{Pb}_{11}\text{AsO}_4$, o bien PbHAsO_4 , que contiene por gramo 0,597 de plomo y 0,216 de arsénico. Es un polvo blanco. Se empleó como fungicida agrícola. Se obtiene haciendo reaccionar acetato de plomo con ácido arsenioso, separando el precipitado por filtración que se seca y tritura hasta polvo, que es como se emplea, con el consiguiente riesgo.

TRICLORURO DE ARSÉNICO (AsCl_3). Es un líquido volátil, corrosivo y caústico. Con agua desprende HCl. Utilizado en la industria y como materia prima para otros agresivos arsenicales. Entre 1915-1918 se produjeron 18 casos de intoxicación en las personas que lo manipularon para usarlo en la IGM. Se obtiene calentando una mezcla de óxido arsenioso, ácido sulfúrico y cloruro sódico y condensando el destilado en tambores de acero, de los que pueden escaparse vapores tóxicos, o por síntesis del cloro con el arsénico.

Se absorbe por la piel y mucosas, a las que irrita, ulcera y necrosa; en el aparato digestivo causa gastroenteritis hemorrágica, lesiona los nervios periféricos y según se demostró experimentalmente, se disemina rápidamente por todo el cuerpo causando la muerte. La inhalación causa inflamación pulmonar propia de los llamados gases axfisiantes, especialmente del fosgeno, o de los fosforados sobre todo del oxiclورو de fósforo, atribuido al clorhídrico liberado en los alveolos al hidrolizarse el tricloruro. El lavado de la piel debe ser inmediata, pues ya al minuto se absorbe una gran proporción; la absorción es total si la piel está erosionada. Si se derrama sobre la piel puede causar la muerte por degeneración esteatótica del miocardio, hígado, páncreas y sobre todo por la insuficiencia aguda renal. La MAC por m^3 , para la OSHA PEL es de 10 mg de arsénico y para el ACGTH TLV (1983) 0,2 mg con arsénico.

ARSENICALES ORGÁNICOS. No se encuentran en la naturaleza, debiéndose obtener sintéticamente. Son algo menos tóxicos que los compuestos inorgánicos; sin embargo la exposición a altos niveles de algunos compuestos orgánicos de arsénico pueden causar efectos tóxicos similares. Pueden ser cuerpos alifáticos unidos al arsénico trivalente, como el salvarsán, que es el clorhidrato de dihidroxi-di-amino-arsenobenceno, el neosalvarsán, el sulfarsenol o sulfarsenobenceno y los arsenóxidos. Otros son derivados del arsénico pentavalente como el ácido cacodílico o dimetilarsínico y los cacodilatos, el arrhenal o metilarsinato disódico, el atoxiloparaaminofenil-arsinatosódico, la hectina, el estovar-sol y el treparsol.

Toxicológicamente son muy diferentes de los inorgánicos.

ARSINAS. La más importante es la arsina o arsenamina, que es el hidrógeno arseniado AsH_3 , o hidruro del arsénico trivalente. Descubierta por Scheele en 1775, es un gas incoloro, inodoro, aunque las impurezas le dan un ligero olor aliáceo. Se descompone a 230°C y con la humedad. Hidrosoluble, hasta el 20% en volumen a 20°C . Inflamable; el valor límite inferior de explosión es de 26,15 a $27,06\text{ g/m}^3$. Es muy reductor. Su densidad es 2,69. Masa molecular 34,04. Punto de fusión $-113,5^\circ\text{C}$, según algunos, o de -134°C . Punto de ebullición $-87,8$ (según otros -55°C), densidad a 20°C 1,146 y del líquido 0,746. Su presión crítica es 65,3 bars, tensión de vapor a 20°C , 40,8 bars.

Se obtiene por reducción del arsénico o de sus derivados, los ácidos arsenioso y arsénico o sus sales, con hidrógeno nascente. En esta reacción está basado el método de Marsh y otros procedimientos de investigación del arsénico; también

se produce por la hidrólisis de un arseniuro. No irrita la piel ni las mucosas, pero es muy tóxico, tanto que su olor no es suficientemente perceptible para evitar una intoxicación grave. Se ha sugerido su empleo como agresivo. El límite admisible en locales de trabajo en USA es de 0,05 ppm o 0,2 mg/m³; en la URSS 0,3 mg/m³. El Comité de Expertos de la OIT-OMS de 1968 estableció un nivel máximo no peligroso el de 0,2 mg/m³.

La dietilarsina y la trimetilarsina son muy tóxicas. La combinación de radicales graso o aromáticos con el arsénico origina otras arsinas como la lewisita.

ÁCIDO ARSANÍLICO. Es el ácido para-amino-fenilarsónico (NH₂-fenil-As(O)(OH₂)). Puro, es un polvo cristalino blanco, inodoro. Se obtiene por la reacción en caliente del ácido arsénico y la anilina.

ÁCIDO ARSÓNICO. Es el ácido 3-nitro-4-hidroxifenilarsónico. Se obtiene del arsanílico. Se presenta en cristales amarillos; se disuelve en los alcoholes metílico y etílico, en ácido acético, acetona y en álcalis. Es el orgánico con mayor actividad contra los coccidios y se emplea adicionando a cada Tm de pienso 25 a 65 mg del ácido, teniendo un mayor índice de conversión.

ÁCIDO 4-FENILARSÓNICO y 4-UREIDO-FENILARSÓNICO. Son potentes anti histomonas aviarios.

La **LEWISITA** es la Clorovinildicloroarsina ClCH==CHAsCl₂. Es un líquido amarillento oleoso, pero si es impuro es verde oscuro con olor a geranio. Intensamente vesicante. Tóxico sistémico, más grave que la iperita.

CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN AGUDA

La intoxicación aguda por una dosis alta de arsénico se caracteriza por un cuadro multisistémico. Si el arsénico ingerido es soluble, el cuadro comienza a los 30 a 60 minutos, pero si es poco soluble o se toma con comidas, los síntomas son más tardíos. Comienza con sabor acre en la boca, que no aparece en el cólera, debida a un efecto sistémico del arsénico, constricción faríngea, ardor y dolores urentes de esófago con disfagia y del estómago en el que a veces se han encontrado úlceras en expuestos al arseniato cálcico. Simultáneamente, taquicardia, arritmias, bloqueo aurículo-ventricular y fibrilación ventricular o asistolia irreversible anoxia, cianosis acra y a las pocas horas si sobrevive colapso. Los síntomas gastrointestinales se deben al efecto irritante que el arsénico ejerce sobre las mucosas (digestiva, vaginal, etc.) ocasionando una violenta inflamación con escara y a veces gangrena. A partir del tercer al cuarto día pueden aparecer erupciones y enanemas en laringe, bronquios, conjuntiva, etc. La clínica es semejante a la de una intoxicación alimenticia; náuseas y enseguida vómitos intensos subintrantes, inicialmente alimenticios, que pasan a mucosos sin sangre o en todo caso escasa y tardía. Estos síntomas se deben en parte a acción local, aunque que se presentan también en la enytada cutánea. Aparece después dia-

rra coleriforme con deposiciones acuosas o riciformes, es decir, con heces líquidas conteniendo pequeños grumos de descamación epitelial blanquecinas, semejantes al arroz cocido, que son cada vez más frecuentes llegando a superar las 40 diarias; como consecuencia se produce enseguida sed intensa y un estado de confusión, colapso, palidez, ojos hundidos, hipotermia, descomposición de los rasgos faciales, cianosis acra, sudoración intensa y fría, latidos débiles y lentos, calambres de pies y pantorrillas, acidosis metabólica y a menudo intensa cefalea. La profusa diarrea no explica el shock, pues la rehidratación es ineficaz.

Si el arsenical inorgánico no llega a causar la muerte, se puede producir una ligera vasodilatación sistémica que aumenta la permeabilidad capilar, alterando las funciones orgánicas. Se afectan los túbulos renales, que pueden necrosarse y la de los glomérulos, determinando oliguria con proteinuria y hematuria; es la nefritis arsénica (Brown, 1976). El parénquima hepático (Lerman y cols., 1983) sufre esteatosis y hasta necrosis centrolobulillar con ictericia en general ligera; el cuadro puede desembocar en cirrosis; puede haber hipertensión portal no cirrótica. En la mayoría de los casos, si no hay más aportes de arsénico, los síntomas a partir del segundo al tercer día van atenuándose, pero persiste la deshidratación y la sed intensa, la lengua está roja y como descamada, la fiebre sube, el pulso es pequeño y frecuente, el abdomen, tirante y dolorido. Si la evolución es desfavorable, el enfermo se va debilitando, aparece postración, coma y muerte a los 8 a 10 días. También aparecen alteraciones hematológicas periféricas y medulares, siendo de más a menos frecuentes, leucopenia, eosinofilia, anemia y trombopenia. Kyle y Pease (1947), en seis intoxicados encontraron anemia normocrómica y normocítica con sólo alguna variación en la forma y tamaño, existiendo en médula algunas formas megaloblastoides, además de neutropenia en todos y trombopenia en tres. Westhoff y cols. (1975) describieron un caso de intoxicación de arsénico que tenía pancitopenia macrocítica con cambios megaloblásticos floridos, apareciendo en la médula frecuentes mitosis bizarras y cariorrexis con lo que es insólito, anemia megaloblástica sin más antecedentes en la literatura de otro caso, pero que además del arsénico tenía deficiencia en folatos. Caída de la protrombina y del fibrinógeno. Feussner y cols. (1979), en un intoxicado grave encontraron leucopenia, granulopenia, eosinofilia y anemia intensa, teniendo las células de la médula alteraciones ultraestructurales similares a las de otras diseritropoyesis, entre ellas aberraciones de la forma y distribución de la cromatina y de la membrana nuclear de tipo megaloblástica que atribuyeron a afectación de la síntesis del ADN. Cuando la evolución es favorable, el enfermo empieza a alimentarse, recupera algunas fuerzas, mejora la función renal pero aún así puede producirse derrames pleural y pericárdico, pancitopenia e insuficiencia cardíaca y muerte.

En la convalecencia, se van atenuando los trastornos digestivos, aunque se exacerban ante un exceso dietético.

No es muy frecuente que tras una intoxicación aguda se instale una polineuritis o una encefalopatía más frecuentes en las intoxicaciones subagudas y en las crónicas.

INTOXICACIÓN AGUDA EXPERIMENTAL

Bashir y cols. (2006) provocaron una intoxicación aguda por la administración a ratas Wistar por vía oral de una dosis de 6,3 mg/kg, 10,5 mg/kg o de 12,6 mg/kg de arsenito sódico, estudiando luego en el hígado y en el cerebro los parámetros del estrés oxidativo, la histopatología y la actividad de la caspase-3. Las tres dosis hicieron bajar significativamente la concentración hepática de glutatión. En el hígado se observó una significativa peroxidación de los lípidos e inducción de citocromo-P450 con disminución significativa de la catalasa y de la superóxido dismutasa con la dosis de 10,5 mg/kg h y de 12,6 mg/kg, con aumento de la glutatión peroxidasa en todas las dosis. En el cerebro no se observaron cambios significativos con 6,3 mg/kg, pero con la dosis de 10,5 mg/kg y la de 12,6 aumentó significativamente la peroxidación lipídica y la glutatión peroxidasa con disminución del glutatión de la catalasa y de la superóxido dismutasa. La glutatión-S-transferasa disminuyó significativamente en el hígado y en cerebro con 10,5 y 12,6 mg/kg. No se produjeron modificaciones significativas de la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa ni de la glutatión reductasa en hígado y cerebro con ninguna dosis. Se observaron cambios histológicos dosis-dependiente. Con las tres dosis hubo aumento de actividad de la caspasa-3 y con las dos mayores en el cerebro.

El arsenito sódico rompe al ADN en fragmentos favoreciendo la apoptosis.

TOLERANCIA

Se ha hablado mucho del «mitridatismo», que es el desarrollo de resistencia al arsénico; se ha llegado a resistir hasta 1 g por la ingestión reiterada de pequeñas cantidades. Se dice que lo utilizaba el rey Mitrídates para protegerse de los intentos de asesinarlo con venenos, pero el efecto, si lo tiene, sólo lo produce el arsénico aumentando la excreción y sobre todo por el engrosamiento de la mucosa. En el Congreso de Graz (Estiria) se presentó el caso de un arsenicófago que ingirió cuatrocientos veinte miligramos de «arsénico». En el Tirol había arsenicófagos para aprovechar la poliglobulia ante la baja presión parcial de oxígeno; en USA tuvieron cierto auge, los «clippers» arsenicófagos que se iniciaban tomando cada mañana cinco miligramos de arsénico en el café e iban subiendo la dosis hasta los 200 mg y hasta el gramo en dos o tres dosis refractas diarias para protegerse de posteriores envenenamientos criminales o para adquirir propiedades positivas. Fueron famosos los arsenicófagos de los Alpes austriacos y de Estiria, que ingerían arsénico para aumentar su fuerza, resistencia física y a las infecciones, facilitar la respiración en las ascensiones incluso para aumentar su potencia sexual y las mujeres para conservar la frescura y lozanía del cutis; se dice que esa tolerancia se puede obtener en animales; los pretendidos efectos se atribuyeron a la disminución de la capacidad absorbente de la mucosa intestinal, pues la administración parenteral de una dosis mucho menor que la tolerada oralmente mata al animal, o a una más rápida excreción o metabolización.

Actualmente se duda de la existencia de la arsenicofagia y que la pretendida resistencia se debería a arsenicales insolubles.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN AGUDA

Lavado gástrico con neutralizantes como agua albuminosa, carbón adsorbente, hidrato férrico coloidal, obtenido extemporáneamente mezclando una solución de percloruro de hierro con agua amoniacal. También se puede administrar solución al 5% de magnesia calcinada, combinable con sulfato férrico (remedio de Fusch). En el momento del uso, se mezcla con una solución de óxido de magnesio al 1,2% y se administran 300 mL, siguiendo con 150 g cada 15 minutos.

Se deben infundir sueros glucosado, salino y bicarbonatado o lactato sódico para evitar la deshidratación y disponer de una vía venosa o dar por vía oral bicarbonato sódico o THAM.

Debe mantenerse caliente al intoxicado, mantener su tono circulatorio, calmar los dolores y, si se hace necesario, medidas antishock. Para evitar la presentación de insuficiencia hepática se debe administrar además de la glucosa, levulosa, metionina, colina, gluconato cálcico; vitaminas K, PP, C, A, así como cortisona o prednisona.

Diuréticos suaves, vitaminas B1, B2, y B12 para la polineuritis. Combatir la tendencia a las hemorragias con transfusiones de pequeño volumen.

El antídoto de elección es el quelante, British anti-lewisita (BAL), que es el 2,3 dimercaptopropanol o dimercaprol $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}(\text{SH})-\text{CH}_2(\text{SH})$, que se presenta disuelto en aceite de cacahuet en ampollas de 200 mg especialmente para la intoxicación con arsinas. Se inicia el tratamiento con la inyección intramuscular de 1,5-4 mg/kg, según la gravedad, cada 4 horas el primer día, pasando al segundo y tercer día a una cada 6 horas para pasar durante seis días a una inyección cada 12 horas. Su efecto depende de la precocidad del tratamiento. Como el BAL puede causar reacciones alérgicas, se recomienda administrar un antihistamínico antes de la inyección; puede causar accesos de hipertensión e insuficiencia renal, que retrasa la excreción del As; si se administra precozmente se puede evitar la oliguria. El BAL puede aumentar la concentración cerebral del As que agrava los trastornos neurológicos.

El BAL libera el arsénico de sus combinaciones con las enzimas y elementos activos del metabolismo celular, uniéndolo a sus dos sulfhidrilos, formando un anillo pentagonal. Se reanuda así la actividad bioquímica de las enzimas afectadas y la célula recupera la normalidad, si no se hubieran producido lesiones irreversibles. El arsénico, unido al BAL, pierde su toxicidad, se solubiliza y excreta. En ausencia de BAL, puede recurrirse a las infusiones venosas de 10 mL de hiposulfito sódico al 20% o a la de 100 mL de rongalita C (farmilsulfoxilato

sódico) de absoluta pureza al 10% o inyección venosa de 0,10 g de cisteína disueltos en 20 mL de suero salino hipertónico al 10%. La penicilamina 0,5 g oral cada 6 horas es poco eficaz en la intoxicación de arsénico, así como el ácido 2,3-dimercaptosuccinico (Succimer) (Aposhian, 1992). El unithiol, que es el ácido 2,3-dimercapto-propanosulfónico (DMPS), el ácido meso-2,3-dimercaptosuccinico (DMSA), el monoisoamil dimercaptosuccinico MiADMSA, tienen la misma eficacia que el BAL experimentalmente. Son hidrosolubles, por ello administrables per os, y sólo entran en el sector acuoso del organismo. Su toxicidad experimental es 30 veces menor que la del BAL, siendo el DMSA el menos tóxico. El DMPS fue desarrollado inicialmente en la URSS y se empleó en las intoxicaciones por diversos metales y metaloides. Kannan y col. (2004), vieron que en ratas intoxicadas crónicamente con arsénico, las vitaminas C y E solas o los quelantes eran poco eficaces para movilizar el arsénico de los tejidos, pero la administración conjunta de vitaminas C, E y de los dos tioles quelantes, el DMSA y el MiADMSA eliminaban antes el arsénico del cerebro. Las vitaminas C y E tuvieron efectos significativos en suprimir la inhibición de la dehidratasa del ácido delta-aminolevulínico en sangre, el estrés oxidativo en el hígado y en cerebro, como lo indican los bajos niveles de sustancia reaccionante con el ácido tiobarbitúrico y del glutatión oxidado y reducido. Esto lleva a considerar que ambas vitaminas sean útiles, sobre todo para contrarrestar la alteración de la biosíntesis del hemo y la lesión oxidativa, aunque tiene limitado valor para depleccionar la carga de arsénico. La duración de la terapia depende de la situación del paciente y la evolución de las concentraciones de arsénico en fluidos.

RIESGO PROFESIONAL DEL ARSÉNICO

El arsénico ha constituido un importante riesgo laboral, hoy enormemente disminuido gracias a la sustitución del metaloide y a las medidas de higiene adecuadas (162, 163).

MINERÍA. El trabajo en la minería del arsénico conlleva, lógicamente, riesgo. El arsénico, además de hacerlo como metaloide, suele encontrarse de forma natural en la superficie de las rocas combinado con azufre o con los metales Mn, Fe, Co, Ni, Ag o Sn. El principal mineral del arsénico es el FeAsS (arsenopirita).

La arsenolita, As_4O_6 , es un óxido que se produce por el ataque de los agentes atmosféricos sobre minerales de arsénico; se obtiene del polvo depositado en los conductos al extraer Ni, Cu y Sn o al calcinar los arseniuros de Fe, Co o Ni con aire u oxígeno o con la calcinación del FeAsS o FeAs₂ en ausencia de aire.

Los petróleos crudos contienen 96-98,5% de As_2O_3 y el refinado 98,5 a 99,0%. La arseniuria es habitual en los mineros cuya orina es grisácea debido al anhídrido arsenioso.

Dada la dispersión del arsénico hay riesgo en la minería no arsenical; la mayoría de los minerales de sulfuro y los de antimonio contienen arsénico.

Muy interesante es la minería asturiana; los romanos consideraban a Asturias «fértil en bermellón». En solución acuosa, es diez veces más tóxico que en polvo. La DL50 para la rata es 23,6 mg/kg si está disuelto y como polvo 214. La DL50 para el ratón joven es de 39,4 mg/kg y para el viejo 47,8. La intoxicación crónica causa hemorragias gástrica e intestinal y degeneración grasa del hígado. En el hombre, la dosis menor que ha ocasionado la muerte fue la de 130 mg, pero muchos que recibieron cantidades mayores se recuperaron.

METALURGIA. El arsénico elemental tiene pocos y reducidos usos; se llegó a obtener con una pureza del 99,9999%. Actualmente no se utiliza por la sustitución de sus compuestos por otros mejores y no tan peligrosos.

El mayor riesgo era la limpieza de hornos y el quitar el polvo de chimeneas y conductos y en el manejo de ese polvo. El uso de máscaras reduce el riesgo, pero a menudo no es utilizado por los que están lejos del foco, aunque no parece sea perjudicial. También era una actividad de riesgo la manufactura y refinado y transporte que a veces se hace en sacos del óxido arsenioso, en la que los trabajadores se ponen en contacto con el óxido y con el arsénico elemento. La exposición al arsenito sódico en las fábricas está asociado a menudo con la exposición al óxido arsenioso, del cual se obtiene.

El arsénico es un contaminante frecuente del carbón, de modo que al quemarlo en grandes cantidades como en las Centrales Termoeléctricas se vierte al aire mucho arsénico. El arsénico es un subproducto de las fundiciones de zinc, hierro y especialmente de las de cobre de las que se libera arsénico al aire. En las fundiciones hay riesgo en la limpieza de los hornos, en el envasado, refinado, almacenamiento, al limpiar metales, etc. La orina de los expuestos contiene derivados metílicos de arsénico.

El arsenicismo profesional es infrecuente. La mayoría de los cuadros de arsenicosis se presentaban en la exposición al polvo de As_2O_3 . Las estadísticas deben estimarse con cautela sobre todo las antiguas, pues se incluían como intoxicación los efectos irritativos externos e incluso todo tipo de cánceres, sin tener en cuenta la afectación sistémica ni los datos toxicológicos.

En Francia se produjeron entre 1927 a 1938, 64 arsenicismos profesionales, de los cuales procedían de una fundición, según el registro de enfermedades profesionales: 18 en 1936, 13 en 1937, 1 en 1938 y entre 1939 a 1941 sólo 12. En el Reino Unido se documentaron entre 1900-1959 sólo 292, y aún éstas hay que tomarlas con reservas sobre todo en los primeros años del período, pues había tendencia a considerar como intoxicación los efectos irritativos externos e incluso cualquier cáncer, sin tener en cuenta la afectación sistémica ni los datos toxicológicos. Por ejemplo, los fructicultores expuestos 2 ó 3 meses a pulverizaciones que cargan el aire con 0,48 mg por m^3 no se intoxican.

Entre 1900 a 1918, el origen principal fue el trióxido arsenioso y las sales cúpricas con baja mortalidad; entre 1919 a 1939 la fabricación de insecticidas, entre ellos de los utilizados para bañar a los corderos, fueron la causa más im-

portante de los cánceres de piel o pulmón. Desde 1945, la arsenicosis laboral fue disminuyendo hasta casi desaparecer debido a un mejor criterio y exactitud en el diagnóstico, diferenciando la intoxicación de la toxicodermia, aunque ambas sean profesionales, y por una mejor protección e higiene, pero sobre todo por la sustitución de los arsenicales, cuya demanda cayó drásticamente desde los ochenta, debido a los efectos nocivos al ambiente y a la salud pública, sustituyéndose por productos menos peligrosos, como los plaguicidas y por la higiene industrial. Sin embargo, siguen apareciendo insecticidas arsenicales nuevos como el immiten AZ31 y el timbelux 50.

- a) Trabajos de metalurgia en los que hay arsenicales; manufacturas para obtener derivados arsenicales como la calcinación, fundición y refinamiento de arseníferos.
- b) Obtención de sulfúrico a partir de las piritas, proceso en el que se produce arsénico.
- c) Fabricación y empleo de anticriptogámicos; el anhídrido arsenioso, el arseniato sódico son herbicidas; el metanarsonato monosódico (MSMA) se usó en grandes cantidades para despejar de hierbas los caminos rurales de Louisiana. El arseniato de sodio y metano y el ácido cacodílico son selvicidas. El arsenito sódico y el óxido de arsénico se emplearon para controlar los macrofitos acuáticos, y en 2004 Fattorini y cols., sugirieron su empleo para destruir polychaetes en el mar. También se han usado como fungicidas, insecticidas y rodenticidas.

El arseniato cálcico fue utilizado para destruir la pirausta de la vid y la dorífera de la patata. El arseniato diplúmbico y el arseniato tricálcico eran la base del tratamiento específico de parasitosis de las viñas y de la patata. La agricultura consumía la mitad de la producción de arsénico. Entre 1950 y 1957, Brown publicó 28 intoxicaciones en cultivadores de viñedos por plaguicidas arsenicales. El riesgo es grande al introducir a los animales en baños parasitadas y al limpiar, reparar, etc., los baños. El arseniato doble de plomo y calcio insoluble se empleó como plaguicida, incluso dispersado por aviones y como antiparasitario de animales, sobre todo en el esquileo. El anhídrido arsenioso en polvo fino fue empleado para matar moscas con gran riesgo para los trabajadores y fue la base de los papeles matamoscas, hoy en desuso.

El As_2O_3 es el clásico mataratas o mataratonos; en algunos lugares se ha empleado un arseniato de estricnina como rodenticida y para preparar cebos envenenados. La exposición al arsénico puede seguir siendo alta en agricultores y ganaderos en cuyas granjas y cultivos se aplicaron arsenicales en el pasado.

En 1951 se sustituyó la adición a la tierra de ácido sulfúrico para favorecer el brote de la patata por la de arsenitos sódico y potásico, cambio técnico que acarreó problemas a los trabajadores que lo aplicaban, así como al ganado y a los animales silvestres. El arsenito sódico al 40% fue empleado para descortezar plantas.

Fabricación y empleo de pigmentos, colorantes, y pinturas con arsenicales. En el siglo XIX y primera mitad del XX se produjeron y utilizaron numerosos arsenicales como pigmentos (industrias, pinturas, vidrio, textiles y papeles pintados especialmente para recubrir paredes, flores). Los pigmentos verdes eran los más usados, como el arsenito de cobre o verde Scheele, el acetoarsenito de cobre o verde de Schweinfurt (usado antiguamente mezclado con polvo de carretera para destruir larvas de culicidos en la lucha antipalúdica) y los verdes Neuweid.

El oropimente amarillo dorado fue usado para estampar tejidos, papeles para cubrir mamparas y paredes; este uso adicionaba al riesgo laboral el doméstico, pues por la humedad se desprendía arsina. El arseniato de alumina es rojo y el de cobalto azul. Los pigmentos arsenicales se emplearon para pinturas antifúngicas, especialmente para submarinos; también para fabricar flores artificiales de tela o papel, tintas de imprenta, litografías o para pirotecnia. Un informe del Doctor Guy al Consejo Privado inglés en 1863, ya puso en guardia frente al verde esmeralda. Ha habido exposición doméstica por los papeles pintados con pigmentos arsenicales y por la madera tratada con arsenicales.

Conservación de maderas. El anhídrido arsenioso y el arseniato sódico son conservantes de la madera. La madera se impregnaba o inyectaban con esta fórmula: pentóxido de arsénico ($As_2O_5 \cdot H_2O$) 45 p, dicromato potásico ($K_2Cr_2O_4$) 35 p, Sulfato cúprico ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) 20 p. En 1950 se trató así el 40% de la producción maderera de Nueva Zelanda especialmente de *Pinus radiata*.

Conservación de cueros y pieles con agentes de conservación a base de compuestos arsenicales (especialmente oropimente), sobre todo en taxidermia aprovechando su efecto antibacteriano.

Otros usos

El jabón de Bécoeur, que contiene un 30% de anhídrido arsenioso y el oropimente As_2O_3 , se han utilizado como depiladores.

Pirotecnia.

Para impedir la formación de limos en lubricantes.

Envejecimiento de tejas y otros materiales.

Impermeabilizar objetos de cerámica.

El arsénico es catalizador y como tal se emplea en cerámica.

Industria farmacéutica.

Preparación del ácido sulfúrico, partiendo de piritas arseníferas.

Empleo del anhídrido arsenioso en la industria del vidrio. El óxido de arsénico aumenta, como lo hace el plomo, la transparencia del vidrio, al que pueden conferir colores, lo mismo que a los esmaltes.

Tratamiento de minerales arsenicales con desprendimiento de hidrógeno arseniado (arsina).

Preparación y empleo de arsinas.

Fabricación de acero al silicio.

Desincrustado de calderas.

Decapado de metales.

Inflado de balones con hidrógeno impuro.

Limpieza de metales.

Revestimiento electrolítico de metales.

Industria de caucho.

Adición de arsénico al plomo fundido para dar a perdigones y balines la tensión superficial necesaria y para que tome forma redondeada y se endurezca. También se adiciona al plomo de las baterías y de los revestimientos de cables.

Como aditivo de piensos para cerdos, ya que aceleran su desarrollo, y que apenas se emplea actualmente.

Los semiconductores de arseniuro de galio son más rápidos que los de silicio, lo que permite reducir el tamaño, y con ello la distancia que deben recorrer los electrones que circulan por ellos. Se utilizan en los transistores, ordenadores potentes y permiten construir nuevos tipos de radares y satélites de comunicaciones capaces de operar con microondas y, a veces, con frecuencias mayores (1987). El superordenador VPP500 incorpora nuevos semiconductores y sistemas de empaquetamiento. Los circuitos microscópicos van grabados sobre laminas de silicio «chips». Los circuitos altamente integrados de arseniuro de galio proporcionan chips con 25.000 puertas y un tiempo de propagación de seis picosegundos.

El arseniuro de galio se ha empleado profusamente en la fabricación de láser. Los InGaAs P irradian a 655 nm, y se usan, por ejemplo, para detectar cálculos subgingivales de los molares. Cada año se venden cientos de miles de antenas receptoras de las señales procedentes de satélites, en las que se utilizan detectores de arseniuro de galio. Se prevé que el empleo de circuitos que utilizan el arseniuro de galio alcanzará una difusión similar dentro de muy pocos años. En una economía y una sociedad que dependen del intercambio rápido de información y de su procesado subsiguiente, se exigirá que muchos de los dispositivos basados en el silicio incorporen una proporción considerable de componentes de arseniuro de galio para realizar adecuadamente su trabajo. La tecnología del arseniuro de galio ha seguido las huellas del curso de desarrollo que los científicos trazaron en su día para el silicio.

En los reactores pueden emitirse compuestos volátiles clorados procedentes del sistema de decapado a base de cloro, quedando residuos de galio y de arsénico en las paredes de la cámara de reacción, en el filtro de la bomba en vacío, en el eliminador de nieblas de aceite y en el cartucho de aspiración al carbón activo y sobre todo en el aceite de la bomba rotativa (Rouskanen y cols., 1990), lo que obliga a adoptar medidas de protección al sustituir el aceite y su filtro de aceite, los contactos con las superficies interiores de la cámara del reactor y el entretenimiento de la bomba en vacío.

El gas natural está constituido por un 60% de metano, 10% de otros hidrocarburos, 20% de monóxido de carbono y otros gases y un 0,06% de sulfhídrico que al ser quemado el gas, produce sulfuroso contaminante ambiental. Para desulfurizar el gas, se le pasa por arsenito, formándose sulfoarsenito, que se transforma en monoarseniato oxidado y deja azufre y arsénico.

PREVENCIÓN INDUSTRIAL

Se han propuesto unas concentraciones máximas permisibles en los locales de trabajo entre 0,15 a 5,0 mg por m³, pero la de 0,15 parece exagerada y difícil de cumplir y la de 5 es peligrosa. Podría ser 1 a 2 mg por m³.

La máscara que retiene un 80% del polvo es eficaz.

Richmond y cols. (2004) estudiaron la eliminación del anión arseniato de una solución por coprecipitación con ferrihidrito, manteniendo constante en 12 la relación Fe/As, variando el grado de supersaturación con respecto a la precipitación del óxido de hierro, variando la concentración de hierro o el pH. La relación entre la supersaturación y la eliminación de arsénico sigue una curva exponencial, con la máxima eliminación en la mayor razón de supersaturación para cada pH.

La arseniuria es útil para evaluar la exposición. En personas no expuestas profesionalmente se elimina por litro de orina unos 0,015 mg, aunque a veces puede llegar a 0,06 mg. Se encontraron en orcardistas en períodos de bastante trabajo medias de 0,22 a 0,24 mg, con muchos valores inferiores a 0,5 y uno con 2,0 mg, aunque ninguno de ellos presentaba síntomas, ni en el que excretaba 3 mg de arsénico por litro recogido en otro estudio.

Algunos autores estimaron límite de arseniuria 0,1 mg de arsénico por litro, pero se han encontrado concentraciones de 1,5 mg por litro en no expuestos.

Se ha considerado que la presencia de más de 3 µg de arsénico por gramo de pelo indicaría intoxicación, pero hay trabajos que han encontrado 120 µg por gramo de cabello.

Algunos autores no creen posible determinar si el arsénico del pelo llegó a éste por contacto o desde la sangre, lo cual cuestiona los test de arsénico en el pelo para diagnosticar arsenicismo.

NIVELES DE ARSÉNICO EN LOCALES DE TRABAJO. Los vapores y el polvo se pueden recoger con precipitadores electrostáticos y el polvo también con un impinger conteniendo un álcali diluido. Las muestras se tratan con el método de Gutzeit u otro similar. El límite tolerable para los arseniatos y para el anhídrido arsenioso es de $0,5 \text{ mg/m}^3$ y para el arsenito cálcico $0,1 \text{ mg/m}^3$.

El TLV de la ACGIH para el arsénico y compuestos solubles es $0,2 \text{ mg/m}^3$. En 1975, el National Institute of Occupational Safety and Health recomendó un límite de 2 mg/m^3 para el aire de locales de trabajo, debido a la carcinogenicidad de los compuestos inorgánicos. El war standard de la American Standards Association es de $0,15 \text{ mg/m}^3$ de aire.

La vigilancia biológica se basa en determinar la arseniuria en 24 horas, índice indirecto pero suficiente.

El personal debe estar protegido con trajes, guantes, máscara, etc., especialmente aquellos que como los viticultores, esparcen el arseniato.

EL ARSÉNICO COMO MEDICAMENTO

El arsénico fue utilizado además de como veneno como medicamento, al menos desde el IV a.D., en Grecia; Hipócrates (460-377) usó el sulfuro para tratar úlceras; también fue usado en Roma; el médico Aecio lo recomendaba para tratar el asma, inhalaciones y fumigaciones de trementina y de sales de arsénico. Los alquimistas lo utilizaban para buscar la piedra filosofal.

