



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Intoxicaciones medioambientales por arsénico: factores amplificadores y mitigadores.

Environmental arsenic poisoning:
amplifying and mitigating factors.

Autor: Irene Burillo García
Director: Clara Serrano Ferrer

Facultad de Medicina
2024-2023

ÍNDICE:

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
➤ Qué es el arsénico	6
➤ Contextualización histórica del arsénico	6
○ América	7
○ Europa	7
○ África	8
○ Asia	8
➤ Mecanismos bioquímicos y metabolismo del arsénico	9
○ Metabolismo oxidativo del arsénico	9
○ Sistema Keap1/Nrf2	10
➤ Fisiopatología de la intoxicación por arsénico	10
○ Arsenicosis	10
○ Infancia	12
○ Cáncer	12
○ Letalidad	13
➤ Diagnóstico de arsenicosis	13
➤ Tratamiento	13
➤ Justificación	14
➤ Objetivos	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
➤ Origen del arsénico	17
➤ Fuentes de exposición humana	17
○ A través de la ingesta de agua	18
○ A través de la alimentación	18
➤ Nutrición	19
○ Alimentos eficaces para mitigar la toxicidad del arsénico	20
▪ Mejora de la capacidad de metilación y excreción urinaria de arsénico.....	20
▪ Refuerzo del sistema antioxidante	20
▪ Reducción en la biodisponibilidad de arsénico.....	22

➤ Mecanismos fisiopatológicos que modulan la respuesta tóxica al arsénico	22
➤ Factores sociales que interaccionan con el grado de exposición y toxicidad al arsénico	23
○ Interacción del género con la exposición al arsénico	23
○ Interacción de lo económico con la exposición al arsénico	23
○ Influencia de la educación en la exposición al arsénico	24
➤ Comparativa entre las diferentes fuentes de suministro de agua y su papel en la mitigación de arsénico	25
○ Pozos	25
○ Filtros de arena para estanques	26
○ Captación de agua de lluvia	26
○ Suministros de agua por tubería	26
○ Filtros de arsénico	27
○ Fitorremediación	27
➤ Estrategias de regulación y mitigación de la exposición al arsénico a través de políticas de salud pública	27
➤ Limitaciones de la revisión	27
CONCLUSIÓN	31
BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: A pesar de que el arsénico ha formado parte de nuestra historia desde hace siglos, hace apenas 50 años se detectaron millones de pozos contaminados por este metal, causando un gran problema de salud pública y afectando a millones de personas en todo el mundo. Desde entonces, se ha incidido en la importancia de determinar las diferentes fuentes de exposición medioambiental, así como de estudiar soluciones para estas poblaciones desprotegidas y expuestas.

OBJETIVO: Determinar las claves que han amplificado y mitigado las intoxicaciones medioambientales por arsénico, recopilando los factores epidemiológicos que lo han promovido, así como las herramientas preventivas y terapéuticas que han sido eficientes en su paliación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha realizado una revisión bibliográfica a través de la base de datos Medline usando la plataforma web PubMed acotada con los términos “Arsenic Poisoning”, “Socioeconomic factors”, “Health status”, “Healthcare Economics and Organizations”, “Environmental Exposure” y “Water Pollution”. De esta manera se obtuvieron 57 artículos. Tras la revisión de los mismos, se incluyeron 45.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: A lo largo de la revisión se han podido determinar numerosos factores mitigadores y amplificadores. La clase socioeconómica, así como el nivel educativo, se han relacionado inversamente con el nivel de exposición al arsénico. Sin embargo, la nutrición, que participa no solo en el grado de exposición al arsénico sino en su toxicidad, y el acceso a agua potable no contaminada, pueden resultar muy eficaces para mitigar los efectos del arsénico. El género también toma un rol importante; ser mujer se asocia a una mayor eliminación de arsénico del organismo, así como a una mayor carga social de la enfermedad, mientras que ser hombre, a mayor exposición y clínica.

Ante la dificultad de estimar la exposición a arsénico y la falta de resultados y de seguimiento de muchas de estas poblaciones, se ha llevado a la marginación de un grave problema. Por ello, se quiere destacar la importancia de continuar investigando alternativas de agua potable, así como de implementar soluciones y medidas de prevención haciendo partícipe a las poblaciones en el proceso de mejora.

PALABRAS CLAVE: Intoxicación por arsénico; exposición a riesgos ambientales; contaminación química del agua; factores socioeconómicos; estado nutricional; estatus de salud; práctica de salud pública

ABSTRACT

INTRODUCTION: Although arsenic has been part of our history for centuries, only 50 years ago millions of wells contaminated by this metal were detected, causing a major public health problem and affecting millions of people around the world. Since then, the importance of determining the different sources of environmental exposure has been emphasised, as well as the importance of studying solutions for these unprotected and exposed populations.

OBJECTIVE: To determine the key factors that have amplified and mitigated environmental arsenic poisoning, compiling the epidemiological factors that have promoted it, as well as the preventive and therapeutic tools that have been efficient in its mitigation.

MATERIALS AND METHODS: A literature review was carried out through the Medline database using the PubMed web platform under the terms 'Arsenic Poisoning', 'Socioeconomic factors', 'Health status', 'Healthcare Economics and Organizations', 'Environmental Exposure' and 'Water Pollution'. This resulted in 57 articles. After review, 45 articles were included.

RESULTS AND DISCUSSION: Numerous mitigating and amplifying factors have been identified throughout the review. Socio-economic class as well as educational level have been inversely related to the level of arsenic exposure. However, nutrition, which is involved not only in the degree of arsenic exposure but also in its toxicity, and access to clean drinking water can be very effective in mitigating the effects of arsenic. Gender also plays an important role; being female is associated with greater arsenic removal from the body, as well as a greater social burden of disease, while being male is associated with greater exposure and clinical symptoms.

The difficulty of estimating arsenic exposure and the lack of results and follow-up of many of these populations has led to the marginalisation of a serious problem. Therefore, it is important to continue researching drinking water alternatives, as well as to implement solutions and prevention measures, involving the population in the improvement process.

KEY WORDS: Arsenic poisoning; environmental exposure; water pollution; socioeconomic factors; nutritional status; health status; public health

INTRODUCCIÓN

Qué es el arsénico:

El arsénico (As) es un metal pesado ubicuo, sólido, blanco e inodoro, con un gran potencial tóxico y cancerígeno. Su toxicidad depende de numerosos factores como su forma y estado de oxidación; la concentración y duración de exposición; la capacidad individual de excreción; el género o la nutrición; siendo letal entre 1,5 mg/kg y 500 mg/kg, según el compuesto. (1–4)

En la corteza terrestre, a pesar de ser el vigésimo elemento más abundante, no suele suponer más del 1% de los suelos, y su concentración en el agua natural varía entre 0,5 y 5000 µg/L, presentando de manera general, concentraciones <1 µg/L en el agua dulce. La interacción del agua y la deposición atmosférica, con sedimentos, suelos o lechos rocosos, permite que se libere al medio ambiente por procesos naturales y llegue a aguas subterráneas donde, debido a varios factores como las condiciones anóxicas propias de los acuíferos, aumente el As libre y, por tanto, el riesgo de contaminación. Además, su liberación también puede deberse a actividades antropogénicas. Existen numerosas formas químicas de As, pero de manera general lo encontraremos en forma inorgánica en el agua, y en formas orgánicas en suelos y alimentos, siendo la forma inorgánica mucho más peligrosa. (1,5,6)

Se ha demostrado que la exposición crónica al As es peligrosa incluso a bajos niveles de exposición y que es un carcinógeno humano de clase 1, por lo que el límite permisible de As en el agua potable, ha generado mucho debate científico. (2,3) Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA) han establecido el estándar permisible de As en el agua potable en 10 µg/L. (7,8) Cuando esta limitación entró en vigor en Europa, se estableció un periodo de adaptación de 5 años; su implementación definitiva en España fue en 2004. (9) Sin embargo, muchos países en vías de desarrollo, como Bangladesh, India, Pakistán... siguen operando hoy en día con el estándar de 50 µg/L, debido a la falta de recursos. (7)

Contextualización histórica del arsénico:

Los humanos han utilizado el As para una gran variedad de usos, entre ellos el medicinal. Desde el año 3000 a. C. Hipócrates (460 a.C.), Galeno (129 d.C.), William Withering (siglo XV) o Thomas Fowler (siglo XVIII), fueron algunos de los muchos que utilizaron compuestos inorgánicos de As para tratar úlceras, la sífilis y, más adelante, el asma, la corea, la psoriasis, la dermatitis herpetiforme, la epilepsia, la

tripanosomiasis... A pesar de que a mediados del siglo XIX se reconoció como peligroso, se han seguido utilizando compuestos arsenicales en medicina, aunque de manera limitada. Por ejemplo, en el año 2000 se aprobó Trisenox, un tratamiento intravenoso para ciertos tipos de leucemia promielocítica aguda. También existe el melarsoprol, fármaco intravenoso indicado para tratar la fase tardía de la tripanosomiasis africana avanzada, sin embargo, su uso está reducido por su elevada toxicidad, ya que puede causar encefalopatía reactiva fatal en 3–10%. (5,10,11)

Desde el punto de vista ambiental, alrededor de 105 países se han visto afectados por aguas subterráneas contaminadas con As, exponiendo a más de 200 millones de personas, sobre todo en el sudeste asiático. (7) Según un estudio internacional realizado en 2006, una de cada 60 personas vivía en un área que podría estar expuesta a 50 µg/L o más de As en el agua potable, y una de cada 30 a agua con concentraciones de As superiores 10 µg/L. Por todo ello, ha sido y es un problema grave para la salud pública que ha de ser gestionado urgentemente. (12)

Teniendo en cuenta la relevancia de este problema y su amplia distribución, se ha considerado oportuno ofrecer una visión histórica global, que permita determinar el alcance de la situación.

➤ [América:](#)

En 2010 se estimó que alrededor de 14 millones de personas estaban expuestas al As a través del agua potable en América Latina. (13) Por ejemplo, en Antofagasta, Chile, los ríos contaminados con niveles de As entre 90 y 900 µg/L fueron la fuente de agua potable entre 1950 y 1978. Además de la contaminación minera, especialmente la fundición de cobre, y de las altas concentraciones de As presente de manera natural debido a la actividad volcánica de los Andes. (14) Estados Unidos también ha sufrido exposiciones. Por ejemplo, el condado de Greene, en 1999, ocupó el sexto lugar del estado de Pensilvania en emisiones atmosféricas de presuntos carcinógenos, debido fundamentalmente, a una empresa de reciclaje de baterías de plomo-ácido. Todos los habitantes tenían 100 veces más de riesgo de desarrollar cáncer. (15)

➤ [Europa:](#)

La exposición medioambiental al As en Europa también ha sido registrada. Por ejemplo, la Gran Llanura Húngara es una cuenca aluvial que se extiende a ambos lados de la frontera entre Hungría y Rumania, con concentraciones de As de hasta 400 µg/L en aguas subterráneas. En el centro de Eslovaquia, el agua potable provenía de un acuífero con concentraciones de As de hasta 250 µg/L. y también en

el suroeste Inglaterra, donde se reportaron altas concentraciones en suelos superficiales debido a actividades de minería y fundición). (11,16,17)

➤ África:

Aunque la información sobre la exposición al As en África es más escasa, también se han determinado exposiciones. Por ejemplo, en Camboya o en las minas de oro de Obuasi, Ghana, donde las aguas superficiales dieron lugar a concentraciones de hasta 175 µg/L de As debido a los vertidos de las aguas residuales. (17)

➤ Asia:

Asia concentra la mayor exposición medioambiental de As, sufriendo consecuencias devastadoras para la salud de millones de personas. (17,18)

La contaminación por As en aguas subterráneas utilizada para el consumo en China, se reconoció como amenaza por primera vez en la década de 1960 y, según un estudio de 2013, se estimó que 19,6 millones de personas estuvieron expuestas. (19) En la costa suroeste de Taiwán, entre 1961 y 1985, la mayoría de los residentes utilizaban agua de pozos profundos contaminados con As en concentraciones medias de 400- 600 µg/L, afectando a un total de 140.000 personas. Del mismo modo, altos niveles de arsénico inorgánico (iAs) en aguas subterráneas bajo el delta del Ganges, fueron reportados por primera vez en 1983, afectando a seis distritos de Bengala Occidental con una población total de 30 millones de habitantes. Dado que los sistemas hidrológicos de las áreas afectadas de Bengala Occidental son similares a Bangladesh, el gobierno de Bangladesh inició un proyecto para determinar si había ocurrido una contaminación similar en su agua subterránea. (17,20)

Se determinó que Bangladesh era una de las zonas más afectadas por la exposición al As. Antes de 1970, la población rural dependía del agua superficial contaminada por patógenos para beber y para sus actividades diarias. (17,21,22) Esto tenía graves consecuencias, debido a las enfermedades infecciosas, sobre todo para los niños. Tenían una elevada mortalidad infantil (140/1000) y la diarrea representaba casi la mitad de todas las muertes. Como solución, en 1970 el entonces gobierno de Pakistán y otras organizaciones internacionales como UNICEF, introdujeron los pozos tubulares poco profundos bombeados a mano, que excavados de 10 a 70 m de profundidad permitían el acceso a agua libre de patógenos en las zonas periféricas donde no llegaban las redes de agua canalizada. (23–25)

Debido a su precio y facilidad de obtención, la excavación privada de pozos tubulares se multiplicó. Además, supuso un gran cambio para mujeres y niñas que, en vez de caminar largas distancias y dedicar hasta la mitad de su tiempo a llevar

agua a casa, podían invertir tan solo una hora diaria, haciendo que su valor se asociase a la mejora en la calidad de vida que brinda tener acceso de agua en casa. (25–28) El 95% de la población pasó a beber agua de pozos entubados y, con ello, se lograron controlar las enfermedades transmitidas por el agua, como el cólera, y la mortalidad infantil se redujo a la mitad. (20,25,29)

La contaminación de pozos tubulares por As se confirmó en 1993 y se descubrió que dos tercios de todos los pozos tubulares instalados desde la década de 1970 superaban el límite de 0,01 mg/L de As establecido por la OMS. (7,30,31) Esto se traduce en que un total de 6 a 11 millones de pozos extraían agua contaminada. La zona más afectada fue la región sureste del país, donde más del 90 % de los pozos entubados estaban contaminados y, muchos de ellos, en concentraciones de As muy superiores a 50 µg/L. (17,22,32)

A pesar de la alarma generada, los hogares continuaron instalando pozos a un ritmo significativo, sin indicios de una mayor proporción de pozos seguros. De hecho, el número de pozos se duplicó cada 5 años desde 1980 hasta 2004, exponiendo a millones de personas de manera crónica al As. La evidencia acumulada desde 1993 sólo ha confirmado que la situación es una amenaza de salud pública de gran magnitud, con casi 57 millones de personas expuestas ante el intento de prevenir la morbilidad y mortalidad por enfermedades gastrointestinales. De hecho, Bangladesh fue citado por haber sufrido el mayor envenenamiento masivo de una población en la historia según la OMS. (23,28,33,34)

Mecanismos bioquímicos y metabolismo del arsénico

➤ Metabolismo oxidativo del arsénico:

Los compuestos de As se pueden encontrar en el medio ambiente de forma orgánica, como ácido monometilarsónico (MMA) o ácido dimetilarsínico (DMA), e inorgánica, con un estado de oxidación +3 para el arsenito (As^{+3}) o +5 para el arseniato (As^{+5}). (6,10)

Las formas inorgánicas son las más consumidas y las más tóxicas, siendo el arsenito cinco veces más potente. Su absorción es rápida, eficaz (80–90%). (4,35,36)

Una vez absorbido, se metaboliza en el hígado. El arseniato se reduce a arsenito en una reacción posiblemente dependiente del glutatión. A continuación, se dan una serie de reacciones de metilación y redox, dependientes del folato y de S - adenosilmetionina (SAM), que facilitan la eliminación. El tiempo medio del As en sangre es de unas 10 horas y se excreta por el sistema renal. Existen variaciones desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico, según factores como

la edad, el género, la actividad física, la nutrición, la exposición a otros tóxicos, la epigenética o los polimorfismos genéticos... (4,6,10,36)

En exposiciones crónicas, puede tener lugar un desequilibrio entre la absorción y excreción que resulte en la acumulación de As en tejidos como la piel, el cabello, las uñas, las mucosas y el esqueleto. (3,6)

La exposición a altas concentraciones supone una mayor concentración de As urinario que inhibe parcialmente la metilación, asociándose a un mayor riesgo de toxicidad y capacidad carcinogénica. (6,10,35)

➤ [Sistema Keap1/Nrf2](#)

Otro mecanismo relevante que participa en la toxicidad de As es el sistema Keap1/Nrf2, vía de señalización antioxidante que mantiene el balance redox protegiendo a las células del estrés oxidativo. (4,6,10)

Nrf2 es un factor de transcripción que se activa como defensa celular contra tóxicos. En condiciones sin estrés existe poca concentración gracias al regulador Keap1, en cambio, en condiciones de estrés Nrf2 se acumula y se transloca al núcleo donde se une a genes citoprotectores que son responsables del proceso de desintoxicación. La activación de Nrf2 protege a la célula en la exposición aguda a As, pero en la exposición crónica puede producir efectos perjudiciales para la célula. (4,6,10)

[Fisiopatología de la intoxicación por arsénico:](#)

La incidencia y gravedad de las consecuencias tras la exposición al As depende, no solo del tiempo y la cantidad de exposición, sino de la variabilidad individual. El estado nutricional, la respuesta inmunitaria y metabólica o los polimorfismos genéticos, son algunas de las variables que hacen que, incluso familiares con mismas condiciones de exposición presenten gran diversidad clínica. (10,35)

➤ [Arsenicosis:](#)

La arsenicosis es la expresión clínica de la exposición a altas concentraciones de As durante más de 6 meses. Se trata de un trastorno multisistémico que se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas propias del As, entre otras. La latencia de la enfermedad es larga. Las primeras manifestaciones clínicas se desarrollan los primeros 6 a 48 meses, pudiendo tardar hasta 40 años en padecer cáncer de vejiga, pulmón e hígado. La duración de la exposición se relaciona directamente con la gravedad clínica. (3,6,10,12,37)

Los síntomas cutáneos atribuibles al As son los primeros en aparecer y los más frecuentes. Además, son biomarcadores de susceptibilidad para el riesgo de cáncer. Destacan sobre todo dos. (10,36,38)

- La melanososis, que es una pigmentación oscura difusa o parcheada en la cara, cuello, extremidades y tronco. Es la manifestación más común y de aparición más temprana. Existe un tipo característico de la arsenicosis que consiste en cambios pigmentarios puntiformes irregulares “pigmentación en gotas de lluvia”. (3,6,10,35)
- La hiperqueratosis palmar y plantar, generalmente de afectación simétrica, que aparece 10 años después de la primera exposición. (10,35)

Sin embargo, la afectación del As es sistémica:

Neurológicamente puede deteriorar las capacidades cognitivas o la función intelectual, así como desarrollar una neuropatía periférica predominantemente sensitiva, parestesias, dolor, debilidad, o reflejos tendinosos disminuidos. También se asocia a dolor de cabeza, somnolencia, confusión y convulsiones. (3,6,10,35)

Respecto al sistema cardiovascular, aumenta la prevalencia de HTA y de enfermedad vascular periférica. Destaca la enfermedad del pie negro, que se caracteriza por una arterioesclerosis sistémica grave que provoca gangrena seca y amputaciones espontáneas de las extremidades, siendo endémica en Taiwán. Otras patologías asociadas son la tromboangeítis obliterante, la arterioesclerosis obliterante generalizada, la cardiopatía isquémica o el accidente cerebrovascular. Además, se ha relacionado con alteraciones en el ECG como ensanchamiento del complejo QRS. (3,10,12,35) De hecho, un estudio en Bangladesh demostró que, el grupo de pacientes con arsenicosis, en un 71% de los casos presentaron signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, en un 28,6% de bloqueo de rama derecha y en un 6% indicios de enfermedad cardíaca isquémica. (39)

También se relaciona con un aumento de la prevalencia de diabetes mellitus, así como de fibrosis portal no cirrótica, hepatomegalia, y esteatosis hepática junto con síntomas más generales como náuseas, vómitos, pérdida de apetito o estreñimiento. Puede alterar la eritropoyesis, causando anemia normocítica por hemólisis, necrosis tubular renal y aumenta la prevalencia de enfermedad pulmonar restrictiva, así como de bronquiectasias, bronquitis, tos y disnea, crepitaciones, roncus. (3,6,10,35)

También parece que la toxicidad por As empeora la salud reproductiva de las mujeres, adelanta la menopausia y empeora los resultados de embarazo ya que el As puede atravesar la barrera placentaria. (10,18,35)

➤ Infancia:

Los niños son especialmente susceptibles a la toxicidad del As, sin embargo, la detección precoz de la exposición resulta complicada debido a la latencia de las manifestaciones clínicas. (40,41)

La exposición prenatal y posnatal se ha asociado a un menor peso al nacer, aborto espontáneo, muerte fetal y, a largo plazo, malnutrición, alteración del crecimiento y del desarrollo neurológico, cognitivo, la inteligencia y la memoria. Del mismo modo, se ha relacionado con un aumento de la mortalidad infantil y adulta, así como con un mayor riesgo de desarrollar cáncer, enfermedades pulmonares, infartos de miocardio e insuficiencia renal en la edad adulta. (40–42)

➤ Cáncer:

Finalmente, la exposición crónica al As implica un aumento en la incidencia, morbilidad y mortalidad de cáncer, riesgo que persiste décadas después de la exposición inicial. De hecho, según un estudio realizado en Chile, el riesgo cancerígeno se puede mantener elevado incluso tras 30 años de iniciar medidas de mitigación. (6,14,38)

Tanto a nivel genético como epigenético, el As puede dañar el ADN debido a la generación de radicales libres, entre otros mecanismos, que fomentan las aberraciones cromosómicas, modifican la actividad de genes supresores de tumores y alteran el proceso de reparación y de replicación del ADN y de la división celular. El mecanismo carcinogénico en la célula tiene una latencia de 20 a 30 años. (6,35)

Otras teorías defienden que el As no causa directamente daño en el ADN ni mutaciones, sino que actúa principalmente como cocarcinógeno y/o promotor tumoral junto con otros carcinógenos, incluido el humo del cigarrillo. (6,10,38)

Han sido numerosos los cánceres relacionados con el As como el cáncer de riñón, del sistema linfático y hematopoyético o el hepatocarcinoma. (6,35,43) Sin embargo, parece que la piel es el órgano más sensible a la toxicidad por As. Destacan por su frecuencia el carcinoma basocelular y el de células escamosas, aunque también se ha asociado con cánceres de piel no melanoma, melanoma y carcinoma de células de Merkel. Además, varios estudios han relacionado los cánceres de piel por As con un riesgo 3 veces superior de desarrollar cánceres internos, sobre todo de estómago, intestino, hígado, pulmón, próstata y uroteliales. (10,35,37,38)

➤ Letalidad:

La tasa de letalidad para las secuelas por exposición al As es alta, en particular en los países donde el acceso a la atención médica es limitado. Por ejemplo, en Bangladesh se determinó una letalidad para el cáncer de piel de 14,3%. Las causas principales son el cáncer de piel, vejiga y pulmón, así como, las enfermedades cardiovasculares. (10,18,23)

Respecto a la mortalidad secundaria al cáncer, un estudio en Pakistán determinó que se podría esperar 1/1000, 1/100 y 1/10 muertes por la exposición a agua contaminada, respectivamente, con 10, 50 y 500 µg/L de As. Además, este riesgo se ve incrementado con la interacción de otros carcinógenos, como el tabaco y en aquellos que presentan lesiones cutáneas arsenicales graves. (10,38)

Diagnóstico de arsenicosis:

Realizar un diagnóstico temprano es complicado debido a la naturaleza inespecífica de muchos de los síntomas y a la estigmatización asociada a ellos. Las manifestaciones cutáneas se han utilizado en numerosas ocasiones como criterio diagnóstico y como biomarcador del riesgo de enfermedad maligna, pero requieren un alto índice de sospecha y, además, incluso en exposiciones altas y largas, solo las presentan el 30 % de los expuestos. (10,44)

El retraso diagnóstico permite que la enfermedad avance por lo que se han intentado desarrollar métodos más precoces y objetivos. Se puede analizar el As en cabello, uñas y orina. Las muestras de uñas de los pies proporcionan un buen marcador biológico para cuantificar la exposición de bajo nivel al As de los 9 a 18 meses anteriores, siendo una medida integrada de todas las fuentes de As. Concentraciones de As superiores a 0,1mg/100 mg de cabello, superiores a 0.43–1.08 mg/kg en las uñas o excreción mayor de 0,1 mg/L en orina indican envenenamiento por arsénico, aunque es difícil establecer el nivel mínimo que indique intoxicación. (10,36,37)

Tratamiento:

Aunque se han prescrito d-penicilaminas, DMSA (ácido dimercaptosuccínico), DMPS (dimercaptopropano sulfonato) o agentes quelantes (muy costosos) como tratamiento para aquellos expuestos a una elevada concentración de As, el tratamiento más extendido es el sintomático. (1,3,10)

La mejor opción es evitar la exposición y mejorar el estado nutricional, para contrarrestar el estrés oxidativo. Se ha demostrado que los niveles de As en orina

disminuyeron significativamente tras beber agua no contaminada durante un año, e incluso algunas lesiones cutáneas leves mejoraron relacionando al suministro de agua potable con bajo contenido de As con un posible efecto protector. (10,12)

Los niveles urinarios de la 8-hidroxidesoxiguanina (8-OHdG), se ha utilizado como una medición indirecta de la extensión del daño oxidativo del ADN por el As. La concentración promedio disminuyó a niveles normales tras un año de suministro de agua baja en As. Esto indica que el daño al ADN inducido por la exposición crónica puede mejorarse al detener la exposición excesiva. (45)

Justificación:

Tal y como se ha referido en la introducción, las intoxicaciones medioambientales por As han supuesto una amenaza para la salud de millones de personas a lo largo de la historia. Debido al auge de los pozos en la historia reciente como remedio frente a las enfermedades infecciosas transmitidas por aguas superficiales en algunas áreas geográficas económicamente más vulnerables, se ha expuesto a la población a otro importante riesgo como es la contaminación por As. Esta medida ha sido duramente criticada, sin embargo, continúa constituyendo a día de hoy un problema de importante índole. Por ello, se considera oportuno realizar una revisión bibliográfica sobre los factores que han participado en la evolución de intoxicaciones medioambientales por arsénico, con el objetivo de determinar los factores amplificadores y mitigadores y así, recopilar las herramientas que nos permitan enfrentarnos a este problema y a situaciones futuras que puedan asemejarse.

Objetivos:

Objetivo principal: determinar los factores que amplifican o mitigan la incidencia de intoxicaciones medioambientales por arsénico.

Otros objetivos serán:

- Ofrecer una visión global de la historia y el alcance de la contaminación por As.
- Describir los efectos del As en la salud humana.
- Describir las estrategias de salud pública para la prevención de la exposición medioambiental al As.
- Identificar soluciones y oportunidades de investigación sobre la gestión y prevención aplicables a contextos diferentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica a través de la plataforma web PubMed de la National Library of Medicine [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>] basada en la base de datos de Medline.

De cara a establecer la estrategia de búsqueda primero se determinó el objetivo del trabajo y, a partir de este, se seleccionaron los términos que mejor definían el mismo.

En Medline las búsquedas más pertinentes suelen ser aquellas acotadas a los encabezamientos de materias MeSH "*Medical Subject Headings*", de forma que se buscaron los términos MESH correspondientes.

Teniendo en cuenta las relaciones jerárquicas y con intención de evitar el solapamiento, se seleccionaron los términos indicados a continuación:

- Arsenic Poisoning
- Socioeconomic Factors
- Health Status
- Healthcare Economics and Organizations
- Environmental Exposure
- Water Pollution

A partir de estos términos, y junto con los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT", se introdujo el siguiente criterio de búsqueda en PubMed:

"Arsenic Poisoning"[MeSH Terms] AND ("Health Care Economics and Organizations"[MeSH Terms] OR "Health Status"[MeSH Terms] OR "Socioeconomic Factors"[MeSH Terms]) AND ("Environmental Exposure"[MeSH Terms] OR "Water Pollution"[MeSH Terms]) obteniéndose un total de 57 artículos.

Para mantener una visión histórica completa no se utilizó ningún filtro temporal.

Se descartaron 2 artículos por no estar en ninguna plataforma de acceso al documento original. A continuación, se realizó la lectura y cribado final de los artículos en base a su calidad y su relación con los objetivos del trabajo, utilizándose un total de 45.

Esta revisión está basada en literatura ya publicada y aprobada por lo que no precisa de la aprobación de un comité ético.

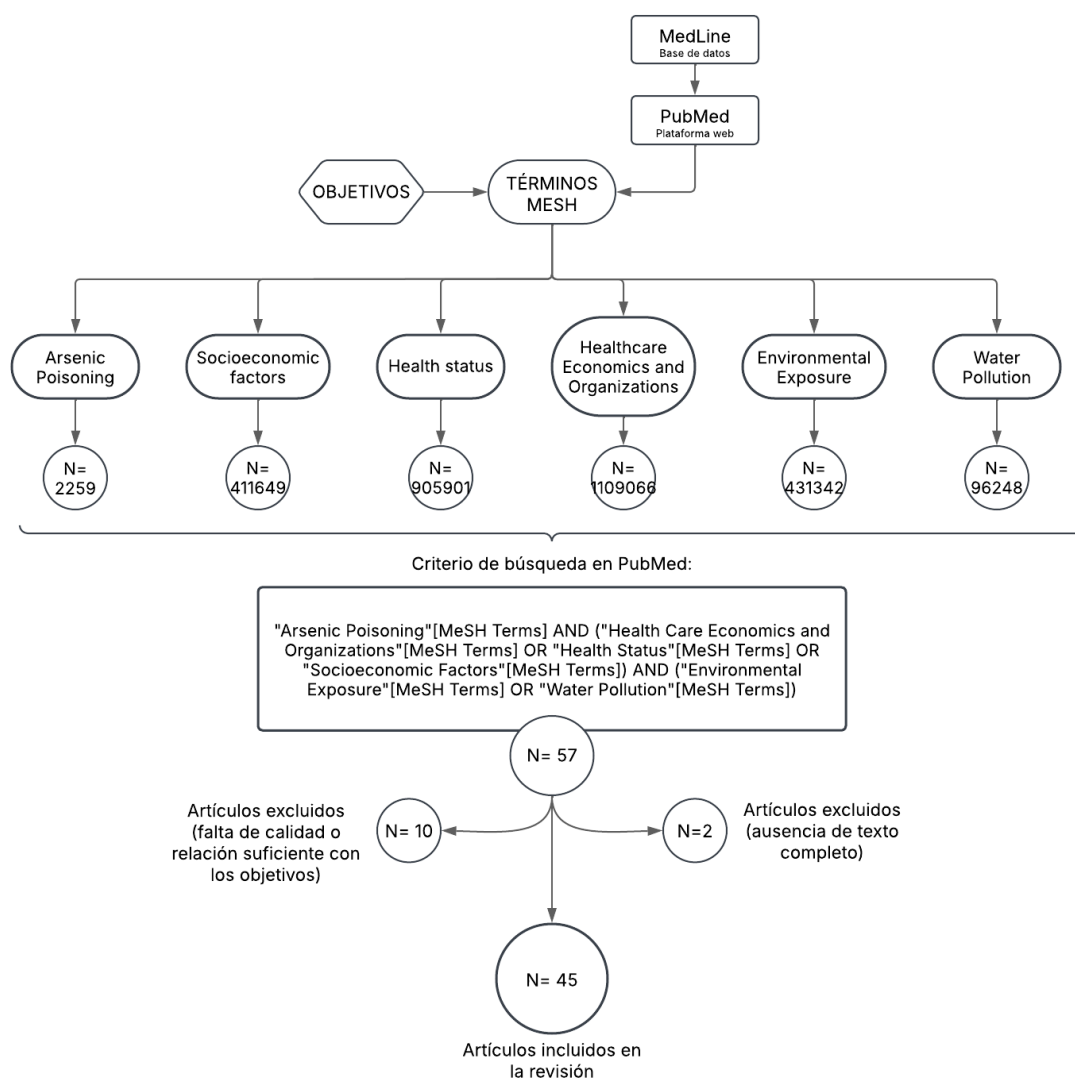


Fig.1 Diagrama de flujo del proceso de selección de la bibliografía.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Origen del arsénico:

El origen del As puede ser natural o antropogénico y resulta imprescindible discernirlo para poder realizar unas adecuadas estrategias de mitigación que consigan reducir la exposición. (20)

- El As liberado geogénicamente es la principal causa de contaminación de las aguas subterráneas a gran escala, lo que implica que muchas veces no son los suelos los que están contaminados, sino el agua. (20,46,47) De hecho, en algunas zonas de Bangladesh, las concentraciones de As fueron indetectables al secar los suelos. (47)
- Por otro lado, las actividades antropogénicas han provocado una extensa contaminación del suelo, el agua y el aire. (22,46,47) A lo largo de la historia han sido numerosas:
 - Fabricantes de sombreros; minería de bórax, estaño...; desecantes y desmotadoras de algodón; fabricación de vidrio; cerámica; semiconductores; pigmentos; cigarrillos; conservantes de madera; baterías de plomo-ácido; algunos pesticidas, fertilizantes químicos, insecticidas y fungicidas... (20,21,43,44)
 - La fundición para la producción de cobre, bórax u otros minerales con alta concentración de As, fue de las principales fuentes productoras de As y sus productos en el mundo a lo largo del siglo XX generando cientos de toneladas de emisiones. (44,48,49)
 - La quema de carbón se convirtió en la principal forma de energía doméstica a partir de 1960 en el suroeste de China, lo que causó que las concentraciones de As en interiores alcanzaran cifras 31–87 veces más altas que el Estándar de Permiso de Calidad del Aire de China ($3 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (50)

Fuentes de exposición humana:

Junto con su origen, es necesario determinar las fuentes de exposición al arsénico. Normalmente se da a través de la ingestión, por medio de pozos contaminados, pero también puede darse por inhalación o por contacto, sobre todo en caso de exposiciones ocupacionales. (43,44,46,51)

➤ A través de la ingesta de agua:

Tal y como ha señalado la OMS, la ingesta de agua contaminada ($>10 \mu\text{g/L}$ de As), ha sido y es la principal fuente de exposición, poniendo en riesgo a más de 200 millones de personas en todo el mundo. (7)

Mientras que las variaciones temporales de As en el agua subterránea parecen estables en un corto-medio plazo (10 años), se han detectado variaciones a largo plazo y estacionales, lo que aumenta la incertidumbre en la investigación de salud pública. (12,16,46) Además, numerosos estudios han determinado que el As alcanza altas concentraciones en acuíferos de diferentes profundidades, incluso en zonas cercanas. Esto puede deberse a los diferentes usos de la tierra, las diferencias geológicas y las actividades antropogénicas. La falta de correlación entre profundidad y concentración de As ha complicado el abordaje de este problema. (20,30,46,52) Además, se ha encontrado que los pozos más antiguos presentaban mayor contaminación por As, lo que se relaciona con su uso continuado. (25)

➤ A través de la alimentación:

A pesar de que el As presente en los alimentos suele estar en forma orgánica, y por tanto menos tóxica, puede contribuir de manera determinante a la exposición total, sobre todo cuando la ingesta de agua tiene menos relevancia. (37,53) Por ejemplo, en 1980 en EEUU se determinó que la ingesta diaria en la dieta de As era de $0,04\text{mg}$, siendo hasta un 50% As inorgánico. (43)

En Bangladesh, el consumo per cápita de verduras supuso una exposición de hasta $26,18 \text{ mg/día}$, siendo el arroz la principal fuente dietética para su exposición. (20,22,30) Cabe destacar que, en las poblaciones de Asia, supone el alimento básico y hasta el 80% de la ingesta calórica diaria y, además, las concentraciones de As pueden verse aumentadas si se cuece con agua contaminada, ya que absorben aproximadamente el doble de su peso en agua. (22,29,52)

Junto a él existen numerosas fuentes dietéticas de As cuya alta concentración de As se debe a los suelos de cultivo regados con agua de riego contaminada, especialmente en la estación seca en Bangladesh e India. (22,29,53,54) Algunos de ellos son las hortalizas de raíz, que absorben y almacenan As inorgánico en su tubérculo y raíces; o los alimentos secados mediante la quema de carbón rico en As que pueden alcanzar concentraciones 6–990 veces más altas de As. (22,45,54)

Además, la ganadería también puede verse afectada al utilizarse agua subterránea y forraje contaminados con As para alimentar al ganado. (44,54) En un estudio realizado en Bangladesh se determinó que, principalmente a través de la leche, los huevos o la carne, la ingesta dietética diaria de As podría alcanzar los $3,83 \text{ mg/día}$,

llegando hasta 50,88 mg/día en consumo de pescado en las zonas más afectadas. (22)

Por otro lado, incluso las partículas de suelo contaminado pueden ser ingeridas a través de actividades boca-mano o de alimentos. En un estudio de Bangladesh, se determinó que la tasa media de ingestión de suelo es de 75 mg/día para una comunidad silvestre dedicada a actividades al aire libre, siendo incluso mayor para aquellos que realizan actividades con amplio contacto con el suelo, como la agricultura. (22,44)

Nutrición:

Al igual que la alimentación juega un papel crucial en la exposición al As, también parece jugarlo el estado nutricional. La interacción de determinados nutrientes con respecto al metabolismo y toxicidad del As no se ha dilucidado por completo, pero las conclusiones extraídas hasta el momento son prometedoras: (55)

- Por un lado, un mal estado nutricional, asociado a dietas deficientes en metionina, colina, folato o proteínas, puede aumentar la susceptibilidad individual a la toxicidad crónica del As, ralentizando su eliminación y aumentando la aparición de trastornos relacionados con este. (14,35,56,57) Esto es debido a que estos nutrientes son una fuente de grupos metilos para la SAM, y su ausencia disminuye la metilación del As y la excreción urinaria de DMA, y aumenta su retención tisular, especialmente en el hígado. (4,55,57) De hecho, se ha reportado una prevalencia 1.6 mayor de queratosis en aquellos con un estado nutricional deficiente, así como de otras manifestaciones cutáneas, efectos vasculares, cáncer y disfunción neurológica. (4,35,55,58) Debido a la relación entre el As y las lesiones cutáneas, parece que la nutrición tiene un mayor efecto con exposiciones a As medias, pero con exposiciones más altas, pierde su potencia. (58)

Por otro lado, la exposición al As se ha relacionado con una disminución del IMC y un peor estado nutricional. Esto puede deberse a que el As y diversos minerales y nutrientes utilizan el mismo mecanismo de transporte a nivel intestinal, lo que provoca una disminución dosis-dependiente en la absorción intestinal de agua, sodio, glucosa y leucina. Este efecto puede verse potenciado por el propio estado de enfermedad sistémica, que disminuye el consumo de alimentos. (35,58) Debido a esto, se determinó un riesgo 1.9 veces mayor de desnutrición en la población expuesta crónicamente a As en el agua potable ($>50 \mu\text{g/L}$), en comparación con la población no expuesta. (4)

- La interacción entre malnutrición y toxicidad por As crea un círculo vicioso, en el que la toxicidad agrava la desnutrición y la desnutrición agrava la toxicidad. (58) De hecho, existe una relación inversa entre el IMC y la duración de la enfermedad. (56) Todo esto empeora gravemente el problema de salud ya que, las áreas geográficas afectadas por As sufren de altas tasas de desnutrición lo que aumenta, no solo su vulnerabilidad, sino la necesidad de implementar medidas dietéticas que interrumpan este círculo vicioso.(4,58) Se sabe que al mejorar la ingesta de nutrientes se reduce la absorción gastrointestinal de As, por ello, la intervención desde una perspectiva nutricional, que asegure la alimentación a la población que no pueda permitírselo, así como de asegurar una alimentación libre de As, supondría una alternativa económica y eficaz para mitigar los efectos y la toxicidad del As. (4,35)

➤ [Alimentos eficaces para mitigar la toxicidad del arsénico:](#)

[Mejora de la capacidad de metilación y excreción urinaria de arsénico:](#)

Las proteínas y aminoácidos, como la cisteína o la metionina, parecen aumentar la metilación y a su vez, la excreción urinaria de As inorgánico en un 10-15%, al fomentar la reducción de arseniato a arsenito y aumentar la disponibilidad de grupos metilo. Esta reacción es posiblemente dependiente de glutatión, molécula formada por cisteína que destaca por su poder antioxidante. (4,55,59)

Las vitaminas del grupo B (B3, B9, B12, colina) también parecen mejorar la capacidad de metilación por esta vía, como se ha demostrado mediante la suplementación con B9 (>12 semanas) en personas con niveles bajos de folato plasmático. Una dieta alta en proteínas pareció ser eficaz para recuperarse del efecto tóxico del As en el órgano reproductor de ratas macho, abriendo posibilidades no solo en la prevención sino en el tratamiento. (4,55,59)

[Refuerzo del sistema antioxidante:](#)

El As induce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, disminuye los antioxidantes endógenos, agravando el estrés oxidativo.(60) Por ello, las estrategias terapéuticas deben reforzar las defensas antioxidantes celulares mediante la suplementación exógena de moléculas antioxidantes, como el glutatión o algunas enzimas (catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa) para inhibir las ROS, proteger de los radicales libres y reparar las membranas celulares oxidadas. (4)

Otros importantes antioxidantes son:

- La vitamina E, captador de radicales lipofílicos que ha demostrado mejorar las funciones bioquímicas alteradas por el As. Su suplementación ha sugerido potencial para prevenir el cáncer de piel distinto al melanoma. Además, la vitamina E potencia el efecto protector de la vitamina A, cuya deficiencia se asocia a un aumento de sensibilidad al As y, especialmente, a las lesiones cutáneas. (4,20,57)
- La vitamina C, que mejora la estructura y función mitocondrial. (4,20,57)
- La coadministración de vitamina E y vitamina C parece que podría proteger frente a la toxicidad testicular, hematológica y hepatotóxica por As. (20,57)
- Las vitaminas B12 y B9, con efectos beneficiosos frente al daño oxidativo por As en el tejido cardíaco, hepático, pancreático y renal. (4,20,57)
- Las vitaminas A, C y E han demostrado mejoría sintomática de los pacientes con arsenicosis en Bangladesh, mejorando significativamente las lesiones cutáneas queratósicas y la melanososis. (20,57)
- Los carotenoides, como la luteína o β -caroteno, se han asociado a un efecto protector sobre la lesión del hepatocito y de la función reproductiva inducida por As y una menor prevalencia de cáncer de piel y cardiopatía isquémica. (4,55,57)
- El ácido α -lipoico se trata de un antioxidante y quelante que, además de extinguir ROS y restaurar el daño oxidativo, reviven los antioxidantes endógenos como la vitamina E, C y el glutatión. Su concentración es muy baja en fuentes dietéticas naturales pero su suplementación dietética parece que podría lograr la restauración del redox hematológico, el estado inflamatorio, el estrés oxidativo y la disfunción colinérgica que fueron alterados por el arsénico. Además, ha demostrado proteger de la toxicidad cardíaca y mejorar las anomalías del ECG. (4)
- Los flavonoides, presentes en numerosas frutas y verduras, destacan también por sus propiedades antioxidantes. La Naringenina parece tener un efecto protector sobre la disfunción hepática y renal; la epigallocatequina-3-galato sobre la cardiotoxicidad producida por el arsenito de sodio; o la Quercetina que, además de sus propiedades antioxidantes y protectoras, incrementa los niveles de glutatión. Presenta potencial terapéutico de interés en la mitigación de la toxicidad reproductiva y neurotóxica. (4)

Por otro lado, la falta de micronutrientes aumenta la malnutrición y la sensibilidad al As. Por ejemplo, una baja ingesta de Selenio o su rápida depleción por el As son factores contribuyentes a la arsenicosis crónica mientras que su administración ha reportado una ligera mejoría en las lesiones cutáneas. Esto se debe a que el selenio protege contra el estrés oxidativo, mejorando los parámetros hematológicos y

protegiendo los tejidos hepáticos mediante la activación de la vía antioxidante Nrf2. El zinc también influye en la toxicidad del As. (4,57) Estudios preliminares han determinado que la administración de zinc reduce el efecto teratogénico inducido por el As y el estrés oxidativo en el tejido renal. Además, el selenio y el zinc también fomentan la metilación del As. (4,59)

Reducción en la biodisponibilidad del arsénico:

Los enterosorbentes dietéticos, como la ferrihidrita, parecen reducir la biodisponibilidad del As al absorber el arsenito y arseniato de manera estable en modelos gastrointestinales realizados en roedores. (4) Además, la adición de fosfatos en la dieta también parece disminuir la captación intestinal e incluso la reabsorción tubular renal de As^{5+} . (35)

Cabe destacar que faltan estudios que refuercen todos estos resultados, pero una dieta rica en verduras, frutas y proteínas, muchas veces inaccesibles para las poblaciones con menos recursos, podría suponer un avance prometedor y disminuir el riesgo de toxicidad por As. (4,20,54) Las investigaciones actuales se centran en nanomateriales para mejorar las características farmacocinéticas y, por tanto, la eficacia terapéutica de lo mencionado. Por ejemplo, las nanopartículas de selenio mostraron un efecto protector contra la muerte celular inducida por As y el daño del ADN. La curcumina nanoencapsulada, también mejoró de la toxicidad hepática, el daño renal y cerebral con una dosis de 1,5 mg/kg en comparación con la curcumina libre con una dosis de 15 mg/kg. Además, mostró eficacia neuroprotectora debido a su mayor potencial antioxidante y quelante que la curcumina libre. (4)

Mecanismos fisiopatológicos que modulan la respuesta tóxica al arsénico:

El sexo femenino y, especialmente las embarazadas o con baja ingesta de folato, tienen una metilación muy eficiente de As, incluso si están malnutridas o sobreexpuestas a este metal. Por lo que dicha condición conlleva un efecto mitigador en caso de exposición al As. (53,59)

Como consecuencia, el metabolismo del As en mujeres, sobre todo al comienzo del embarazo, está marginalmente influenciado por el estado nutricional. De hecho, no solo son menos sensibles a la malnutrición, sino que parecen ser menos susceptibles a los efectos cutáneos entre otros riesgos. (59)

Factores sociales que interaccionan con el grado de exposición y toxicidad al arsénico:

Existen muchos determinantes sociales de salud, como el género, el nivel socioeconómico o la educación, que se relacionan con el grado de exposición y toxicidad al As. De hecho, se ha demostrado que niveles más altos de exposición al As, se relacionan con una disminución de calidad de vida a todos los niveles (salud física, psicológica, relaciones sociales y ambiente). (22,28)

Estos factores se asocian principalmente a poblaciones en desarrollo como Bangladesh o India. A pesar de su falta de globalidad, su alta prevalencia en las poblaciones mayormente expuestas al As hace que se deban tener en consideración. (22,61)

Algunos de estos factores sociales son:

➤ Interacción del género con la exposición al arsénico:

Los hombres presentan más lesiones cutáneas, así como manifestaciones graves inducidas por As. (28,54) Esto parece relacionarse con su inicio laboral precoz y sus ocupaciones, como la agricultura, que implican tasas de exposición más altas y durante un mayor periodo. Además de con la menor metilación de As que presentan respecto a las mujeres y que mitiga los efectos del As. (21,25,38,54,59)

Por otro lado, tienen un mayor acceso a los servicios sanitarios. En India, un 10% más de hombres que de mujeres buscaron tratamiento con médicos locales y solo los hombres viajaron a la capital para recibir un tratamiento adecuado. (54)

Las mujeres, sin embargo, cargan con peores consecuencias sociales y económicas. Además de la mayor prevalencia de desnutrición que las hace más vulnerables a las enfermedades, los valores socioculturales dificultan que atiendan sus necesidades de salud, sobre todo si se requiere desplazamiento del lugar de residencia, habitual en poblaciones rurales. Si enferman, su familia entera puede ser estigmatizada y enfrentaran graves problemas para casarse o para mantener su matrimonio. (22,28,52,61) En un entorno rural, una mujer divorciada, enferma y con niveles de alfabetización bajos, suele ser maltratada socialmente y considerada una carga social. Como resultado, junto a sus hijos, se convierten en indigentes. (20,61) Cabe destacar que en un estudio realizado en Bangladesh se determinó un aumento del 86% en la probabilidad de experimentar problemas sociales por cada hijo. (61)

➤ Interacción de lo económico con la exposición al arsénico:

Por un lado, la exposición al As y el desarrollo de patología es claramente más prevalente en las clases socioeconómicas bajas. (28,61) Esto puede deberse a un

peor acceso a agua potable, a mayores dificultades para conseguir tratamiento, a la mayor prevalencia de malnutrición y, por ende, de vulnerabilidad, a que el As en agua es más elevado en áreas rurales, o al inicio laboral precoz y los tipos de trabajo, que implican una mayor cantidad y tiempo de exposición. (22,46,52,54) Por ejemplo, las personas que realizan labores pesadas –como los trabajadores agrícolas o de construcción– no solo están más expuestas debido a su ocupación, sino que beben mayores cantidades de agua contaminada. (52)

Por otro lado, la enfermedad genera, por sí misma, pobreza. Reduce la capacidad de trabajar al producir debilidad muscular, restricción de la movilidad y alteraciones del sueño. Además, cuando los empleadores descubren que alguien padece arsenicosis, son inmediatamente despedidos, y pierden la posibilidad de acceder a nuevos empleos. Su capacidad para generar ingresos se ve comprometida y se convierten en una carga para sus familias. (20,61)

El impacto económico de los afectados es un importante determinante del daño social. (30,61)

➤ [Influencia de la educación en la exposición al arsénico:](#)

La educación afecta a través de numerosos factores a la exposición de As y a su toxicidad.

Por un lado, los síntomas físicos visibles, en particular las lesiones cutáneas o la gangrena, hacen que los afectados sean apartados de la sociedad y despojados de su estatus social, convirtiéndose en marginados. Esto puede llegar incluso a la no escolarización infantil o al abandono escolar de los afectados. (20,22,28,61)

Transmitir la información es complicado ya que la toxicidad del As es un problema reciente, que surge tras una campaña prolongada para reducir el consumo de agua superficial que presentó a los pozos tubulares como el deseado acceso a agua segura. La información contradictoria y el mal etiquetado de pozos, junto con su naturaleza inodora e insípida, dificulta el cumplimiento a largo plazo incluso cuando las campañas han sido exitosas. Por todo esto, son primordiales las intervenciones educativas de ONGs y gobiernos que enfrenten el impacto social y eviten el retraso diagnóstico que conlleva. (33,52,61) De hecho, un estudio en Bangladesh determinó que cada año adicional de escolaridad, disminuía un 33% la probabilidad de experimentar problemas sociales y que las actividades de concienciación sobre el As, disminuían enormemente las probabilidades de enfrentar problemas sociales. (61)

Se sabe que estas campañas han aumentado la conciencia pública. En Bangladesh rural, a pesar de que la mitad de los encuestados eran analfabetos, el 87% tenían algún conocimiento sobre el problema, aunque no eran conscientes de las

implicaciones graves para la salud. (26,27,52,62) La baja percepción del riesgo refleja que los programas no han sido suficientemente eficaces para cambiar el comportamiento de forma satisfactoria y prevenir el riesgo en la salud pública. Tras su implementación, muchas personas siguieron consumiendo agua contaminada o cambiaron o instalaron pozos nuevos que seguían siendo potencialmente inseguros y sin analizar (26,33,52).

Ante la necesidad de aumentar la conciencia pública, se han determinado varios factores asociados a un cambio de comportamiento más seguro:

- Un mayor nivel educativo y/o haber recibido educación sobre As. (52,62)
- Disponer de una alternativa cercana o una disminución de 100m de distancia a una fuente segura. (33,61)
- Disponer de un pozo privado o una comunitario a menos de 50 metros son algunos de estos factores. (33,62)
- El aumento en el número de pozos entubados privados demuestra la preferencia de la población que se debe a una mejora en el nivel de vida, debido a la comodidad, dignidad y ganancia de tiempo. (25,26,52)

Además, han destacado otros factores positivos como pintar los pozos de rojo y verde; obtener la información de fuentes variadas, accesibles, y consistentes; ser padres; mujeres; jóvenes; y la presencia de niños en el hogar, que hizo aumentar la percepción de la muerte como un riesgo grave. (24,30,61,62)

Comparativa entre las diferentes fuentes de suministro de agua y su papel en la mitigación de arsénico:

Existen numerosas fuentes de agua potable relacionadas con la intoxicación por As. Algunas de ellas podrían suponer una alternativa para los modelos que se han demostrado ineficientes.(31)

➤ Pozos:

- Por un lado, existen los pozos excavados, que son aquellos basados en la cloración y que funcionan gracias a una bomba manual. A pesar de las mejoras realizadas, su rendimiento es deficiente. Más del 50% se secaron durante la estación seca; se notificaron olores y sabores desagradables; y las estimaciones de la carga de enfermedad aumentó, tanto en la estación monzónica como en la seca, debido a la contaminación microbiana. Debido a los altos riesgos sanitarios no se han considerado adecuados para proteger la salud pública y, además, algunos siguieron proveyendo agua contaminada de arsénico, incluso > 50 µg/L. (31,63)
- Más extendidos son los pozos tubulares. Existen numerosos tipos como los pozos tubulares poco profundos equipados con bomba manual (<50m) que

se utilizan para la obtención de agua potable. (20,54) Destacan por su bajo coste y fácil accesibilidad en el mercado privado, pero necesitan evaluaciones periódicas, ya que pueden contaminarse debido al bombeo excesivo.(26,51) Estos pozos fueron los utilizados para responder a la necesidad de acceso a agua potable libre de bacterias que frenase las enfermedades infecciosas transmitidas por el agua, así como su mortalidad. Suelen ser la alternativa preferida ya que son más seguros y presentan una contaminación microbiana muy baja en comparación con otras alternativas. (25) También existen pozos tubulares motorizados que se han utilizado principalmente para la extracción de agua de riego, pero resultan más caros y en algunos casos, también presentaron concentraciones de As >50 µg/L. (20,27,31,63)

➤ Filtros de arena para estanques:

Los filtros de arena para estanques se basan en un sistema de filtración lenta de agua extraída de un estanque. Presentan alta contaminación microbiana, por tanto, un alto riesgo sanitario, aunque menor que los pozos excavados. Pueden presentar mal olor y sabor; y cianobacterias cuyas toxinas pueden causar efectos adversos para la salud, incluido el cáncer de hígado. Algunos presentan niveles de As > 50 µm/L por recargarse con agua de un pozo entubado contaminado. (23,31)

➤ Captación de agua de lluvia:

La captación de agua de lluvia se basa en un sistema doméstico individual que requiere una gran infraestructura para su uso. La carga de enfermedad asociada a este sistema es mínima. En los estudios de este sistema, no se detectaron altas concentraciones de As, ni contaminación microbiana, por lo que podría ser una solución a corto-medio plazo para personas adineradas. (31,54) En cambio, no resultaría útil para abordar el problema de exposición al As debido a que la mayoría de expuestos no tienen los recursos necesarios. (25,31)

➤ Suministros de agua por tubería:

Un suministro eficaz de agua potable por tubería podría ofrecer una solución sostenible a largo plazo para enfrentar el problema de contaminación por As. Permite tratar el agua de forma centralizada, a través de plantas de purificación de agua, pero requiere una fuerte intervención pública y una gran estructura organizativa para regularlo y gestionarlo. De hecho, durante varias décadas, esta opción fue desestimada en Bangladesh debido al fracaso en otros países asiáticos por mantener el sistema. (26,51)

En países en desarrollo se espera que se asuma entorno a un 10% del coste de capital. (26)

➤ Filtros de arsénico:

Los filtros de As pueden suponer una alternativa a corto-medio plazo cuando hay falta de agua en la estación seca o de un acuífero profundo libre de As. (25,30) Se considera un método rápido porque permiten a los hogares seguir usando las fuentes de agua existentes. (26) El problema que presentan es que pueden ser peligrosos en manos inexpertas, causando daños en el ecosistema local debido a la eliminación no planificada de los lodos tóxicos o la no eliminando el As hasta el límite deseado. Además, requieren mantenimiento, para evitar las frecuentes averías, y un control de calidad y de eficiencia de la filtración. (25,54)

➤ Fitorremediación:

La fitorremediación es una tecnología respetuosa con el medio ambiente y económica, adecuada para comunidades pequeñas. Utiliza plantas acuáticas que son capaces de acumular altos niveles de As para descontaminar el agua. (13,47)

Muchas de estas tecnologías explicadas fueron entregadas a familias y se dejaron de utilizar, en algunos casos incluso en menos de un mes, debido a la falta de concienciación, dificultad de uso y disponibilidad de otras fuentes de agua cercanas.(26) Ninguna fuente de agua alternativa es completamente satisfactoria, por ello, la solución debe considerar los posibles efectos adversos, así como hacer partícipes a las comunidades del proceso, teniendo en cuenta sus preferencias. (23,31,63)

Estrategias de regulación y mitigación de la exposición al As a través de políticas de salud pública:

Todos los factores amplificadores y mitigadores anteriormente mencionados deben regularse a través de políticas de salud pública que se adapten a las condiciones específicas de cada lugar, pero siguiendo un patrón común:

- Deben detectarse las fuentes de exposición al As, ya sean de origen medioambiental o antropogénico; a través de la ingesta de agua potable, de alimentos o de inhalación o contacto. Un buen control permitirá establecer regulaciones efectivas que reduzcan la exposición. (45,52,63)

Esto puede resultar muy complicado debido a las variaciones de As a lo largo del tiempo, así como la falta de correlación entre la profundidad y la concentración de As y grandes poblaciones como China, donde existen

millones de fuentes de agua. (25,52,64) Como consecuencia, se ha desarrollado un software basado en algunos parámetros geoespaciales que permite una evaluación preliminar de las áreas afectadas, para poder realizar estudio más exhaustivo posteriormente. (19,25,30)

- Deben identificarse las personas expuestas y los pacientes con arsenicosis para poder cuantificar el impacto de la exposición e implementar un tratamiento y seguimiento adecuados. (45,52,54,63)
- También es imprescindible proporcionar alternativas baratas y rentables de agua potable a la población para evitar que continúen consumiendo agua contaminada. (26,29,56) A corto-medio plazo una opción es promover el uso compartido de los pozos privados libres de As ya que, por ejemplo en Bangladesh, la inmensa mayoría de personas vive a menos de 200 metros de un pozo seguro, normalmente privado. (25,29,52) Como el agua se ha considerado gratuita y sin restricciones de acceso, esa sigue siendo la expectativa general y los propietarios están dispuestos a compartirlas a pesar de las dificultades que suponía el lidiar con el aumento de personas. Sin embargo, el desgaste del equipo, la falta de limpieza o los horarios en los que la gente acudía suponían un problema. (25,52) Cabe destacar que el uso de los pozos contaminados no debería abandonarse, ya que son beneficiosos para la higiene básica y, además, hace da respuesta a la demanda social de una instalación de agua doméstica. (23,25,33)

En cambio, a largo plazo, se recomienda instalar puntos de agua segura para menos de 50 personas y a una distancia aceptable, que no empeoren la conveniencia y que presenten una rentabilidad a largo plazo. (23,30,33)

Es de vital importancia evaluar los posibles impactos que las alternativas puedan tener sobre la incidencia de enfermedades infecciosas o el medioambiente, entre otros, así como adaptarse a la zona (variables geomórficas, diferencias socioeconómicas, nivel de alfabetización...) (23,29)

También es importante no ofrecer una sola solución, y tener en cuenta las preferencias de la población afectada. (26,52)

- Es importante la realización de campañas educativas que conciencien sobre el riesgo del As y los problemas de salud relacionados que permitan mitigar la discriminación social de los pacientes. (22,56,61)

Estas campañas, además de su bajo coste, suponen un puente entre la comunidad y el gobierno local, que es imprescindible para lograr el éxito de los programas de mitigación. (20,30) La comunidad debe ser consciente del problema para que participe en el mantenimiento y buen uso de las alternativas de mitigación que se propongan. Así, se debe fomentar la participación de la comunidad en el proceso de mejora. (30,54) Para ello se desarrolló un modelo conceptual que, a través de las redes de agencias de

escala local a intermedia, logra una mejor conexión de la comunidad con las políticas nacionales y fortalece los procesos comunitarios, permitiendo que las comunidades decidan la mejor solución. Esto genera mayor participación y control comunitario, al hacer que la población demande de calidad ambiental, y minimiza el riesgo de procesos potencialmente inapropiados impuestos externamente. (30,62,63)

Además, debe formarse a toda la sociedad: maestros de escuelas primarias, líderes comunitarios, residentes de cada división y, sobre todo, a los niños, ya que pueden ser agentes de cambio en la familia y la comunidad; y a las mujeres, porque suelen ser las responsables de la recolección y el almacenamiento del agua, y son ellas las que deben comprender los riesgos del As y las medidas de mitigación a nivel del hogar. (28,52)

Esta formación puede darse en forma de programas de educación pública pero también, a través del boca a boca entre miembros de la familia y otros residentes de la aldea, redes como la radio y la televisión, carteles y los trabajadores de la salud. (26,29,52,62)

Además, se recomiendan incluir campañas antitabaco ya que los fumadores son más susceptibles a la exposición al As por su efecto cocarcinógeno; el tabaco intensifica la asociación hiperqueratosis - cáncer de piel; y porque en países como Bangladesh, que es uno de los principales países consumidores de tabaco, puede suponer una vía de exposición al As con concentraciones entre 0,65 y 2,64 µg/g. (14,22,38)

- Además, se ha determinado que un buen sistema de codificación de los pozos contaminados y seguros fortalece la conciencia pública sobre el As. (29,30)

Utilizar carteles metálicos hizo que, con el tiempo, desaparecieran o se oxidasen impidiendo su lectura. (29) Pintar de rojo los contaminados y de verde los seguros, fue sencillo de entender para la población, pero muchos de ellos perdieron su color después de las lluvias estacionales. Esto dificultó la identificación de pozos seguros, incluso para aquellos que los utilizaban más de una vez por semana. Para alcanzar una mayor efectividad se debe combinar la comunicación visual y verbal, aprovechando el evento para informar a los usuarios. Además, es importante volver a analizar y repintar los pozos de forma regular, para garantizar que estén correctamente etiquetados, aumentando así la conciencia y disminuyendo la exposición al arsénico. (33,52)

- Se debe facilitar el acceso a una alimentación que mejore el estado nutricional de la población desnutrida y expuesta, y que permita mitigar los efectos del As y disminuir la vulnerabilidad asociada a un estado nutricional deficiente. (56–58)

- Se debe fortalecer el sistema de salud para brindar un servicio accesible y precoz, que garantice un buen manejo de la arsenicosis y que incluya un sistema social enfocado a reducir la exclusión de los enfermos de la sociedad y una asistencia socioeconómica para los afectados. (20,22,28) Esto puede resultar complicado en sistemas de prestación deficientes, donde los problemas financieros y la restricción tecnológica están a la orden del día. (28,54) No obstante debe perseguirse este objetivo a través de la creación de protocolos nacionales de detección y gestión hospitalaria. (21)
 - Es necesario realizar un seguimiento epidemiológico que nos permita detectar tendencias, evaluar riesgos, establecer prioridades, desarrollar tecnologías específicas y perfeccionar políticas. (15,45,64) En este seguimiento debe tenerse en cuenta la lentitud de cambios tras la implementación de cualquier medida mitigadora a la hora de encontrar resultados satisfactorios significativos. (15,53)
 - Todas estas medidas deben apoyarse en un sistema político que las refuerce, proteja y mantenga a largo plazo. (54,63) Deben establecerse normativas ambientales que promuevan un uso más seguro de las sustancias químicas, restringiendo aquellas más tóxicas para reducir la exposición humana. (15,46) Algunos ejemplos pueden ser las plantas de metalurgia suiza donde se utilizaron minerales con menor contenido de As, se mejoraron los procesos y se instalaron dispositivos de recuperación de polvo; o en la década de 1980 en Hungría y Eslovaquia, donde se logró reducir la exposición al As mediante el tratamiento del agua y la mezcla de fuentes, haciendo que menos de 1% de la población estuviese expuesta a más de 50 µg/L. (16,48)
- La gestión del agua potable es un gran desafío ambiental que requiere de mucha infraestructura institucional y capacidad técnica para desarrollar una estrategia sostenible multidisciplinaria, de bajo costo y fácil acceso que asegure la justicia social y la equidad. (32,54,63)
- Finalmente, se debe destacar la importancia de seguimiento de las personas expuestas, así como la realización de evaluaciones periódicas de la efectividad de las medidas de mitigación, las políticas, los programas educativos, la calidad del agua según los estándares previamente establecidos... Con el objetivo de determinar si la estructura de mitigación es satisfactoria y como se puede mejorar. (31,52,63)

Limitaciones de la revisión

A pesar del enfoque integral de esta revisión bibliográfica, deben ser consideradas algunas posibles limitaciones. Se ha podido incurrir en un sesgo de publicación residual de aquellos trabajos no publicados, así como de aquellos presentes en

otras bases especializadas diferentes a PubMed. Además, al trabajar con una ventana temporal tan amplia se han podido incluir hallazgos obsoletos. Finalmente, la comparación cualitativa sin meta-análisis ni cuantificación de efectos, impide estimar la fuerza de asociación de las diferentes variables.

CONCLUSIÓN

La exposición medioambiental al As ha planteado un gran desafío de salud que escapa a experiencias previas.

Históricamente, las regulaciones ambientales han avanzado debido a las crisis agudas y su evidencia clara e inmediata; sin embargo, los desafíos crónicos, como la exposición medioambiental al As, son más difíciles de enfrentar. Además, si sucede en zonas limitadas y socioeconómicamente vulnerables, los estudios epidemiológicos carecen de la potencia estadística para demostrar significancia y, ante la falta de evidencia clara, la tendencia es a retrasar las acciones correctivas. En el caso de la exposición al As esto ha resultado en exposiciones innecesarias y evitables, dejando a millones de personas desatendidas.

El impacto del As en la salud humana, como acostumbra a ocurrir con otras exposiciones ambientales, se relaciona directamente con la pobreza. Se basa en una compleja interacción de factores, como la desnutrición, el género o la falta de educación, en el que el agua representa un recurso clave para alcanzar un desarrollo sostenible.

Por ello y con el objetivo de lograr una mejora sanitaria, y social, se deben aplicar las medidas preventivas necesarias, así como ofrecer estrategias de mitigación efectivas que no solo contemplen soluciones tecnológicas y biomédicas. La efectividad de las estrategias de mitigación dependerá tanto de su viabilidad técnica como de su aceptación social, sostenibilidad económica y adaptabilidad a las condiciones geográficas y socioculturales locales.

Con esta revisión bibliográfica se ha buscado analizar los factores que amplifican o mitigan la exposición medioambiental al As con la intención de ofrecer una visión global que permita identificar las soluciones y oportunidades de investigación que pueden ser aplicables a otros contextos. Comprender la multidimensionalidad del problema, permitirá diseñar políticas públicas sostenibles que garanticen la seguridad de las poblaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nogué Xarau S, Sanz Gallen P. Tóxicos específicos. En: Nogué Xarau S, Salgado García E, Martínez Sánchez L, editores. Nogué Toxicología Clínica. 2.^a ed. Barcelona: Elsevier España S.L.U.; 2024. p. 383-742.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42 [Internet]. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: Organización Mundial de la Salud; 1987 [citado 19 de mayo de 2025]. p. 100-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533643/>
3. Torres Pérez I, Peralta Villellas B, Torres Pérez M, Rivas Jiménez M. Urgencias toxicológicas. En: Rivas Jiménez M, editor. Manual de Urgencias. 5.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2021. p. 1205-315.
4. Sharma A, Flora SJS. Nutritional management can assist a significant role in alleviation of arsenicosis. J Trace Elem Med Biol [Internet]. enero de 2018 [citado 4 de abril de 2025];45:11-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0946672X17306740?via%3Dihub>
5. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Metals and related compounds. En: Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York: Elsevier Science Ltd; 1988. p. 1007-66.
6. Moreno Grau MD. Toxicología ambiental. Evaluación de riesgo para la salud humana. McGraw-Hill; 2003.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda [Internet]. Ginebra; 2022 [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>
8. Environmental Protection Agency (EPA). National Primary Drinking Water Regulations; Arsenic and Clarifications to Compliance and New Source Contaminants Monitoring. Fed Regist [Internet]. 5 de octubre de 2001 [citado 18 de mayo de 2025];66 n°194:50961-3. Disponible en: https://www.federalregister.gov/documents/2001/10/05/01-25047/national-primary-drinking-water-regulations-arsenic-and-clarifications-to-compliance-and-new-source?utm_source=chatgpt.com
9. España. Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. [Internet].

Boletín Oficial del Estado nº45; 2003 [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2003/BOE-A-2003-3596-consolidado.pdf>

10. Munday SW, Ford MD. Arsenic. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editores. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2010. p. 1214-28.
11. Casals Mercadal G, To Figueras J. Epidemias y catástrofes tóxicas. En: Nogué Xarau S, Salgado García E, Martínez Sánchez L, editores. Nogué Toxicología clínica. 2.^a ed. Barcelona: Elsevier España S.L.U.; 2024. p. 25-31.
12. Mahfuzar R. International research on arsenic contamination and health. J Health Popul Nutr [Internet]. junio de 2006 [citado 16 de abril de 2025];24(2):123-8. Disponible en: <https://www-jstor-org.cuarzo.unizar.es:9443/stable/23499351?seq=1>
13. Molinos-Senante M, Perez Carrera A, Hernández-Sancho F, Fernández-Cirelli A, Sala-Garrido R. Economic feasibility study for improving drinking water quality: a case study of arsenic contamination in rural Argentina. Ecohealth [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 14 de abril de 2025];11(4):476-90. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10393-014-0948-5>
14. Ferreccio C, Sancha AM. Arsenic exposure and its impact on health in Chile. J Health Popul Nutr [Internet]. 2006 [citado 16 de abril de 2025];24(2):164-75. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/23499354>
15. Davis DL, Forrester C. Past and present environmental health challenges in Southwestern Pennsylvania: some comments on the right to a clean environment. Am J Law Med [Internet]. 2004 [citado 17 de abril de 2025];30(2-3):305-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15382757/>
16. Hough RL, Fletcher T, Leonardi GS, Goessler W, Gnagnarella P, Clemens F, et al. Lifetime exposure to arsenic in residential drinking water in Central Europe. Int Arch Occup Environ Health [Internet]. 17 de junio de 2010 [citado 16 de abril de 2025];83(5):471-81. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00420-010-0519-1>
17. Mukherjee A, Sengupta MK, Hossain MA, Ahamed S, Das B, Nayak B, et al. Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. J Health Popul Nutr. junio de 2006;24(2):142-63.
18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Arsénico [Internet]. Ginebra; 2022 [citado 20 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>

19. