

EXPOSICIÓN LABORAL A ARSÉNICO

SEPTIEMBRE, 2015

EXPOSICIÓN LABORAL A ARSÉNICO

Naria Oyanedel Giaverini.
Laboratorio de Toxicología Ocupacional.
Departamento Salud Ocupacional.
Instituto de Salud Pública de Chile.
Septiembre 2015.

EXPOSICIÓN LABORAL A ARSÉNICO

1. INTRODUCCIÓN.

Entre los tóxicos contaminantes existentes, los metales son los únicos en que todos son de origen natural, y, en muchos casos, son ubicuos en el medio ambiente humano. Por otro lado, a diferencia de otras sustancias tóxicas, debido a que son elementos, no pueden ser creados ni destruidos por el hombre. En esta nota técnica nos centraremos en el metaloide arsénico, el cual es una de las 10 sustancias químicas que la OMS (Organización Mundial de la Salud) considera más preocupantes para la salud pública.

El arsénico es un elemento natural de la corteza terrestre; ampliamente distribuido en todo el medio ambiente, está presente en el aire, el agua y la tierra. El arsénico inorgánico, está naturalmente en el suelo y en muchas rocas, especialmente en minerales que contienen cobre o plomo. El arsénico orgánico suele encontrarse en alimentos marinos, formando, principalmente, los compuestos arsenobetaína y arsenocolina, los cuales son mucho menos tóxicos que el arsénico inorgánico.

2. USOS DEL ARSÉNICO.

El uso de los metales ha sido crítico para el progreso de la civilización humana. Éste empezó tempranamente en nuestra historia, existiendo una contribución antropogénica a los niveles de metales presentes en aire, agua, suelos y alimentos. Además, el uso de metales por **el ser humano también puede alterar la forma química o la especiación de un elemento, lo que impacta su potencial tóxico.** Esto último, junto al moderado reciclaje que existe para la mayoría de los metales, los hacen **persistentes en nuestro medio ambiente.**

Los compuestos arsenicales se han usado como drogas desde hace mucho tiempo y, actualmente, son muy efectivos contra la Leucemia promielocítica aguda.

En la industria, el arsénico es un subproducto del proceso de la fundición (separación del metal y la roca) de diversos minerales metálicos. Se utiliza industrialmente como agente de aleación, y también para el procesamiento de vidrio, pigmentos, textiles, papel, adhesivos metálicos, protectores de la madera y municiones. El arsénico se emplea asimismo en los procesos de curtido de pieles y, en grado más limitado, en la fabricación de plaguicidas (compuestos orgánicos), aditivos para piensos y productos farmacéuticos. Hoy en día, el arsénico se usa ampliamente en la industria electrónica como arseniuro de galio y como gas arsina en los componentes de los semiconductores. Además, es parte de otros procesos como: purificación de gases industriales (remoción de azufre, centrales carboeléctricas) y endurecimiento de las aleaciones metálicas.

Alta exposición a **humos y polvos** con arsénico puede ocurrir en industrias de fundición. El gas arsina se produce cuando un ácido u otra sustancia reductora se añade a compuestos que contienen arsénico, como los metales en los que este elemento es un contaminante de bajo nivel generado por reducción metálica o electrolítica de arsénico en producción de metales no ferrosos. Exposición ambiental también ocurre

desde la quema de carbón que naturalmente contiene niveles altos de arsénico y también de madera tratada con preservantes arsenicales.

3. TOXICOLOGÍA.

La toxicocinética y toxicodinamia del arsénico depende de la forma arsenical de la cual estemos hablando. En líneas generales, el gas arsina (AsH_3) es el compuesto de arsénico más tóxico (exposición aguda). El arsénico inorgánico generalmente es más tóxico que el arsénico orgánico, y las formas trivalentes (As III) suelen ser más tóxicas que las pentavalentes (As V). Los compuestos orgánicos provenientes de alimentos marinos no suelen considerarse tóxicos, y el arsénico metálico (estado oxidación 0) se considera generalmente como no tóxico debido a su insolubilidad en el agua y en los fluidos corporales.

A continuación se darán mayores antecedentes según el tipo de compuesto arsenical, profundizando mayormente en el arsénico inorgánico y sus compuestos metilados, los cuales son los que presentan la mayor importancia ocupacional.

3.1. Gas Arsina.

Debido a que este compuesto se encuentra en estado gaseoso, su ruta de ingreso es primordialmente la inhalatoria y su absorción es inmediata.

La intoxicación con gas arsina provoca un síndrome considerablemente distinto de los síndromes causados por otras formas de arsénico. Después de ser inhalado, el gas arsina se pega rápidamente a los glóbulos rojos, causándoles un daño irreversible en la membrana celular:

- A niveles bajos, el gas arsina es una hemolisina potente que provoca **hemólisis intravascular** proporcional a la dosis.
- A niveles altos, el gas arsina produce una **citotoxicidad directa multisistémica**.

Produce síntomas agudos de náuseas, vómitos, falta de aire y dolor de cabeza acompañando la reacción hemolítica. La exposición a arsina es fatal en más del 25% de los casos humanos reportados y, en los casos no fatales, puede acompañarse de hemaglobinuria, falla renal, ictericia y anemia, cuando la exposición persiste. La muerte sobreviene comúnmente como resultado de la **insuficiencia renal** causada por el daño del ácido arsénico, pero también puede ser resultado de una insuficiencia cardíaca.

3.2. Arsénico Orgánico Alimentario.

Las formas orgánicas de arsénico que se encuentran en los alimentos marinos son ingeridas por vía oral y, generalmente, no se biotransforman, siendo excretadas rápidamente en la orina, unas 48 horas después de haber sido ingeridas.

3.3. Arsénico Inorgánico y Compuestos Arsenicales Metilados.

La absorción del arsénico inorgánico en el organismo depende de la vía de ingreso, del tamaño de partícula y del tipo de compuesto (solubilidad). Por **ingesta** es de aprox. 80-90%. En cambio, por **inhalación** es entre 10 y 50% de micropartículas. Si es de mayor tamaño queda retenido en los cilios de los bronquios y si son más pequeñas entran directamente. Estas dos rutas son las más comunes de exposición al arsénico, principalmente la inhalatoria en el caso de trabajadores, y las que más comúnmente conducen a enfermedad. La

exposición dérmica puede provocar enfermedad, pero en una proporción menor que las rutas ya mencionadas, pues su absorción es muy baja, no obstante, se han reportado efectos sistémicos tóxicos en accidentes laborales en los que el tricloruro de arsénico o el ácido arsénico cayeron en la piel de algunos trabajadores. Los compuestos trivalentes que tienen una mayor solubilidad lipídica son absorbidos más rápidamente a través de la piel. Compuestos arsenicales de baja solubilidad (ej. trióxido de arsénico, seleniuro de arsénico, arseniuro de plomo y arseniuro de galio) son absorbidos menos eficientemente por la vía oral.

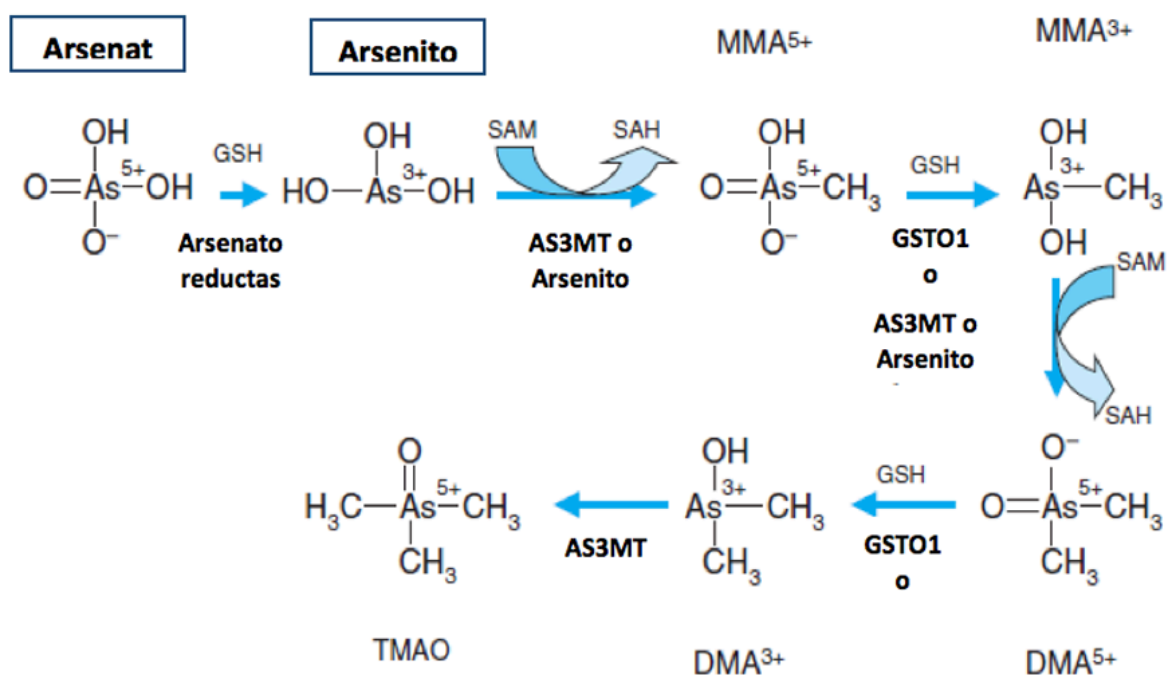
La **vida media del arsénico inorgánico** en los humanos es de aproximadamente **10 horas** y la de los compuestos metilados es de 30 hrs. Después de haber sido absorbido en los pulmones o en el tracto digestivo, el arsénico **se distribuye ampliamente por el cuerpo vía el torrente sanguíneo**. La mayoría de los tejidos desecha el arsénico, excepto la piel, el pelo y las uñas.

En el torrente sanguíneo se incorpora en glóbulos blancos, glóbulos rojos, y otras células que **reducen el arsenato (As V) a arsenito (As III)**. Es necesario que ocurra esta reducción antes que pueda ocurrir la metilación. Una parte del arsenito (As III) es metilado en el hígado (ver figura 1) y los **metabolitos resultantes de este proceso pueden ser excretados con mayor facilidad**. No obstante, se han planteado dudas acerca de que la metilación del arsénico inorgánico sea realmente un proceso de detoxificación, pues se ha visto que las especies metiladas trivalentes son altamente tóxicas.

Existen grandes variaciones en el grado de metilación del arsénico, debido a factores como son la edad, el sexo, embarazo y posibles polimorfismos genéticos que puedan existir. Cuando una persona sobrepasa la capacidad de metilación del hígado, y sigue expuesta a niveles altos de arsénico inorgánico, se observa un **incremento en la retención del arsénico en los tejidos blandos**. Las personas con un estatus nutricional deficiente pueden incrementar la absorción de arsenitos en el hígado, y posiblemente en otras células.

Figura 1.

Metabolismo arsénico.



En microorganismos el DMA puede metilarse hasta llegar a óxido de trimetilarsina. GSH: Glutatión reductasa; GSTO1: Glutatión S-transferasa omega-1; SAM: S-denosilmetionina; SAH: S-adenosilhomocisteína; AS3MT: arsénico metiltransferasa (Cyt19); MMA⁵⁺: ácido monometilarsónico; MMA³⁺: ácido monometilarsenoso; DMA⁵⁺: ácido dimetilarsínico; DMA³⁺: ácido dimetilarsenoso; TMAO: óxido de trimetilarsina.

El arsénico se excreta, principalmente, por la orina. Los seres humanos excretan una mezcla de arsénico inorgánico, arsénico monometilado y arsénico dimetilado. Los compuestos arsenicales en la orina humana se compone de **10 a 30% de arsénico inorgánico, 10 a 20% de MMA y 55 a 76% de DMA**. El arsénico también puede ser excretado por descamación de la piel, incorporación en cabello y uñas, por heces y sudor (en 2 a 4 semanas).

El arsénico puede provocar daños serios en los aparatos y sistemas neurológico, respiratorio, hematológico, cardiovascular, gastrointestinal y otros.

3.1.1. Mecanismo de Toxicidad.

Se reconocen dos mecanismos bioquímicos de toxicidad.

- 1) **As III (o As³⁺): Unión reversible con los grupos tioles** contenidos en proteínas de los tejidos y las enzimas. Como consecuencia, se inhibe la ruta de oxidación del piruvato y el ciclo del ácido tricarbóxico, se afecta la gluconeogénesis, y se reduce la fosforilación oxidativa.
- 2) **As V (As⁵⁺): Sustitución de aniones de arsénico en lugar del fósforo** (mimetismo) en muchas reacciones. Ocurre una rápida hidrólisis de los enlaces de alta energía de compuestos como el ATP. Este proceso implica la pérdida de enlaces de fosfato de alta energía y se desacopla la fosforilación oxidativa mitocondrial.

En adición a estos 2 modos básicos de acción, **varios mecanismos se han propuesto** para la toxicidad y **carcinogenicidad** del arsénico. Se ha visto que el arsénico y sus metabolitos producen oxidantes y daño oxidativo al ADN, alteración en el estado de metilación del ADN e inestabilidad genómica, reparación alterada de daños en el ADN y aumento en la proliferación celular. El arsénico puede inducir anomalías cromosómicas, aneuploidía y formación de micronúcleos. También puede actuar como **mutágeno y/o co-carcinógeno**. Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes y probablemente múltiples mecanismos dan cuenta de la toxicidad y carcinogénesis del arsénico, sin embargo, estos pueden ser dependiendo del órgano blanco.

Intoxicación aguda:

Ingesta de grandes dosis (70-180 mg) **puede ser fatal**. Entre los síntomas está, fiebre, anorexia, hepatomegalia, melanosis, arritmia cardíaca, y, en casos fatales, una eventual **falla cardíaca**.

La ingesta aguda puede dañar las membranas de la mucosa del tracto gastrointestinal, causando formación de vesículas, irritación y hasta desprendimiento. El efecto neurológico más común es **pérdida sensorial en el sistema nervioso periférico**, el cual aparece de 1 a 2 semanas luego de dosis importantes. **Anemia y leucopenia**, particularmente granulocitopenia, ocurren pocos días después de una exposición de dosis alta de arsénico, siendo reversible.

Exposición aguda a una sola dosis alta puede producir **encefalopatía**, con signos y síntomas de dolor de cabeza, letargia, confusión mental, alucinaciones, convulsiones y hasta coma.

Intoxicación crónica:

La piel es el principal órgano blanco en una exposición crónica a Arsénico inorgánico, induciéndose una serie de cambios característicos en el epitelio. Después de 6 meses a 3 años, puede aparecer hiperpigmentación con manchas y, alternativamente, hipopigmentación. Hiperqueratosis palmar-plantar suele suceder después de la aparición inicial de cambios de pigmentación en un periodo de años. El **cáncer de piel** es común con una exposición prolongada a altos niveles.

La lesión al hígado, característica de exposición a largo plazo, se manifiesta inicialmente como ictericia, dolor abdominal y hepatomegalia. Puede progresar a cirrosis y ascitis, hasta a carcinoma hepatocelular.

Exposición reiterada de bajos niveles puede producir neuropatía periférica, que usualmente comienza con cambios sensoriales, tales como insensibilidad en manos y pies que después puede convertirse en una dolorosa sensación de cosquilleo. Tanto los nervios sensoriales como motores pueden ser afectados, y a menudo se desarrolla una sensibilidad muscular, seguida de debilidad, progresando desde los grupos musculares proximales a los distales. Un examen histológico revela axonopatía distal con desmielinización y efectos relacionados a la dosis.

Efectos vasculares inducidos por arsénico se han reportado en Chile, México, India y China, pero estos efectos no se comparan en magnitud o severidad a la enfermedad del pie negro (“Black foot”) reportada en la población taiwanesa; lo cual indica que pueden estar involucrados factores dietarios o medioambientales. Se necesita investigación adicional para verificar la asociación entre exposición a arsénico inorgánico y diabetes. Se ha sugerido existencia de efectos inmunotóxicos.

Las consecuencias hematológicas de exposición crónica pueden incluir interferencia con la síntesis del grupo hemo, con un aumento en la excreción urinaria de porfirina, la cual se ha propuesto como biomarcador de exposición a arsénico.

4. CARCINOGENESIS.

La IARC (*International Agency for Research on Cancer*) ha clasificado al arsénico en el Grupo I, como **carcinógeno en humanos**, asociado a tumores de piel, pulmón y vejiga, y probablemente para riñones, hígado y próstata.

Los cánceres de piel inducidos por arsénico, incluido carcinoma de células basales y de células escamosas, surgen en áreas de hiperqueratosis inducida por arsénico. Los cánceres de células basales son invasivos sólo localmente, pero los carcinomas de células escamosas pueden tener metástasis distantes. En seres humanos, a menudo los **cánceres de piel**, ocurren **en áreas del cuerpo no expuestas a la luz solar** (ej. palmas manos y plantas pies). A menudo ocurren como lesiones malignas múltiples. La asociación de tumores internos en humanos con exposición a arsénico es bien reconocida. Esto incluye, **tumores inducidos por arsénico de vejiga y pulmón, y, potencialmente, de hígado, riñón y próstata.**

En humanos, habría un aumento en la mortalidad ocurrida por cáncer de pulmón en adultos jóvenes después de exposición a arsénico en el útero. Por lo tanto, el desarrollo del feto parece ser hipersensible a carcinogénesis por arsénico.

5. INDICADORES VIGILANCIA AMBIENTAL Y BIOLÓGICA EN TRABAJADORES.

Para trabajadores, el DS594, modificado con el DS123/2015, indica 2 valores de referencia ambientales (Límite Permissible Ponderado, o “LPP”), dependiendo del compuesto, y 1 valor de referencia para matriz biológica (Límite de Tolerancia Biológica o “LTB”).

Artículo 66 DS594, con modificaciones DS123/2015.

| Sustancia | Límite | | |
|--|--------|-------|-------------------|
| | Tipo | Valor | unidades |
| Arsénico y compuestos solubles (Expresado como As) | LPP | 0,01 | mg/M ³ |
| Arsina (Hidrógeno arseniado) | LPP | 0,04 | p.p.m. |
| | | 0,18 | mg/M ³ |

Artículo 113 DS594, con modificaciones DS123/2015.

| Agente químico | Indicador biológico | Matriz muestra | LTB | Momento muestreo |
|----------------|---|----------------|--------------------|---|
| Arsénico | Arsénico inorgánico (As i) y sus metabolitos metilados (MMA +DMA) | Orina | 50 ug/g creatinina | Al finalizar el tercer día de exposición o al finalizar la semana de trabajo. |

Para mayor información se puede consultar el “Manual básico sobre mediciones y toma de muestras ambientales y biológicas en salud ocupacional”.

Indicadores ambientales:

Existen distintos métodos de referencia para cada forma de arsénico descrita en el DS594. La primera sustancia señalada en la tabla se refiere a arsénico en aire (material particulado), en cambio la segunda, la arsina, es un vapor, por lo que la toma de la muestra es distinta.

Conocer las concentraciones de arsénico en los ambientes laborales es de suma importancia, no obstante, no basta con conocer estos valores solamente, pues la mejor forma de ratificar si la sustancia de interés realmente ingresó al organismo del trabajador, y por ende pueda llegar a generar un efecto, es buscar dicha sustancia en el trabajador mismo a través de los indicadores biológicos.

Indicadores biológicos:

Dado que el arsénico abandona rápidamente la sangre, los niveles sanguíneos de este elemento pueden ser normales aunque los niveles en la orina se mantengan en un nivel elevado. La **principal prueba diagnóstica** de laboratorio para una **exposición reciente** de arsénico es la **medición en orina**. Los niveles de este metaloide en orina tienden a disminuir rápidamente durante las 24-48 horas siguientes a una exposición aguda. Es ideal tomar una muestra de orina recolectada durante 24 horas, pues esta muestra es la que mejor revela la cantidad de arsénico excretada. No obstante, si se cuenta con una muestra puntual, es necesario dividir la concentración de arsénico por la concentración de creatinina (marcador biológico de exposición) presente en la misma muestra para ajustar o normalizar la concentración del arsénico en base al grado de dilución que presenta esa orina puntual. Medir el nivel de arsénico total en orina humana sirve para evaluar la exposición conjunta de todas las rutas de exposición y de todas las clases de arsénico, inclusive las formas menos tóxicas aportadas por una dieta de mariscos, por lo cual es de mayor utilidad realizar un examen que sea específico para las **especies que presentan mayor toxicidad (inorgánicas y las metiladas)** o un análisis de todas las especies presentes por separado (especiación de arsénico).

Mucho tiempo después de que los niveles de arsénico en orina hayan retornado a su estado basal, el contenido de arsénico en pelo y uñas puede ser la única evidencia de que el paciente estuvo expuesto a este metaloide.

Por otro lado, se puede hablar de marcadores biológicos de efecto, los cuales pueden ser menos específicos. Varias pruebas de laboratorio pueden solicitarse para evaluar el estado clínico de un paciente en quien se sospecha **intoxicación por arsénico**. Si los resultados son anormales, sirven para confirmar las sospechas clínicas. Una biometría hemática con diferenciales puede dar pistas sobre: anemia inducida por arsénico, eosinofilia, leucopenia, o trombocitopenia.

6. MÉTODOS ANALÍTICOS.

Existen distintas metodologías analíticas para realizar determinación de arsénico en muestras ambientales o biológicas, no obstante, la de elección dependerá del equipamiento tecnológico con que se cuenta, el entrenamiento del personal y los costos monetarios, además de los valores de referencia y la matriz evaluada (ambiental, ya sea aire, suelo, aguas, alimentos; o biológica, orina o pelo, principalmente).

Arsénico en aire:

Para la determinación de arsénico y compuestos solubles en aire, es necesario realizar un tratamiento previo a la muestra, para poder analizarla como una solución acuosa. Luego, existe diverso instrumental analítico por el cual puede realizarse la determinación, ya sea Espectrofotometría de Absorción Atómica (EAA) con Generador de Hidruros (GH) u Horno de Grafito (HG), ICP óptico o ICP-Masa (ICP-MS).

Arsénico en orina:

En orina se puede realizar, en esencia, 3 análisis distintos de arsénico. (1) Arsénico total, donde se cuantifica la suma de todas las especies, orgánicas e inorgánicas, sin distinguir entre ellas; (2) Arsénico inorgánico y sus metabolitos metilados, obteniéndose la suma de las formas As V, As III, MMA, DMA; y (3) Especiación de arsénico, en la cual se puede determinar cada especie de interés individualmente.

Las técnicas de elección para determinación de arsénico en orina, generalmente, son la EAA con GH u HG, ICP óptico, ICP-MS, cromatografía líquida acoplada a detector de fluorescencia atómica o acoplada a ICP-MS (con o sin sistema de generación de hidruros). Estas últimas 2 técnicas utilizan acopladamente una cromatografía, para separar los distintos compuestos arsenicales, y un detector específico; se utilizan para realizar especiación de arsénico. Tanto EAA con HG como ICP-MS son capaces de leer el Arsénico total existente en una muestra a bajas concentraciones, sin embargo, para poder determinar selectivamente las formas inorgánicas y metiladas, es necesario realizar un procesamiento previo a la muestra, que consiste en una extracción o separación de las formas de interés. Una técnica pre-analítica conocida para ello es la extracción con tolueno. No obstante, el agregar etapas extras a una metodología, implica mayor gasto de tiempo, mayor volumen de muestra y mayores chances de poder perder parte de mi analito. Por otro lado, existe la técnica de EAA con GH, que es una técnica sencilla, selectiva y que requiere poca cantidad de muestra.

7. CONCLUSIONES

Los metales son elementos ubicuos presentes en la naturaleza que son de gran interés industrial para el hombre. Pese a encontrarse naturalmente en la corteza terrestre, hay que reconocer que por la actividad humana su forma química y disponibilidad en el medio ambiente ha ido cambiando, y debido a que no pueden destruirse y no se reciclan lo suficiente, han llegado a ser persistentes en nuestro entorno.

Constantemente trabajadores se exponen a las distintas formas de arsénico en sus ambientes laborales, ya sea porque son utilizadas con un propósito determinado (plaguicidas, protectores de madera, productos farmacéuticos, agente de aleación, etc), o porque está el arsénico presente como contaminante y se libera secundariamente en sus procesos (como ocurre en la minería).

Dependiendo de la forma química del arsénico, su concentración, el tiempo de exposición y factores individuales (como genética y estado nutricional), entre otros, los efectos que producirá a la salud. Las formas arsenicales consideradas más tóxicas (inorgánicas y las mono- y di-metiladas) son las que de-

ben determinarse como indicador biológico de exposición laboral a arsénico, debido a que en el análisis de arsénico total no se logra discriminar entre el arsénico ingresado al organismo por dieta y el por exposición laboral. Otro punto importante a considerar dentro de la vigilancia biológica es la normalización o ajuste por concentración de creatinina, debido a que según el DS594 la muestra de orina que se le toma al trabajador es una puntual y no 24 hrs, y es necesario tener en consideración el grado de dilución de dicha orina.