Son conocidos el licor de Boudin (ácido arsenioso al 1:1.000), los gránulos de Dioscórides conteniendo cada uno 1 mg de ácido arsenioso, el licor de Fowler (arsenito potásico), el licor de Pearson (arseniato y arsenito sódicos). Su empleo más extendido fue a partir de 1786, apoyado por los informes de Fowler como reconstituyente y antianémicos a dosis bajas, coadyuvado con el hierro tuvieron prestigio derivados alifáticos del arsénico pentavalente como el ácido cacodílico, cuya solución al 1% era el licor de Fowler; su efecto podría deberse a la inhibición de las deaminasas de las bacterias intestinales, disminuyendo la catabolización digestiva de los aminoácidos; también se ha dicho que impide la transformación completa de las proteínas, dejando pequeños péptidos absorbibles; el licor de Fowler se empleaba en forma mágica, en gotas cuyo número iba aumentando una cada día hasta un determinado número en que cada día se disminuía una gota. Con la misma intención se ha usado como aditivo alimentario para engordar pollos y cerdos. El «polvo de Fray Cosme» fue utilizado como escarótico y contenía 12% de anhídrido arsenioso. El licor de Fowler se empleó sin ninguna base científica para tratar la anemia perniciosa. Ehrlich en 1900, en su búsqueda de la «terapia sterilizans magna», ensayó cientos de arsenicales orgánicos para tratar la sífilis, consiguiendo el salvarsán As(III) y luego el neosalvarsán, el mapharsen y las arsfenaminas, los primeros medicame-

nos eficaces contra la sífilis, hoy desplazados por la penicilina. El melarsopol o triparsamida y la carbasona se ha usado para tratar la tripanosomiasis en fase meningoencefálica.

Hasta los años cincuenta se estuvo empleando el arsénico oral para tratar neuralgias, corea, psoriasis y otras dermatosis y hasta para el asma. Se pensó, qué dosis bajas serían útiles para tratar anemias y leucemias. Son muy escasas las intoxicaciones medicamentosas por arsenicales; algunas fueron debidas a confusión con otros medicamentos o a un error de dosis.

El uso terapéutico de arsenicales orgánicos causaba en los luéticos la reacción de Herxheimer, debida a la liberación brusca de proteínas del treponema, reacción que rara vez aparece en tratamientos antiinfecciosos. También han originado crisis nitritoides de tipo anafiláctico.

El arsénico también fue empleado como afrodisíaco, y el oropimente como base de depilatorios y en cremas de belleza.

Actualmente se utiliza el trióxido de arsénico como marcador de las mitocondrias en la leucemia aguda promielocítica y mediante la inyección venosa diaria de 10 mg de As_2O_3 , para inducir la remisión clínica de los enfermos con leucemia promielocítica aguda, incluso con los que tuvieron recaídas después de ser tratados con ácidos trans-retinoicos. Díaz y cols. (2005) encontraron que el trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico), un antioxidante muy conocido, estimula la producción de apoptosis por el trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda, en el mieloma y en el cáncer de mama. El tratamiento con ambas sustancias aumenta el estrés oxidativo intracelular, evidenciado por los niveles de la hemo oxigenasa-1 de proteínas, de la activación de la quinasa c y de la oxidación de proteínas y de lípidos. La sinergia parece específica para el arsénico y además protege a las células no malignas de la citotoxicidad del As_2O_3 .

Seo y cols. (2005) observaron que el antitumoral trióxido de arsénico era eficaz contra células leucémicas en cultivo resistentes a varios quimioterápicos, como las 697/Bcl-2 procedentes de una leucemia de pre-B transfectadas de Bcl-2, y las K562/D1-9 resistentes a la daunorubicina que sobreexpresan la p-glicoproteína (Pgp)/D1-9. Sólo las células HL60/AD resistentes a la daunorubicina y a la 1-beta-D-arabinofuranosilcitosina (Ara-C) que sobreexpresan la proteína (MRP1) asociada con la multiresistencia, tenían una pequeña resistencia cruzada al trióxido de arsénico. En la sensibilidad al trióxido de arsénico, sólo juega papel el glutation (GSH). La butionina-sulfoximina (BSO), que reduce el GSH no sólo aumenta la sensibilidad al trióxido de arsénico, sino que vence la resistencia cruzada debida al MRP en las HL60/AD. Es decir, que el As_2O_3 es efectivo en las tres líneas celulares, lo que le hace útil para tratar las leucemias multiresistentes. El sulfarsenobenzol, unido al selenio, sirve para tratar la tripanosomiasis animal. Un interesante uso terapéutico del arsénico es para recubrir los stent. Los que están cubiertos con As_2O_3 lo van liberando durante 28 días como mínimo, como observaron Yang

y cols. (2006) en la iliaca del conejo, suprimiendo la hiperplasia de la neoíntima y aumentando la apoptosis de la célula muscular lisa vascular, que podría ser uno de los mecanismos por los que el As_2O_3 inhibe la reestenosis.

El As_2O_3 inhibe *in vitro* e *in vivo* la migración, la invasión y la adhesión al peritoneo por las células del carcinoma ovárico dosis-dependiente, lo cual podría ser debido a una reducción de la motilidad, que disminuye su adhesión a las células mesoteliales del peritoneo, así como a la regulación negativa de la expresión de los genes MMP-2 y MP-9, de las células tumorales y de la positiva de la expresión del gen TIMP-1 y la correspondiente a sus proteínas.

Las Farmacopeas ya prescriben test para determinar los niveles de arsénico en materiales y ampollas.

EL ARSÉNICO EN LOS ALIMENTOS

Los alimentos, especialmente peces y mariscos, suponen un aporte importante de arsénico, pero al estar la mayoría con contaminación reciente organificada, su efecto sobre la salud es mucho menor que la de las especies inorgánicas. La intoxicación arsenical por los alimentos es siempre crónica, con náuseas, diarreas, neuropatía periférica, astenia, debilidad muscular, anemia, alteraciones dermatológicas, lesiones vasculares y arritmias.

Las plantas adquieren arsénico básicamente desde el suelo, y cada vez menos desde los plaguicidas, usados especialmente sobre los viñedos, que pasan al vino.

El arsénico del suelo se fija fácilmente en las raíces, uniéndose a los péptidos fitoquelatina y homofitoquelatina, cuya síntesis estimula el arsénico (y el cadmio), mientras que otros metales pesados sólo aumentan la síntesis de los precursores glutatión, homoglutation y cisteína, como vieron Gupta y cols. (2004) en las raíces del garbanzo. La presencia de arsénico en las plantas comestibles constituyen un aporte de arsénico.

Un aporte importante de arsénico alimenticio lo constituyen los de origen marino. Por ejemplo, cada gramo de coquinas frescas, recogidas a lo largo de la costa de Huelva, tenían en 1998 expresado en microgramos: cobre entre 17,91 y 39,66, zinc entre 12,87 y 19,46, arsénico entre 2,36 y 3,19 (el inorgánico 0,158 y 0,424), los del cadmio entre 0,014 y 0,051, y los del plomo entre 0,371 y 0,972. Los tres puntos de muestreo más alejados de la Ría de Huelva son los que presentan los contenidos de Cd, Pb, Zn, Cu y As inorgánico menores. Los resultados no pueden ser analizados estadísticamente y se consideran como una prospección inicial para evaluar la seguridad alimentaria de la coquina. Todas las muestras cumplen con las legislaciones vigentes en España, en la Unión Europea y en el resto del mundo, por lo que la comercialización de coquinas se puede llevar a cabo en cualquier país.

En España no se han establecido límites máximos de arsénico total ni del inorgánico en productos de la pesca. Tampoco el reciente Reglamento de la Comisión Europea regula el arsénico. Actualmente, sólo Australia y Nueva Zelanda limitan a 1 mg por kg de peso fresco los contenidos de arsénico inorgánico en productos de la pesca. La ingesta máxima por kg de peso en no expuestos profesionales es (1967) en Canadá, USA, Francia, 0,025 a 0,033 y para los no expuestos profesionales entre 0,007 a 0,06 mg por kg. La ADI (ingesta diaria admisible) se indica como As orgánico.

La OMS ha establecido para los alimentos el límite de 2 mg por kg⁻¹ de peso fresco. Los límites para moluscos y crustáceos es 50 a 100 ppm y para los pescados 3 a 5 ppm. El MRL agudo oral es de 0,005 mg/kg/día (efectos gastrointestinales en el hombre), el MRL crónico oral y el RfD la «dosis de referencia» para los efectos dérmicos en los seres humanos es 0,0003 mg/kg/día.

CLÍNICA DEL ARSENICISMO CRÓNICO

Se produjo en la exposición profesional, en algunos casos de envenenamiento para soslayar las posibles sospechas, y por el uso continuado de medicamentos arsenicales.

Por el aire con polvo procedente del suelo puede causar conjuntivitis gravísima, edema palpebral y necrosis corneal. El efecto en las vías respiratorias depende del estado de las fosas nasales y de la laringe y bronquios. Causa coriza, perforación del tabique (como la cocaína), faringitis crónica, ronquera. También puede entrar de forma accesoria por las escoriaciones cutáneas provocadas por el propio arsénico.

En la exposición laboral se presentaron casos raros de intoxicación aguda por inhalación de arsina o por la reiterada de arsenicales trivalentes aún a dosis muy bajas. Produce vasodilatación cutánea, que determina un ligero edema, que en la cara se manifiesta por un «cutis de leche y rosas». Empieza con irritación e inflamación de la conjuntiva, catarro mucoso e incluso faringitis, laringitis con voz ronca, gingivitis, bronquitis, vómitos, diarrea, dolor abdominal, sialorrea y gingivitis. La patocronia depende de las cantidades de arsénico ingresadas, de la especie o especies a las que ha estado expuesta la persona y del ritmo y distribución pausas, etc., de los ingresos; la predisposición individual podría tener papel, por ejemplo, a través de los procesos metabólicos y excretorios, pero no está claramente objetivado. Si persiste la exposición puede producirse anasarca que aumenta el peso; también se presentan lesiones de los capilares, de los glomérulos y de los túbulos renales, del aparato digestivo con dolor abdominal, vómitos matutinos, astenia, anorexia, depresión sin ataxia ni alteración sensitiva y aparecen los síndromes dermatológico, neurológico e incluso epitelomas, caries, secuestros, fístulas y osteomielitis.

El cuadro típico del arsenicismo profesional se caracteriza por:

1.º Lesiones cutáneas; se trata de una toxicodermia de origen externo, por contacto de la piel con los arsenicales empleados en el trabajo o con tierra o agua contaminados con arsénico, sobre todo si la piel está lesionada, sin olvidar el papel de la función excretora de la piel, especialmente con el polvo fino de anhídrido arsenioso. Influye la susceptibilidad personal. La existencia de microerosiones; el hábito de enjugarse el sudor restregándose la cara con pañuelos, hace penetrar más al arsénico. Se presentan las lesiones elementales de la piel uni o plurifocales, irritativas. Inicialmente aparecen máculas por dilatación capilar, extendidas como un eritema solar en cara y cuello o eritemato-papulosas, con escozor, en cualquier territorio pero sobre todo en las partes descubiertas más expuestas, especialmente en el rostro, nuca, manos, escroto, axilas y cara interna de muslos donde la piel es fina y humidificada por la transpiración; si se lleva máscara, se afecta primero el surco nasogeniano en él que se acumula el polvo. En los folículos pilosebáceos especialmente en los de la cara, se presentan pápulas foliculares. Si la concentración arsenical fue alta o prolongada o si se acompaña de agentes cáusticos, las lesiones se hacen pustulosas. La costra melicérica se encuentra con relativa frecuencia en la cara, sobre todo en los pliegues nasogenianos. Las escaras, muy típicas en las grandes lesiones, son negruzcas, de tamaño y forma variables, siempre secas, duras, tanto más cuanto más antigua sean, llegando a ser pétreas, adherentes a los planos subyacentes, debiendo reblandecerse para desprenderlas, rodeadas de un surco.

Las ulceraciones se deben a la pérdida de sustancia causada por el efecto mortificante del arsénico; se presenta especialmente en las extremidades, escroto, ángulos de la boca, espacios interdigitales. El lecho ungueal está inflamado, la uña cornificada. El reborde cutáneo de las úlceras extensas es hiperqueratósico, grisáceo, semejante al ojo de un pájaro llamada «agujero del ácido».

Hay que destacar que las úlceras son indoloras o poco dolorosas, sin que se infecten, debido a la fuerte acción bactericida, a la que se debe que los taxidermistas utilicen los arsenicales para evitar la putrefacción de los animales; recordemos que algunos (otros no lo estimaron así) forenses señalaron que los cadáveres de los envenenados con arsénico resisten más a la descomposición.

Las lesiones desaparecen al hacerlo la exposición, pero a veces persisten mucho después de terminada aquélla.

2.º Es típica del arsenicismo, la hiperqueratosis o queratodermia ortoqueratósica descrita por Henckel en 1728. La capa córnea se espesa, compacta; se pone amarillenta, translúcida, sembrada de nódulos córneos fluorescentes con la luz Wood; el cuerpo mucoso está hiperacantósico, sin desorganización arquitectural ni atipias ni inclusiones. La capa basal presenta pigmentación melánica. No hay infiltrados en el dermis superficial. Además de la hiperacantosis en la hiperqueratosis influye la adherencia entre sí de las papilas queratinizadas. La hiperqueratosis es más frecuente y destacada en palmas y plantas que fisiológicamente son más

gruesas, haciéndose más prominentes las crestas papilares y en los pliegues inguinales, interglúteo, huecos poplíteos, axilas, escroto, y también en el rostro, en cuello, dorso de la mano y del pie. La hiperqueratosis suele estar precedida de hormigueos y de brotes de eritema bulloso, descamativo o de vesículas.

Muy típicos son los numerosos «cuernos», que son formaciones verrucosas, hiperqueratósicas muy pigmentadas, de unos 3 mm de diámetro, muy diferentes de las verrugas vulgares, de la papilomatosis paraqueratósica o de la epidermodisplasia verruciforme y de las queratosis actínica y senil. Aparecen en cualquier zona del cuerpo como eminencias tenares, bordes laterales y dorsos de los dedos y sobre las articulaciones falángicas, pulgares y talón y a veces en cara y cuello, pero especialmente en las palmas y plantas, que si se agrietan causan dolor y hemorragias, pudiendo degenerar en epitelioma. La presencia de múltiples cuernos queratósicos situados en aquellas localizaciones es casi patognomónico de intoxicación arsénica.

Hay dermatitis ortoérgicas debidas al contacto irritante con el arsénico.

3.º Atrofia de la piel de las zonas afectadas, que puede seguirse de caída de pelo y uñas, que pueden presentar las patognomónicas bandas de Mees que son estrías gris mate, simétricas, de 1 a 5 mm de ancho, transversales, en media luna que se desplazan distalmente al crecer la uña y que persisten incluso después de haber desaparecido la polineuritis.

4.º Melanodermia, que puede ser difusa como una exageración de las zonas oscuras de la piel, afectando poco a las áreas descubiertas sin asentar en mucosas o bien toma un aspecto lenticular gris con reflejos azulados, diseminadas por todo el cuerpo.

Aunque los mineros beban el agua que brota entre el mineral, la hiperqueratosis plantar o «enfermedad de los pies negros» y en su caso la palmoplantar, se debe al contacto del pie con el agua de los «regueros» de la mina, cubiertos de una «nata» de polvo del mineral que actúa mejor por la presión ejercida por el pie. Argumosa da importancia al ambiente caluroso, ya que las lesiones eran más frecuentes en los trabajadores que limpiaban los hornos aún calientes; el mismo día que inician la faena, ya salen del trabajo afectados y si la temperatura es elevada se afectan casi todos los expuestos.

Las lesiones cutáneas producidas en el trabajo, limpias o sangrantes, con tendencia a cicatrizar con granulaciones, tan pronto contactan con arsénico, se infiltran sus bordes, se rodea de una aureola rojiza, tiende a profundizar, se necrosa y va tomando los caracteres de los procesos úlcerados, con aumento de detritus negruzcos que se adhieren al apósito.

5.º Cuando la exposición se debe a arsenicales solubles, especialmente al anhídrido, al tricloruro y tal vez a algunos compuestos orgánicos, se afectan las mucosas con las que contactan. Así, se produce conjuntivitis e incluso queratitis, faringitis, laringitis; muy pronto se irrita la mucosa nasal que aumenta la secre-

ción de moco en el que puede haber hebras de sangre y a veces epíxtasis; la mucosa del tabique está congestionada y sangrante. Si la exposición cesa, las lesiones regresan en 3 a 5 días, pero si persiste, sobre todo si la humedad relativa es baja o si hay polvo de sosa, el tabique se adelgaza, al cabo de tres a doce meses ya es translúcido y se ulcera recubriéndose con una costra que se puede desprender al sonarse o espontáneamente, dejando el tabique perforado en la zona de Klesselbach, situada a unos 2 cm del borde nasal.

Favorecen y focalizan las lesiones arsenicales las erosiones y heridas que deben evitarse en estos trabajadores y en todo caso cubrirse.

6.º Síndromes neurológicos. La polineuritis explicaría la lesión nerviosa de la intoxicación por arsénico; se debe, como la de la avitaminosis B1, al bloqueo del metabolismo intermediario de los glúcidos y lípidos, en la que la ausencia de aneurina, coenzima de la carboxilasa, impide la decarboxilación catabólica del ácido pirúvico.

Es una neuritis mixta sensitivo-motora que se inicia por parestesias en las extremidades, seguida de debilidad muscular, preferentemente de las extremidades, comenzando por las inferiores, simétrica con debilidad en las extremidades sobre todo en los músculos extensores, fundamentalmente al común de los dedos; pueden presentarse sacudidas algicas en uno o varios grupos musculares y contracciones espasmódicas que dificultan la marcha que se hace en «stepage», con impotencia funcional; luego se extiende a los músculos del antebrazo que dificulta la marcha; la paresia puede llegar a parálisis que suelen afectar inicialmente a los extensores del pie, acompañadas de anestesia que afecta sólo a las extremidades, aunque puede ser dolorosa, siendo en este caso la marcha vacilante, arrastrando la punta de los dedos y, que por su parecido con los tabéticos ha recibido la denominación de «tabes arsénico». Se parece mucho a la polineuritis alcohólica, que a veces presenta un cuadro de pseudotabes, que cursa sin trastornos esfinterianos y con conservación de los reflejos patelar y plantar. Tiene interés, por tanto, el antecedente de intoxicación alcohólica al diagnosticar una posible polineuritis arsénico. No hay temblores como suele haber en la intoxicación mercurial. Si se prolonga la parálisis se produce atrofia muscular. Posteriormente se afectan los músculos del antebrazo.

No se acompaña de los trastornos psíquicos del alcoholismo crónico pero subsisten las lesiones cutáneas propias del arsénico; antiguamente se la confundía con la tabes. La polineuritis persiste uno o dos años y aún más, después de la curación clínica, aunque de ordinario acaban por desaparecer. Puede asociarse con afectación auditiva y visual. Alguna vez, la neuropatía sólo afectó al nervio óptico (neuritis retrobulbar) que determina ceguera. En los casos graves la médula espinal también puede estar afectada. La afectación neurológica es más frecuente en las personas mayores.

7.º Menos frecuente es la encefalopatía con alteraciones vasculares de las sustancias blanca y gris, que se manifiesta por postración, parálisis, delirios, que

conduce a la muerte. Hay una forma clínica cerebrosplinal, en la que sólo hay encefalopatía sin cuadro gastrointestinal.

Progresivamente se presenta anorexia, cansancio y disminución de las funciones mentales y sexuales; en algunos casos se produjo insuficiencia hepática o renal, alguna vez anemia y en alguna afectación de médula ósea y alteraciones de la hemostasia, neumonitis, infertilidad, abortos en mujeres, disminución de la inmunidad anti-infecciosa, alopecia, eritrodermia, lesiones vesículo-edematosas, etc. Exceso de mortalidad de procesos cardiovasculares y de cirrosis.

8.º Los expuestos a largo plazo, de niveles bajos del orden de 0,17-0,80 ppm, rara vez pueden padecer la que se llamó «enfermedad vascular periférica», caracterizada por irritación gastrointestinal no debida a un efecto local, sino (Böhm y Unterberger) a parálisis vasomotora de las terminaciones del simpático o a trombosis de los pequeños vasos. Algunos autores observaron anemia.

CÁNCER ARSÉNICAL

Paracelso describió en 1531 una enfermedad profesional en trabajadores del arsénico, pero sólo se conoció su naturaleza cancerosa en 1879. No hay buenos modelos animales de cáncer arsenical. La aplicación cutánea experimental de arsenicales no ha dado resultados concluyentes. Leitch y cols., aplicaron en 1922, dos veces al día, una solución al 0,12% de arsenito potásico en zonas rasuradas de piel durante 43 días, de 100 ratones, de los que murieron muchos, probablemente por la alta toxicidad de la solución del arsenito potásico y sólo en uno, apareció un epiteloma escamoso metastático, raro en el ratón. A partir de 1950 ya había estudios epidemiológicos que relacionaban el contacto, la inhalación y la ingestión reiterada de arsénico inorgánico con los cánceres de pulmón, de vejiga urinaria, de hígado, de riñón, hematopoyético, de próstata y sobre todo del cutáneo, pero los datos eran limitados y la asociación podría ser debida a que a menudo, la exposición al arsénico se acompaña con la de hidrocarburos policíclicos (alquitranes, combustibles fósiles), con anhídrido sulfuroso o con el humo de tabaco, etc.). En todo caso, su carcinogenicidad es de baja intensidad y el cáncer inducido tiene un curso benigno y no da nunca lugar a metástasis.

Un número creciente de arsenicales, casi siempre trivalentes, son cancerígenos generalmente por exposición de varios años por casi todas las vías. La OMS, la Agencia de Protección del Ambiente (EPA) de los EE.UU. y el Departamento de Salud y Servicios (DHHS) de EE.UU. han clasificado a los compuestos inorgánicos de arsénico como compuestos cancerígenos, y la IARC (International Agency for Research on Cancer) los incluyó como carcinógeno del grupo I para el hombre. La Agencia de Protección del Medio Ambiente de EE.UU. (EPA) da al factor de pendiente de cáncer para el arsénico, un valor de 1,5-1 (mg/kg/día), considerándolo cancerígeno humano debido a su capacidad para producir cáncer de la piel. El Departamento de Salud y Servicios Sociales de EE.UU. (DHHS) y

la Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer (IARC) también lo estiman carcinógeno para los seres humanos.

La cancerogénesis se podría deber a una lesión oxidativa del ADN, como lo indica los elevados niveles de la 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), en personas con elevadas concentraciones de arsénico en el pelo y en la orina, debidas a beber agua rica en el metaloide (Kubota y cols., 2006).

El arsénico, entrado por vía cutánea u oral, causa epitelomas, siendo para Tello el más frecuente el espinocelular, aunque también puede determinar el basocelular. No se conoce relación con el peligroso melanoma. Beane y cols. (2004), estudiaron apareadamente por edad y sexo, 368 casos de melanomas cutáneos con 373 controles de cáncer colorectal, diagnosticados en 1999 y en 2000, en indios Iowa de 40 y más años, encontrando asociación entre el melanoma y el arsénico de las uñas determinado por espectrofotometría de absorción atómica en horno de grafito.

La exposición industrial al arsénico ha inducido cáncer cutáneo, incluida la enfermedad de Bowen, que se caracteriza por múltiples cánceres de piel. La inmunohistoquímica muestra características de proliferación y apoptosis. Liao y cols. (2004), expusieron cultivos de queratinocitos de prepucio humano a diferentes concentraciones de arsenito sódico. A concentraciones menores de 1 μM , el arsénico inducía la proliferación de los queratinocitos y aumenta la actividad del factor nuclear kappa B y la de la proteína activadora 1, factores cuya transcripción regulan la proliferación celular y la apoptosis. A partir de 5 μM , el arsénico induce la apoptosis por la vía FasL del ligando Fas/Fas con aumento de la actividad de la AP-1 pero no la del NF-kappa B. Estos resultados indican que la regulación positiva del NF-kappa B a concentraciones bajas de arsénico, se correlaciona con la proliferación de los queratinocitos. En cambio altas concentraciones de arsénico aumentan la AP-1 e inducen apoptosis asociada a Fas/FasL.

Fiertz observó en los pacientes tratados con el licor de Fowler, correlación entre la hiperqueratosis y el cáncer de piel. Igualmente se ha demostrado en diversos lugares relación entre la concentración de arsenicales en el medio con los cánceres.

La ingestión durante largo plazo de arsénico trivalente, que es la forma más tóxica, predispone a carcinomas de las células basales de la piel, en sus diversas variedades, presentando características diferentes de los epitelomas no arsenicales.

El arsénico también causa la enfermedad de Bowen o disqueratosis lenticular formada por elementos infiltrados, cubiertas de verrugosidades que pueden ulcerarse en zonas poco queratinizadas de la piel. Es como la hiperqueratosis, una lesión precancerosa. La exposición profesional al arsénico, aumenta la incidencia de los cánceres del pulmón, excluyendo la influencia del tabaco, de linfomas, del riñón y vejiga urinaria, esófago, incluso del hígado, pero la asociación con el arsénico no está clara; también se han señalado sarcomas.

Neubauer en 1946, publicó 143 casos en los que se estableció claramente la relación con el arsénico, ya que más de la mitad tomaban arsénico como medicamento en psoriasis y otras dermatitis. Casi todos los casos eran debidos a la administración prolongada de arsénico inorgánico trivalente, siendo el tiempo medio de exposición 18 años. Los pentavalentes no son cancerígenos aunque se sabe que pasan en el organismo a trivalente (en la obtención de arseniatos se usan compuestos trivalentes). A menudo, años antes que el cáncer, aparecen lesiones no malignas, especialmente queratosis. Los cuernos pueden permanecer estacionarios, agrietarse, fisurarse, pudiendo causar dolor y hemorragias. Dejan úlceras con bordes duros, asumiendo las propiedades de los epitelomas clásicos, llegando a dar metástasis y causar la muerte. En algunos casos los cánceres han sido basales. Los epitelomas pueden ser múltiples o sucederse unos a otros.

El cáncer epitelial cutáneo del arsénico asienta en zonas con queratodermias, que degeneran frecuentemente y que aparece en jóvenes en partes cubiertas como el escroto. Los de mejor pronóstico son los basocelulares que responden al tratamiento local aunque recidivan; los más frecuentes son los espinocelulares difíciles de tratar y causantes de metástasis.

CÁNCER DE PULMÓN. Es difícil relacionar el cáncer de pulmón con el arsénico. De las 157.200 muertes ocurridas en USA en 2003 por cáncer de pulmón, la mayoría fue debida al tabaco, correspondiendo a la exposición laboral 16.700. La mayoría de los estudios epidemiológicos, aún teniendo en cuenta el tabaco, tienen como posible factor de confusión el hábito de fumar, o el grado de fumador pasivo, etc., que aumentarían el riesgo relativo en expuestos al arsénico.

Guo (2004) estudió la mortalidad en 138 pueblos de Taiwan durante 1971 a 1990, encontrando 673 varones y 405 mujeres con cáncer de pulmón. El análisis múltiple ajustado por edad estaba asociado en ambos sexos con concentraciones de arsénico en el agua de bebida superiores a 640 µg/L, sin que influyeran niveles inferiores, lo que corrobora que los niveles de 10 micro g/L de la «US Environmental Protection Agency» no son cancerígenos para los que beben esas aguas.

CÁNCER HEPÁTICO. La exposición persistente al arsénico está asociada con la elevada mortalidad de carcinoma hepatocelular, en relación con la concentración del arsénico en el agua. La «Standardized mortality ratios» (SMRs) por cáncer hepático, en las mujeres que vivían en las áreas endémicas de HACRE durante 1971-2000, empezó a declinar a los nueve años de haber cesado de consumirse el agua de los pozos artesianos, pero en los varones, las tasas fluctuaban (Chiu y cols., 2004). El angiosarcoma hepático tiene una frecuencia superior a la esperable en personas expuestas al arsénico medicamentoso y profesional.

CÁNCER VESICAL. Los más importantes factores de riesgo son el tabaco y la exposición al arsénico y a las aminas aromáticas. Ayotte y cols. (2006) hacen un estudio ecológico entre el uso del agua de pozos privados en 1970, con más

arsénico que los abastecimientos públicos, que pudiera explicar el exceso de las tasas de mortalidad creciente entre 1985-1999, en ambos sexos, por cáncer de vejiga en New England y en New York (USA). El valor de «r», una vez ajustada la densidad de población, oscilaba entre 0,42 y 0,62. Lamm y cols. (2004) no encontraron relación entre la mortalidad por cáncer de vejiga de varones blancos entre 1950-1979 y la concentración de arsénico, en 133 condados de USA, en los que sólo se bebía agua subterránea con 3 a 60 microg/L. Jarup y cols. (1991) estudian una cohorte de 3.916 trabajadores suecos de fundiciones de cobre, que habían trabajado al menos tres meses, entre 1928 a 1967, que fue seguida a partir de 1981. Se estimó la exposición al arsénico en diferentes períodos en cada puesto de trabajo. Establecieron una matriz de exposición acumulada del arsénico para cada trabajador y además la exposición al tabaco en 107 casos de cáncer de pulmón y en 214 controles de la cohorte. Encontraron asociación positiva del cáncer de pulmón con la exposición acumulada al arsénico con el riesgo de fumar estandarizado, que iba de 0,7 a 8,7, en diferentes grupos de exposición. Se sugiere un factor negativo de confusión del tabaco en los más expuestos. La interacción entre el arsénico y el fumar para el desarrollo de cáncer de pulmón es intermedio entre aditivo y multiplicativo y es menos pronunciada en grandes fumadores.

España es el país europeo con mayor incidencia de cáncer de vejiga. López-Abente y cols. (2006), estudian la distribución de las defunciones por cáncer vesical en los 8.077 municipios españoles intentando relacionarlas con la prevalencia de fumadores, usando el modelo de autoregresión espacial de Besag, York y Mollie, con el RR de mortalidad por cáncer de pulmón. Fueron las provincias de Cádiz, Sevilla, Huelva, Barcelona y Almería en donde había más ayuntamientos con mayor riesgo de cáncer vesical en ambos sexos. El mayor riesgo en la provincia de Barcelona, correspondía a los ayuntamientos de la comarca de Bages, Suria, Sallent, Balsareny, Manresa y Cardona. Deducen que la polución debida a la minería y la actividad industrial, especialmente debida al arsénico, podría haber influido en esta distribución espacial. Los autores destacan, que habría que conocer la exposición al arsénico de su agua de bebida.

MECANISMO DE LA CANCEROGÉNESIS ARSENICAL

El arsénico inorgánico podría reemplazar al fósforo en el ADN, formando una unión más laxa, que unido a interferencia con los mecanismos reparadores del ADN podría causar cromosomopatías. Kato y cols. (2003), vieron que la inyección intraperitoneal de yoduro de dimetilarsinoso (DMI) y de trimetilarsina (TMA), modelos de arsenicales dimetilados y de dimetilarsina respectivamente, a ratones, determinaba la producción de reticulocitos con núcleos pequeños. El TMA los aumentó significativamente pero no el DMI. Además esos reticulocitos sólo aparecían con 10,6 mg/kg de ácido dimetilarsínico (DMA) co-inyectado con glutatión reducido. Estos resultados, sugieren que la formación de micronucleos

pueda necesitar la ulterior reducción metabólica del arsénico dimetilado trivalente, por ejemplo, produciendo dimetilarsina, por un exceso de GSH.

Consistentemente con la idea de que el arsénico se une a cisteína-SH, Khalil y cols. (2006), observan que el ditiotreitól bloquea el efecto del arsenito.

Los arsenitos, causan de forma dosis-dependiente, la muerte celular, por activación de la caspasa 3/7, efecto que disminuye la pre-inducción de proteínas del estrés térmico de HSPs. Khalil y cols. (2006), demuestran que bajas concentraciones de arsenito promueven el desarrollo, efecto que aumenta un moderado shock térmico. La inducción de respuesta de shock térmico HSPs es un biomarcador sensible de la exposición al arsénico, y las HSPs deben contribuir a la promoción de tumores del arsénico.

EFFECTOS MUTAGÉNICOS Y TERATOGENICOS

Askanazy (1927), trasplantó embrión de rata en el peritoneo de rata adulta que bebía agua con arsénico, observando que se desarrollaron en algunos animales teratomas benignos y malignos, que atribuyeron a la sensibilidad de las células embrionarias al arsénico. Las crías de hámster expuestas en útero, presentan más malformaciones, pero sólo con dosis altas. Una dosis única de 40 a 50 mg/kg de arsenicales por vía oral o peritoneal causa, además de elevada mortalidad fetal, anencefalia, malformaciones de miembros, de la cola en rata, ratón y hámster.

El arsénico produce además, daño genético, como malformaciones oculares y renales; aborto y complicaciones en el embarazo.

Las gestantes que viven cerca de fundiciones, están expuestas al arsénico (también al Hg, Pb, Cd), que interfieren con el desarrollo fetal de personas y de animales. Sonia Tabacova del Centro Nacional de Higiene, y Nutrición de Sofía, publicó en *Sciencia* en 1994, el hallazgo del 0,36% de malformaciones, casi el triple de la tasa nacional, en unas 15.000 mujeres que vivían cerca de la planta de fundición de cobre de Srednogorie, en la parte central de Bulgaria y cuyas placentas tenían tres veces más arsénico que las de los controles.

Pineda y cols. (2004), investigaron en niños que vivían cerca de una fundición en México, que contaminaba el aire y el suelo cercano y al agua, que contenía entre 10 y 30 ppb de plomo y de arsénico. La excreción renal de arsénico de los niños oscilaba entre los 16,75 a 465,75 microg/L, excretando el 93% de los niños más de 50 microg/L y el 65% tenía plumbemia superior a los 10 microg/dL (3,47-49,19).

El análisis multivariante, mostró que la producción de óxido nítrico por los monocitos activados indirectamente con IFN γ más el lipopolisacárido, estaba asociada negativamente con la arseniuria y con la plumbemia. La producción de

superóxido en los monocitos activados directamente, estaba asociada negativamente con la arseniuria y positivamente con la plumbemia. Es posible que exista una interacción negativa para la producción de óxido nítrico, y positiva para la del superóxido.

Aunque el arsénico no produce cáncer experimental, aumenta la mutagenicidad de otros mutágenos. Tapio y cols. (2005), demuestran que el arsenito o en la irradiación gamma de las células linfoblastoides humanas, las TK6 aumentan significativamente comparados con controles, la glutation (GSH) transferasa omega 1 y el precursor tipo 4 de la subunidad beta del proteasoma. La exposición combinada no induce esos enzimas. La expresión de la subunidad alfa de la flavoproteína que transfiere electrones, aumenta con la exposición al arsénico, con la de radiaciones y con la combinada. El complejo del ubiquinol-citocromo C reductasa, que es el corazón de la proteína I, la fosforribosil adenina transferasa y la proteína hERp29 del retículo endoplásmico, disminuyen por el arsénico o la irradiación, pero no por la exposición combinada. La serina/treonina protein fosfatasa 1 alpha, disminuye con las tres exposiciones. Es decir, que el arsenito y la radiación gamma, modifican los niveles de varias proteínas que intervienen en vías metabólicas y reguladoras importantes, por efecto directo o disminuyendo la defensa celular.

El efecto combinado de la exposición a algunas proteínas esenciales como la glutation-transferasa, la proteasoma o la serina/treonina fosfatasa puede contribuir al efecto co-carcinogénico del arsénico.

EFECTO DIABETÓGENO

Los estudios epidemiológicos efectuados en Taiwan, Bangladesh, y Suecia demostraron que el arsénico era diabético. El arseniato, puede sustituir al fosfato en la formación de adenosin trifosfato (ATP) y en otros productos intermedios fosforados del catabolismo de la glucosa, interrumpiendo así la producción de energía e interfiriendo con la secreción de insulina ATP-dependiente. Ello requiere, que la concentración de arseniato sea alta, lo cual sólo ocurre en intoxicaciones agudas y no en los expuestos crónicamente a bajas dosis de arsénico. El arsénico, interfiere con factores de transcripción, que intervienen en la expresión del gen relacionado con la insulina, como el factor 1 de las células beta del páncreas.

De otro lado, el arsenito tiene afinidad para los grupos sulfhidrilos formando uniones covalentes con los puentes de disulfuro en la moléculas de la insulina, de los receptores de la insulina, de los transportadores de glucosa (GLUTs), y de los enzimas que intervienen en el catabolismo de la glucosa, como la piruvato deshidrogenasa y la alfa-cetoglutarato dehidrogenasa, alterando sus funciones. Sin embargo, no parece verosímil un efecto directo sobre esas moléculas causado por el arsenito a concentraciones bajas; el tratamiento con arsenito a concentraciones

bajas puede estimular el transporte de la glucosa, al contrario del inhibidor que ejerce el óxido de fenilarsina (PAO) o por altas dosis de arsenito.

Para Tseng (2004), la inducción de estrés oxidativo y las interferencias en la transducción de señales o de la expresión del gene por el arsénico o por sus metabolitos metilados, son las causas más probables del efecto diabético del arsénico, a través de la inducción de la resistencia a la insulina y de la disfunción de la célula beta. Estudios recientes, demostraron que en las personas con exposición crónica al arsénico, está aumentado el estrés oxidativo y la expresión del TNF α y de la interleuquina-6 (IL-6), que está sobre regulada positivamente. Estas dos citoquinas, inducen resistencia a la insulina. El arsenito a concentraciones bajas, inhibe la expresión del PPAR γ , acrónimo de «peroxisoma proliferator activated receptor gamma», es decir, «receptores activadores de la proliferación de los peroxisomas», un importante receptor nuclear de hormonas en los preadipocitos, que activan a la insulina. Los PPAR, regulan el metabolismo lipídico, la expresión del gen ob en el adipocito; intervienen en la diferenciación de los adipocitos, en la inflamación, mejoran el SRI, regulan directamente a la pared vascular, retrasando el desarrollo de la aterosclerosis y regulan a las UCP.

Se ha sugerido al estrés oxidativo como el más importante eslabón común entre la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula beta por mecanismos, que incluyen la activación del factor nuclear kappaB (NF-kappaB), que pueden realizar bajas concentraciones de arsénico. Aunque sin datos que lo apoyen, la producción de superóxido, inducido por arsénico, puede teóricamente alterar la secreción de insulina interactuando con la proteína desacoplante 2 (UCP2), y el estrés oxidativo podría producir amiloide en páncreas, que pudiera destruir progresivamente a las células beta secretoras de insulina. La susceptibilidad individual debida a genes, a malnutrición, a la capacidad detoxificante, a interacciones con otros elementos traza y a la existencia de otros factores de riesgo para la diabetes, pueden influir en la toxicidad del arsénico sobre los órganos que intervienen en el metabolismo de la glucosa, haciendo progresar la resistencia a la insulina, disminuyendo su secreción, llevando a un estado de hiperglicemia persistente o a diabetes mellitus. En conclusión, la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta, pueden ser inducidas por la exposición crónica al arsénico con aumento del riesgo de que se desarrolle la enfermedad vascular diabética.

También, hay estudios epidemiológicos en expuestos profesionalmente en los que hay significativamente más diabetes.

VASCULOPATÍAS

Estudios epidemiológicos, demostraron una elevada asociación de la exposición al arsénico inorgánico con enfermedad vascular, que Tsou y cols., encontrarían que se debía a disfunción del endotelio vascular. Tsou y cols. (2006),

encontraron que concentraciones tan bajas como 1 y 3 μM de arsenito, aumentan la proliferación de las células endoteliales de la aorta porcina, mientras que las de 10, 20, y de 30 μM , la inhiben, con aumento de la detención en la fase G(2)/M. La cafeína, que inhibe la activación de esas moléculas, rebaja en un 93%, la detención en G(2)/M, que inducen 30- μM de arsenito. Esto sugiere, que las quinasas ATM (ataxia-telangiectasia mutated) y ATR (relacionadas con ATM y con Rad3) por la lesión del ADN, tienen papel en la detención en la fase G(2)/M en las células del endotelio aórtico, posiblemente regulando a las moléculas de la vía de señales que regulan el punto de chequeo, incluyendo la p53, la Cdc25B, la Cdc25C, y la securina, que se acumulan y/o fosforilan al detenerse el ciclo en G(2)/M.

EFECTO INMUNOSUPRESOR

La exposición de 90 niños de 6 a 10 años, al arsénico del agua, reflejado en la arseniuria, reduce la activación de los linfocitos T por la fitohemaglutinina (PHA) ($P = 0,005$), disminuye la proporción de CD4 ($P = 0,092$), de la razón CD4/CD8 ($P = 0,056$), y de la secreción de IL-2 ($P = 0,003$), es decir, inmunosuprimiendo, lo que favorece infecciones y cáncer, con aumento de la secreción de GM-CSF por los mononucleares ($P = 0,000$), sin que hubiera cambios en las proporciones de las células CD8, B, o NK, ni cambios en la producción de IL-4, IL-10, o de IFN-gamma por las células mononucleares periféricas, lo que pudiera estar asociado con inflamaciones crónicas (Soto-Pena y cols., 2006).

Sakurai y cols. (2006), encontraron que el arsenito a concentraciones nM, inhibe la diferenciación madurativa de los monocitos a macrófagos que efectúa el factor estimulante de colonias (CSF) *in vitro*, generando macrófagos pequeños, no adherentes y CD4 positivos con el factor de crecimiento GM-CSF a 50-500 nM, sin que llegaran a morir las células. Estas anomalías no las producen el cromo, selenio, mercurio, cadmio, níquel, cobre, zinc, cobalto, manganeso, ni metaloides de arsenicales pentavalentes, como arseniatos inorgánicos, ácidos monometilarsónico y dimetilarsínico, que sí son letales para los monocitos y macrófagos.

El trióxido de arsénico aumenta la infectiosidad del VIH-1 para células de Homo sapiens y de Cercopithecus aethiops, disminuyendo la actividad del factor de restricción del retrovirus, sin aumentar la infectividad para células del Cercopithecus tantalus, del Macaca mulatta y del Aotus trivirgatus, pese a su potente actividad de restricción para el HIV-1, TRIM5 dependiente. El efecto del trióxido de arsénico sobre el factor de restricción del HIV-1 se realiza por diferentes ortólogos TRIM5, pero depende de factores específicos para la línea celular en la que se expresa el TRIM5 (Sebastian y col., 2006).

EL ARSÉNICO AMBIENTAL

La mayor preocupación que el arsénico causa sobre la salud pública es su presencia en el ambiente que obliga a establecer medidas de control y de prevención.

Ciclo del arsénico en la naturaleza

El arsénico es un elemento móvil, es decir, que se esparce por el viento y por las aguas de escorrentía por la superficie de la tierra, sin depositarse en grandes concentraciones. En su desplazamiento por el suelo y por el agua, el arsénico, puede pasar a plantas y a animales terrestres y acuáticos. Por ejemplo, Gongalsky y cols. (2004) lo hallaron en escarabajos de regiones ricas en arsénico que lo bioacumulaban.

Los microorganismos contribuyen al destino y distribución de los contaminantes en sedimentos de aguas continentales y marinas, transformándolos en especies solubles e insolubles. El arsénico se solubiliza mal en el agua y se volatiliza difícilmente.

La organificación del arsénico

En la naturaleza, el arsénico inorgánico puede pasar a orgánico por diversas vías, utilizando enzimas procedentes de seres vivos, que para ello deben resistir a los efectos tóxicos del arsénico. En los acuíferos, las reacciones microbianas pueden movilizar el arsénico y solubilizarlo haciendo peligrosa el agua contaminada. Los enzimas procedentes de bacterias o de hongos, unen covalentemente al arsénico con cuerpos orgánicos (As-C) en ausencia de oxígeno y puede contribuir a la oxidación de la materia orgánica.

Algunas procariontas autotróficas, filogénicamente diferentes, utilizan, pese a su toxicidad, a los oxianiones del AsO_3 , para obtener energía, oxidando a los arsenitos o aeróbicamente a los arseniatos, capaces de derivar la energía de la oxidación de arsenito As(III) a arseniato As(V) en condiciones aeróbicas. La oxidación microbiana de los compuestos de As(III) se puede verificar en ausencia de oxígeno, siendo relevante en algunos medios. En suelos industriales enriquecidos, se desarrollan bacterias diversas si disponen de As(III) como donante de electrones, de un carbono inorgánico como fuente de energía y nitratos para aceptar electrones. En los cultivos de esas tierras se oxida el As(III) estequiometricamente acoplado con la reducción de los nitratos. Rhine y cols. (2006) han aislado las cepas autotróficas DAO1 relacionada en un 99% con el *Azoarcus* y la DAO10, más relacionada con un *Sinorhizobium*, capaces de oxidar 5 mM de As(III) en siete días en condiciones desnitrificantes. La óxido nitroso reductasa (nosZ) y los

genes RuBisCO de tipo II (cbbM) fueron amplificados de ambas cepas capaces de fijar CO₂ al oxidar As(III).

Los tioarsenitos son complejos solubles de sulfuro de arsénico (III), y tienen un importante papel en la química del arsénico, reduciendo los sulfuros en un medio de pH neutro. El equilibrio químico calculado, usando tioarsenio, indica que la formación de un complejo de ditioarsenito, AsS(OH)(SH)(-1), reduce la concentración de las especies inorgánicas de As(III) presentes, como $H_3AsO_3 = AsO_3^{3-} + HAsO_3^{2-} + H_2AsO_3^{-1} + H_3AsO_3$. Si hay suficiente sulfuro soluble, el As(III) domina este complejo. Es pues, importante conocer el efecto de la formación de ditioarsenito sobre la toxicidad del As(III). Rader y cols. (2004), con el test Microtox de toxicidad aguda, indica que la toxicidad del As(III) es función de la concentración de As(III) no complejado, más que de la concentración del As(III) total. Esto sugiere, que las especies de ditioarsenito no son biodisponibles y que su formación reduce la toxicidad del As(III). La formación de ditioarsenito puede reducir la toxicidad.

La arsenito S-adenosilmetionina metiltransferasa (ArsM), presente en numerosos microorganismos, cataliza la formación de una serie de intermedios metilados del As(III), que terminan con la formación de trimetilarsina, que al ser volátil desaparece del medio y de las células. En la Naturaleza están ampliamente difundidos los homólogos del ArsM, que juegan un importante papel en el ciclo del arsénico. La expresión heteróloga del gen del arsM del *Rhodospseudomonas palustris* en una cepa sensible al arsénico de la *E. coli*, le confiere resistencia al As(III) (Qin y cols. 2006).

AGUA

El agua es actualmente el vehículo más importante del arsénico ambiental y el medio por el que ejerce la mayor parte de su efecto negativo sobre la salud pública, ya que la mayoría del arsénico del agua es inorgánico, más tóxico que el orgánico de los alimentos, y con el agua se beben cientos de microgramos de arsénico al día. Actualmente, beben agua con elevada concentración de arsénico inorgánico diez millones de personas en amplias zonas de varios países. El agua natural, contiene como mucho unos pocos µg/L, pero en determinadas cuencas, el agua puede contener concentraciones mayores procedentes de la pirita, de la arsenopirita, o de las rocas sedimentarias de la cuenca. Los suelos geotermales o volcánicos, son ricos en arsénico; los acuitardos, niveles de arcilla intercalados en acuíferos detríticos como los de Wisconsin, contienen bastante arsénico. Según diversos estudios realizados en Estados Unidos (acuíferos detríticos en Wisconsin), una de las fuentes naturales de arsénico en las aguas subterráneas puede tener relación con ambientes geoquímicos que requieren la presencia de pirita y arsenopirita entre sus constituyentes minerales y medios reductores. Es conveniente vigilar aguas especialmente cerca de minas, sobre todo de las abandonadas y especialmente en época de crecidas, en las que aumenta la filtración

a través del suelo. En este tipo de ambiente el arsénico inorgánico se moviliza en forma de trióxido de arsénico (As_2O_3). La hidrogeología apunta a que el arsénico del agua de numerosas localidades castellano-leonesas se debe al agua a gran presión y temperatura, impulsada desde el interior de los pozos originan un medio reductor, que facilita la incorporación del arsénico de la piritita disuelta en capas superficiales. En el agua subterránea, sometida a anaerobiosis, predominan los arsenitos sobre los arseniatos. Los acuíferos que contienen óxido de hierro y manganeso, retienen arsénico para el que tienen gran afinidad. En numerosas localidades castellano-leonesas, el agua contiene arsénico procedente de las pirititas. Al hacerse superficiales, las aguas captan oxígeno que hace pasar los arsenitos a arseniatos más solubles y menos tóxicos que los arsenitos.

Además del origen natural del arsénico, el agua puede contener este elemento por los efluentes y escorrentías procedentes de minas, cuyos minerales contienen impurezas arsenicales, teniendo especial importancia las minas abandonadas en las que no hay responsables de mantener adecuadamente las instalaciones. Peplow y cols. (2004), encontraron que el agua de pozos adyacentes a minas abandonadas cerca de Twisp, en el condado de Okanogan (Washington), tomada entre Octubre de 1999 y Junio de 2001, contenían desde menos de 1 a 298 $\mu\text{g/L}$, de arsénico, 0 a 94 $\mu\text{g/L}$, de plomo, 0 a 5 $\mu\text{g/L}$, de cadmio, 0 a 390 $\mu\text{g/L}$, de selenio, con variaciones estacionales siendo máximas cuando se fundía la nieve. El arsénico también puede proceder de los efluentes de fábricas, fundiciones, de las escorrentías del agua sobrante de riegos de terrenos en los que se utilizaron, a veces excesiva y sin control, de productos relacionados con actividades agrícolas, la jardinería y limpieza de malezas, como son los fungicidas, insecticidas y plaguicidas o los baños empleados para desparasitar animales. En 1959, el agua contaminada accidentalmente con plaguicidas, intoxicó gravemente a siete personas, de las que murió una mujer.

En el agua, el arsénico reacciona fotoquímicamente con complejos acuosos de Fe(III) , que producen radicales libres, como el OH^* , capaces de oxidar a numerosos compuestos orgánicos e inorgánicos; experimentalmente, el As(III) , en solución de citrato férrico se puede oxidar a As(V) , básicamente por el radical hidroxilo OH^* por vía fotoquímica, pero se conoce poco sobre el mecanismo de la oxidación del As(III) y la importancia potencial de la oxidación fotoquímica en el agua natural. En el rango de pH de 4 a 10, el compuesto As(III) predominante, es neutro, mientras que el arseniato, As(V) , se encuentra cargado negativamente. La oxidación fotoquímica del As(III) puede contribuir al ciclo del arsénico en el agua natural que contiene carbono orgánico (Kocar y col., 2003).

El riesgo del agua depende de la concentración del arsénico disuelto, procedente del arsénico particulado. Senn y cols. (2004), encontraron en el lago urbano «Upper Mystic» de Massachusset, que el arsénico de los sedimentos estaba como As(V) , y típicamente el 85 al 95% como partículas de complejos, estando del 25 al 50% en la fracción de 0,4 a 0,05 μm . Pese a la toxicidad del

arsénico, durante la anoxia hipolimnética la mayoría del arsénico removilizado era As(V). Similarmente, más del 95% del hierro estaba en las partículas mayores de 0,05 μm , el 30 al 50% entre 0,05 μm y 0,4 μm , pese a que lo esperable era que la mayoría del hierro estuviera en las aguas anóxicas como Fe(II) soluble; la filtración clásica, es decir con filtros de 0,4 μm , hubiera clasificado como disueltas las fracciones coloidales de Fe y del As, siendo la especie más importante de arsénico, en el hipolimnion de este lago al cabo de varios meses de anoxia, la absorbida sobre los óxidos amorfos de Fe(III).

En los medios hídricos, el arsénico está principalmente en forma de arseniuros y arseniatos, que intervienen en un ciclo biogeoquímico, en el que pueden cambiar su estado de oxidación. En las fases acuosas, el arsénico forma precipitados insolubles con al menos los elementos Ca, S, Ba, Al, Fe, lo que elimina del agua a los arsenicales, que se depositan en los sedimentos; en ellos (como en el suelo), los arseniatos son rápidamente absorbidos por los hidróxidos de hierro o de aluminio, lo que reduce su capacidad y velocidad de percolación y su disponibilidad para los sistemas biológicos. Las bacterias anaerobias reductoras de metales, pudieran tener papel en la movilización del arsénico de los sedimentos de los acuíferos con arsénico de Bengala Occidental, liberando primero al Fe(III) y luego al As(III), y no simultáneamente a ambos (Islam y cols. 2004). El As (V) soluble se retiene en un 35,3-90% en los acuíferos ricos en carbonatos, en el pH entre 7 y 9, que es el del agua de Zimap (México), contaminada con arsénico (Romero y cols. 2004). La absorción (adsorción y coprecipitación) es uno de los principales procesos que controlan la movilidad del arsénico en esos acuíferos.

En las bacterias, en las plantas y en los animales, el arsénico se reduce o se metila, favoreciendo la producción de compuestos arsenicales, estables físico-química y biológicamente.

Niveles de seguridad para el agua de bebida

Para que un agua sea aceptable como bebida, debe ser inocua para el hombre y para los animales y no alterar las reacciones bioquímicas y la vida en su seno. Hay que tener en cuenta la coexistencia de varios xenobióticos, y el aporte de cada uno de ellos con los alimentos, por lo que además de los niveles generales, se deberían establecer otros locales, relacionados con la concentración crítica por kg de peso, es decir, la «critical whole body concentration» o CWBC y (RfD), que es el número de miligramos de cada xenobiótico que por kilo de peso, las personas más sensibles, pueden ingresar diariamente durante toda su vida sin o con poco riesgo para su salud. La aceptación de un agua depende del criterio de salud que se adopte. Así, Sakurai y cols. (2006) encontraron que un agua con menos de 1 μM , de arsénico trivalente inorgánico, causa inflamación crónica.

La dosis de referencia se obtiene del NOAEL (resultado de observaciones durante dos años a exposiciones al xenobiótico que no causa efectos) o del LOAEL (resultado de observaciones durante 90 días a exposiciones al xenobiótico que no causa efectos) a personas o a animales. El NOAEL se divide por un factor de incertidumbre «UF», para cubrir los distintos tiempos de respuesta de cada especie, y la carencia de datos sobre los efectos de exposiciones muy largas. La «Environmental Protection Agency» EPA, toma como factor de incertidumbre 1, 3 o 10 cuando usa el NOAEL de un estudio con humanos, para observar variaciones dentro de la especie, y un factor de incertidumbre de 100 para el LOAEL cuando cubre varias especies.

El «equivalente para el agua de bebida» o DWEL, se calcula multiplicando el RfD de un adulto de 70 kg, por el peso en kilos, y dividiéndolo por dos (consumo medio de agua diario en litros de un adulto). El DWEL, asume que la exposición sólo procede del agua. El MCLG, se determina multiplicando al DWEL por el porcentaje de la exposición debida al agua de bebida que es del 20% al 80% (20% cuando no se dispone de datos). En 1993, se estableció el RfD para el arsénico en 0,3 µg/kg/día, lo que da un DWEL de $0,3 \cdot 70 : 2 = 10,5$ µg/kg día; en general el DWEL del arsénico, oscilaría entre los 3 y 30 µg/L. El MCL, es el nivel máximo de un contaminante en el agua de bebida. Hay que tener en cuenta, que los límites en el agua se expresan como As inorgánico, mientras que la ADI se hace como As orgánico, cuyos compuestos no son cancerígenos.

La OMS, la Agencia de Protección Ambiental de USA y numerosos países como Argentina, establecieron una MCL (concentración máxima admisible) de 50 µg de arsénico por litro de agua. La Organización Mundial de la Salud (OMS), EE.UU. y, desde 1998, la Unión Europea, dan el nivel admisible de 0,01 miligramos por litro de agua. La relación epidemiológica entre una incidencia aumentada de cáncer para la concentración de 50 µg/L (Kayajanian 2003, Guo 2004), indica que ese límite es muy alto. La OMS recomendó el límite de 10 µg/L, concentración que no genera un efecto inmediato en la salud, pero que a largo plazo, superior a los 70 años, puede ser nocivo. El riesgo de morir de cáncer de hígado, pulmón, riñón o vejiga, causado por beber 1 litro diario de agua durante toda la vida, podría ser de 13 por cada 1.000 personas expuestas. Se considera actualmente que debería ser como mucho 0,5 µg/L. La «Water Industry Technical Action Fund» (WITAF) considera que la concentración máxima del arsénico, con la que no se determina cáncer, es la de 0,25 µg/L, pero la sensibilidad de las técnicas analíticas sólo llega a 2 µg/L y la EPA la sitúa entre 0,5 y 20 µg/L. El Congreso de los Estados Unidos, se basaba en la tolerancia cero para cancerígenos en los alimentos y en el agua, lo que suponía exigir una MCL de 0, filosofía que incorporó la «Safe drinking water act» (SDWA) en 1974, y a la EPA a establecer un nivel de contaminación máximo (MCL) de 10 µg/L, no considerado cancerígeno, o que el riesgo de desarrollar cáncer después de beber 70 años esa agua, el riesgo de tener cáncer era de 10⁻¹ a 10⁻⁶. Es decir, de un caso por cada 10 a 1.000.000 de expuestos. La EPA, calculó un riesgo máximo para las personas de Taiwan que

beben dos litros diarios de agua con $1 \mu\text{g}$ de arsénico /L, de $3 \cdot 10^{-5}$ para las mujeres y de $7 \cdot 10^{-5}$ para los varones.

Aunque las técnicas de descontaminación del agua del arsénico son eficaces, es difícil y en su caso costoso, que el agua tratada contenga menos arsénico que los límites de tolerancia.

El HACRE acrónimo de «hidroarsenicismo crónico regional endémico» o «enfermedad de los pies negros», la «blackfoot disease», es el arsenicismo causado por beber habitualmente agua con más de $5 \mu\text{g}/\text{L}$ de arsénico. Al requerir exposiciones largas, no suele presentarse antes de la pubertad, haciéndolo con diversas manifestaciones del arsenicismo crónico. Además de la toxicodermia, se presentan cuadros gastrointestinales, neurológicos, enfermedades cardiovascular respiratoria y vascular periférica, diabetes mellitus, hipertensión, pies negros y aumento de riesgo de cánceres de vejiga, pulmón, hígado, riñón, útero y próstata, pero sobre todo epitelomas. Los estudios prospectivos realizados a cabo en extensas áreas endémicas, como Bangladesh o China, hace temer que aumenten las malignopatías en las próximas décadas.

Inicialmente, sólo hay alteraciones histológicas de la piel, melanosis especialmente en las manos y pies, que van endureciéndose en nódulos y pueden degenerar en cáncer. En el conjuntivo, las fibras elásticas degeneran y presentan elastorrexis con tendencia a condensarse en la parte superior del dermis, que puede considerarse como debidas al envejecimiento de la piel o a los rayos UV. Las faneras, suelen estar hipotróficas con distribución irregular de la melanina. La queratodermia constante y patognomónica, es difusa o circunscrita, cuneiforme, puntiforme, verrugosa, crateriforme, excavadas o en bandas. Comienza en más de la mitad de los casos por las palmas y en el 20% por las plantas. Sin llegar al hacre, la exposición al agua puede causar alteraciones subclínicas, como aumento de 1,28 a 2,23 veces de los niveles de percepción, medidos con neurómetro, en los nervios trigémino, mediano, y peroneo superficial, anomalías que Tseng (2003), encontró en personas aparentemente normales de 30 a 75 años que vivían en áreas hiperendémicas de Taiwan.

Las áreas más importantes en las que se ha señalado el HACRE son:

USA. La mayoría de las aguas subterráneas tienen más de $10 \mu\text{g}$ de arsénico por litro, especialmente en el condado de Millard (Utah). La FDA, encontró que consumo medio diario de arsénico total en Estados Unidos era de $53 \mu\text{g}$, el 20% inorgánico, sin que indicara la proporción de los estados de oxidación. En la ciudad residencial y comercial de Arlington, en cuyo ámbito no se había empleado recientemente arsénico en la industria, ni en la agricultura, los sedimentos del pantano «Spy» contenían elevados niveles de arsénico. Durant y cols. (2004), encontraron en 42 muestras del sedimento superficial del seno del norte, que el arsénico oscilaba entre 1 a 2600 ppm y sobre las 19 en el seno sur; entre 120 a 1100 ppm, concentraciones semejantes a las de los lagos contaminados con residuos de minas o de fábricas químicas. La concentración del arsénico del

lodo de la parte norte del pantano, fue máxima en 1962, y en el sur en 1956, lo que estaba de acuerdo con el uso de arsenito sódico y de óxido de arsénico, como herbicidas entre 1960 a 1968, para controlar a los macrofitos acuáticos, empleándose unos 32 kg ha⁻¹ para el seno norte y unos 580 kg ha⁻¹ para el del sur, consistente con lo estudiado en otros lagos tratados con arsenicales.

REINO UNIDO. Minas de Cornwall y Gales.

ALEMANIA. En Frebiger y Hartz, el arsénico del agua produjo una enzootia y en Reichenstein (Silesia), el arsénico del humo de la fundición de menas conteniendo arsénico, llegaba al agua subterránea precipitado por la lluvia, ocasionando una epidemia de HACRE. La introducción de nuevas técnicas de fundición, y un nuevo abastecimiento de agua determinó una alta incidencia de perforaciones del tabique nasal en los habitantes de la zona (Geyer, 1898).

MÉXICO. Albores y cols. (1979), en una zona mejicana comprendida entre 103° 45' y los 102° de longitud oeste y los 25° 15' y los 26° 15' de latitud norte, de clima seco con escasas lluvias y vegetación desértica, determinaron que había HACRE; el agua de Salvador de Arriba y de otro poblado, tenía 0,5 ppm de arsénico, dándose brotes agudos en la ciudad de Torreón, en la que en 1962, se produjeron 40 casos graves, con una defunción. Los animales y concretamente las vacas, sufrían esta epidemia con graves pérdidas económicas. Los habitantes de las colonias «Miguel Alemán» y «Eduardo Guerra» en el ejido de Finisterre en el estado de Coahuila, que viven en malas condiciones socio-económicas, cuyo estado nutricional es deficiente, beben agua con mucho arsénico debido a una metalúrgica cercana que procesa 350.000 toneladas mensuales de minerales ricos, entre otros metales, de plomo, arsénico, cadmio, selenio y talio, y padecen alteraciones cutáneas y neurológicas debidas al arsénico.

ARGENTINA. El agua de una gran parte de Argentina, supera los 50 µg de arsénico por litro y el agua de muchos pozos contiene más de 450 µg/L. En la provincia de Córdoba, una de las más afectadas, el 82% del agua freática de una zona de 10.000 km² superaba los 50 microg/L, y el agua de la tercera parte de esa provincia de 170.000 km² (2 millones de habitantes en 1963), en zona templada con clima seco continental básicamente agrícola, contenía mucho arsénico, llevado por las escorrentías de minas y de fundiciones próximas. En la meseta de la Pampa del Chaco, en el centro de Argentina, de unos 106 km², unas 133 ciudades de varias provincias, entre ellas Buenos Aires, La Pampa, Chaco, Salta, San Luis, Córdoba, Santa Fe, Santiago del Estero y Tucumán, beben aguas freáticas que contienen hasta 1.200 mg/L de arsénico, procedente de depósitos cuaternarios de loess (principalmente cieno), intercaladas con cenizas volcánicas riolíticas o dacíticas; procedente de las cenizas volcánicas resultantes de la formación de los Andes. El 11% de los 2.200.000 habitantes de la provincia de Santa Fe, beben agua con más de 50 µg de arsénico por litro. Goyenechea en 1913, describió esta situación y la producción de epitelomas y preepitelomas debido al agua de bebida. En Córdoba, eran frecuentes los cán-

ceres, especialmente el espinocelular de manos y pies y era típica una queratitis palmo-plantar, a los 2-3 años de beber el agua contaminada.

BENGALA OCCIDENTAL. Entre 1983 y 1985, se produjo en 14 pueblos del sur de Bengala, intoxicación crónica (Goral y cols., 1986; Guha y cols., 1986, Chakraborti y cols., 1987). Entre julio-septiembre de 1989, ingresaron en hospitales con síntomas de hidroarsenicismo crónico, 20 pacientes de 1 a 60 años, cuyos síntomas y signos expresados en porcentajes fueron: debilidad 48, pigmentación 100, algias musculares 70, engrosamiento de palmas y plantas 65, picor y hormigueos de manos y pies 66, hepatomegalia de 1,5 a 2,5 cm 35, tos 40, esplenomegalia 35, anemia 25, ictericia 5 y ascitis 5. Guha y cols. (1992), visitaron Mitra Lane, localidad de 10.000 habitantes, de donde procedían los enfermos, próxima a una fábrica que durante 20 años estuvo produciendo Verde París. La tierra cercana a la fábrica contenía entre 4 y 19,5 mg/g de arsénico, y 13,5 a 26,5 mg/g de cobre; 8 de 16 muestras de agua contenían más de 50 µg de arsénico por litro. El 57% de 79 personas, miembros de 17 familias que vivían próximas a la fábrica y bebían agua de conducciones locales, de las que el agua del 33% de 12 tuberías situadas entre 122 y 228 m de profundidad, tenía de 0,06 a 0,42 mg/L de arsénico, y el 62% de la de 45 tuberías situadas entre 24 y 36 m tenía 0,06 a 58 mg/L de arsénico, presentaban signos de arsenicismo, mientras que en los que habitaban en 21 viviendas, también cercanas, pero que bebían el agua de abastecimiento procedente de Calcuta, que no contenía arsénico, no presentaron síntomas.

CHILE. Prunés señaló el «cáncer del salitre», caracterizado por manifestaciones muy similares a las del HACRE, en obreros que trabajan en las minas o en sus proximidades, en el departamento de Tarapacá, y lo mismo encontraron Greiber y cols., en los mineros de cobre del departamento de Antofagasta. Borgono y cols. (1972), señalaron una alta incidencia de dermatosis y de trastornos vasculares periféricos, en las zonas en las que el agua potable tenía una media de 600 µg de arsénico por litro, cuya incidencia disminuyó en las áreas en las que se aportó agua con poco arsénico. Martínez y cols., del grupo de Mutagénesis del Departamento de Genética y de Microbiología de la Universidad Autónoma de Bellaterra (2005), hallaron en las uñas de 105 expuestos a agua contaminada con 75 µg/L de arsénico, de la región de Antofagasta, una media de 10,15 µg/g de arsénico versus 3,57 µg/g de media de las uñas de 102 personas del área de Concepción, cuya agua tenía sólo 2 µg/g.

PERÚ. En 2000, la planta concentradora de la empresa minera Larizbeascoa- Zapata situada en San Mateo de Huancha a 3000 m de altura, vertió mucho arsénico al río Rímac que surte a Lima, para cuyo control se instalaron detectores; en 2002 se prohibieron los vertidos. La depuradora de La Atarjea tuvo que emplear la descontaminación específica. En 2005, el agua de Lima sólo tenía 9 a 13 µg de arsénico por litro.

TAIWAN. En Taiwan, hay amplias áreas en las que la enfermedad de los pies negros es endémica. Hacia 1975 se les suministró agua sin arsénico y se dejó

de usar el agua de los pozos artesanos para la bebida, riego y confección de alimentos.

CHINA. La arsenicosis, es una importante enfermedad ambiental en China, debida fundamentalmente al agua de pozos que contiene altas concentraciones de arsénico. Sun (2004), consideraba contaminadas las áreas de China en las que el agua del 10% de los pozos tenía arsénico (y aquellas en la que el aire contenía arsénico procedentes de la combustión de carbón). Indica que en China, están emergiendo continuamente nuevas áreas endémicas. Las áreas endémicas de arsenicosis comprendían (Sun, 2004) a ocho provincias y 37 condados, en las que continuamente se descubren pozos y carbón con altas concentraciones de arsénico, y lógicamente los enfermos van aumentando. En la provincia de Shanxi, todos los pozos tenían mucho arsénico, siendo peligrosos el 52%. En Mongolia Interior, sólo los pozos de unos pocos pueblos tenían sus aguas con elevados niveles de arsénico, teniendo sólo el 11% de ellos niveles inadecuados, pero actualmente las provincias de Mongolia Interior, Shanxi, Ningxia, Jilin y Qinghai y, desde 1982 la de Xinjiang, se consideran afectadas. De acuerdo con los límites chinos, el Hacre afecta a unos 2 millones de personas que beben agua con 50 a 2000 µg/L. En China, están diagnosticadas de arsenicosis unas 10.000 personas de 3 a 89 años, siendo los más afectados los adultos, tanto más frecuente cuanto más arsénico tuviera su agua de bebida.

BANGLADESH. Bangladesh, concentra en sus 30 años de existencia, según un informe del Banco Mundial, el 25% de los desastres naturales que azotan a la región del sur de Asia: inundaciones, ciclones y contaminación del agua y del aire (esta última hasta niveles alarmantes en la capital, Dhaka), que este pequeño país afronta desde una situación de extrema vulnerabilidad. En el caso del arsénico, se calcula que entre 2 y 5 millones de los 10 millones de pozos y manantiales (la mayoría entre 20 y 100 metros de profundidad) con que cuenta el país, están envenenados. Desde que se fundó el país hacia 1972, diversas agencias de ayuda internacional, con Unicef a la cabeza, abrieron abundantes pozos artesanos con la buena intención de evitar las infecciones provocadas por el consumo de aguas estancadas, para reducir la elevada mortalidad, sobre todo la infantil, causado por la disentería o el cólera, pero el arsénico de las rocas y de los sedimentos pasó al agua, que llegó a tener una concentración enorme, poniendo a entre 35 y 77 millones de personas del sur y este; al menos el 20% de los habitantes del país, a lo que ha sido el mayor envenenamiento masivo de la historia. En 1993 (los efectos del arsénico tardan entre 8 y 14 años en hacerse visibles), se empezaron a presentarse enfermos intoxicados por el arsénico y se detectó una altísima concentración de ese metal en el agua. La gente de las aldeas presentaron manchas negras en la piel, endurecimiento de las palmas y plantas, que los campesinos confundieron con lepra Pronto, y los científicos lo atribuyeron al arsénico del agua potable de Bangladesh que llegó a tener hasta 2 miligramos por litro, 200 veces más de lo que admite la OMS; se dispararon los casos de conjuntivitis, bronquitis, diabetes y comenzaron a desarrollarse tumores y gangrena. En 1993, se produjo una epidemia de cáncer, que se atri-

buyó al arsénico. Ohtsuka y cols. (2004), con el método «compact spot-check» aplicado a 121 adultos de un pueblo de Bangladesh, en el cual habían encontrado arsenicismo más grave en varones que en mujeres, que las actividades de granja y de comercio eran ejercidas casi exclusivamente por varones, probablemente por las normas musulmanas para la mujer, que debe permanecer sedentariamente en las casas o en su proximidad, atribuyendo al mayor despliegue de energía y a mayor exposición al sol de sus más graves manifestaciones cutáneas. Lu y cols. (2004), no encontraron diferencias en 54 varones y 11 mujeres de áreas endémicas de la enfermedad de los pies negros, respecto a 130 personas de áreas no endémicas, pareadas por edad sexo, en cuanto a infecciones con virus de las hepatitis, función hepática, histología, TAC y pervivencia. McCarty y cols. (2004), analizaron el agua de 245 pozos de la región bangladeshí de Pabna, por el método 200.8 de la EPA, encontrando que el agua contenía desde menps de 1 a 747 $\mu\text{g/L}$, teniendo todas más de 1 $\mu\text{g/L}$ de antimonio, el cual no alteraba los resultados de la concentración de arsénico, como algunos habían sugerido. Fytianos y col. (2004), analizaron el agua de bebida de 52 áreas de la Prefectura de Salónica, encontrando que el 13,5% de las muestras contenía más del inminente límite EC para el agua de bebida de 10 ppb. La mayoría, contenía muchos iones cloruro, que indicaba intrusión de agua del mar en los acuíferos. En dos áreas, los nitratos eran varias veces superiores a lo admitido.

En 1998, el Banco Mundial calificó la situación como «el mayor envenenamiento de población de la historia». En el 2000, había unos 8.000 casos confirmados y en 2002 se estimaba en unos 20 millones los afectados. La ONG Bangladesh International Action Network (BIAN), con base en Inglaterra, estimó que al arsénico era la causa de la décima parte de los fallecimientos de Bangladesh y, la ONU calculó que este metaloide había matado a 20.000 bangladeshíes cada año y que 70 millones viven bajo esa amenaza.

Los altos niveles del arsénico en el agua, se debían a la riqueza en arsénico de las formaciones geológicas de Bangladesh, sin parangón en otras partes del mundo. No obstante, otros expertos sostienen que el riego intensivo de los campos de cultivo y la utilización abusiva de fertilizantes, ricos en fosfatos, han contribuido decisivamente al problema. Un biólogo español, que trabajó en la vigilancia periférica del desastre de Aznalcóllar, que prefiere guardar el anonimato, explica que «en tierras planas como las de Bangladesh y en terreno arenoso como puede ser el del delta del Ganges, los metales se filtran con gran facilidad en los cauces subterráneos y, subraya: «La aparición de arsénico es cada vez más frecuente y, por tanto, motivo de preocupación. Es además complejo de analizar, y su determinación, mucho más difícil que la de otros metales».

En agosto de 1998, el Banco Mundial anunció un programa a tres años para sustituirlos, en el que invirtió 32,4 millones de dólares. Se iban a limpiar 4.000 pueblos, de un total de 68.000. Pero más de tres años después, las buenas intenciones se han estancando en disputas burocráticas y no se ha llegado al millar de pueblos analizados. Esta emergencia sanitaria no sólo cuesta muertos.

El asesino silencioso que es el arsénico y sus secuelas de úlceras, también está detrás de las mujeres que no encuentran marido, de los parientes que son abandonados y de los niños que no son enviados a la escuela para intentar ocultar el problema.

CAMBOYA. El agua de los pozos intubados de la cuenca del Mekong, en la provincia de Kratie contiene entre menos de 1 a 886 $\mu\text{g L}^{-1}$, de los que el 44.8% excedía los 10 $\mu\text{g L}^{-1}$ valor guía de la OMS, que como consecuencia, determinaba elevadas concentraciones de arsénico en el pelo y en la orina, lógicamente relacionados entre sí y, aumentados en orina los niveles de la 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG).

INDIA. Sur de Calcuta.

SUDÁN. Penneau y cols. (1980), examinaron a 278 habitantes que acudieron voluntariamente a reconocerse, de los 340 pertenecientes a 50 familias, que comprendían al cabeza de familia, al o a los hermanos de éste, a dos o tres esposas y a cuatro o cinco niños, personas de una zona de sabana, del Sahel intertropical de clima sudanés, en la que aparte de los nómadas, viven en casas de adobe, con techo de paja, en pequeños núcleos, con huertos regados con agua de pozos someros, separados por muros de tierra o por empalizadas de millo o de maíz. Se alimentan de granos pelados de sorgo y de maíz cocidos, de salsas de hojas de baobab, de araquidos y de algo de carne y de leche y, consumen por persona, entre 5 a 25 litros de agua al día, según la distancia a los pozos. De ellos, 169 tenían arsenicismo crónico, con hiperqueratosis y cuernos arsenicales palmoplantares y en el dorso de las manos, en pies y cara, descamaciones, que afectaban por igual a ambos sexos y edades, excepto en los menores de 20 años probablemente por la menor duración de la exposición.

ESPAÑA. En 1998, se encontró en el acuífero de una empresa de alimentación, situada al noroeste de Madrid, arsénico y, aunque ese agua no se utilizaba en la fábrica, la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, analizó el agua de 353 pozos de la provincia de Madrid, encontrando en 16, niveles de arsénico superiores a los 50 $\mu\text{g/L}$, informando a los consumidores que no debían utilizar ese agua para bebida ni para confeccionar alimentos. El agua de algunos pozos que aportan agua al Canal de Isabel II, también contienen arsénico.

MAR

Los vertidos terrestres o hídricos con arsénico, pueden contaminar al mar y a los animales marinos. El 15 de enero de 1977, chocaron cerca del puerto de Kobe, frente a las costas occidentales japonesas del Pacífico, el carguero panameño de 15.500 toneladas «Nagan Mercury», con el chino «Chang Tu», de 8.400 toneladas, del que según la Agencia de Seguridad Marítima, debieron caer 10 de las 5.000 bombonas, con 55 kg de arsénico cada una, cantidad en teoría

suficiente, para matar a ocho millones de personas, sin que se observara mortalidad en peces.

AIRE

El arsénico puede estar en el aire como partícula o como vapor, procedentes de volcanes, y antropogénicamente, acelerando el paso de grandes cantidades de arsénico al ambiente por la combustión del carbón, que normalmente contiene además de azufre, mercurio y selenio, trazas de arsénico. La utilización de maderas como combustible en hogares, ha causado intoxicaciones, si se habían tratado con conservantes arsenicales (que pueden tener además cromo).

Los ocho miembros de una familia rural de Wisconsin, sufrían sólo en los inviernos, unos cuadros neurológicos. Todos tuvieron tasas altas de arsénico en el pelo y uñas, que en los padres alcanzó las 12 a 87. Las cinco habitaciones de la vivienda, se calentaban con una estufa que quemaba madera tratada con conservantes. En las cenizas, había mucho arsénico, así como cobre y cromo y, la tierra que rodeaba a la casa, tenía grandes concentraciones de esos metales (Peters y cols. 1984).

Las termoeléctricas, son importantes contaminantes: por ej. la de La Coruña, de 1.400 MW, dotada de precipitadores electrostáticos, elimina en la fase gaseosa el 24%, de la emisión total de arsénico, el 90% de la del selenio y más del 99,8% de la del mercurio (Otero-Rey y cols., 2003). El arsénico, es mayoritariamente emitido por las metalúrgicas productoras de cobre, pero también durante la producción de plomo y zinc.

Parte de los vapores de arsénico, que vehiculan los humos, pasan al estado sólido al sublimarse y otra, lo hace al reaccionar con los componentes cálcicos de las cenizas volantes. Sterling y col. (2003), observaron que los vapores del óxido cálcico, y los de los silicatos mono y dicálcico, entre los 600 y los 1.000° C, reaccionan con los vapores de las especies de arsénico en el aire y en nitrógeno, formando arseniato cálcico As(V), insoluble en agua, y por ello menos peligroso que el trivalente. La máxima captura del arsénico tiene lugar a 1.000° C, siendo el óxido cálcico el más efectivo de los tres sólidos, en las temperaturas estudiadas. El arsénico del aire como polvo, cae al suelo o al agua. El aire de las ciudades tiene desde unos pocos nanogramos a unos cientos de microgramos por m³, en general, menos de 10 ng por m³.

El polvo arsenical es muy fino, y se dispersa mucho al movilizarlo. El aire de las fundiciones, puede contener más de 350 contaminantes, entre ellos el arsénico y lo mismo encontraron Brown y cols. (1984), en una fundición cercana a su residencia y Pershagen (1985) en un estudio casos-control en Suecia.

Blot y cols. (1986), encontraron en la tierra cercana a una fundición de metales, altas concentraciones de arsénico inorgánico y de cadmio.

Según Milham y cols. 1974, Hartwell y cols. 1983, Baker y cols. 1977, Greaves y cols. en una fundición de USA, el depósito de contaminantes metálicos se produce primariamente a unos pocos kilómetros de la fundición, perjudicando a la vegetación. Los niveles de arsénico en orina y pelo de niños, que vivían cerca de la factoría estaban elevados, pero no en los que vivían a más de 5 km.

La fundición de cobre de Rönnskär (Suecia), empezó a funcionar hacia 1928, emitiendo entonces mucho arsénico, para después disminuir drásticamente. Las emisiones anuales fueron:

<i>Período</i>	<i>Arsénico</i>	<i>Cobre</i>	<i>Cadmio</i>	<i>Plomo</i>
1967-1976	115	485	297	12
1985	40	101	41	2,7
1990	4,2	52	18	1,3

En mucha menor medida que la metalurgia, los trabajos y usos del arsénico, liberan arsenicales al aire. Un aporte interesante, es el del humo del tabaco, cuyas plantas fueron tratadas con arsenicales. En 1950, un fumador medio de USA, inhalaba más de 100 µg diarios; en 1980 bajó a 9.

SUELO. TIERRA

El arsénico se encuentra en la corteza terrestre, a una concentración media de 5×10^{-4} en forma de arsina, arsenitos, arseniatos y óxidos. Es el 20 elemento más frecuente de la corteza terrestre, en la que como el cadmio y el plomo, está en pequeñas concentraciones, distribuidos ubicuamente en la corteza terrestre, con una concentración media de 2-5 ppm, casi $5 \times 10^{-4}\%$; su hallazgo en meteoritos, hace pensar que está en muchos planetas, habiéndose calculado que en el Universo por cada 107 átomos de silice hay 40 de arsénico.

Las formas biodisponibles, es decir las hidrosolubles del arsénico, extraíbles con agua, además de ser más tóxicas, perjudican más la fertilidad del suelo que las formas extraíbles con bicarbonato sódico. Ghosh y cols. (2004), encontraron en tierras contaminadas con arsénico del oeste de Bengala, que los indicadores de calidad de la tierra, como la respiración de la tierra, su carga microbiana, y la actividad del diacetato de fluoresceína y la de la dehidrogenasa estaban disminuidos.

La elevada actividad geotérmica del Parque Nacional de Yellowstone (USA), determina elevados niveles de arsénico en las aguas superficiales, en la vegetación acuática y en los sedimentos de la cuenca superior del río Madison. El

rumen y las heces del *Cervus elaphus*, residente en la zona, tienen concentraciones de arsénico superiores que los controles, porque los pastos herbáceos que consumen predominantemente contienen arsénico inorgánico; la presencia de dimetilarsonato en el rumen y en las heces, sugiere que el arsénico se metila en el organismo de este ciervo.

En la tierra, el arsénico inorgánico se puede unir a otros cuerpos en pequeñas cantidades. El destino del arsénico y sus especies están inextricablemente ligadas a la formación de sus derivados y a sus cinéticas.

El arsénico de la superficie de la tierra, puede proceder de los minerales extraídos y, aunque actualmente no se produce arsénico, los efluentes de las minas y las de las metalúrgicas productoras de cobre y menos las de plomo y zinc, siguen llevando grandes cantidades al medio. Otro origen del arsénico telúrico, es el adicionado a las plantas, como los arsenitos sódico y potásico, adicionados a partir de 1951 para favorecer el brote de la patata.

La ingesta de tierra es una vía de exposición de cierta importancia de muchos contaminantes no volátiles, especialmente para los niños. Una fracción de lo ingerido, puede quedar unido a partículas de tierra durante la digestión y, por tanto no es absorbible por el epitelio intestinal. Para estimar la fracción que se moviliza en el digestivo, se han ideado varios modelos *in vitro*, algunos de los cuales no tienen en cuenta a la bilis como agente digestor. En la bilis, influye el animal de procedencia, su presentación fresca, desecada o conservada. Oomen y cols. (2004), compararon la bioaccesibilidad del benzo[alfa]pireno, del arsénico, del cadmio y del plomo, de cuatro suelos después de digerir con bilis de buey, de cerdo y de pollo. Sólo la de pollo, aumentó la bioaccesibilidad del plomo de 3 a 5,5 veces y 1,5 veces más para el cadmio.

Las excretas de pollos y de cerdos, usadas como fertilizantes y correctores aportan a menudo arsénico, que fue adicionado a los piensos, contribuyendo a la carga arsenical de la tierra y del agua. Rutherford y cols. (2003), extraen el arsénico y el cobre, el hierro y el zinc, aditivos también de esos piensos, con agua y con clorhídrico y nítrico. El 75% del arsénico de las excretas de pollerías es muy hidrosoluble. En los campos corregidos con excretas con arsénico, la fracción movilizable por agua está correlaciona con el contenido en C, P, Cu, y Zn, mientras que la que está fijada fuertemente, se correlaciona positivamente con el hierro con el que coprecipita.

En Australia hay muchas zonas cuya tierra tiene elevadas concentraciones de arsénico, algunas por minas de oro. Hinwood y cols. (2004), en personas que vivían en áreas con minas de oro, en las que la tierra tenía entre 9 y 9.900 mg kg⁻¹, y las de población control que vivía en zonas en las que la tierra sólo tenía 1 a 80 mg kg⁻¹, encontraron que había una débil, pero significativa relación, entre la concentración del arsénico en la tierra y la del arsénico inorgánico urinario, con un coeficiente de Spearman de 0,39, que aumentó a 0,69 entre los que vivían en tierras con más de 100 mg kg⁻¹ de arsénico. La concentración

media geométrica del arsénico inorgánico urinario era de 1,64 $\mu\text{g L}^{-1}$ y para los que vivían en tierras con poco arsénico, 1,18.

Las tierras de Bangladesh, que fueron regadas durante muchos años con agua con arsénico, llegó a contener 10 μg por gramo (Meharg y cols., 2003).

Hamon y cols. (2004) desarrollaron un método para estudiar la movilidad y la especiación del arsénico en los sistemas suelo-agua, contaminados con arsénico soluble, en Eaglehawk y en Tavistock, cuyas condiciones redox y microbiológicas eran conocidas y en los que una alta proporción del arsénico estaba en forma no lábil. La incubación anaerobia de los suelos, modifica la concentración del arsénico soluble, pero no la especiación ni la proporción de las formas lábiles respecto al arsénico total.

La disminución del arsénico soluble en el suelo de Eaglehawk, se debió a la disminución del pH inducido por el Eh aumentando la absorción de la fase sólida del As(V). El aumento del As soluble en el suelo de Tavistock, se debió al aumento del pH inducido por el Eh de As(V).

La incubación de los suelos em condiciones anaerobias, modifica la concentración del arsénico soluble de cada suelo, pero no la especiación ni la proporción de las formas lábiles respecto al arsénico total. La disminución del arsénico soluble en el suelo de Eaglehawk, se debió a la disminución del pH inducido por el Eh, aumentando la absorción de la fase sólida del As(V).

Un aumento del As soluble en el suelo de Tavistock, se debió al aumento del pH inducido por el Eh. La incubación de los suelos en condiciones aeróbicas con actividad microbiológica, estimulada por la adición de glucosa no cambia ni la concentración de la solución ni la especiación del arsénico en el suelo de Eaglehawk, pero aumentó mucho la del arsénico soluble en el de Tavistock. Este aumento, es debido a la conversión de formas intercambiables de As(V) a especies meno absorbibles de As(III).

La incubación bajo condiciones anaeróbicas, en presencia de glucosa, aumenta mucho la concentración de arsénico soluble en ambos suelos, aunque se debe a diferentes mecanismo; en el de Eaglehawk la elevada concentración de arsénico se debió a la conversión de las formas intercambiables de As(V) a la menos intensamente absorbible especies de As(III). En cambio, el aumento en el suelo de Tavistock del arsénico disuelto, se debe a la liberación de As(V) de los grandes reservorios de arsénico no lábil.

El *Chromobacterium violaceum*, es una bacteria Gram-negativa que se encuentra en una gran variedad de ecosistemas tropicales y subtropicales. Se dispone de la completa secuencia del genoma del *C. violaceum* ATCC 12472 y es utilizable para varias aplicaciones, como la de detoxificar el medio, además de para usos médicos y agrícolas. Carepo y cols. (2004) examinaron el potencial descontaminador del *C. violaceum*. Estudiaron a tres operones, comprendiendo el ars que interviene en la resistencia al arsénico, el cyn en la detoxificación de cianatos y el hcn operon, que codifica la cianasa, responsable de la producción

biógena de cianide, así como un open reading frame, codificador de una ácido dehalogenasa.

La ingesta de tierra, es una vía de exposición de cierta importancia de muchos contaminantes no volátiles, especialmente para los niños. Una fracción de lo ingerido puede quedar unido a partículas de tierra durante la digestión y por tanto no es absorbible por el epitelio intestinal.

CATÁSTROFE DE MANFREDONIA. El 26 de septiembre, domingo, a las 9,50 se rompió la parte superior de la columna de lavado de amoníaco de la petroquímica Anic (dependiente del «Ente Nacional de Hidrocarburos “ENI”» (semejante a Campsa), emplazada en un área de unos 15 km², cerca de Manfredonia, en Foggia al sudeste de Italia. El ANIC de Manfredonia constaba de 17 áreas aisladas, una a cargo de la empresa Dauma, más una central termoelectrónica, que producían al día unas 1.200 tm de amoníaco anhidro líquido a partir de metano. Con el amoníaco y el dióxido de carbono fabricaban 2.000 tm diarias de urea para su uso como fertilizante. Además fabricaba casi 240 tm diarias de caprolattame, sustancia prima para fabricar nylon y poliamidas. La fábrica tenía una instalación para tratar el agua. El anhídrido carbónico se absorbía en una columna que contenía una solución de 270 310 g/L de carbonato potásico y 135-160 g/L de anhídrido arsenioso como catalizador.

En el área vivían unos 100 pequeños agricultores; en las fábricas trabajan durante el día más de 1.000 personas.

Sólo se hizo pública la situación a las 24 horas, empezándose a adoptar medidas de restricción de la comercialización y el consumo de productos de la zona cercana a la fábrica. El 28 de septiembre se celebró una reunión en el Ayuntamiento de Manfredonia, del Comité Técnico Sanitario, constituido por profesores de la Universidad de Bari, médicos de la Inspección del trabajo de Foggia, de Sindicatos y de Oficiales Sanitarios de Manfredonia y del Monte de Sant Angelo, que decidió: a) Suspender toda actividad industrial en la zona afectada. b) Delimitar el área presumiblemente contaminada. c) Evitar el acceso en la franja de terreno en el que se hayan señalado la muerte de animales (se habían producido en muchas aves de corral y algunas reses intoxicadas debieron ser sacrificadas). d) Consultar al Instituto Superior de Sanidad para establecer la sustancia y el modo de descontaminar. e) Instituir un Centro de Consulta Médica cerca del Hospital de Manfredonia para el control sanitario de los posibles afectados. f) Proteger a los operarios dedicados a la descontaminación con trajes adecuados. g) Determinar en los 1.650 expuestos de la zona la arseniuria en 24 horas, índice indirecto pero suficiente para hacer una primera evaluación de la entidad de la contaminación, y la de la bilirrubina y la Ornitin-Carbamil Transferasa, por si la arsénico hubiera causado lesión hepática.

El 29 por la noche las autoridades regionales decidieron trasladar a los 100 agricultores a lugares cercanos, donde permanecieron hasta que se descontaminó a la zona y se cerraron la «ANIC y la Daúna». La tierra se trató con lejía

cálcica y sulfato de hierro para transformar el arsenio soluble en arseniato pentavalente insoluble (arseniato de hierro y calcio), y en la parte norte de Manfredonia se lavó con hipoclorito sódico. En la zona A se decorticó la tierra casi 30 cm.

Los encargados de la descontaminación trabajaron sólo 4 horas al día y llevaban trajes de goma, mascarillas, guantes, y al final del trabajo se descontaminaban.

El Instituto de Medicina del Trabajo estableció una arseniuria máxima de 100 mcg/L para el personal de la empresa y para los dedicados a la descontaminación, que luego se elevó a 800 y posteriormente se fijó en 300; los que superaban esas cifras debían repetir el análisis a los 4 a 5 días. Los que tenían arseniuria superior a los 3.000 4.000 mcg/L eran transferidos al Hospital de Manfredonia, en el que fueron observados, así como a los que presentaron síntomas.

En muchos tipos de minas se requiere agua para tratar el material, agua y sus fangos, que son peligrosos y que suelen llevarse a balsas que los retienen, en donde las filtraciones llevan contaminantes al agua telúrica y que constituyen un peligro potencial.

En la mina «Gyant» de Yellowknife (Canadá), donde se obtiene oro de la arsenopirita, el enorme depósito tóxico amenaza con tener que cerrar la mina. Las filtraciones al subsuelo habían originado en 2004, el depósito de unas 237.000 toneladas de trióxido de arsénico. Clark y cols.(2004), estudiaron con isótopos que la recirculación del agua que se filtra y pasa por grietas aporta el 60% del agua utilizada en las minas.

El 25 de abril de 1998, reventó la balsa de residuos de la mina de Boliden, situada en Aznalcóllar, cercana a Sanlúcar la Mayor, que contenía ganga de piritita con ácidos, de la que salieron entre 5 y 6 millones de m³ de agua ácida y lodos sobre más de 5.000 hectareas en el entorno del Parque Nacional de Doñana. Los cienos estaban muy contaminados con metales pesados y con arsénicos.

La zona de Doñana más afectada fue la llamada Entremuros, de cuyo suelo se tomaron muestras entre 6 y 18 meses del desastre. Taggart y cols. (2005), encontraron disminución del arsénico del suelo a medida que se iba hacia el sur y que los resultados a los 18 meses eran algo menores que a los 6, unido a un significativo aumento del arsénico extraíble. No se acumuló arsénico en las partes aéreas de los macrofitos (*Typha dominguensis* y *Scirpus maritimus*), pero sí en la placa de hierro de las raíces, proceso que podría influir en la salud de las aves.

Aguirre de cáncer Madrid

Fue el más grave desastre ambiental ocurrido en España. La intervención urgente para contener la extensión del daño evitó males mayores ante la catás-

trofe, de forma que rápidamente pudo comenzarse la recuperación de la cuenca. En los primeros meses de 1999, se culminó la retirada de la mayoría de los lodos con maquinaria pesada y se pusieron en marcha los primeros planes para la recuperación ambiental de la zona.

EFFECTOS DEL ARSÉNICO AMBIENTAL SOBRE EL HOMBRE

El arsénico como el plomo carece de cualquier papel fisiológico y lo más positivo que podemos señalar, es que tiene cierto papel protector frente a la intoxicación por el selenio. Las tormentas de polvo y las aguas de escorrentía, transportan a los arsenicales de un sitio a otro, pues incluso los insolubles son compuestos movilizables, lo que aunque dificulta su concentración, facilita la contaminación universal por el metaloide. Por ello, son poco frecuentes los grandes depósitos. El arsénico como polvo, puede pasar al aire (la única especie volátil es la arsina) y al agua y de estos medios vuelve a la tierra, arrastrado por el viento y sobre todo por la lluvia.

Las actividades humanas, especialmente la minería, la metalurgia del plomo, del zinc y sobre todo la del cobre y la agricultura, liberan y movilizan grandes cantidades de arsénico al aire, a la tierra y al agua, en los que sin ser destruidos, pueden formar diferentes compuestos. En el ambiente el arsénico no puede ser destruido, sólo cambiar de posición, esparciéndose y por ello diluyéndose o concentrándose en depósitos, en sedimentos, que posteriormente pasan a minerales. En el medio, forman diversos compuestos transformables entre sí, a menudo favorecido por la acción de enzimas procedentes de organismos vivos, que asimilan así arsénico. Estos seres, pueden ser utilizados como alimentos, desde los que el arsénico puede pasar a los seres vivos, y entrar en la cadena trófica. Los alimentos desarrollados en contacto con el arsénico (antes los tratados con plaguicidas arsenicales) o el empleo con bebida de agua con arsénico, son las fuentes ambientales que llegan al hombre, el cual no se puede por esa razón sustraerse a su efecto.

En la evolución, los organismos vivos, fueron aprovechando los materiales de su ambiente y los que en un momento dado fueron tóxicos, son o llegarán a ser esenciales. Como al arsénico es ubicuo, es lógico que se encuentre en las vísceras; no se deben señalar niveles «normales» y mucho menos «fisiológicos», sino a lo sumo los que se encuentran en las condiciones de vida habituales en la zona, con objeto de deducir efectos sobre la salud y para evitar atribuir determinadas lesiones o patologías a una intoxicación criminal. Los famosos procesos de las envenenadoras «madames» Lafargue y Lacoste estimularon a estudiar el nivel que podría ser considerado «normal» de arsénico en las vísceras. Es difícil evidenciar los niveles de exposición, dada la diferente toxicidad de los arsenicales tri y pentavalentes, sus diferentes formas físicas, el tipo de dieta, la puerta de entrada, la coexistencia de otros xenobióticos y la variabilidad interpersonal de sus mecanis-

mos de actuación, por lo que no hay una clara correlación entre los niveles ambientales y los tisulares y los de estos con determinados efectos. No hay un órgano crítico para todos los arsenicales. En los productos biológicos, sólo la determinación del arsénico total tiene suficiente validez. La arsenicoemia es una técnica difícil, que varía según la forma del arsénico. La activación neutrónica es aceptable, aunque la dispersión de los resultados vaya de 0,004 a 0,920 $\mu\text{g/L}$ en sangre, con media geométrica de 0,036 $\mu\text{g/L}$ para las personas expuestas ligeramente. La arseniuria, teniendo en cuenta la importancia de la excreción renal, es tecnológicamente la más válida, aunque haya que tener en cuenta los hábitos alimentarios, el tabaquismo y la dificultad de distinguir entre la exposición a los derivados orgánicos, de la de los inorgánicos. Los valores en el adulto normal para Webster, son 0,014 mg/L; en los expuestos profesionalmente es 0,54 a 18 mg/L. En niños que vivían cerca de una fundición, la media fue de 0,3 mg/L.

La medida del arsénico en cabellos y uñas, una vez descontaminado su exterior por el posible arsénico ambiental, la arsenemia y la arseniuria son indicadores válidos de exposición.

EL ARSÉNICO EN EL ORGANISMO

Absorción

- a) Por la vía respiratoria pueden entrar vapores, gases, humos y polvo de arsenicales; es la más importante en la exposición laboral en relación con su solubilidad y de la dimensión de las partículas. El ácido cacodílico se absorbe bien por vía inhalatoria. Cuando se trataba a la *Nicotiana tabacum* con arsenicales (en 1950 cada kg de hoja contenía 40 mg de arsenicales), de los que el 10 al 20% eran volátiles, el humo del tabaco contenía del 5 al 8% de arsénico, absorbible por los pulmones. También ingresa por vía respiratoria el arsénico usado para «cortar» la cocaína.
- b) A través de la piel. Importante también en trabajos relacionados con el arsénico en los que la piel se contamina con el polvo arsenical, o al pisar con los pies desnudos el suelo o el agua contaminados. Muy interesante, fue el arsenicismo padecido por los improvisados mineros que en la Galicia noroccidental recogían con sus manos mineral de tungsteno que contenía arsénico y en cuyos montones se recostaban.
- c) La más importante puerta de entrada es la digestiva, por medicamentos, alimentos y agua contaminados, sobre todo en las intoxicaciones suicidas y criminales, y en el medio industrial, por las manos manchadas al comer o fumar. El arsénico total diario ingerido por los humanos, del medio no industrial, no suele superar los 0,3 mg/día. Los vegetales toman arsénico del suelo y del agua de riego, así como de los

aditivos añadidos. La leche, contiene arsénico procedente del agua, que beben los mamíferos lecheros, que también lo reciben de la hierba.

El arsénico metaloide y los arsenicales tri y pentavalentes se absorben bien en el tracto gastrointestinal, según sus características físicas y químicas. La absorción digestiva de los derivados trivalentes y pentavalentes, depende de sus características químicas y físicas (el licor de Fowler se absorbe en un 90%), siendo fundamental su solubilidad en el agua. Los arsenitos, son más hidrosolubles que el óxido y por eso se absorben mejor; el muy tóxico As_2O_3 , se absorbe poco; si está en grumos es menos tóxico, pues se puede eliminar con las heces antes de haberse disuelto. Los arsenicales orgánicos se absorben total o casi totalmente por vía digestiva; en cambio los sulfuros insolubles no se absorben. La grasa alimentaria aumenta la solubilidad y la absorción, aunque se dice que la leche y la caseína la enlentecen.

Las partículas de arsénico son captadas por los leucocitos. El sistema retículo endotelial, que actúa como barrera protectora, si se desborda por dosis altas o por insuficiencia de estas, el arsénico se concentra en los hematíes y se distribuye por el organismo especialmente en el hígado, riñón, pulmones, bazo y piel, produciendo la intoxicación multiorgánica.

La inyección subcutánea de arsenito potásico al hombre o animales, salvo en la rata, se traduce por un una pequeña arsenemia sin que se detecte su acumulo en tejidos en desarrollo.

Excreción

La vida biológica del arsénico, varía entre diez horas a unos días. El 70% del arsénico orgánico de los alimentos marinos, ingerido, se elimina en 24 horas, sin haberse convertido en arsénico inorgánico ni en ácido dimetilarso. Los ácidos cacodílico y arsénico, son relativamente estables y en vivo no se convierten en arsénico inorgánico, siendo excretado casi completamente en la rata al cabo de unos días por vía renal. La inyección venosa en el hombre de 10 mg de As_2O_3 , determina una excreción por orina del 3,2 a 6,5 mg, lo que indica que hay otras vías de excreción, especialmente la biliar (Wang y cols., 2004).

Una pequeña fracción, se elimina al cabo de unas horas de la absorción por el hígado, pasando a bilis y de estas a las heces; también se elimina por el sudor, por la leche, así como por el epitelio y faneras, ricas en grupos sulfhidrilo.

El arsénico se acumula en las faneras. La medida de arsénico en uñas es un importante biomarcador de la exposición al arsénico (y al selenio), lo que permite utilizarlas con fines toxicológicos, teniendo en cuenta que tanto el pelo como las uñas, absorben arsénico de los medios con los que contactan. Raab y cols. (2005), vieron que la capacidad absorbente del pelo para el arsénico inorgánico es mayor que para los arsenicales mono o dimetilados, y las especies

trivalentes mayor que las pentavalentes. Los arsenicales inorgánicos y los metilados pentavalentes del pelo son muy estables, resistiendo la extracción, mientras que los arsenicales metilados trivalentes y el tio-análogo del DMA(V) (DMAS) son poco estables. Sea cual fuere el arsénico metilado absorbido, la forma pentavalente era siempre la dominante después de la extracción. El pelo y las uñas de personas intoxicadas crónicamente, contienen predominantemente arsénico inorgánico con pequeñas y muy variables cantidades de DMA(V) y de MA(V). La DMAS sólo se encontró en algunas uñas que contenían inusualmente grandes cantidades de DMA(V), que se piensa se produjeron durante el proceso de extracción. Una ínfima cantidad se exhala al aire como trimetilarsina. El arsénico, se elimina básicamente por el riñón. La arseniuria, se debe expresar por g de creatinina o en orina en 24 horas. En el hombre, los principales metabolitos urinarios de los arsenicales inorgánicos tri y pentavalentes son los ácidos monometilarsónico (MMA(V)) y el dimetilarsínico (DMA(V)).

La excreción es lenta; la excreción urinaria media de arsénico es de tres a cinco días, más corta que para cualquier otro metal tóxico; una cantidad única de arsénico elevada sólo se elimina al cabo de diez días, pero puede transcurrir un año. Los arsenicales orgánicos normalmente se excretan más rápidamente que las formas orgánicas, por lo que las dosis tóxicas de los arsenicales orgánicos es mucho mayor que las de los compuestos minerales solubles.

Mezza y cols. (2004), siguieron la excreción urinaria de arsénico en los adultos de cuatro ciudades del Valle Yaqui en Sonora, México, desde julio de 2001 a mayo de 2002, cuyas aguas de abastecimiento tenían diferentes concentraciones de arsénico. En Esperanza, cuya agua tenía la mayor concentración de arsénico, los adultos ingerían, agua con una media de 65,5 microg/L). Había correlación positiva entre la ingesta total de arsénico por el agua y su concentración en la primera micción matutina de orina, determinada por HPLC/ICP-MS ($r = 0,50$, $P < 0.001$), siendo su media geométrica la más alta, de 65,1 microg/L, con diferencia significativa con la de las otras tres ciudades ($P < 0.005$). El arsénico más frecuente en orina fue la especie DMA (47,7-67,1%), seguido del arsénico inorgánico (16,4-25,4%), y luego por el MMA (7,5-15%). Otros estudios, daban para el dimetilarsénico (DMA), entre 47,7-55,6% y para el monometilarsénico (MMA) 7,5-9,7% (excepto en la ciudad de Cocorita). La distinta proporción de los metabolitos arsenicales, debe ser atribuida a polimorfismos genéticos de los enzimas metiladores en esas poblaciones.

La excreción renal del arsénico, protege a este órgano de la nefrotoxicidad del arsenito sódico; cuando está alterada esa excreción se lesiona el riñón. La inyección subcutánea de 13,5 mg/kg de arsenito sódico, a seis ratones BALB/c, aumenta mucho más el nitrógeno ureico y la creatinina, que en los C57BL/6; a las 24 horas habían muerto tres BALB/c y ninguno de los C57BL/6. A partir de las 10 horas, los riñones de los BALB/c, tenían grandes hemorragias, necrosis tubular aguda, infiltración de neutrófilos, formación de cilindros y desaparición del borde en cepillo PAS-positivo, alteraciones muy reducidas en los C57BL/6,

acompañado por menores concentraciones de arsénico en los riñones que en los BALB/c (Kimura y cols., 2005). En ambas cepas de ratones BALB/c, el arsenito induce en similar grado la expresión de la proteína AIRAP, asociada al ARN, rica en cisterna y en histidina, la MDR-1 intrarenal, la metalotioneina-1, pero sólo en los ratones C57BL/6 y no en los BALB/c. La proteína MRP-1 está asociada a resistencia en múltiples drogas intrarenales. Por otra parte, la administración de un inhibidor específico del MRP-1, el MK-571, exagera significativamente la lesión renal aguda en los ratones C57BL/6. Es decir, que el MRP-1 es crucial en el flujo renal del arsénico y podría prevenir la lesión renal causada por la exposición aguda al arsenito.

En cuanto a los arsenicales orgánicos, se eliminan casi totalmente a las 48 horas de su absorción sin que se produzca acumulo del metaloide.

El arsénico se elimina también por vía biliar. El As-(GSH)₃ se elimina por bilis; al menos en la rata es el metabolito principal de los As(III) inorgánicos. La suplementación de la dieta con selenio promueve la excreción intestinal del arsenito. La administración simultánea a conejos blancos de Nueva Zelanda de arsenito y de selenito, aumenta la excreción del selenio-bis (S-glutationil) arsinio, [(GS)(2)AsSe]⁻, formado rápidamente en los hematíes (Manley y cols. 2006). Este aparente mecanismo de detoxificación, se ha extendido a dosis ambientales relevantes (Gailer y cols. 2004).

Transporte

El arsénico absorbido, se deposita en todos los tejidos, especialmente en el hueso, hígado, riñón, pulmón, bazo, piel y cabello. El análisis de secciones del pelo, permite reconstruir la historia de la exposición del sujeto, incluso varios años después de la intoxicación. Se degrada en el hígado y los subproductos son eliminados por la orina.

El lapso entre el comienzo de la exposición, y el momento en el que la concentración del arsénico en sangre y en órganos es mayor, es muy variable, así como el momento de aparición de los efectos subagudos o crónicos.

Estando el arsénico diseminado en nuestro ambiente, es lógico que exista en pequeñas concentraciones en nuestro organismo en relación a la duración de la administración y al arsénico.

El arsénico se concentra en los hematíes y luego se distribuye por el organismo, especialmente por el corazón, el hígado, riñón, pulmones, bazo y piel, encontrándose cantidades menores en el músculo y tejido nervioso. Así, se considera normal una arsenemia de 0,0005 mg/L y de 0,01 a 0,10 mg en la orina en 24 horas. En 1906, una Comisión inglesa determinó que el arsénico ingerido tardaba varias semanas en llegar a la raíz de los cabellos y diez meses para llegar a sus extremos, tiempo que depende de la longitud de estos cabellos. En el pelo

y en las uñas el arsénico se concentra debido a la riqueza de sulfhidrilos de la queratina. En el pelo, ya se detecta a las dos semanas de haberse iniciado la exposición, en donde permanece posmortem durante años. Se considera «habitual» una concentración de arsénico en el pelo de 0,5 a 5 mg/kg y, en las uñas de 4 a 10 mg/kg. La concentración del arsénico en las uñas está relacionado con la arseniuria y con los niveles ambientales. Wilhelm y cols. (2005) estudiaron en 1999 y 2000 a 524 personas de 20 a 80 años (media 66), que vivían cerca de una fundición. Analizan las uñas después de lavadas y digeridas en un microondas, por espectrometría de absorción atómica y, encontraron que la concentración geométrica media fue 0,10 µg/g (< 0,01 a 2,94), con clara asociación con la distancia de su casa a la fundición, teniendo los que vivían a menos de 5 km una media geométrica de 0,17 µg/g, en los que vivían entre 6 y 10 km, 0,10 µg/g y en los más alejados 0,08 µg/g. La arseniuria total analizada al menos tres días sin comer pescado, determinada por espectrometría de absorción atómica, estaba también asociada con la distancia a la planta, pero el valor de P era de sólo 0,018, estando relacionados los niveles de arsénico en orina y en las uñas en 207 casos estudiados, con $r = 0,23$ ($P < 0.001$) y, con el arsénico en el polvo doméstico ($n = 209$, $r = 0,30$, $P < 0.001$). Las asociaciones entre el arsénico urinario y el del suelo en 159 personas, tenía un r de 0,13 con $P < 0.105$ y con el polvo de la casa $r = 0,14$ ($P < 0.081$). Estos resultados validan al arsénico urinario como marcador de la exposición ambiental. También dado su parentesco químico con el fósforo, el arsénico se puede fijar en hueso y dientes.

Concentraciones de arsénico en Escocia y Japón, en diversos tejidos humanos (Kadowaki 1960, Liebscher y Smith 1968), se dan en la siguiente Tabla:

<i>Tejido u órgano</i>	<i>Concentración en µg por kilo de peso seco</i>	<i>Concentración en µg por kilo de peso fresco</i>
Suprarrenales	30	
Aorta	40	
Sangre	40	
Hueso	50	120 fémur 70 costillas
Cerebro	10-30	
Cabello	460	180
Intestino delgado		20
Intestino grueso		30
Riñón	30-40	
Pulmón	80	50
Músculo	60	30
Uña	280-890	

<i>Tejido u órgano</i>	<i>Concentración en μg por kilo de peso seco</i>	<i>Concentración en μg por kilo de peso fresco</i>
Ovario	50	
Pancreas	40	20
Próstata	40	
Piel	80	60
Bazo	20	
Estómago	20	
Diente	50	
Timo	20	
Tiroides	40	
Útero	40	

Los arsenicales incluyendo el cacodílico, atraviesan la barrera placentaria rápidamente y se han señalados, lesiones en el feto; las concentraciones de arsénico en la sangre cordonal son equivalentes a las de la sangre materna.

Metabolismo

El arsénico es biotransformado, tanto en animales de laboratorio como en los seres humanos.

El arsénico se une a las proteínas y a los compuestos con grupo sulfhidrilo (a los que se une también el mercurio). Un compuesto importante es el tri-glutation reducido (GSH)₃, con tioles libres, que forma no enzimáticamente, complejos arsénico-glutation As-(GSH)₃, cuando el GSH está una concentración de 2 mM o mayor.

El complejo arsénico-glutation, se une a las proteínas MPR asociadas con la multiresistencia, como las MRP1/ABCC1 y la MRP2 humanas, las cuales pueden transportar múltiples xenobióticos, entre ellos a los arsenitos, sin modificarlos, disminuyendo la citotoxicidad del trióxido de arsénico. En cambio, no se une a los arseniatos. Leslie y cols. (2004), confirmaron este mecanismo con membranas de vesículas de células H69AR, de cáncer de pulmón, que sobreespresan MRP1 y que contienen GSH S-transferasa P1-1 (GSTP1-1), necesaria para transportar el As(III) y arsenicales sintéticos, formándose triglutation-ácido arsénico estable As(GS3). El K(m) aparente del As(GS3) fue 0,32 microM, lo que indica una relativamente alta afinidad. El transporte de As(GS3) por el MRP1, es sensible a la ósmosis y se inhibe por varios aniones orgánicos conjugados y por la antimonita, cuyo (K(i) es 2,8 microM. La adición de GSTP1-1

exógeno a vesículas HeLa-MRP1 carentes del enzima, hace posible el transporte de As(III) GSH-dependientes. La capacidad de transporte en un pH 6,5 a 7 es el doble de la que tiene lugar a un pH mayor, debido a la necesaria formación del As(GS₃). Los análogos de GSH que tienen ocupados los grupos SH, que no reducen al L-gamma-glutamil-L-alfa-aminobutiril glicina o el S-metil GSH, no transportan a los arsenitos. En la destoxicación del arsénico juega un papel central el glutatión. La depleción celular de glutatión reducido con butionina sulfoximina (BSO), potencia la toxicidad del trióxido de arsénico As(III), lo que demuestra que el glutatión protege a las células, como las del urotelio humano (Bredfeldt y cols. 2004). La butionina sulfoximina contrarresta la ligera resistencia cruzada al trióxido de arsénico, que el MRP proporciona a las células HL60/AD, que sobreexpresan la MRP1 y que por ello, resisten a la daunorrubicina y a la 1-beta-D-arabinofuranosilcitosina (Seo y cols. 2005).

La dimetilarsina y el arsénico trivalente dimetilado son metabolitos de los arsenicales inorgánicos (Kato y cols. 2003).

Hopenhayn y cols. (2003), en 29 gestantes que vivían en Antofagasta, cuya agua de bebida contenía 40 micro g/L de arsénico inorgánico, encontraron que el arsénico urinario total aumentaba con la duración del embarazo, desde un valor medio de 36,1 microg/L al comienzo del embarazo, para llegar a 54,3 microg/L al final del mismo, aumento que afectaba sobre todo al DMA, mientras que disminuía el arsénico inorgánico y el MMA, es decir que en el embarazo está modificado el patrón de metilación del arsénico, lo cual podría influir en el feto.

La primera lesión que el arsénico inorgánico induce en células V79-Cl3 del hamster chino en división, son las aneuploidias y anomalías nucleares, pero no por una predisposición de los cromosomas. En la exposición crónica al arsénico, el ADN se hipometila (Sciandrello y cols. 2004), lo que aumenta la inestabilidad del genoma, que se prolonga en el linaje de las células expuestas.

Jimi y cols. (2004), estudian células de túbulos renales de rata y otras tolerantes a metales cultivadas con 1-10 micro M de CdCl₂ o con 1-2,5 micro M de As₂O₃. Las células tolerantes al cadmio, fueron las Cd-T y a las del arsénico las As-T, y son las que sobreviven a concentraciones tóxicas de cada metal. Tanto el Cd como el As, inducen la toxicidad celular de modo dosis-dependiente, que se acompaña de fragmentación del ADN y disminución del potencial de membrana de las mitocondrias. El glutatión intracelular (GSH), aumenta al hacerlo la concentración de Cd y de As. En las células Cd-T y As-T, los niveles de GSH fueron el doble del de las células normales, conservándose la proyección para el otro metal, pero si se adiciona butionina sulfoximina a cultivos tolerantes a metales, se restaura la apoptosis en las Cd-T y As-T. Es decir que primero, aunque el GSH aumenta en NRK52E al adicionar Cd y As puede continuar induciéndose la apoptosis mediada por mitocondrias, segundo, que la protección contra la citotoxicidad inducida por metales es idéntica en los cultivos de Cd-T y As-T, y tercero, aunque el GSH está más alto en las líneas de células tolerantes a metales, la depresión del GSH por butionina sulfoximina induce

apoptosis. Así, la apoptosis inducida por el Cd y por el As se hace por idéntico mecanismo, en el que interviene la oxidación reactiva intracelular del GSH.

El trióxido de arsénico (As_2O_3), a dosis de 1-2 microM, es efectivo para tratar la leucemia promielocítica. Zhou y cols. (2005), inducen apoptosis con esa concentración en las células del linfoma de Raji, pero no en las Jurkat, lo cual está relacionado negativamente con los niveles de glutathion-S-transferasa pi (GSTP1), pero no con la expresión y actividad de las GSTpi(1) y con la GSTM(1). El ARNm del GSTP1 y los niveles del GSTP1 son altos en las células Jurkat, siendo indetectables en las Raji. La transfección estable del GSTP1 a células Raji, disminuye la apoptosis inducida por el As_2O_3 . La apoptosis inducida por concentraciones terapéuticas del As_2O_3 , en las células Raji, esta relacionada con el acumulo de peróxido de hidrógeno intracelular, pero no con la activación JNK. La expresión forzada de la GSTP1 por transfección de células Raji, disminuye significativamente la cantidad basal del peróxido basal y sus niveles, después de tratar con As_2O_3 . El peróxido exógeno adicionado, desaparece más rápidamente, lo que está correlacionado con una mayor reducción del glutathion en los clones de células Raji que expresan GSTP1, que en los clones que no expresan GSTP1. La sobreexpresión de GSTP1 en los clones de Raji transfectados, también disminuye la retención del As_2O_3 . Es decir, el GSTP1 bloquea la apoptosis inducida por el As_2O_3 en células del linfoma, debido a la disminución del peróxido de hidrógeno por su catabolismo y por una menor producción al disminuir la retención intracelular de As_2O_3 .

El ratón knockout para el gen de resistencia a múltiples drogas *mdr1a/1b(-/-)* mice, carece de las glicoproteínas-P, resultando más sensibles que el de tipo silvestre a la toxicidad aguda del arsénico.

Xoie y cols. (2004), expusieron a ratones *mdr1a/1b(-/-)* y WT a 0-80 ppm de arsénico de arsenicales en el agua de bebida durante 10 semanas. Todos los ratones sobrevivieron a esta exposición, pero los expuestos a concentraciones mayores crecieron menos en ambos tipos de ratones. El arsénico aumentó los niveles de LPO, la glutathion S-transferasa (GST) hepática, mucho más en los *mdr1a/1b(-/-)*, que en los WT disminuyó la Cu/Zn superóxido dismutasa en ambos tipos, alteró algo la expresión de los genes que codifican el ciclo celular, GST, la expresión de las proteínas de la fase aguda y enzimas metabólicos. La expresión de la ciclina D1, un potencial oncogen hepático estaba aumentado sólo en los ratones *mdr1a/1b(-/-)*. Con la exposición a agua con 80 ppm el contenido arsenical del hígado fue mayor en los *mdr1a/1b(-/-)* que en los WT, lo que sugiere que el aumento del acumulo debido a déficit del transporte pueda influir parcialmente en el aumento del efecto tóxico en esos ratones. En resumen, la toxicidad crónica del arsénico, incluyendo la patología hepática y el estrés oxidativo, está aumentada en los ratones *mdr1a/1b(-/-)*, posiblemente debido al mayor acumulo de arsénico motivado por deficiencia en su transporte.

El riñón es un blanco de la toxicidad del arsénico a la par que es importante en la biotransformación y eliminación del arsénico.

Peraza y cols. (2003) utilizan una línea inmortalizada de células epiteliales HK-2, procedentes del túbulo proximal humano, para estudiar el efecto de concentraciones subtóxicas de arsenito de 10 micromol/L o menores y de arseniato inferiores a 100 micromol/L. El efecto se determinó por la salida de LDH de las células expuestas 24 horas. Las concentraciones de arsenito entre 1 y 10 micromol/L y las de arseniato entre 10 y 25 micromol/L, afectan a la MTT procesada por mitocondria. La biotransformación de las concentraciones subtóxicas de arsenito o de arseniato se determinó usando HPLC-ICP-MS para detectar los metabolitos en el medio de cultivo y en los lisados de las células. Después de 24 horas, el análisis del medio reveló que el arsenito apenas se oxidaba a arseniato, mientras que éste se reducía a arsenito y en el lisado celular sólo había arsenito. No se encontraron ni en el medio ni en los lisados, arsenicales pentavalentes metilados, pese a haber estado expuestas las células a arsenicales inorgánicos.

Peraza y cols, encontraron que las MMAV reductasa y la AsIII metiltransferasa, estaban aumentadas en las células HK-2 respecto a células no renales, lo que indica que el riñón es capaz de biotransformar los arsenicales inorgánicos primariamente, reduciendo los arseniatos a arsenitos.

Aún a dosis bajas las mitocondrias son sensibles a la toxicidad arsénico.

Vasken y cols. (2004), sugieren el nuevo mecanismo TMAO, que utiliza al peróxido de hidrógeno para detoxificar a los arsenitos, MMA(III), y DMA(III) basados en experiencias *in vitro*.

El organismo humano, puede transformar al arsénico inorgánico en derivados orgánicos y al pentavalente en trivalente. Después de la absorción, el arsénico se reparte entre los órganos.

Hay una gran variación interpersonal de las especies de arsénico que aparecen en la orina después de la exposición al arsénico. Marnell y cols. (2003), estudiaron cuatro grupos de personas que vivían cerca de Torreón, México, expuestas crónicamente a 9 a 100 microg/L de arsénico por agua de bebida. Además de los dos polimorfismos conocidos de la ácido monometilarsónico reductasa (MMA(V))/hGSTO1, encontraron seis nuevos caracterizados por la delección de tres pares de bases (delGGC) en el primer intrón; una transversión de G a C que determina la substitución de una serina a cisteína en el aminoácido 86; una transversión de G a T y otra de A a T en el intrón 5; una transición de G a A que determina la substitución de glutamato a lisina en el aminoácido 208 y una transición de C a T que causa la substitución en el aminoácido 236 de la alanina a valina. Dos personas en las que el perfil de las especies de arsénico urinario era muy diferente, pues tenían mucho arsénico inorgánico y pocos compuestos metilados, tenían un único polimorfismo en hGSTO1 siendo heterocigotes para E155del y para Glu208Lys. El identificado SNPs, pudiera ser la causa de la gran variabilidad interindividual de la respuesta del hombre a la exposición crónica al arsénico inorgánico.

Los ácidos cacodílico y arsénico son relativamente estables y en vivo no se convierten en arsénico inorgánico.

Metilación

En muchas especies de mamíferos, incluido el hombre, el arsénico primariamente se metila por la alternancia repetitiva de una reducción por la «ácido monometilarsónico (MMA(V)) reductasa», idéntica a la glutathion transferasa omega (hGST-O) y por la metilación oxidativa que forma ácido dimetilarsínico (DMA(V)), metabolito predominante en la orina y monometilarsónico MMA(V), por la «arsénico metiltransferasa MMA(V)» y sobre todo por la AsIII metiltransferasa S-adenosilmetionina —dependiente de 42-kDa— descubierta por Thomas y cols. (2004) a la que llamaron cyt19.

Los arsenicales pentavalentes con un estado de oxidación (V), se pueden unir al glutathion (GSH) oxidándolo a GSSG y pasando a arsénico trivalente más tóxico, pero metilables enzimáticamente, pasando a las formas más activas los ácidos monometilarsenioso (MMA(III)) y dimetilarsenioso (DMA(III)), fácilmente excretables por el riñón.

La cyt19 pertenece a la familia de las S-adenosil-L-metionina, metiltransferasas que catalizan la metil y la dimetilación de proteínas, lípidos y ADN. La cyt19 tiene secuencias comunes a otras metiltransferasas, que contiene AsIII metiltransferasa y AsV reductasa. La Cyt19 está codificada en el hombre y en el ratón por el gen ortólogo cyt19. Las metiltransferasas de las especies *Homo sapiens*, *Rattus norvegicus* y *Mus musculus*, metiladoras del arsénico inorgánico, son semejantes, teniendo la humana 375 aminoácidos, la de la rata 369 y la del ratón 376. Las proporciones de los metabolitos arsenicales se debe a polimorfismos genéticos de los enzimas metiladoras. En el chimpancé *Pan troglodytes*, que no metila al arsénico, el gen tuvo una delección unos 5.000 años después de haberse separado el linaje *Homo-Pan* del *Pan*; la delección, abarca 275 nucleótidos, a partir del 612, causando un «frameshift», que supone una mutación sin sentido por un cordón que causa una parada prematura después del aminoácido 205. El fenotipo del chimpancé es similar al de la delección en el gen de la arsénico-metiltransferasa para el arsénico en estado +3 de oxidación; la proteína que codifica está truncada y es inactiva. La cyt19 unida a la tioredoxin-tioredoxin reductasa, reduce al arsénico y cataliza como metiltransferasa, la transferencia de metilos de la S-adenosil-L-metionina, donante universal de metilo, a sus substratos, en este caso al arsénico triglutathion AT, produciéndose monometil y dimetil arsénico y S-adenosil homocisteína. El monometilarsónico diglutathion (MADG,) es substrato de la Cyt19, para ulterior metilación a dimetilarsínico glutathion (DMAG). El ácido monometilarsenioso MMA(III), producto de la hidrólisis de MADG, no se metila a dimetil arsénico por Cyt19. Estos resultados, sugieren que tanto los complejos As-GSH como el ATG y el MADG, son convertidos por el Cyt19 a MADG y a

DMAG, respectivamente. El MADG y el DMAG, cuando hay menos de 1 mM de GSH, se hidrolizan y oxidan a MMA(V) y DMA(V), respectivamente. El paso de As(III) inorgánico a arsenicales metilados por el Cyt19, se hace por la vía ATG y MADG, más que por la metilación oxidativa del As(III) inorgánico y del MMA(III) (Hayakawa y cols., 2005).

El cyt19 se puede obtener y purificar del hígado de rata, pero se dispone del rrcyt19 que es el cyt19 humano obtenido en ratas por recombinación.

Los reductantes ditioneitol o tris(2-carboxietil)fosfina, permiten la catálisis por el rrcyt19. Parejas de sistemas conteniendo el reductante endógeno (tioredoxina/tioredoxina reductasa/NADPH, glutarredoxina/glutation/glutation reductasa/NADPH, o ácido lipoico/tioredoxin reductasa/NADPH) efectúan la catálisis.

El Folbp1, es decir, el «folate binding protein-1», media en la toma celular del folato, vía por la que las células obtienen cofactores de folatos. A la luz de la relación entre la bioquímica de los folatos y la biotransformación del arsénico, Spiegelstein y cols. (2003), encuentran que el déficit de folato de la dieta, disminuye la cantidad excretada de arsénico, tanto en ratones Folbp1 nullizygous «Folbp1(-/-)» como en los silvestres. Los ratones Folbp1(-/-), excretan más ácido dimetilarsínico que los silvestres durante el déficit de folatos, pero no cuando se ingieren folatos en cantidad normal.

El glutation solo, no permite la función catalítica de los rrcyt19; su adición a mezclas reaccionantes, conteniendo otros reductantes, aumenta la tasa de metilación del arsénico. La aurotioglucosa, un inhibidor de la tioredoxin reductasa, reduce la tasa de metilación del arsénico por el rrcyt19 en reacciones apoyadas por la tioredoxina. La adición al citosol del hígado de cobaya, que contiene poca arsénico-metiltransferasa endógena, a mezclas reactivas conteniendo rrcyt19 demuestran que los reductantes endógenos en el citosol, apoyan la actividad del enzima. Las mezclas reaccionantes, que contienen rrcyt19, tienen compuestos metilados de AsIII o de AsV, lo que sugiere que el ciclo del As entre los estados de oxidación es un componente de la vía que produce arsenicales metilados. Esta enzima, puede usar reductantes endógenos para reducir arsenicales penta-valentes a trivalentes, lo que es necesario para ser metilados.

Se pensó que la metilación del arsénico (al facilitar su excreción), tendría un efecto protector, pero estudios epidemiológicos y experimentales, demuestran que las especies intermedias metiladas tienen una elevada toxicidad y que algunos de los efectos adversos de la exposición crónica se deben a los metabolitos metilados. Las personas cuyo fenotipo es metilador del arsénico inorgánico, son más sensibles al arsénico caso de estar expuestos a este elemento.

Meza y cols. (2005) investigan la asociación entre los niveles de los metabolitos arsenicales urinarios con los genes, PNP, GSTO, y CYT19, en 135 personas expuestas al arsénico en el valle Yaqui de Sonora, México, cuya agua tiene entre 0,0055 a 0,9433 ppm de arsénico. En el estudio inicial, tres de los 23 sitios

polimórficos del gen CYT19 estaban asociados significativamente con la razón dimetilarsénico(V) a monometilarsénico(V) en la población. El análisis de la asociación reveló que se debía básicamente a la fuerte asociación en los niños de 7-11 años, sin que hubiera asociación con los adultos de 18 a 79 años. La existencia de una fuerte asociación genética regulada por el desarrollo entre el CYT19 y el metabolismo del arsénico tiene interés para la farmacogenética, para la toxicología y la Salud Pública.

La metilación del arsénico inorgánico, la captación de las formas metiladas, y su reducción son muy lentas. Es decir, que las formas metiladas reducidas, contribuyen poco a la carcinogénesis salvo que las aporten la circulación. El antimonio trivalente, es similar en potencia y eficacia, mientras que el pentavalente no tiene prácticamente efecto. La conversión por oxidación del antimonio pentavalente al trivalente no se detecta en los queratinocitos. Es pues importante para sus efectos biológicos, la reducción intracelular de los metaloides.

La reciente introducción terapéutica de arsenicales en leucemias promielocítica agudas, ha proporcionado información sobre su metabolismo y excreción en el hombre. El arsénico de la orina excretada en las primeras 24 horas después de haber inyectado 10 mg de As_2O_3 As(III), está en el $27,6 \pm 6,1$ como ácido monometilarsenioso MMA(III), el $2,8 \pm 2,0$ como dimetilarsenioso DMA(III), el $22,8 \pm 8,1$ como monometilarsónico MMA(V) y el $43,7 \pm 13,3$ como dimetilarsínico DMA(V), según vieron Wang y cols. (2004), en cuatro pacientes tratados con una inyección venosa diaria de As_2O_3 ; si no se conserva la orina con dietilditiocarbamato que estabiliza a las especies trivalentes de arsénico, se transforman estas en los metabolitos MMA(V) y DMA(V). La relativamente baja fracción de especies metiladas de arsénico en estos leucémicos, respecto a lo que ocurre con población no leucémica expuesta a mucho menos arsénico, hace pensar que los elevados niveles de As(III) inhiban la metilación.

Kato y cols. (2003) vieron que la inyección intraperitoneal de yoduro de dimetilarsinoso (DMI) y de trimetilarsina (TMA), determinaba la producción de arsénico trivalente dimetilado y de dimetilarsina.

En los medios de cultivo de células expuestas a 0,5 a 25 microM de arsenito, se encuentran derivados monometilados tri y pentavalentes.

La administración oral de 500 µg de arsénico como arsenito sódico, monometilarsonato o como cacodilato (dimetilarsínico), una vez al día durante cinco consecutivos a 4 voluntarios comprometidos a no comer alimentos marinos esos días, demostró que la tasa de excreción menor era la del As metaloide, luego la del ácido dimetilarsínico U (o arseniato) DMA y la mayor para el ácido monometilarsónico (o arseniato) MMA. A los 4 días, se había excretado el 46, el 78 y el 75% de la ingesta, respectivamente (Buchet y cols., 1981). El DMA, se excreta sin modificar, el 13% del MMA y el 75% del arsénico inorgánico se metilan, la tercera parte como MMA y dos terceras partes como DMA. Creclius en 1977, demostró en un voluntario que había ingerido vino con 63 µg de arsénico inorgáni-

co, que este se podía metilar dando ácido monometil arsónico y dimetil arsínico (o cacodílico). Esto, fue confirmado por Tam y cols. (1979), en seis voluntarios a los que dieron 0,01 µg de arsénico marcado radiactivamente.

El hombre metaboliza al arsénico por metilación oxidativa, que lo transforma en pentavalente y se excreta por orina; las variaciones en el metabolismo del arsénico modifican la sensibilidad a los efectos tóxicos del arsénico, incluyendo la carcinogénesis.

Los derivados metilados urinarios, indican la capacidad de metilación personal, que entre otros factores depende del sexo.

Loffredo y cols. (2003) encontraron en las orinas de poblaciones de México, China, y Chile, que el arsenical más abundante era el DMA, con clara diferencia según el sexo. La razón del MMA y DMA respecto al arsénico inorgánico y la del MMA respecto al DMA, se distribuía bimodalmente. De las diferencias étnicas de las tres poblaciones dedujeron que hay un polimorfismo funcional de los genes codificadores de proteínas que participan en la metilación del arsénico.

Transporte trasplacentario

Jin y cols. (2006) proporcionan a ratonas durante su preñez, agua para beber con arsenitos y arseniatos inorgánicos. Las especies trivalentes de arsénico MMA, y DMA, aumentaron en el hígado en relación con la concentración de arsenito y de arseniato del agua; en el cerebro el aumento sólo tenía lugar para el DMA. En el hígado y cerebro de los ratoncillos recién nacidos, el contenido de As y de DMA aumentaban al hacerlo la concentración de arseniato o de arsenito del agua que bebía la madre. Los contenidos de arsénico del hígado y cerebro de madres y recién nacidos, fueron significativamente menores en el grupo que bebía agua con 10 ppm de As(V), que en el que bebía 10 ppm de As(III). La razón de los niveles de As inorgánico o de DMA, entre el cerebro y el hígado del ratón recién nacido fueron superior a 1, mientras que en las madres fueron bastante menores de 1. El iAs se distribuyó y metabolizó principalmente en el hígado de la madre. El As(III), en bajos niveles puede ser mucho más absorbido y metabolizado en el hígado que el As(V). Tanto el iAs como el DMA, pasan la placenta y atraviesan fácilmente la inmadura barrera hematoencefálica. Comparado con lo que ocurre en el hígado del recién nacido, el DMA es un metabolito orgánico prevalente en el cerebro, que es un órgano lipídico, hasta que madure la barrera hematoencefálica.

PATOGENIA

La toxicidad de los arsenicales depende de las especies (el arsenito sódico es tres veces más tóxico que el arseniato sódico sobre animales y células cultivadas) y de la cantidad acumulada en los tejidos y por tanto, del balance entre

lo ingresado y lo excretado. Se acumula en las mitocondrias de los hepatocitos, células renales, etc.

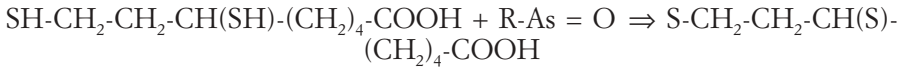
Su efecto en las células, debe estar relacionado con su forma química y con la concentración que alcanza en estas, que depende del balance entre el arsénico ingresado y del excretado.

Las células R15 resisten 10 veces más al arsenito sódico (As(III)), que las CL3 de un adenocarcinoma pulmonar humano de las cuales proceden. Las células R15 acumulan menos arsénico que las CL3, es decir, que ingresan menos o que excretan más As(III). Lee y cols. (2006), encontraron que la resistencia se debía a que la expresión de la proteína MRP2 estaba aumentada cinco veces, mientras que las proteínas MRP1 y MRP3, también asociadas con el aumento de la resistencia a múltiples sustancias, al promover la salida de arsénico de las células, seguían expresándose igual en las R15 que en las CL3. Las aquagliceroporinas (AQPs), median la entrada de As(III) en las células. Lee y cols., no encontraron diferencias en la expresión del ARNm de las AQP7 y de la AQP9, determinada por RT-PCR, mientras que la expresión del ARNm del AQP3 es la mitad en las R15 que en las CL3. La concentración celular de arsénico aumenta con el verapamil y con la ciclosporina A, inhibidores de los transportadores de la resistencia a múltiples drogas, que reducen significativamente la salida de arsénico de las R15 (Lee y cols., 2006).

Cuando se interfiere con ARN la expresión de la AQP3 en las células CL3, acumulan menos arsénico y se hacen más resistentes al As(III). Inversamente la sobreexpresión del AQP3 en las células de 293T de riñón de embrión humano, aumenta el acumulo de arsénico y, las células se hacen más susceptibles al As(III) que las 293T transfectadas con sólo el vector. Es decir, que el AQP3 interviene en el acumulo celular del As(III).

La toxicidad de los arsenicales trivalentes, depende de su fijación en las sustancias que tienen grupos tiol-SH disponibles, cuya función inhiben, como la cisteína-cistina, el glutatión, la ATPasa, la ADN-polimerasa necesaria para la incorporación de nucleótidos al ADN y al ARN. También inactiva a las deshidrogenasas, entre ellas a la succino-deshidrogenasa y a la pirúvico-deshidrogenasa de la fase anaerobia del metabolismo celular, que intervienen en los procesos de oxirreducción y en el metabolismo intermediario de glúcidos y lípidos, que causa la polineuritis. El arsénico, se fija en los tioles de los ácidos lipoico y dihidrolipoico, indispensables en la descarboxilación oxidativa del pirúvico, deteniendo la secuencia normal en el acetilcoenzima A, desacoplando la «fosforilación oxidativa» relacionada con la ATPasa, al sustituir competitivamente por su similitud, al fosfato por arseniatos, que forman un éster inestable que se hidroliza rápidamente. Es el proceso denominado «arsenolisis».

La reducción de la actividad metabólica, favorece la esteatosis, especialmente la hepática. Interactúa con dos grupos sulfhidrilos del ácido lipoico, formando un anillo estable de seis miembros:



El arsénico inhibe al ácido levulínico sintetasa y a la hemo sintetasa, a la protrombina y al fibrinógeno, favoreciendo la presentación de hemorragias.

La administración oral diaria de 3 y de 6 mg/kg de trióxido de arsénico al *Mus musculus*, durante 30 días, reduce las proteínas, el glucógeno y el ácido ascórbico en hígado y riñón, a la succinico dehidrogenasa y a la fosforilasa hepáticas dosis-dependiente (Verma y cols., 2004). La fosfatasa ácida disminuye con 3 mg/kg, pero con 6 mg/kg aumenta. Las fosfatasas ácida y alcalina renales disminuyen. La administración oral de 0,5 y 1 mg/kg al día durante 45 días, de trióxido de arsénico a ratones macho, reduce (Rao y cols., 2004) la superóxido dismutasa, la catalasa y el glutatión, en los hemisferios cerebrales y en el cerebelo, lo que indica la existencia de estrés oxidativo causado por la formación de especies reactivas de oxígeno, inducidas por el arsénico que aumentan la peroxidación lipídica en esos órganos.

Las drogas se metabolizan por el citocromo P450 1A1 (Cyp1a1), del NAD(P)H, de la quinona oxidoreductasa (QOR) y de la glutatión-S-transferasa Ya (GST Ya), cuyos genes están regulados por la activación de receptores arilhidrocarbonados (AhR) por ligandos. El arsénico puede unirse a esos ligandos, que al interactuar molecularmente, pueden romper la coordinada regulación de los enzimas metabolizadoras de las drogas dependientes de los AhR. Elbekai y cols. (2004), estudian los efectos de los metales pesados sobre los genes regulados por AhR; para ello tratan a células del hepatoma murino Hepa 1c1c7, con concentraciones crecientes de As^{3+} (1-10 μM), de Cd^{2+} (1-25 μM) y de Cr^{6+} (1-25 μM), con o sin los siguientes ligandos: AhR: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (0.1 nM), 3-metilcolantreno (0,25 μM), beta-naftoflavona (10 μM), o benzo[alfa]pireno (1 μM). Los ligandos AhR, el As^{3+} o el Cd^{2+} solos, aumentan la actividad catalítica y los niveles de mRNA de todos los genes reguladores de AhR. La co-administración de cualquiera de los tres metales con un ligando de AhR, inhibe la inducción de la actividad de Cyp1a1 por los ligandos de AhR, pero potencian la expresión de la mRNA y de la proteína. Además, todos los metales aumentan la QOR y GST Ya y los niveles de mRNA, pero modulan su inducción por los ligandos de AhR. Generalmente, el Cr^{6+} inhibe, mientras que el As^{3+} y el Cd^{2+} potencian la inducción de QOR y de GST Ya y los niveles de mRNA. Los tres metales, aumentan la expresión de la hemo oxigenasa-1, que coincide con los cambios en las fases I y II de la acción de la enzima. Estos resultados, muestran la capacidad de los metales de alterar la de los ligandos del AhR de inducir la bioactivación de la fase I y la detoxificación de la fase II, que pueden influir en la carcinogenicidad y mutagenicidad de los ligandos del AhR.

Concentraciones bajas, del orden de 0,5 a 25 μM de arsenito, perturban varios procesos moleculares, entre ellos el acumulo de proteínas conjugadas con

ubiquitina, y la viabilidad de células cultivadas, y dosis mayores llegan a matar a la célula.

En las mitocondrias, el arsénico sufre cambios en su estado de oxidación y las especies trivalentes se reducen a pentavalentes y estas se oxidan a trivalentes. En este proceso interviene la metilación.

La toxicidad del arseniato *in vivo* se debe sobre todo a su transformación por reducción a arsenito, lo que requiere varios días para que se presenten los efectos biológicos. En los cultivos celulares, el arseniato es casi tan eficaz como el arsenito, pero requiere mucho más tiempo para producir el efecto máximo.

CICLO DEL ARSÉNICO EN LA NATURALEZA

Bioacúmulo

Proceso de depósito de un tóxico, que se elimina o metaboliza en menor cantidad que la que ingresa o se sintetiza, por lo que va aumentando su concentración orgánica en función de las cantidades ingresadas o formadas y de la duración de la exposición. Así, muchas plantas acumulan metales, el mercurio como metilmercurio, propiedad que se ha aprovechado en minería. El arsénico se acumula en los escarabajos.

Kostal y cols. (2004), sobreexpresaron en la *Escherichia coli*, la proteína metaloreguladora ArsR, de alta afinidad y selectividad hacia el arsenito, para aumentar el bioacumulo del arsénico, pero eso disminuye mucho el crecimiento bacteriano. La incorporación del polipéptido ELP153AR, de tipo elastina, como elemento de fusión al ArsR duplica el crecimiento de la *E. Coli*, sin comprometer la capacidad de acumular arsenito. Las células Resting, que sobreexpresan ELP153AR acumulan 5 y 60 veces más arseniato y arsenito que las controles sin sobreexpresión de ArsR, sin que se observara acumulo de Cd^{2+} ni de Zn^{2+} , confirmando la especificidad del ArsR. La alta afinidad del Arar permite retirar las 50 ppb de arsenito que contenía el agua. Esto proporciona una tecnología útil para adaptarse al límite de 10 ppb de las nuevas normas de la Environmental Protection Agency (EPA) de USA.

Ritchie y cols. (2004) encontraron que un extracto de lisado de *Pseudomonas* sp. catalizaba la bioconversión del dimetilarsinoilacetato a arsenobetaina y a dimetilarseniato. La S-adenosilmetionina, donante de metilo, aumenta la formación de arsenobetaina. Es decir, que en la biosíntesis de la arsenobetaina a partir de la dimetilarsinoiletanol, la oxidación (es decir la formación del grupo carboximetílico del dimetilarsinoilacetato) precedía a la reducción y a la metilación en el átomo de arsénico. La presencia de enzimas capaces de metilar al dimetilarsinoilacetato en una bacteria aislada del mejillón *Mytilus edulis*, aclara el posible papel directo de las procariotas en la biosíntesis de arsenicales orgánicos en animales marinos.

El río Tinto, muy ácido y con gran carga de As, Cu, Cr, y Zn, es un modelo de ambiente hostil para la vida, pese a lo cual se desarrollan en él, numerosas eucariotas. Cánovas y cols. (2003) aislaron un hongo filamentoso que llamaron *Aspergillus* sp. P37, poli-resistente al cobre, al cromo y al arsénico, capaz de desarrollarse con 200 mM de arsénico, unas 15.000 ppm, concentración 20 veces superior a la que soportan las *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* y el *Aspergillus nidulans*, y 200 veces superior a la que tolera el *Aspergillus niger*. Altas concentraciones de arsénico, producen vacuolas, lo que se piensa que se debería a la tolerancia. Concentraciones letales para otros microorganismos no alteraban al *Aspergillus* sp. P37. El hongo podría utilizarse para descontaminar de arsénico, ya que lo absorbe de los cultivos.

Los organismos vivos del agua y fangos que contienen arsénico en sus diversas formas, han desarrollado para sobrevivir tolerancia al arsénico por diferentes posibles mecanismos, de forma semejante a como las bacterias se comportan con los antibióticos. Por eso las especies y cepas resistentes, se aíslan en lugares en los que las concentraciones del arsénico son elevadas. Los mecanismos estructurales o inducidos por el arsénico, posibles para la resistencia al metaloide son:

- 1.º Transformando las especies de arsénico haciéndolas no absorbibles y por tanto inertes para los microorganismos.
- 2.º Conviviendo con simbiosis protectores.
- 3.º Convirtiendo a la especie arsenical absorbida en inactiva para procesos esenciales a la vida del microorganismo.
- 4.º Desarrollando mecanismos que no son inhibidos por el arsénico.

Los mecanismos de resistencia, se deben a proteínas codificadas por genes denominados genéricamente «asnR» y, cada uno de ellos por las letras «asn» seguidas de una letra mayúscula para diferenciarlos. Los genes *arnR* no son específicos de las especies bacterianas que los portan.

La exposición a 100 y 140 ppm de anhídrido arsenioso en la mitad de la fase logarítmica durante 20 minutos, disminuye el tamaño y cambia la morfología de las colonias y la de la célula, su función endocitósica que comprende la fagocitosis y la pinocitosis y disminuye la síntesis del ADN y de proteínas, llegando a matar al *Dictyostelium discoideum*, un hongo del cieno. En teoría, sería posible que el microorganismo expuesto al arsénico se fuera haciendo más sensible a este, en cuyo caso desaparecería si permanece en ese medio. Los perfiles de resistencia a metales como el cadmio y el arsénico permiten identificar bacterias como a las *Listerias*.

El detergente bromuro de cetiltrimetilamonio, convierte a bacterias que resisten a 2,10⁻² M de arsenito, en susceptibles, lo que señala que la permeabilidad interviene en la resistencia (Arima y col., 1964).

Suresh y cols. (2004) aislaron un bacilo resistente a radiaciones y al arsénico del agua de un acuífero fuertemente contaminado por arsénico del distrito de Chakdah de Bengala occidental de la India. Es un bacilo Gram negativo, inmóvil que no forma esporos y tiene un pigmento rojo. El péptidoglicano de la pared contiene el diaminoácido ornitina, el MK-8 es la más importante menaquinona, los C(15 : 1) y C(16 : 1) los más importantes ácidos grasos y la proporción molecular de G+C sobre las cuatro bases es de 65,8, datos que permiten clasificarlo dentro del género *Deinococcus*. Suresh y cols., consideran que la cepa Wt/1a(T) es una nueva especie del género *Deinococcus*, el *Deinococcus indicus* sp. nov cuya cepa tipo es la Wt/1a(T). El ARN tiene una homología del 95% con el del *Deinococcus grandis*, pero sólo del 14% con el *D. grandis* IAM 13005(T). La cepa Wt/1a(T) es más resistente al arseniato y al arsenito que la IAM 13005(T); del *D. grandis*, tiene arginina dihidrolasa, utiliza diversas fuentes de carbono y tiene diferencias en la composición lipídica y en la de sus ácidos grasos.

Los microorganismos aerobios, del agua y del cieno, si disponen de suficiente oxígeno oxidan al arsénico y al hierro (III) del agua, coprecipitándolos, rebajando la concentración de esos metales en el agua. Casiot y cols. (2003) aislaron en los efluentes de las minas francesas de Carnoul, cuyo pH era 2,73-3,37 a dos cepas de *Thiomonas ynys*, que cataliza la oxidación del arsénico y otra no identificada que además cataliza la del hierro. Esos efluentes, tenían entre 1 a 3,5 mmol/L⁻¹ de arsénico disuelto, predominando los arsenitos, y 20 a 40 mmol/L⁻¹ de hierro; la coprecipitación en los primeros 30 min. quitaba del 20 al 60% del arsénico.

La cepa NRC-1 del *Halobacterium* sp. tiene genes homólogos a los *arsR* situados en el largo replicón extracromosómico pNRC100 (*arsADRC* y *arsR2M*) y en el cromosoma (*arsB*). Wang y cols. (2004), construyeron *Halobacterium* knockouts. La delección del cluster del gen *arsADRC* en la cepa *Deltaura3* del *Halobacterium* NRC-1, aumenta la sensibilidad al arsenito y a la antimonia pero no al arseniato. En cambio los knockout del gene cromosómico *arsB* no tienen aumentada significativamente la sensibilidad al arsenito ni al arseniato. Los knockout para el gen *arsM* son sensibles al arsenito, lo que sugiere un segundo nuevo mecanismo de resistencia al arsénico en el que participaría una arsenito(III)-metiltransferasa. Estos resultados, indican que el *Halobacterium* sp. strain NRC-1 contiene un sistema de extrusión del arsenito y de la antimonia con significativas diferencias respecto a bacterias semejantes. La resistencia al arsenito y a la antimonia están reguladas en el tipo silvestre por la exposición inductora a una concentración subletal del metaloide. El *arsA*, *arsD*, *arsR*, *arsM*, *arsC*, y el *arsB*, pero no el *arsR2*, son inducibles por el arsenito y por la antimonia.

La *Euglena mutabilis*, es un protozoo acidófilo que se desarrolla en el drenaje ácido de la mina de Carnoul, cuyo pH es de 2,5 a 4,7, que contiene por litro 1,9-4,9 g de sulfato, 0,7-1,7 g de hierro y 0,08-0,26 g de arsénico, en su mayoría como

arsenito. A comienzos del invierno, varía mucho el caudal, de modo que los sulfatos superan los 4,9 g/L, a lo que se debería la disminución del protozoo desde octubre a diciembre, sin que influya la concentración de arsénico y/o su especiación. El arsenito, se oxida a arseniato en el laboratorio en unos días si está presente la *Euglena mutabilis* en el agua o en medio de cultivo sintético rico en As(III), sin que forme derivados metilados MMA ni DMA. El protozoo, bioacumula As en sus células (336 ± 112 microg As/g de peso seco), siendo de arsenito inorgánico 105 ± 52 y de arseniato 231 ± 112 microg. Un gramo de peso seco de la *Euglena* cultivada en un medio con 250 mg/L de As(III), adsorbe 57 mg como As(V). El acumulo intracelular y la adsorción a la superficie de la *Euglena* aumentan al hacerlo la concentración de As(III) en el medio, pero disminuye el factor de concentración en la célula en relación con el arsénico soluble.

El Yap8p, es un *Saccharomyces cerevisiae* de la familia Yap. Se activa por el arsénico, no en la transcripción sino en el transporte nuclear (Menezes y cols., 2004), gracias a la región de la proteína exportadora del cromosoma, para cuya localización y transactivación se requieren las cistinas 132, 137 y 274.

El arsenito sódico es tres veces más tóxico que el arseniato sódico sobre animales y células cultivadas. El arseniato actúa por su similitud con el fósforo al que sustituye. La toxicidad del arseniato *in vivo* se debe sobre todo a su transformación por reducción a arsenito, lo que requiere varios días para que se presente los efectos biológicos. En los cultivos celulares el arseniato es casi tan eficaz como el arsenito, pero requiere mucho más tiempo para producir el efecto máximo.

La purin nucleósido fosforilasa de los queratinocitos, no parece importante en la reducción del arseniato lo que indica que en estas células predomina otra vía. La metilación del arsénico inorgánico, la captación de las formas metiladas, y su reducción son muy lentas. Es decir, que las formas metiladas reducidas contribuyen poco a la carcinogénesis, salvo que las aporten la circulación. El antimonio trivalente es similar en potencia y eficacia, mientras que el pentavalente no tiene prácticamente efecto. La conversión por oxidación del antimonio pentavalente al trivalente no se detecta en los queratinocitos. Es pues, importante para sus efectos biológicos, la reducción intracelular de los metaloides.

En las plantas, al sintetizarse la fitoquelatina se producen como intermedios péptidos tiónicos, que confieren tolerancia celular a tóxicos como el arsénico, el mercurio y el cadmio, que transportan a esos metales a largas distancias, entre los órganos de la planta.

Li y cols. (2006) expresaron el gen S1pt:ECS de la gamma-glutamilcistein sintetasa bacteriana (ECS), en los brotes de la mutante deficiente en gamma-glutamilcistein sintetasa, sensible a los metales pesados. El gen S1pt:ECS restaura completamente la tolerancia para el mercurio y parcialmente la del cadmio y aumenta la tolerancia al arseniato. El tratamiento con arsénico aumenta 6 a 100 veces las concentraciones en la raíz de la gamma-glutamilcisteina, de los péptidos tiónicos PC2 y PC3, que tiene la mutante, siendo equivalentes a la concen-

tración que tiene el tipo silvestre. Los niveles de brotes y raíces del glutatión (GSH), son de dos a cinco veces mayores que los que tienen las plantas silvestres tratadas o no con metales. Así, la gamma-glutamilcisteína y quizás el glutatión reducido son eficaces transportadores desde las yemas a las raíces.

DESCONTAMINACIÓN DEL SUELO DE ARSÉNICO

Los suelos contaminados se pueden decorticar hasta unos 30 cm, según la profundidad a la que haya llegado el arsénico, llevando la tierra extraída a vertederos controlados.

La descontaminación se basa en inmovilizar al As(III) soluble, en arseniato insoluble que queda fijado en el terreno, sin que se haya eliminado el arsénico del mismo.

Zeng (2003), obtuvo adsorbentes binarios de óxido de hierro (III) granulados. El paso clave en este método, es la formación simultánea de una solución de oxi-hidróxido (OFeOH) y una solución de silicato en un reactor, en el que se pueden formar eventualmente complejos Fe-Si. La sílice, aumenta la fuerza adsorbente del granulado, pero reduce la adsorción de arsénico. La relación molar óptima de Si/Fe es de 0,33.

Hamon y cols. (2004), desarrollaron un método que combina el intercambio isotópico y la espectrometría de masas con la cromatografía, para conocer los mecanismos que controlan la movilidad y la especiación del arsénico en los sistemas suelo-agua. Estudian dos suelos contaminados con arsénico soluble, en Eaglehawk y en Tavistock cuyas condiciones redox y microbiológicas eran conocidas y en los que una alta proporción del arsénico estaba en forma fija.

La incubación de los suelos en condiciones anaerobias modifica la concentración del arsénico soluble de cada suelo, pero no la especiación ni la proporción de las formas lábiles respecto al arsénico total.

Se calcula, que se necesitan ocho años para reducir el arsénico extraíble por ácido de un suelo, para que quedara al nivel aceptable de 40 mg/kg.

Narváez y cols. (2005) encontraron que el clorhídrico molar adicionado a la décima parte de su volumen de sedimento, extrae en cuatro horas, más arsénico que el agua desionizada, que el bicarbonato sódico 0,3 mol/L, el oxalato amónico 0,3 mol/L, o el carbonato sódico 0,3 mol/L. El HCl, produce una conversión significativa de las especies de arsénico As(V), As(III), MMA y DMA; con el oxalato amónico, el As(V) va pasando a As(III) y con el carbonato sódico el As(III) pasa a As(V). A medida que aumenta el tiempo de contacto entre el sedimento y el extractante, aumenta el As(V) y disminuye el As(III), lo que es atribuido a que los constituyentes de la matriz sedimentaria favorecen la oxidación. Las especies metiladas no presentan conversión significativa con ninguno de los agentes extractores.

DESCONTAMINACIÓN DEL AGUA

Si no se puede disponer de agua con poco arsénico por razones técnicas, políticas o económicas, hay que intentar extraer el metaloide del agua disponible.

Los métodos tradicionales de depuración del agua por floculación, sedimentación y tratamiento químico reducen el arsénico del agua. Su aplicación al agua de pozo de Bangladesh, logró niveles medios de 1,2 microg/L (Souter y cols., 2003). Cheng y cols. (2004) descontaminaron por filtración con arena y adición de unos 1,5 g de sulfato férrico y 0,5 g de hipoclorito cálcico, aguas que contenían 190-750 microg/L de As, entre 0,4 a 20 mg/L de hierro, en cuya superficie se acompleja el arsénico y 0,2 a 1,9 mg/L de fósforo; el 99% de 72 muestras de agua, quedó con menos de 50 microg/L de arsénico, lo que supone el criterio adoptado para el agua potable de Bangladesh. Lombi y cols. (2004), añadieron un 2% (w/w) de dos cienos, los WTS-A, WTS-B, de dos limos rojos (RM), y de yeso rojo (RG), ricos en oxi-hidróxidos de hierro a aguas muy contaminadas con arsénico y con cobre, para reducir la biodisponibilidad de esas sustancias. Como esas adiciones aumentaban el pH del suelo hasta 6, emplearon como controles, suelo adicionado con limo al mismo pH y suelo sin tratar. Todos los tratamientos, mejoraron la biomasa microbiana del suelo y el crecimiento de centeno (*Lolium multiflorum* Lam. cv. Avance), pero sólo el cieno WTS-A, mejoró el desarrollo de la lechuga (*Lactuca sativa* L. cv. Tom Thumb). El tratamiento, no alteró significativamente la mineralización del suelo por la adición de nitrógeno amoniacal, mientras que el test de extracción basado en la fisiología (PBET) demostró que la bioaccesibilidad del As fue menor del 5%, disminuyendo sólo con el tratamiento con los fangos WTS-A. Rebajar el As del agua incluida en los poros de la tierra, y el arsénico extraíble, sólo se logra con los WTS y con el yeso rojo. En cambio, las concentraciones de cobre en el agua de los poros de la tierra y el extraíble, disminuye más de un 84% con todos los tratamientos. En los coloides del agua de los poros de la tierra, no se produce intercambio isotópico entre el As y el Cu. El suelo sin tratar, tenía menos del 4% de arsénico intercambiable isotópicamente, que disminuía un 50%, con los tratamientos. El pool lábil de Cu era el 34% de todo el cobre, y el cobre intercambiable isotópicamente y el soluble dependían mucho del pH del suelo. La acidificación de suelos tratados mostró que el As lábil y el cobre aumentaron en los suelos tratados respecto a los no tratados.

La descontaminación química del agua es costosa y produce una abundante carga de desechos tóxicos. Por ello, Huang y cols. (2004) usaron helechos recientemente identificados como plantas, que acumulaban mucho arsénico del agua.

Del agua, el arsénico puede pasar a las raíces de las plantas. Los helechos *Pteris vittata* y *Pteris cretica* cv. *Mayii*, cultivados hidropónicamente, absorben arsénico. Huang y cols. (2004) adicionaron al agua 20 a 500 microg L⁻¹ de arsénico⁷³ para detectar al arsénico fácilmente. Con una concentración inicial de

200 $\mu\text{g L}^{-1}$, el *P. vittata* redujo en 24 horas la concentración a 2,8 $\mu\text{g L}^{-1}$, es decir, el 98,6%, y a la concentración inicial de 20 $\mu\text{g L}^{-1}$, quedaba a las 6 horas, 7,2 $\mu\text{g L}^{-1}$ y 0,4 $\mu\text{g L}^{-1}$ a las 24 horas, con resultados similares el *P. cretica* que permite obtener un agua con menos de 10 $\mu\text{g L}^{-1}$. Aquellos helechos absorben tanto arsénico, porque al poco de haberse absorbido por las raíces se trasloca enseguida el arsénico a los tallos, lo que no ocurre con el helecho *N. exaltata*. Los arsenicales pentavalentes y sobre todo los trivalentes son tóxicos para las microalgas disminuyendo su crecimiento. Entre las microalgas, el cultivo mixto de las especies verde-azules *Oscillatoria-Lyngbya* son las más eficaces en quitar el arsénico; un 64% a los 21 días de incubación, y sólo el 60% cuando son incubadas en un medio con 0,1 mg/L de arsénico trivalente. La cantidad máxima absorbida tiene lugar en la fase exponencial de crecimiento, que a veces se extiende a la estacionaria (Samal y cols., 2004).

La fitoremediación del arsénico del agua es una idea relativamente nueva mediante el empleo del helecho *Pteris vittata* L., vulgarmente helecho chino. Tu y cols. (2004), encontraron que una planta desarrollada hidropónicamente en 600 mL de agua, reduce la concentración de arsénico de 46 a menos de 10 $\mu\text{g L}^{-1}$ en tres días, y si se sigue usando la planta sigue captando arsénico pero a menor velocidad (desde 46 a 20 $\mu\text{g L}^{-1}$) en los tres días siguientes. La edad de la planta aumenta poco el rendimiento, pero sí el tamaño del vegetal. La adición de un suplemento nutritivo sin fosfatos, tiene poco efecto en la captación de arsénico y, la de fosfatos reduce significativamente la afinidad para el arsénico, llegando a inhibir su captación. Sathishkumar y cols. (2004) purifican de arsénico el agua por medio de bolitas de micelios de *Aspergillus fumigatus*.

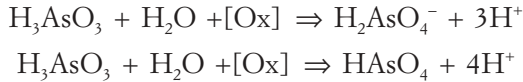
Hoy se dispone de nuevas técnicas, que pueden rebajar muchos los niveles arsenicales del agua, unos químicos, que producen una abundante carga de desechos tóxicos y otros físicos, como la ósmosis inversa, la nanofiltración, el intercambio iónico, y la electrodiálisis, todos ellos caros y de funcionamiento complicado, cuya eficiencia depende del grado de disociación del As.

Al seleccionar un método, hay que tener en cuenta el volumen de agua a tratar, la concentración inicial de arsénico y la deseada, el pH del agua, la concentración de sulfatos, de otras sales y xenobióticos, que además de su toxicidad, pueden alterar el proceso depurador, el caudal a tratar y las variaciones estacionales del agua disponible. También, se deben conocer los aspectos de ingeniería necesarios a la captación y a la distribución del agua, así como la disponibilidad y costo de la energía eléctrica y la conveniencia de descontaminar toda el agua servida por una red central o para abastecimientos medios o pequeños o a fracciones poblacionales, con contadores y tarifas políticas que graven los consumos excesivos y hasta distribuir por bidones o botellas o saquitos de plástico, el agua para beber y cocinar.

La constante de disociación del As^{+5} que tiene carga negativa, es mayor que la del As^{+3} , por lo que es más eficiente transformar el As^{+3} soluble en As^{+5} insoluble y atóxico que se separa fácilmente. Por eso, inicialmente se debe preoxi-

dar con cloro o con hipocloritos sódico o cálcico, más manejables y prácticos para instalaciones pequeñas, que depuran microbiológicamente el agua, pero dejan en esta productos de oxidación de compuestos orgánicos, algunos de ellos cancerígenos (la precloración elimina casi igual al As^{+3} y al As^{+5}). También se emplean los permanganatos sódico y el potásico, el cloruro férrico, el peróxido de hidrógeno, el ozono y las enzimas del *Theobacillus ferroxidans*. El óxido de cobre, el carbón activado y la radiación UV catalizan la oxidación aún a temperatura ambiente, aunque lentamente.

La oxidación del arsenito a arseniato se produce según las siguientes reacciones:



El As (V) está a menudo, en forma de arseniato férrico, al combinarse con el hierro del agua o con el adicionado para favorecer la precipitación. El precipitado de arseniato se separa por:

1.º COAGULACIÓN-FILTRACIÓN. Es el método de la depuración habitual del agua de bebida, que reduce, además de los microorganismos en un 99,8%, al arsénico del agua, permitiendo tratar aguas de diversa composición. Cada agua tiene sus peculiaridades, que deben tenerse en cuenta al seleccionar el coagulante más apropiado, la dosis a emplear y los otros reactivos necesarios a cada coagulante. El As (V) coagula, se adsorbe y coprecipita en los hidróxidos de aluminio y de hierro, obtenidos en el agua al hidrolizarse sales de Al(III) y de Fe (III). Es un método muy eficiente para quitar el arsénico del agua. Los minerales con alto contenido de óxidos de hierro y manganeso (hematita, ferromanganeso y dióxido de manganeso), tienen gran capacidad asorbente de los arseniatos. El tipo y la dosis del coagulante, afectan la eficiencia del proceso que es mayor en los valores intermedios de pH.

El proceso de oxidación-coagulación, es aplicable a aguas superficiales con alta turbiedad, donde además del arsénico deben quitarse otros contaminantes. La planta de tratamiento, consiste de un estanque de ingreso, coaguladores y filtros primarios y secundarios, en donde se presedimenta el agua para separar el arsénico particulado; se airea y preclora, para oxidar al As(III) a As (V); el agua se ablanda y coagula, para quitar al arsénico trivalente y se sedimenta y filtra, para separar el particulado. En general, la eficacia disminuye con la turbiedad del agua, por lo que se debe eliminar esta antes de quitar el arsénico.

Una vez oxidado, el As^{+5} se debe adsorber en los aglomerados o flocs, formados por la coagulación de los coloides disueltos o suspendidos en la masa de agua al precipitar masivamente iones de hidróxidos de hierro de aluminio e incluso de itrio y de lantano, cuyas fuerzas de atracción superficial fijan al arsénico. Los aglomerados se pueden separar por sedimentación, que elimina la mayor parte del arsénico y por filtración.

El porcentaje de arsénico separado suele ser independiente de su concentración inicial, pero cuando su concentración en el agua cruda es superior a 1,0 mg/L, la eficacia disminuye a medida que lo hace la concentración inicial, particularmente, si se usa sulfato de aluminio.

Influyen en la eficiencia del proceso, además de las características fisicoquímicas del agua, especialmente la concentración inicial del arsénico, el tipo y la dosis del coagulante del ablandamiento con sosa, y el pH del agua tratada. El rendimiento del sulfato de aluminio, es ligeramente menor que el del sulfato férrico. A un pH de 7,6 o menor, ambos coagulantes tienen la misma eficiencia en la remoción; sin embargo el sulfato férrico, remueve mejor a un pH menor de 7,6. Con dosis mayores de 20 mg/L de cloruro férrico o de 40 mg/L de sulfato de aluminio, se alcanza elimina más del 90% de As^{+5} eliminado. Bajas dosis de coagulantes, disminuyen la remoción del As^{+5} .

El ablandamiento por cal, por sí solo, pueden llegar a no alcanzar los niveles establecidos.

2.º ADSORCIÓN. Para el arsénico, se utilizan compuestos con afinidad química que interactúan electrostáticamente con el arsénico y con sus especies hidrolizadas en el agua. La separación de un contaminante (solute) por un sólido (sorbente), se debe a las interacciones intermoleculares formadas en el sistema soluto-superficie del sorbente. La energía libre de adsorción es la suma de las energías químicas, electrostáticas y la de solvatación o hidratación.

Los arseniatos coprecipitan o se absorben, sobre hidróxidos de hierro, involucrando reacciones superficiales altamente específicas. La mejor adsorción del As(V) sobre el Al(OH)_3 y sobre el Fe(OH)_3 tiene lugar en el pH de 4 a 7. Como la superficie del hidróxido es anfótera, puede captar y desprender protones (desorción).

Para diseñar una instalación, hay que conocer las características fisicoquímicas del adsorbente, para obtener el coeficiente de absorción del contaminante en estado de equilibrio con el adsorbente.

En una planta de tratamiento de adsorción/filtración, se regula el pH del agua cruda de acuerdo con el hidróxido utilizado, se oxida el As(III) a As(V) con un oxidante y se hace pasar el flujo de agua cruda por dos o más filtros colocados en serie. Los filtros están formados por mallas metálicas o por otra superficie inerte, como arena, recubiertos con los adsorbentes, especialmente con los óxidos de hierro, que fijan enérgicamente al arsénico, de modo que apenas se produce la desorción. Los filtros se presentan en columna; suelen estar patentados y no se conocen siempre los hidróxidos utilizados. Los hidróxidos metálicos y sus soportes, actúan simultáneamente como filtro y adsorbente. Con esta técnica se separa un 75% del arsénico inicial.

Cuando se haya sobrepasado la capacidad máxima de filtración de la columna, se lavan y regeneran los filtros, separando los metales por un proceso de

desorción inducido por un pH adecuado, pasando hidróxido sódico al 5% y luego ácido sulfúrico al 1%.

El agua residual se lleva a un sedimentador en el que los sólidos se asientan rápidamente y forman el lodo, cuyo volumen es un 5% del volumen de regenerante utilizado. El sobrenadante contiene arsénico, cuya cantidad depende de la frecuencia de regeneración.

Estos filtros, pueden actuar en presencia de altas concentraciones iónicas de fondo, excepto las de fosfatos, que reducen mucho la capacidad de adsorción del arsénico. Se aconseja su uso para la remoción de As en aguas blandas, con alto contenido de sulfatos o cloruros, para las que no son efectivas otras técnicas. Obtener un m³ de agua cuesta unos 0,35 euros.

El Instituto Mexicano de Tecnología del Agua demostró la gran capacidad de los minerales ricos en óxidos de hierro y manganeso (hematita, ferromanganeso y dióxido de manganeso) para separar los arseniatos.

SULFATO DE ALUMINIO. La separación del arsénico coprecipitado con el hidróxido de aluminio (alúmina), producido en el agua por adición de sulfato de aluminio, depende del pH, lográndose la máxima para el As (V) con un pH < 7,0. Más eficaz para separar el As⁺⁵ que el As⁺³, por lo que se debe oxidar preliminarmente. El sulfato de aluminio, coagula bien en un pH bajo entre 5 y 7,5 y si el agua tiene pocos minerales la coagulación es mejor a un pH de 5,7 a 6,6. Por eso, se debe postcalcinizar el agua con carbonato sódico o con cal, salvo las que tengan un pH poco alcalino (6,4 a 7,2) o muy alcalinas (7,2 a 7,8). El uso de sulfato de aluminio, es aplicable a aguas cuyas concentraciones de arsénico no sean muy elevadas, ya que la capacidad de adsorción del gel de hidróxido de aluminio, es tres veces menor que la del gel de hidróxido de hierro, por lo que se necesita emplear dosis muy elevadas, del orden de los 100 mg/L. Los coágulos de hidróxido de aluminio son finos y tardan en sedimentar.

PRECIPITACIÓN CON HIERRO. El arsénico se adsorbe mejor en los hidróxidos de hierro que en la alúmina. Los resultados obtenidos usando arena recubierta con óxidos de hierro son notables, sin apenas desorción. Su principal desventaja es la complejidad del procedimiento de acondicionamiento del medio.

El arsénico coprecipita naturalmente con el hierro del agua, según Gallagher y cols. (2004), que estudiaron diez aguas de USA, con diferentes razones As(III)/As(V), de las que seis tenían suficiente hierro para coprecipitar con el arsénico. La conservación del agua durante 75 días redujo un 40% la concentración de arsénico nativo al formarse precipitados de Fe/As. En esos precipitados, la proporción de As(V) respecto a la del As(III) era superior a la distribución original. Una vez eliminado el precipitado de Fe/As de la solución usando filtros de 0,45 y 0,2 microm, la concentración restante de arsénico (As(III) + As(V)) fue relativamente constante. La adición de ácido acético, impide la formación del precipitado de Fe/As, que se produce en aguas no tratadas, aunque en una muestra bajó 4,3 ng/g y en otra 7,8 ng/g la concentración de As(III), es decir

quedó en el 10% de la distribución inicial. El tratamiento con EDTA/acético, elimina los precipitados de Fe/As.

La cantidad necesaria de hidróxido o de sal de hierro depende del agua cruda a tratar, y de la filtrabilidad de los flóculos. Tienen gran especificidad por el As y sus costos no son muy elevados.

La absorción del As(V) en el óxido amorfo de hierro, u óxido férrico hidratado (HFO) y en la goetita elimina el 50-75% del arsénico total en las primeras 24 horas, por cinéticas de primer orden; a pH inferior a 5-6. El pH en el que el As(V) y el As(III), se absorben en igual grado, depende de la razón sólido/solución y del tipo y del área de superficie específica de los minerales, siendo bajo en presencia de fosfatos, los cuales compiten con los lugares de absorción (Dixit y cols., 2003).

Daus y cols. (2004) obtuvieron estas secuencias de las cinéticas de absorción del arseniato, en baño y en columna, para cinco adsorbentes.

SULFATO FERROSO. El coagulante más usado es el sulfato ferroso heptahidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), que se puede utilizar con aguas turbias, o duras, poco coloreadas, pudiendo coagular en una amplia gama de pH. Más soluble que el sulfato férrico, en aguas muy bicarbonatadas, deja menos hierro disuelto. Es relativamente barato. Los flóculos que genera de hidróxido de hierro insoluble, son muy densos, adsorben mucho y sedimentan fácilmente, razón por la cual el tamaño de los tanques de sedimentación pueden ser relativamente pequeños.

Se utilizan como oxidantes cloro o hipocloritos, para pasar el hidróxido ferroso poco adsorbente a hidróxido férrico muy adsorbente, asegurando la completa oxidación. Si se prealcaliniza la dosis de cal, no se debe elevar el pH a más de 8, pues habría que aumentar demasiado la dosis de coagulante. Si bien, la elevación del pH del agua no redissuelve el coágulo de hidróxido férrico, encierra el peligro de una cesión más rápida del arsénico al envejecer el coágulo. En todos los casos, debe procederse a la filtración del agua coagulada, para evitar el contacto permanente con el coágulo sedimentado.

El uso de este tipo de coagulante, ofrece la ventaja de que durante el proceso de oxidación del sulfato ferroso con el cloro, una sobredosis del cloro actuará simultáneamente como desinfectante.

El sulfato ferroso con cloro, forma cloruro y sulfato férricos (caparrosa clorada); 30 a 40 mg/L de sulfato ferroso clorado, a pH 7,5, elimina totalmente el arsénico:

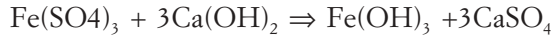


(1 mg de sulfato ferroso requiere 0,23 mg de cloro para oxidarse)

El sulfato ferroso clorado es un coagulante muy eficiente para las aguas arsenicales. Coagula entre los pH de 6,5 a 8, es decir, para la mayoría de las aguas,

incluso las freáticas. Concentraciones elevadas de sulfatos y cloruros no modifican la capacidad adsorbente del coágulo.

SULFATO FÉRRICO. El sulfato férrico reacciona con el hidróxido ferroso o con los bicarbonatos cálcicos, dando hidróxido férrico:



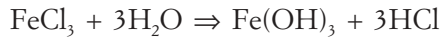
o bien,



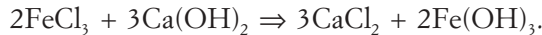
A medida que aumenta el pH del agua, disminuye la adsorción del arsénico, por lo que no se debe prealcalinizar. El sulfato ferroso clorado coagula en valores de pH entre 6,5 y 8,0, mientras que el sulfato ferroso requiere valores entre 9 y 11. Además, en un pH elevado, la desadsorción del arsénico del coágulo de óxido de hierro hidratado, es mucho más rápida.

Una vez formados los coágulos, se debe corregir el pH, pues si se prealcalinizara, requeriría más coagulante, ya que el aumentar el pH disminuye la adsorción de As por el coágulo de hidróxido de hierro.

CLORURO FÉRRICO. El cloruro férrico es mucho más efectivo que el sulfato de aluminio para precipitar al arsénico y es independiente del pH, en el rango de 5,5 a 7,0. La coagulación con cloruro férrico es más eficiente para el As^{+5} que para el As^{+3} , por lo que se debe oxidar previamente. En el agua se hidroliza según:



y si se adiciona hidróxido cálcico:



PRECIPITACIÓN CON SALES DE MAGNESIO. Las sales de magnesio con cal, llevando el pH del agua aproximadamente a 12, forman un precipitado de hidróxido de magnesio que adsorbe el As contenido en el agua.

ABLANDAMIENTO CON CAL. El ablandamiento, es el sistema de rebajar la dureza del agua mediante la adición de hidróxido cálcico (cal apagada) $\text{Ca}(\text{OH})_2$, al agua. Este método tiene un alto rendimiento para eliminar concentraciones de As^{+3} o de As^{+5} de 50 $\mu\text{g}/\text{L}$. Con un pH superior a 10,5 se elimina más del 90% del arsénico. Si el pH baja, el rendimiento disminuye a menos del 20%. Para que el agua sólo tenga 1 $\mu\text{g}/\text{L}$, se necesita un tratamiento secundario así como si el agua tiene contaminantes, que modifican el proceso. El ablandamiento con cal produce muchos lodos residuales, que hay que transportar y/o tratar. La técnica del ablandamiento puede ser muy compleja para pequeños equipos.

OTROS ADSORBENTES DEL ARSÉNICO. Genc-Fuhrman y cols. (2004) vieron que el barro rojo neutralizado con agua del mar patentado «Bauxsol ac-

tivado» adsorbe los arseniatos del agua, en 3 horas y en 6 los arsenitos; en el pH de 4,5 adsorbe prácticamente todo el arsénico (V) y al de 8,5 el As(III), variando la eficacia según la concentración inicial del arsénico, siendo conveniente oxidar primero el As(III) a As(V). Otro adsorbente barato del arsénico es el cemento Portland. Kundu y cols. (2004), encontraron que quitaba el 95% de la concentración inicial de 0,2 mg/L de arseniatos y el 80% de la de arsenitos. La isoterma de Freundlich daba una mayor correlación que la de Langmuir. Se han utilizado subproductos de la fabricación de acero para tratar los efluentes de las minas con elevadas concentraciones de arsénico, entre ellos el polvo evaporado en frío, lejías y escorias, que reducen la concentración de arsénico desde la inicial de 25 mg/l, a menos de 0,5 de As(V) o de As(III) en 72 horas, es decir, más que el hierro cerovalente, y en menor grado el polvo precipitado electrostáticamente. Altas concentraciones de calcio a pH de 12, logrables por solución de hidróxido cálcico, puede promover la formación de compuestos estables de calcio y arsénico. Cuando el pH inicial se ajusta a 4, aumenta la reducción del arsénico, probablemente por adsorción en los óxidos de hierro (Ahn y cols., 2003).

Para las aguas subterráneas, cuya agua es de mejor calidad, no es adecuado el tratamiento convencional por la complejidad de la operación, la cantidad del coagulante, los volúmenes del lodo producido y el costo. En estos casos, por lo general, el intercambio iónico o la adsorción sobre la alúmina activada resultan más factibles; no obstante, el costo de las resinas o de la alúmina activada, es alto aún para el tratamiento de pequeñas cantidades de agua, por lo que deben buscarse alternativas factibles de aplicación en pequeños sistemas de abastecimiento.

Se está ensayando la coagulación convencional con sales metálicas de sulfato de aluminio o cloruro férrico, junto con polímeros catiónicos para mejorar los resultados.

3.º ELECTROCOAGULACIÓN. ELECRODIÁLISIS. Investigadores de la Universidad Autónoma de México investigan la electrocoagulación, mediante una pila de electrolisis con electrodo de hierro, en el que, mejor que en los de titanio o aluminio, se deposita el arsénico. Esta técnica, reduce la concentración de arsénico de la fase acuosa a menos de 10 microg/L⁻¹. La eliminación del arsénico, aumenta con la densidad de la corriente entre los 0,65 y 1,53 mAcm⁻² (Ratna y cols., 2004), sin que se influya por el pH entre 6 y 8. La electrocoagulación, es más eficiente que la coagulación química con cloruro férrico para el As(III), que se oxida a As(V) y similar para el As(V), llegando a eliminar más del 90% de arsénico del agua, sin necesitar de adicionar sustancias químicas al agua que pueden cambiar sus propiedades, aunque se puede separar el As(V) por adsorción/complexación con un hidróxido metálico producido en el proceso. Si se emplea para el agua superficial requiere prefiltración.

4.º INTERCAMBIO IÓNICO. El intercambio de iones mejora los resultados de la coagulación-filtración. Hay que tener en cuenta, los efectos de la competencia entre iones y hasta que punto puede ser reciclada el agua residual (se trata de una solución saturada de sales).

Existe una secuencia en la selectividad para el intercambio de determinados iones. Los sulfatos, el selenio, el flúor y los nitratos y el conjunto de los sólidos disueltos, compiten con el arsénico y pueden afectar al intercambio. Las aguas con más de 120 mg de sulfatos por litro o de sólidos totales disueltos (TDS), superiores a 500 mg/L, no son adecuadas para el intercambio iónico. Las que tienen altos niveles de hierro o de TDS, pueden ser sometidas a un pretratamiento. Los sólidos disueltos y el hierro precipitado pueden comatar los filtros.

El tratamiento con series de columnas, podría mejorar la capacidad de retención de arsénico y permitir una menor frecuencia de regeneración.

El intercambio iónico, es un método de tratamiento de «punto de entrada», aplicable a pequeños abastecimientos como edificios o aún viviendas para reducir el arsénico. Inicialmente, se inyecta un oxidante, generalmente el cloro, para asegurar la oxidación del As(III) a As(V). Un tanque de retención, permite el adecuado tiempo de contacto entre el As y el oxidante.

ALÚMINA ACTIVADA. El óxido de aluminio, calentado a 800° C, es un intercambiador de iones, que se presenta en granulos, de los que un gramo despliega una superficie de 200-300 m², según el proceso de producción (alúmina F-1). Esta enorme superficie, confiere al producto una alta capacidad de adsorción de los iones del agua, necesitando un pH de 5,5 a 6,5, es decir bajo, para cargar positivamente a la alúmina, muy selectiva para el As⁺⁵ (H₂AsO₄⁻), sobre el H₃AsO₃ (As⁺³). También, retiene a los ácidos húmicos, al fluor, a los fluoruros y a otros sólidos disueltos, para cuya eliminación del agua es muy usada. En este proceso, influye en la separación del arsénico el pH, el estado de oxidación del arsénico, los iones competitivos, el tiempo de contacto, así como la disposición de los regenerantes y el tipo de alúmina usada. Los fosfatos y el selenio, el cloro y menos los sulfato, pueden competir por los sitios de adsorción, como muestra la siguiente relación: OH⁻ > H₂AsO₄⁻ > Si(OH)₃O⁻ > F⁻ > HSeO₃⁻ > TOC > SO₄²⁻ > H₃AsO₃. La presencia de muchos contaminantes obliga a aumentar la longitud y la carga de los cartuchos. La presencia de iones de calcio mejora la adsorción del As, porque carga positivamente la superficie de la alúmina. Es aplicable a abastecimientos domésticos, haciendo pasar el agua por un cilindro que contiene la alúmina activada, aunque la necesaria adición de acético dificulta su aplicación; el cartucho debe ser sustituido periódicamente o bien se debe regenerar la alúmina una vez agotada su capacidad de adsorción, lo que no es rentable, pues en cada regeneración se pierde un 5-10% de su capacidad. Si se sigue utilizando, superada la masa máxima de contaminante adsorbida, el filtro libera contaminantes en lugar de separarlos. Los sulfatos reducen la eficiencia del proceso. La regeneración se hace con sosa, enjuagando con ácido y lavando bien el cartucho. En los aparatos, se pueden depositar y crecer bacterias, por lo que se deben desinfectar periódicamente y depurar bacteriológicamente al agua tratada.

Los sustitutos de la alúmina F-1 no han dado buenos resultados; el trabajo y mantenimiento de los cartuchos y su regeneración pueden hacer complejo y

peligroso su uso en pequeños abastecimientos, y la regeneración disminuye el rendimiento. En las áreas rurales, se están desarrollando sistemas de tratamiento del arsénico usando arcillas naturales y activadas, seguidos de filtración. Como oxidante se usa el hipoclorito de calcio. Con esta técnica se logra una remoción de arsénico de más del 95%.

Produce subproductos, principalmente salmuera, y 10 a 50 veces más concentrados de contaminantes que el agua cruda.

Útil para pequeños sistemas de agua subsuperficial, con pocos sulfatos y sólidos disueltos, y como un tratamiento secundario para la filtración y otros métodos más efectivos. Los costos de instalación son elevados.

La pérdida de un 15-20% del caudal, puede suponer problemas si el agua es escasa, y hasta obligar al reciclaje, incrementando costos.

LAS ARCILLAS NATURALES ACTIVADAS tienen interés en el medio rural, clorando el agua con hipoclorito cálcico, que oxida al As (III) para después de pasar por la arcilla, filtrar. Con esta técnica se logra una remoción de arsénico de más del 95%.

INTERCAMBIO IÓNICO POR RESINAS. 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. Separa efectivamente al arsénico en valores de pH entre 8 y 9. No obstante, el selenio, fluoruro, nitrato y sólidos disueltos totales, compiten con el arsénico y afectan a la duración del proceso. Las consideraciones que se tiene en este proceso, comprende el pH, iones competitivos, tipo de resina, alcalinidad, concentración de arsénico en el afluente, disposición de la resina y los regenerantes usados, efectos secundarios de la calidad del agua y los parámetros de diseño de la operación.

La resina básica de intercambio iónico adsorbe los iones con la siguiente preferencia: $\text{HCrO}_4^- > \text{CrO}_4^{2-} > \text{ClO}_4^- > \text{SeO}_4^{2-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > (\text{HPO}_4^{2-}, \text{HAsO}_4^{2-}, \text{SeO}_3^{2-}, \text{CO}_3^{2-}) > \text{CN}^- > \text{NO}_2^- > \text{Cl}^- > (\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}, \text{H}_2\text{AsO}_4^-, \text{HCO}_3^-) > \text{OH}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{F}^-$.

Dado que la resina aniónica es envenenada con cloro, hierro, manganeso y con la mayoría de sustancias orgánicas, que pueden encontrarse presentes en el agua, debe removérselos previamente con un filtro GAC (carbón activado granulado), que los adsorbe.

El paso final, es la instalación de una unidad intercambiadora de aniones de base fuerte de tipo II. Generalmente se trata de resinas de poliestireno. En ella, es removido el As, junto a sulfatos, nitratos y nitritos. La regeneración se realiza con cloruro de sodio. Los períodos de tiempo entre regeneraciones consecutivas se calculan utilizando los parámetros utilizados en los sistemas de remoción de nitratos.

Durante la regeneración del lecho de resinas, se produce una solución residual, que podrá presentar una alta concentración de As y otros contaminantes. Puede presentar altos costos para ser tratada o dispuesta.

A partir de diferentes investigaciones, se ha llegado a la conclusión de que la solución residual puede ser reutilizada como regenerante hasta 25 veces, para minimizar el volumen de residuo generado.

Una vez instalado, el costo de operación para la mayoría de tipos de aguas es bajo. La reducción del As es del 95-97%.

Debe tenerse en cuenta, que no se obtiene ningún efecto de ablandamiento del agua al utilizar resinas aniónicas. Sólo se logra la remoción de arsénico, nitratos y nitritos.

INTERCAMBIO DE IONES POR MEDIO DE JABONES. Los jabones son combinaciones de ácidos grasos superiores, es decir los que componen los aceites y grasas más comunes con cationes alcalinos o alcalinotérreos, sustituyibles estos por cationes trivalentes de Fe (III) o Cr (III), formando jabones metálicos, apenas solubles.

El estearato de hierro (III) inocuo, o el estearato sódico y FeCl_3 en cantidades estequiométricas, son utilizables como corrector-depurador del agua. Parte del estearato de hierro, pasa a estearato de arsénico en proporción a la concentración de hierro respecto al arsénico disuelto en el agua; hay que optimizar la cantidad de estearato de hierro añadida, teniendo en cuenta que es un reactivo caro y que su exceso aumenta el precipitado, de modo que cada agua requiere una concentración óptima del estearato. Puede ser rentable, si la concentración de arsénico es alta. Se debe hacer la precipitación en dos fases, una para reducir su concentración hasta 0,775 mg/L y con el filtrado repetir la operación. Se mezcla bien el agua a tratar con estearato de hierro, en una cantidad en la que el hierro sea 100 a 300 veces superior a la del arsénico del agua y, después de unos minutos de reposo se filtra por algodón, dejando secar al precipitado sin manejarlo, dado su elevado contenido en arsénico, que podrá recuperar la industria química especializada. El agua así tratada queda con unos 0,010 mg/L de As.

El método es sencillo, aplicable a todo tipo de abastecimiento; fácil de manejar, genera pocos residuos. No aporta carga salina a las aguas tratadas; al contrario, la naturaleza del reactivo/filtro, hace que los sólidos y sales totales del sistema acuoso en tratamiento puedan reducirse en condiciones adecuadas de uso. El proceso, se adapta perfectamente al uso combinado con otros tratamientos y/o reactivos o en su reemplazo.

Si bien algunos sistemas acuosos naturales pueden presentar un grado de complejidad elevado, es dudoso el surgimiento de incompatibilidades serias.

5.º ÓSMOSIS INVERSA O HIPERFILTRACIÓN. Es el proceso de separación de contaminantes inorgánicos, tales como el plomo, antimonio, bario, berilio, cadmio, cromo, cobre, flúor, selenio y talio, compuestos orgánicos inclu-

so los sintéticos y radionúclidos, disueltos en el agua. No es útil para eliminar los compuestos orgánicos volátiles.

Se basa en forzar el paso del agua a través de una membrana semipermeable por la acción de una presión hidrostática superior a la osmótica.

Si se separan dos líquidos con diferentes concentraciones de una misma sal disuelta por una membrana semipermeable, el solvente de la solución más diluida pasa a través de la membrana hacia el compartimento con la solución más concentrada, cuyo volumen aumenta. La diferencia de altura de la columna hidrostática generada por ese movimiento, es el valor correspondiente a la presión osmótica. Si se aplica a la solución concentrada una presión ligeramente superior a la presión osmótica, se invierte el sentido del flujo del solvente a través de la membrana. La presión osmótica es proporcional a la diferencia de concentraciones de las dos soluciones, según la ley de Raoult.

En la práctica, hace falta aplicar una presión entre 5 y 20 veces superior a la presión osmótica, es decir, unas 14 a 65 atmósferas.

La membrana, es el elemento separador del soluto del solvente en el que está disuelto. Las membranas deben tener un alto poder separador, llamado «rechazo de membrana», que indica la relación entre la concentración del contaminante del agua tratada y la concentración del mismo en el agua sin tratar. Las membranas obtenidas sintéticamente, constan de una capa densa microporosa que rechaza el soluto a la vez que limita el flujo del solvente y, de una capa soporte esponjosa de poro mucho más abierto. Se suelen fabricar con diferentes polímeros, como el acetato de celulosa y las poliamidas.

La planta de tratamiento está dividida en tres secciones:

1. Sección de pretratamiento con ácido sulfúrico y con reactivos antiincrustantes, para impedir la colmatación de las membranas con partículas y con sustancias adsorbidas. Influye mucho en los costos de instalación y operación. Deben acoplarse con una oxidación para que el As (III) pase a As (V), menos tóxico y que es retenido mejor por la membrana.
2. Sección de sistema hidráulico y de bombeo para proporcionar la presión necesaria para un caudal adecuado. Las bombas y su utilización son muy costosas.
3. Sección modular o de separación. Consta del conjunto de módulos ordenados para obtener el caudal y la calidad del agua deseada.

La ósmosis inversa se emplea mucho actualmente para desalar el agua, ya que permite recuperar un 75%, de agua, variando la proporción con la salinidad del agua cruda. Es hoy la tecnología más adecuada para separar el arsénico, teniendo una eficacia superior al 95% para separar el arsénico disuelto; aún mejorable si se opera a presiones ideales. Esto ha llevado a sugerir mezclar aguas

tratadas con agua cruda para el consumo, para disponer de más caudal sin superar los valores de As permisible, pero naturalmente esto daría lugar a una menor calidad del agua. El rendimiento disminuye con la turbidez del agua, por lo que está más indicado para quitar el arsénico de aguas limpias como las subterráneas y, si se usa para el agua superficial debe filtrarse; también disminuyen el rendimiento el cloruro sódico, el hierro, el manganeso y la sílice del agua. Más de 25 mg/L de sulfatos, inhiben el funcionamiento de las membranas y la cloración las deteriora. Al no ser las membranas específicas para el arsénico, permite quitar del agua a otras muchas sustancias, como los carbonatos de calcio y de magnesio y sulfatos que producen mal olor, mejorando mucho su calidad química. Es una técnica cara.

La ósmosis inversa desperdicia mucho agua, lo que es un problema en donde esta es escasa, y el agua de desecho contiene muchas sales.

El costo del tratamiento depende de la instalación, del caudal a tratar, de la concentración del arsénico y de otros contaminantes, del rendimiento deseado, del pretratamiento empleado, del costo de la energía, que suele ser de 15 kW y de la calidad de los filtros, de modo que puede suponer unos 0,25 euros por m³ de agua tratada. Dadas su características, la ósmosis inversa, se adapta bien a los métodos POU, es decir, a abastecimientos domésticos; un estudio efectuado en el pueblo de San Isidro, de 200 habitantes, en Nuevo México (EE.UU), demostró su utilidad, eliminando el 86% del arsénico total, a un coste aceptable.

6.º NANOFILTRACIÓN. Es un procedimiento de ósmosis inversa, en el que los poros de la membrana semipermeable tienen 0,005 a 0,001 micrones, lo que permite que una presión hidrostática baja deje pasar solventes, sales monovalentes, iones metálicos y moléculas orgánicas de 200 a 1.000 de pm. Puede separar hasta el 80% del As⁺³ y, sobre todo del As⁺⁵, disueltos en el agua y, aún da mayor rendimiento si se reciclan las soluciones residuales. Como requiere aguas con escasas partículas sólidas o coloidales suspendidas, no es adecuado para las aguas superficiales. La remoción depende de los parámetros de la operación, de las propiedades de la membrana y del estado de oxidación del arsénico. Es un método caro, aunque la presión es menor que la necesaria en la ósmosis inversa, por el gasto de energía. Automatizable, por lo que es adecuada para pequeños abastecimientos. Dado el pequeño diámetro del poro se colmata fácilmente. Con una reducción del 65%, de la concentración inicial de arsénico, se pierde el 35% del agua tratada, lo que debe tenerse en cuenta si hay escasez de agua.

El desarrollo de nuevas membranas de nanofiltración (NF) con alta selectividad y permeabilidad, a bajas presiones de operación (bajo costo) son efectivas para extraer iones divalentes, entre ellos el HAsO₄²⁻. Útil para grupos familiares que residan en zonas alejadas y que no dispongan de un suministro adecuado. Bajo costo de instalación y mantenimiento.

Los coagulantes señalados se hidrolizan formando hidróxidos, sobre los cuales el As⁺⁵ se adsorbe y coprecipita con otros iones metálicos. De acuerdo con

la literatura, aguas naturales con gran cantidad de coloides requieren de altas concentraciones de coagulantes para lograr eficiencias de remoción semejantes a las señaladas en la siguiente Tabla:

Coagulante	Arseniato(As^{+5})	Arsenito (As^{+3})
Remoción (%) pH	Remoción (%) pH	
Sulfato férrico $Fe_2(SO_4)_3$	100 < 9,0	20 < 9,0
Sulfato de alumina $Al_2(SO_4)_3$	90 < 7,0	50 < 7,0

Probablemente, los mecanismos que rigen la remoción del arsénico (solute) por las arcillas y/o hidróxidos metálicos (sorbentes) dependan de interacciones moleculares del sistema arsénico/agua/hidróxido-arcilla, donde se establecen enlaces, que permiten que las superficies activas complejen al arsénico presente en el agua por reacciones químicas intermoleculares entre el arsénico y la superficie activa, y entre el arsénico y el agua. Para favorecer la adsorción, se debe asegurar el mayor contacto posible entre las dos fases, por ello resulta de fundamental importancia las reacciones entre el arsénico y la superficie, mediante enlaces coordinados formados por hidrólisis, complejación superficial, intercambio de ligantes y enlace de hidrógeno.

También son de importancia las interacciones eléctricas en la superficie (electrostática y de polarización) y las interacciones del arsénico con el agua (dependientes del pH y pE del medio).

RESIDUOS DE LA DESCONTAMINACIÓN ARSENICAL DEL AGUA

La descontaminación mediante coagulación, intercambio iónico, especialmente con alúmina activada, la ósmosis inversa y la nanofiltración, generan gran cantidad de residuos con alto contenido arsenical, difíciles de manejar, ya que no es posible su incineración ni su destrucción. Sólo se pueden evacuar por el alcantarillado los barros, cienos o lodos, que puedan contener en algunos instantes, al menos 0,5 mg (aunque para algunos el límite debe ser 1 mg) de arsénico por litro, pues el arsénico dificulta la depuración biológica de los mismos y luego contamina el suelo y el agua. Tampoco se deben infiltrar en el subsuelo.

La EPA (norma de Estados Unidos) considera residuos peligrosos los lodos, que contienen más de 5 mg de arsénico por litro, mientras que en Argentina para llevarlos al alcantarillado se exige que no llegue a 0,1 mg/L. Caso de superarlos, se debe estabilizar, inmovilizar al arsénico o encapsular a los lodos o transferirlos a la industria química especializada, que en el futuro podrá recuperar al arsénico.

Los lodos se pueden deshidratar, por ejemplo, en lechos de secado y, si pasan los tests de lixiviado, se pueden emplear para relleno en vertederos controlados, lo que obliga a disponer de suficiente terreno cercano, sin riesgo de contaminar las aguas freáticas. Los residuos de los intercambiadores con resinas no se deben incinerar, pero se puede obtener arsénico de ellos. Las SALMUERAS, muy importantes en las plantas de ósmosis inversa, tienen una alta carga de arsénico y deben ser sometidas a postratamientos, extrayendo el arsénico de la salmuera con hidróxidos metálicos, y agregando la salmuera tratada al permeado inicial.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (1993): In: ATSDR Toxicological Profile for Arsenic. Atlanta, GA. US Department of Health and Human Services, Public Health Services.
- AHSAN, H.; CHEN, Y.; PARVEZ, F.; ZABLOTSKA, L.; ARGOS, M.; HUSSAIN, I.; MOMOTAJ, H.; LEVY, D.; CHENG, Z.; SLAVKOVICH, V.; VAN GEEN, A.; HOWE, G. R., GRAZIANO, J. H: Arsenic Exposure from Drinking Water and Risk of Premalignant Skin Lesions in Bangladesh: Baseline Results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Am J Epidemiol*. 19 de abril de 2006.
- AMBROSI, L., AMICARELLI, V. I. (1982): La cronistoria degli avvenimento. *La medicina del lavoro*, **3**: 271.
- AMICARELLI, V., DOMPI, M. (1982): Il processo tecnologico. *Med. Lavoro, Suppl.* al n. 3, 276-277.
- APOSHIAN, HV., APOSHIAN, M. M. (1992): Meao-2,3-dimercaptosuccinic acid: Chemical, pharmacological and toxicological properties of arsenic orally effective metal chelating agent. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **30**: 279-306.
- ARGUMOSA, J. A. (1948): *Rev. Clín. Esp.* **31**: 267.
- (1952): Intoxicación arsénico profesional. *Rev. Clín. Esp.* **44**: 155.
- ARIMA, K., BEPPU, M. (1964): *J Bacteriol.* **88**: 143.
- AYOTTE, J. D.; BARIS, D.; CANTOR, K. P.; COLT, J.; ROBINSON, G. R. JR.; LUBIN, J. H.; KARAGAS, M.; HOOVER, R. N.; FRAUMENI, J. F. JR., SILVERMAN, D. T. (2006): Bladder cancer mortality and private well use in New England: an ecological study. *J Epidemiol Community Health.* **60**: 168-72.
- BAADER, E W. (1952): Elefantiasis en un obrero de la fundición de arsénico de Reichenstein (Silesia). *Med Seg en el Trabajo* **1**: 7.
- BAKER, E. L.; HAYES, C. G., LANDRIGAN, P. J., y cols. (1977): A nation wide survey of heavy metals absorption in children living near primary copper lead and zinc smelters. *Am J Epidemiol* **106**: 267-73.
- BASHIR, S.; SHARMA, Y.; IRSHAD, M.; GUPTA, S. D., DOGRA, T. D. (2006): Arsenic-induced cell death in liver and brain of experimental rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* **98**: 38-43.
- BASU, A.; GHOSH, P.; DAS, J. K.; BANERJEE, A.; RAY, K., GIRI, A. K. (2004): Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking agua in West Bengal, India: a comparative study in three cell types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **13**: 820-7.
- BASU, A.; KUMAR, S., MUKHERJEE, S. (2003): Arsenic reduction from aqueous environment by agua lettuce (*Pistia stratiotes* L.). *Indian J Environ Health.* **45**: 143-50.
- BATES, M. N.; REY, O. A.; BIGGS, M. L.; HOPENHAYN, C.; MOORE, L. E.; KALMAN, D.; STEINMAUS, C., SMITH, A H. (2004): Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol.* **159**: 381-9.

- BEANE FREEMAN, L. E.; DENNIS, L. K.; LYNCH, C. F.; THORNE, P. S., JUST, C. L. (2004): Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. *Am J Epidemiol.* **160**: 679-87.
- BERBEL-GARCÍA, A.; GONZÁLEZ-AGUIRRE, J. M.; BOTIA-PANIAGUA, E.; ORTS-CASTRO, E.; LÓPEZ-ZUAZO, I.; RODRÍGUEZ-GARCÍA, J. L., GIL-MADRE, J. (2004): Acute polyneuropathy and encephalopathy caused by arsenic poisoning. *Rev Neurol.* **38**: 928-30.
- BLOT, W. J.; BROWN, L. M.; POTTERN, L. M., FRAUMENI, J. F. (1986): Lung Cancer Mortality among Men living near an Arsenic-emitting smelter. *American J. of Epidemiology* **124**: n.º 1.
- BOHRER, D.; BECKER, E.; NASCIMENTO, P. C.; MORSCHBACHER, V.; DE CARVALHO, L. M.; DA SILVA, MARQUES, M.: Arsenic release from glass containers by action of intravenous nutrition formulation constituents. *Int J Pharm.* 16 de abril de 2006.
- BROWN, M.; POTTERN, M., BLOT, W. J. (1984): Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources. *Environ Res* **34**: 250-61.
- BROWN, M. M.; RHYNE, B. C.; GOYER, R. A., FOWLER, B. A. (1976): Intracellular efectos of chronic arsenic administration on renal proximal tubule cells. *J. Toxicol Environ Health* **1**: 505.
- BUCHET, J. P., LAUWERYS, R. (1994): Consommation de poissons et exposition á l'arsenic. *Arch Public Health.* **52**: 171-174.
- BUCHET, J. P.; LAUWERYS, J. P., ROELS, H. (1980): Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine. Their application for the study of arsenic metabolism and for the monitoring of workers exposed to arsenic. In: *Arch Occup Environ Health* **46**: 11-29.
- (1981): Comparison of the Urinary Excretion of Arsenic Metabolites Después a Single Oral Dose of Sodium Arsenite Monomethylarsonate, or Dimethylarsinate in Man*. *Int Arch Occup Environ Health* **48**: 71-79.
- (1981): Urinary Excretion of Inorganic Arsenic and its Metabolites later repeated Ingestion of Sodium Metaarsenite by Volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* **48**: 111-118.
- CAI, Y.; SU, J., MA, L. Q. (2004): Low molecular weight thiols in arsenic hyperaccumulator *Pteris vittata* upon exposure to arsenic and other trace elements. *Environ Pollut.* **129**: 69-78.
- CÁNOVAS, D.; DURÁN, C.; RODRÍGUEZ, N.; AMILS, R., DE LORENZO, V. (2003): Testing the limits of biological tolerance to arsenic in a fungus isolated from the River Tinto. *Environ Microbiol.* **5**: 133-8.
- CAREPO, M. S.; AZEVEDO, J. S.; PORTO, J. I.; BENTES-SOUSA, A. R.; BATISTA, J. DA, S., SILVA, A. L., SCHNEIDER, M. P. (2004): Identification of *Chromobacterium violaceum* genes with potential biotechnological application in environmental detoxification. *Genet Mol Res.* **3**: 181-94.
- CASIOT, C.; BRUNEEL, O.; PERSONNE, J. C.; LEBLANC, M., ELBAZ-POULICHET, F. (2004): Arsenic oxidation and bioaccumulation by the acidophilic protozoan, *Euglena mutabilis*, in acid mine drainage (Carnoulas, France). *Sci Total Environ.* **320**: 259-67.
- CEBRIAN, M. E.; ALBORES, A., AGUILAR, M. y cols. (1983): Chronic Poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol.* **2**: 121-133.
- CHEN, Y., AHSAN, H. (2004): Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh. *Am J Public Health.* **94**: 741-4.
- CHENG, Z.; VAN GEEN, A.; JING, C.; MENG, X.; SEDDIQUE, A., AHMED, K. M. (2004): Performance of a household-level arsenic removal system during 4-month deployments in Bangladesh. *Environ Sci Technol.* **15**, **38**: 3442-8.
- CHIU, H. F.; HO, S. C.; WANG, L. Y.; WU, T. N.; YANG, C. Y.; CHIU, H. F.; HO, S. C.; WANG, L. Y.; WU, T. N., YANG, C. Y. (2004): Does arsenic exposure increase the risk for liver cancer. *J Toxicol Environ Health A.* **67**: 1491-500.

- CHOU, W. C.; JIE, C.; KENEDY, A. A.; JONES, R. J.; TRUSH, M. A., DANG, C. V. (2004): Role of NADPH oxidase in arsenic-induced reactive oxygen species formation and cytotoxicity in myeloid leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. **101**: 4578-83.
- CLARK, I. D., RAVEN, K. G. (2004): Sources and circulation of water and arsenic in the Giant Mine, Yellowknife, NWT, Canada. *Isotopes Environ Health Stud*. **40**: 115-28.
- DEL PRADO, C. (1852): *Revista Minera*, **6**.
- DÍAZ, Z.; COLOMBO, M.; MANN, K. K.; SU, H.; SMITH, K. N.; BOHLE, D. S.; SCHIPPER, H. M.; MILLER, W. H. JR. (2005): Trolox selectively enhances arsenic-mediated oxidative stress and apoptosis in APL and other malignant cell lines. *Blood*. **105**: 1237-45.
- DOIGNON, J.; PARANT, M.; LARCHE-MOCHEL, M. y cols. (1983): Enquete épidémiologique sur l'arsenicisme urinaire chez de viticulteurs manipulant de l'arsenite de sodium. *Arch Mal Prof*. **44**: 138.
- DONE, A. K., PEARL, A. J. (1971): Acute toxicities of arsenic herbicides. *Clin. Toxicol*. **4**: 343.
- DONG, R.; FORMENTIN, E.; LOSSESO, C.; CARIMI, F.; BENEDETTI, P.; TERZI, M., SCHIAVO, F. L.: Molecular cloning and characterization of a phytochelatin synthase gene, PvPCS1, from *Pteris vittata* L. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2005 May 26 [Epub ahead of print].
- DURANT, J. L.; IVUSHKINA, T.; MACLAUGHLIN, K.; LUKACS, H.; GAWEL, J.; SENN, D., HEMOND, H. F. (2004): Elevated levels of arsenic in the sediments of an urban pond: sources, distribución and water quality impacts. *Agua Res*. **38**: 2989-3000.
- ELBEKAI, R. H., EL-KADI, A. O. (2004): Modulation of aryl hydrocarbon receptor-regulated gene expression by arsenite, cadmium, and chromium. *Toxicology*. **1**, **202**: 249-69.
- ENGEL, R. R., SMITH, J. H. (1994): Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: An ecological analysis in 30 countries in the United States. *Arch. Environ Health* **49**: 418-428.
- ENTERLINE, P. E.; HENDERSON, V. L., MARSH, G. M. (1987): Exposure to Arsenic and respiratory. *Cancer American J of Hygiene* **125**: 929-38.
- EPA (1984): Health assessment document for inorganic arsenic. Final report research Triangle Park, NC: US Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office, 2 1 3 22, 9 1 4 4. EPA 600/8 83 021 F.
- EPA (1987): Special Report on Ingested Inorganic Arsenic: Skin Cancer and Nutritional Essentiality. Risk Assessment Form. Washington, DC: H.S. Environmental Protection Agency.
- FATTORINI, D.; ALONSO-HERNÁNDEZ, C. M.; DÍAZ-ASENCIO, M., MUNOZ-CARAVACA, A. (2004): Pannacciulli. Chemical speciation of arsenic in different marine organisms: Importance in monitoring studies. *Mar Environ Res*. **58**: 845-50.
- FATTORINI, D.; BOCCHETTI, R.; BOMPADRE, S., REGOLI, F. (2004): Total content and chemical speciation of arsenic in the polychaete *Sabella spallanzanii*. *Mar Environ Res*. **58**: 839-43.
- FERNÁNDEZ APERRIBA, A. (1954): Un caso de atrofia muscular con retracción tendinosa consecutiva a una polineuropatía. *Medicamenta*.
- FEUSSNER, J. R.; SHELBURNE, J. D.; BREDEHOEFT, S., COHEN, H. J. (1979): Arsenic Induced Bone Marrow Toxicity Ultrastructural and Electron Probe Analysis. *Blood*. **63**: 820.
- FIFTH REPORT OF THE MEDICAL OFFICER (1863): (Dr. Guy) to the Privy Council.
- FISHER, S.; HOLLEY, H. L., FEIN, G. (1947): Agranulocytosis following intensive arsenotherapy for syphilis. *Arch Dermatol* **55**: 57.
- FOLWACZNY, M.; HEYM, R.; MEHL, A., HICKEL, R. (2004): The efectiveness of InGaAsP diode laser radiation to detect subgingival calculus as compared to an explorer. *J Periodontol*. **75**: 744-9.
- FORD, T.; JAY, J.; PATEL, A.; KILE, M.; PROMMASITH, P.; GALLOWAY, T.; SANGER, R.; SMITH, K., DEPLEDGE, M. (2005): Use of ecotoxicological tools to evaluate the health of New Bedford Harbor sediments: a microbial biomarker approach. *Environ Health Perspect*. **113**: 186-91.

- FOWLER, B. A., WEISSBERG, J. B. (1974): Arsine poisoning. *N. Engl. J. Med.* **291**: 1171-11.
- FUERTES, M. (1884): *Minerología asturiana*. Oviedo.
- FUJINO, Y.; GUO, X.; LIU, J.; MATTHEWS, I. P.; SHIRANE, K.; WU, K.; KASAI, H.; MIYATAKE, M.; TANABE, K.; KUSUDA, T., YOSHIMURA, T. (2005): Chronic arsenic exposure and urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in an arsenic-affected area in Inner Mongolia, China. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* **15**: 147-52.
- FYTIANOS, K., CHRISTOPHORIDIS, C. (2004): Nitrate, arsenic and chloride pollution of drinking water in Northern Greece. Elaboration by applying GIS. *Environ Monit Assess.* **93**: 55-67.
- GAILER, J.; RUPRECHT, L.; REITMEIR, P.; BENKER, B., SCHRAMMEL, P. (2004): *Appl. Organometal. Chem.* **18**: 670-675.
- GALLAGHER, P. A.; SCHWEGEL, C. A.; PARKS, A.; GAMBLE, B. M.; WYMER, L., CREED, J. T. (2004): Preservation of As(III) and As(V) in drinking water supply samples from across the United States using EDTA and acetic acid as a means of minimizing iron-arsenic coprecipitation. *Environ Sci Technol.* **15**; **38**: 2919-27.
- GENC-FUHRMAN, H.; TJELL, J. C., MCCONCHIE, D. (2004): Adsorption of arsenic from water using activated neutralized red mud. *Environ Sci Technol.* **38**: 2428-34.
- GENICOT, Y. DE M. (2004): Use of PFGE to characterize clonal relationships among Belgian clinical isolates of *Listeria monocytogenes*. *J Med Microbiol.* **53**: 399-402.
- GENTRY, P. R.; COVINGTON, T. R.; MANN, S.; SHIPP, A. M.; YAGER, J. W., CLEWELL, H. J. (2004): Physiologically based pharmacokinetic modeling of arsenic in the mouse. *J Toxicol Environ Health A.* **67**: 43-71.
- GHEN, C. J.; CHUANG, Y. C., YOU, S. L. y cols. (1986): A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in Taiwan. *Brit. J Cancer* **53**: 399-405.
- GONGALSKY, K. B.; CHUDNYAVTSEVA, I. I.; POKARZHEVSKII, A. D.; SAMONOV, A. E., SLOBODYAN, V. Y. (2004): Arsenic bioaccumulation by beetles in an arsenic-rich region. *Bull Environ Contam Toxicol.* **72**: 1115-21.
- GHOSH, A. K.; BHATTACHARYYA, P., PAL, R. (2004): Effect of arsenic contamination on microbial biomass and its activities in arsenic contaminated soils of Gangetic West Bengal, India. *Environ Int.* **30**: 491-9.
- GREAVES, W. W.; ROM, W. N., LYON, J. L., y cols. (1981): Relationship entre lung Cancer and distance of residence from non-ferrous smelter stack effluent. *Am J Ind Med* **2**: 15-23.
- GUATELLI, M. A.; GALLEGO, N. A., NEIRA, N. (1971): Estudio del contenido de arsénico en alimentos marinos a nivel de consumo. *Anales Real Academia de Farmacia* **37**: 117.
- GUHA MAZUMDER, D. N.; DAS GUPTA, J.; CHAKRABORTY, A. K.; CHATTERJEE, A.; DAS, D., CHAKRABORTI, D. (1982): Environmental pollution and chronic arsenicosis in South Calcutta. *Archives of Environ. Health.* **70**: 485.
- GUO, H. R. (2004): Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Causes Control.* **15**: 171-7.
- GUPTA, D. K.; TOHOYAMA, H.; JOHO, M., INOUE, M. (2004): Changes in the levels of phytochelatins and related metal-binding peptides in chickpea seedlings exposed to arsenic and different heavy metal ions. *J Plant Res.* **117**: 253-6.
- HAMON, R. E.; LOMBI, E.; FORTUNATI, P.; NOLAN, A. L., McLAUGHLIN, M. J. (2004): Coupling speciation and isotope dilution techniques to study arsenic mobilization in the environment. *Environ Sci Technol.* **38**: 1794-8.
- HARTWELL, D.; HARDY, R. W.; HARRIS, B. S. y cols. (1983): Heavy metal exposure in populations living around zinc and copper, smelters. *Arch Environ Health* **38**: 284-95.
- HAYAKAWA, T.; KOBAYASHI, Y.; CUI, X., HIRANO, S. (2005): A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol.* **79**: 183-91.

- HERRERA POMBO, J. L.; RODRÍGUEZ MIÑÓN, J. L., ARRIETA, F. y cols. (1970): Un caso, de intoxicación arsenical confundible con otras melanodermias como el Addison. *Bol. Fund. Jiménez Díaz*, vol. 2, núm. 2.
- HUANG, J. W.; POYNTON, C. Y.; KOCHIAN, L. V., ELLESS, M. P. (2004): Phytofiltration of arsenic from drinking water using arsenic-hyperaccumulating ferns. *Environ Sci Technol*. **38**: 3412-7.
- HUSSAM, A.; HABIBUDDOWLA, M.; ALAUDDIN, M.; HOSSAIN, Z. A.; MUNIR, A. K., KHAN, A. H. (2003): Chemical fate of arsenic and other metals in groundagua of Bangladesh: experimental measurement and chemical equilibrium model. *Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng*. **38**: 71-86.
- IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 23 Some Metals and Metallic Compounds. WHO IARC. Lyon (1980).
- ISLAM, F. S.; GAULT, A. G.; BOOTHMAN, C.; POLYA, D. A.; CHARNOCK, J. M.; CHATTERJEE, D., LLOYD, J. R. (2004): Role of metal-reducing bacteria in arsenic release from Bengal delta sediments. *Nature*. **430**: 68-71.
- JAKOBSSON, B.; SÖDERBERG, H. A., GUNNAR, F. (1993): Biológico monitoring of arsenic, lead and cadmium in occupationally and environmentally exposed pregnant women. *Scand J Work Environ Health* **19**: 503.
- JARUP, L., PERSHAGEN, G. (1991): Arsenic Exposure, Smoking, and Lung Cancer in Smelter Workers-A Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. **134**: 545-51.
- JAVELAUD, B.; MICHAL, G., LAUZE, J. (1983): De l'arsenicisme externe: effets de la contamination externe par les poussières arsenicales sur la peau et les muqueuses: a propos de 496 maladies professionnelles observées de 1943 à 1979 dans une fonderie de mispickel et d'une revue de la littérature. *Arch. mal. prof.* **44**: 183-192.
- JIMI, S.; UCHIYAMA, M.; TAKAKI, A.; SUZUMIYA, J., HARA, S. (2004): Mechanisms of cell death induced by cadmium and arsenic. *Ann N Y Acad Sci*. **1011**: 325-31.
- JIN, Y.; XI, S.; LI, X.; LU, C.; LI, G.; XU, Y.; QU, C.; NIU, Y., SUN, G.: Arsenic speciation transported through the placenta from mother mice to their newborn pups. *Environ Res*. 31 de enero de 2006.
- KAGEY, B. T.; BUMGARNER, J. E.; CREASON, J. P. (1977): Arsenic levels in maternal-fetal tissue sets, in Hemphill OD (ed): Trace Substances in Environmental Health XI. Columbia: University of Missouri Press. 252-256.
- KANNAN, G. M., FLORA, S. J. (2004): Chronic arsenic poisoning in the rat: treatment with combined administration of succimers and an antioxidant. *Ecotoxicol Environ Saf*. **58**: 37-43.
- KAYAJANIAN, G. (2003): Arsenic, cancer, and thoughtless policy. *Ecotoxicol Environ Saf*. **55**: 139-42.
- KOCAR, B. D., INSKEEP, W. P. (2003): Photochemical oxidation of As(III) in ferrioxalate solutions. *Environ Sci Technol*. **37**: 1581-8.
- KHALIL, S.; LUCIANO, J.; CHEN, W., LIU, A. Y. (2006): Dynamic regulation and involvement of the heat shock transcriptional response in arsenic carcinogenesis. *J Cell*.
- KIMURA, A.; ISHIDA, Y.; WADA, T.; YOKOYAMA, H.; MUKAIDA, N., KONDO, T. (2005): MRP-1 expression levels determine strain-specific susceptibility to sodium arsenic-induced renal injury entre C57BL/6 and BALB/c mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. **203**: 53-61.
- KOCAR, B. D.; GARROTT, R. A., INSKEEP, W. P. (2004): Elk exposure to arsenic in geothermal waterheds of Yellowstone National Park, USA. *Environ Toxicol Chem*. **23**: 982-9.
- KOSTAL, J.; YANG, R.; WU, C. H.; MULCHANDANI, A., CHEN, W. (2004): Enhanced arsenic accumulation in engineered bacterial cells expressing ArsR. *Appl Environ Microbiol*. **70**: 4582-7.
- KREPPPEL, H.; BAUMAN, J. W., LIU, J., y cols. (1993): Induction of metallothionein by arsenics in mice. *Fund Appl. TbXicol*. **20**: 184-189.

- KUBOTA, R.; KUNITO, T.; AGUSA, T.; FUJIHARA, J.; MONIRITH, I.; IWATA, H.; SUBRAMANIAN, A.; TANA, T. S.; TANABE, S. (2006): Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in inhabitants chronically exposed to arsenic in groundwater in Cambodia. *J Environ Monit.* **8**: 293-9.
- KUNDU, S.; PAL, A.; GHOSH, S. K.; MANDAL, M., PAL, T. (2004): Removal of arsenic from water using hardened paste of Portland cement. *Environ Technol.* **25**: 301-9.
- LAFONTAINE, A. (1982): L'Arsecnic, l'environnement et la santé. *Arch Belh de Med Soxc Hyg Med du Travail.* **30**: 222.
- LAMM, S. H.; ENGEL, A.; KRUSE, M. B.; FEINLEIB, M.; BYRD, D. M.; LAI, S., WILSON, R. (2004): Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: an analysis based on 133 U.S. counties and 30 años of observation. *J Occup Environ Med.* **46**: 298-306.
- LANGE, J. H. (2004): Arsenic exposure levels during cleanup of fly ash and dermatitis in an air sampling technician. *Bull Environ Contam Toxicol.* **72**: 1098-100.
- LECH, T., TRELA, F. (2005): Massive acute arsenic poisonings. *Forensic Sci Int.* **151**: 273-7.
- LEE, T. C.; HO, I. C.; LU, W. J., HUANG, J. D.: Enhanced expression of multidrug resistance-associated protein 2 and reduced expression of aquaglyceroporin 3 in an arsenic-resistant human cell line. *J Biol Chem.* 3 de mayo de 2006.
- LI, Y.; DANKHER, O. P.; CARREIRA, L.; SMITH, A. P., MEAGHER, R. B.: The shoot-specific expression of gamma-glutamylcysteine synthetase directs the long-distance transport of thiol-peptides to roots conferring tolerance to mercury and arsenic. *Plant Physiol.* 31 de marzo de 2006.
- LIAO, W. T.; CHANG, K. L.; YU, C. L.; CHEN, G. S.; CHANG, L. W., YU, H. S. (2004): Arsenic induces human keratinocyte apoptosis by the FAS/FAS ligand pathway, which correlates with alterations in nuclear factor-kappa B and activator protein-1 activity. *J Invest Dermatol.* **122**: 125-9.
- LIU, Z.; STYBLO, M., ROSEN, B. P. (2006): Methylarsonous acid transport by aquaglyceroporphins. *Environ Health Perspec.* **114**: 527-31.
- LOFFREDO, C. A.; APOSHIAN, H. V.; CEBRIAN, M. E.; YAMAUCHI, H., SILBERGELD, E. K. (2003): Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res.* **92**: 85-91.
- LÓPEZ-ABENTE, G.; ARAGON S, N.; RAMIS, R.; HERNÁNDEZ-BARRERA, V.; PÉREZ-G OPEZ, B.; ESCOLAR-PUJOLAR, A., POLLAN, M. (2006): Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: possible role of mining and industry. *BMC Public Health.* **27**; **6**: 17.
- LU, S. N.; CHOW, N. H.; WU, W. C.; CHANG, T. T.; HUANG, W. S.; CHEN, S. C.; LIN, C. H., CARR, B. I. (2004): Characteristics of hepatocellular carcinoma in a high arsenicoism area in Taiwan: a case-control study. *J Occup Environ Med.* **46**: 437-41.
- LU, W. J.; TAMAI, I.; NEZU, J. I.; LAI, M. L., HUANG, J. D.: Organic anion transporting polypeptide-C mediates arsenic uptake in HEK-293 cells. *J Biomed Sci.* 15 de febrero de 2006.
- MANLEY, S. A.; GEORGE, G. N.; PICKERING, I. J.; GLASS, R. S.; PRENNER, E. J.; YAMDAGNI, R.; WU, Q., GAILER, J. (2006): The Seleno Bis(S-glutathionyl) Arsinium Ion Is Assembled in Erythrocyte Lysate. *Chem Res Toxicol* **19**: 601-607.
- MARTÍNEZ, V.; CREUS, A.; VENEGAS, W.; ARROYO, A.; BECK, J. P.; GEBEL, T. W.; SURRELLES, J., MARCOS, R. (2005): Micronuclei assessment in buccal cells of people environmentally exposed to arsenic in northern Chile. *Toxicol Lett.* **155**: 319-27.
- MEHARGM, A A., RAHMAN, M. M. (2003): Arsenic contamination of Bangladesh paddy field soils: implications for rice contribution to arsenic consumption. *Environ Sci Technol.* **37**: 229-34.
- MENEZES, R. A.; AMARAL, C.; DELA UNAY, A.; TOLEDANO, M., RODRIGUES-POUSADA, C. (2004): Yap8p activation in *Saccharomyces cerevisiae* under arsenic conditions. *FEBS Lett.* **566**: 141-6.

- MEZA, M. M.; KOPPLIN, M. J.; BURGESS, J. L., GANDOLFI, A. J. (2004): Arsenic drinking water exposure and urinary excretion among adults in the Yaqui Valley, Sonora, Mexico. *Environ Res.* **96**: 119-26.
- MEZA, M. M.; YU, L.; RODRÍGUEZ, Y. Y.; GUILD, M.; THOMPSON, D.; GANDOLFI, A. J., KLIMECKI, W. T. (2005): Developmentally restricted genetic determinants of human arsenic metabolism: association between urinary methylated arsenic and CYT19 polymorphisms in children. *Environ Health Perspect.* **113**: 775-81.
- MILHAM, S., STRONG, T. (1974): Human arsenic exposure in relation to a copper smelter. *Environ Res* **7**: 176-82.
- MILIAN PARIS MÉDICAL (1921).
- MINGANTI, V.; CORNARA, L.; PIANA, M.; CORALLO, A., MARIOTTI, M. G. (2004): Arsenic bio-monitoring using a hyperaccumulator fern (*Pteris vittata*). *J Environ Monit.* **6**: 23-5.
- MITCHEL, R. A.; CHANGE, B. F.; HUANG, C. H., DE MASTER, E. G. (1971): Inhibition of mitochondrial energy-linked functions by arsenate. *Biochemistry.* **10**: 2049-2054.
- MUKHOPADHYAY, S., CHATTERJEE, S. (2003): Effect of arsenic on cell growth of the cellular slime mould, *Dictyostelium discoideum*. *Indian J Exp Biol.* **41**: 1300-5.
- NARVÁEZ, J.; RICHTER, P., TORAL, M. I. (2005): *Extracción simple de especies de arsénico desde sedimentos para especiación. Estudios de estabilidad de agentes extractantes.*
- OHTSUKA, R.; SUDO, N.; SEKIYAMA, M.; WATANABE, C.; INAKA, T., KADONO, T. (2004): Gender difference in daily time and space use among Bangladeshi villagers under arsenic hazard: application of the compact spot-check method. *J Biosoc Sci.* **36**: 317-32.
- OOMEN, A. G.; ROMPELBERG, C. J.; VAN DE KAMP, E.; PEREBOOM, D. P.; DE ZWART, L. L., SIPS, A. J. (2004): Effect of bile type on the bioaccessibility of earth contaminants in an *in vitro* digestion model. *Arch Environ Contam Toxicol.* **46**: 183-8.
- OTERO-REY, J. R.; LÓPEZ-VILARINO, J. M.; MOREDA-PINEIRO, J.; ALONSO-RODRÍGUEZ, E.; MUNIATEGUI-LORENZO, S.; LÓPEZ-MAHIA, P., PRADA-RODRÍGUEZ, D. (2003): As, Hg, and Se flue gas sampling in a coal-fired power plant and their fate during coal combustion. *Environ Sci Technol.* **37**: 5262-7.
- PATTERSON, T. J.; NGO, M.; ARONOV, P. A.; REZNIKOVA, T. V.; GREEN, P. G., RICE, R. H. (2003): Biological activity of inorganic arsenic and antimony reflects oxidation state in cultured human keratinocytes. *Chem Res Toxicol.* **16**: 1624-31.
- PETERS, H. A.; WILLIAM, A.; CROFT, P. H. L.; EDWIN, A.; WOOLSON, P. H. D., DARCEY, B. A., OLSON, M. A. (1984): Seasonal arsenic exposure from burning chromium copper arsenate treated Wood. *JAMA* **251**: 2393-2396.
- PHILLIPS, D. J. H. (1990): Arsenic in aquatic organisms: a review, emphasizing chemical speciation. *Aquatic Toxicol.* **16**: 151-186.
- PELISSIER-ALICOT, A. L.; SALERIO, G.; MARQUET, P.; PANTEIX, G., LEONETTI, G. (2003): Acute poisoning caused by intravenous arsenic. *Presse Med.* **32**: 1849-51.
- PENNEAU, D.; NEVEUR ROBERT, M.; CHABASSE, D.; LORIOT, J., PROTEAU, J. (1981): Circonstance originale d'arsenicisme chronique collectif. *Archives maladies professionnelles* **42**: 35.
- PEPLOW, D., EDMONDS, R. (2004): Health risks associated with contamination of ground water by abandoned mines near Twisp in Okanogan County, Washington, USA. *Environ Geochem Health.* **26**: 69-79.
- PERSHAGEN, G. (1984): Lung cancer mortality among men living near an arsenic emitting smelter. *Am J Epidemiol.* **122**: 684-94.
- PINEDA-ZVALETA, A. P.; GARCÍA-VARGAS, G.; BORJA-ABURTO, V. H.; ACOSTA-SAAVEDRA, L. C.; VERA AGUILAR, E.; GÓMEZ-MUNOZ, A.; CEBRIÁN, M. E., CALDERÓN-ARANDA, E. S. (2004): Nitric oxide and superoxide anion production in monocytes from children exposed to arsenic and lead in region Lagunera, Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol.* **198**: 283-90.

- QIN, J.; ROSEN, B. P.; ZHANG, Y.; WANG, G.; FRANKE, S.; RENSING, C. (2006): Arsenic detoxification and evolution of trimethylarsine gas by a microbial arsenite S-adenosylmethionine methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*. **103**: 2075-80.
- RAAB, A., FELDMANN, J. (2005): Arsenic speciation in hair extracts. *Anal Bioanal Chem*. **381**: 332-8.
- RAO, M. V., AVANI, G. (2004): Arsenic induced free radical toxicity in brain of mice. *Indian J Exp Biol*. **42**: 495-8.
- RADER, K. J.; DOMBROWSKI, P. M.; FARLEY, K. J.; MAHONY, J. D., DI TORO, D. M. (2004): Effect of thioarsenite formación on arsenic(III) toxicity. *Environ Toxicol Chem*. **23**: 1649-54.
- RATNA KUMAR, P.; CHAUDHARI, S.; KHILAR, K. C., MAHAJAN, S. P. (2004): Removal of arsenic from water by electrocoagulation. *Chemosphere*. **55**: 1245-52.
- RHINE, E. D.; PHELPS, C. D., YOUNG, L. Y. (2006): Anaerobic arsenite oxidation by novel denitrifying isolates. *Environ Microbiol*. **8**: 899-908.
- RICHMOND, W. R.; LOAN, M.; MORTON, J., PARKINSON, G. M. (2004): Arsenic removal from aqueous solution via ferrihydrite crystallization control. *Environ Sci Technol*. **38**: 2368-72.
- RITCHIE, A. W.; EDMONDS, J. S.; GOESSLER, W., JENKINS, R. O. (2004): An origin for arsenobetaine involving bacterial formación of an arsenic-carbon bond. *FEMS Microbiol Lett*. **235**: 95-9.
- ROBINSON, B.; DUWIG, C.; BOLAN, N.; KANNATHASAN, M., SARAVANAN, A. (2003): Captation of arsenic by New Zealand watercress (*Lepidium sativum*). *Sci Total Environ*. **301**: 67-73.
- ROMERO, F. M.; ARMIENTA, M. A., CARRILLO-CHÁVEZ, A. (2004): Arsenic sorption by carbonate-rich aquifer material, a control on arsenic mobility at Zimapán, México. *Arch Environ Contam Toxicol*. **47**: 1-13.
- ROUSKANEN, J.; QUE HEE, S. S.; AYER, H.; BOYLE, J. R.; WEBSTER, S.; JBARA, J.; MANTEL, T. D., WILLEKE, K. (1990): Contamination in a experimental gallium arsenide etch. system. *American Industrial Hygiene Association J.*, **51**: 8-13.
- SALAZAR, A. M.; CALDERÓN-ARANDA, E.; CEBRIÁN, M. E.; SORDO, M.; BENDESKY, A.; GÓMEZ-MUÑOZ, A.; ACOSTA-SAAVEDRA, L., OSTROSKY-WEGMAN, P. (2004): p53 expression in circulating lymphocytes of non-melanoma skin cancer patients from an arsenic contaminate region in Mexico. A pilot study. *Mol Cell Biochem*. **255**: 25-31.
- SAKURAI, T.; OHTA, T.; TOMITA, N.; KOJIMA, C.; HARIYA, Y.; MIZUKAMI, A., FUJIWARA, K. (2006): Evaluation of immunotoxic and immunodisruptive effects of inorganic arsenite on human monocytes/macrophages. *Int Immunopharmacol*. **6**: 304-15.
- SAMAL, A. C.; BHAR, G., SANTRA, S. C. (2004): Biological process of arsenic removal using selected microalgae. *Indian J Exp Biol*. **42**: 522-8.
- SÁNCHEZ-RODAS, D.; OLIVEIRA, V.; SARMIENTO, A. M.; GÓMEZ-ARIZA, J. L., NIETO, J. M. (2006): Preservation procedures for arsenic speciation in a stream affected by acid mine drainage in southwestern Spain. *Anal Bioanal Chem*. **384**: 1594-9.
- SEBASTIAN, S.; SOKOLSKAJAM E., LUBAN, J. (2006): Arsenic counteracts human immunodeficiency virus type 1 restriction by various TRIM5 orthologues in a cell type-dependent manner. *J Virol*. **80**: 2051-4.
- SENN, D. B., HEMOND, H. F. (2004): Particulate arsenic and iron during anoxia in a eutrophic, urban lake. *Environ Toxicol Chem*. **23**: 1610-6.
- SEO, T.; URASAKI, Y.; TAKEMURA, H., UEDA, T. (2005): Arsenic trioxide circumvents multidrug resistance based on different mechanisms in human leukemia cell lines. *Anticancer Res*. **25**: 991-8.
- SIZOVA, O. I.; LIUBUN, E. V.; KOCHETKOV, V. V.; VALIDOV, SHZ, BORONIN, A. M. (2004): Effect of natural and genetically modified rhizospheric *Pseudomonas aureofaciens* bacteria on accumulation of arsenic by plants. *Prikl Biokhim Mikrobiol*. **40**: 78-82.
- SMITH, G. H., LLOYD, O. L. (1986): Earth Arsenic in Armadale, Scotland. *Arch Environ Health* **41**: 126.

- SMITH, A. H.; HOPENHAYN-RICH, C., BATES, M. N. y cols. (1992): Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* **97**: 259-267.
- SOBEL, W.; BOND, G. G., BALDWIN, C. L. y cols. (1988): An update of respiratory cancer of occupational exposure to arsenics. *American J of Industrial Med.* **13**: 263.
- SOUTER, P. F.; CRUICKSHANK, G. D.; TANKERVILLE, M. Z.; KESWICK, B. H.; ELLIS, B. D.; LANGWORTHY DE; METZ, K. A.; APPLEBY, M. R.; HAMILTON, N.; JONES, A. L., PERRY, J. D. (2003): Evaluation of a new water treatment for point-of-use household applications to remove microorganisms and arsenic from drinking water. *J Water Health.* **1**: 73-84.
- SOTO-PENA, G. A.; LUNA, A. L.; ACOSTA-SAAVEDRA, L.; CONDE, P.; LÓPEZ-CARRILLO, L.; CEBRIÁN, M. E.; BASTIDA, M.; CALDERÓN-ARANDA, E. S., VEGA, L. (2006): Assessment of lymphocyte subpopulations and cytokine secretion in children exposed to arsenic. *FASEB J.* **20**: 779-81.
- SOUTER, P. F.; CRUICKSHANK, G. D.; TANKERVILLE, M. Z.; KESWICK, B. H.; ELLIS, B. D.; LANGWORTHY DE; METZ STARA, J. F.; KELLO, D., DURKIN, P. (1980): Human health hazards associated with chemical contamination of aquatic environment. *Environ Health Perspect* **34**: 145-148.
- STERLING, R. O., HELBLE, J. J. (2003): Reaction of arsenic vapor species with fly ash compounds: kinetics and speciation of the reaction with calcium silicates. *Chemosphere.* **51**: 1111-9.
- STYBLE, M.; DELNOMDEDIEV, M., THOMAS, D. J. (1995): Biological mechanisms and toxicological consequences of the methylation of arsenic, in Goyer, R. A., Cherian, M. G. (editores).
- SUN, G. (2004): Arsenic contamination and arsenicosis in China. *Toxicol Appl Pharmacol.* **198**: 268-71.
- SURESH, K.; REDDY, G. S.; SENGUPTA, S., SHIVAJI, S. (2004): *Deinococcus indicus* sp. nov., an arsenic-resistant bacterium from an aquifer in West Bengal, India. *Int J Syst Evol Microbiol.* **54** (Pt 2): 457-61.
- TAKAHASHI, Y.; MINAMIKAWA, R.; HATTORI, K. H.; KURISHIMA, K.; KIHOU, N., YUITA, K. (2004): Arsenic behavior in paddy fields during the cycle of flooded and non-flooded periods. *Environ Sci Technol.* **38**: 1038-44.
- TAPIO, S.; DANESCU-MAYER, J.; ASMUSS, M.; POSCH, A.; GOMOLKA, M.; HORNHARDT, S. (2005): Combined effects of gamma radiation and arsenite on the proteome of human TK6 lymphoblastoid cells. *Mutat Res.* **581**: 141-52.
- TELLO, E. E. (1963): Les Epitheliomes d'origine arsenicale. *Rev Fac Cienc Méds de Córdoba* (Argentina).
- (1972): El problema de los hidroarsenicales. *Rev Fac Cienc Méd. Córdoba.* **30**: 29.
- THOMAS, D. J.; AGUAS, S. B., STYBLO, M. (2004): Elucidating the pathway for arsenic methylation. *Toxicol Appl Pharmacol.* **198**: 319-26.
- TSENG, C. H. (2003): Abnormal current perception thresholds measured by neurometer among residents in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Lett.* **146**: 27-36.
- (2004): The potential biological mechanisms of arsenic-induced diabetes mellitus. *Toxicol Appl Pharmacol.* **197**: 67-83.
- TSENG, W. P. (1977): Effects and dose response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* **19**: 109-119.
- TSOU, T. C.; TSAI, F. Y.; YEH, S. C., CHANG, L. W.: ATM/ATR-related checkpoint signals mediate arsenite-induced G(2)/M arrest in primary aortic endothelial cells. *Arch Toxicol.* 28 de abril de 2006.
- VAHTER, M.; FRIBERG, L.; RAHNSTER, B.; NYGREN, A., NOLINDER, P. (1986): Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health* **57**: 79-91.

- VAN TONGEREN, J. H. M.; KURST, A.; MAJLOOR, C. L. H., SCHILLINGS, P. H. M. (1965): Folic acid deficiency in chronic arsenic poisoning. *Lancet* **1**: 784.
- VASKEN, A. H.; ZAKHARYAN, R. A.; AVRAM, M. D.; SAMPAYO-REYES, A., WOLLENBERG, M. L. (2004): A review of the enzymology of arsenic metabolism and a new potential role of hydrogen peroxide in the detoxication of the trivalent arsenic species. *Toxicol Appl Pharmacol.* **198**: 327-35.
- VERMA, R. J.; VASU, A., SAIYED, A. A. (2004): Arsenic toxicity in mice and its possible amelioration. *J Environ Sci (China)*. **16**: 447-53.
- WESTHOFF, D. D.; SAMAHA, R. J., BARNES, A. (1975): Arsenic Intoxication as a Cause of Megaloblastic Anemia. *Blood*. **45**: 241.
- WILHELM, M.; PESCH, B.; WITTSIEPE, J.; JAKUBIS, P.; MISKOVIC, P.; KEEGAN, T.; NIEUWENHUIJSEN, M. J., RANFT, U. (2005): Comparison of arsenic levels in fingernails with urinary As species as biomarkers of arsenic exposure in residents living close to a coal-burning power plant in Prievidza District, Slovakia. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* **15**: 89-98.
- YANG, W.; GE, J. B.; LIU, H. L.; AN, Y.; LIU, X. B.; TIAN, Y.; QU, X. F.; LI, W. M., HUANG, Y. L. (2006): Arsenic trioxide eluting stents to prevent restenosis of injured iliac arteries in rabbits. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* **34**: 14-8.
- YIH, L. H.; HSUEH, S. W.; LUU, W. S.; CHIU, T. H., LEE, T. C. (2005): Arsenite induces prominent mitotic arrest via inhibition of G2 checkpoint activation in CGL-2 cells. *Carcinogenesis.* **26**: 53-63.
- ZHAO, R.; ZHAO, M.; WANG, H.; TANEIKE, Y., ZHANG, X.: Arsenic speciation in moso bamboo shoot - A terrestrial plant that contains organoarsenic species. *Sci Total Environ.* 18 de abril de 2006.
- ZHOU, L.; JING, Y.; STYBLO, M.; CHEN, Z., WAXMAN, S. (2005): As₂O₃ induced apoptosis in lymphoma cells: involvement of hydrogen peroxide catabolism. *Blood.* **105**: 1198-203.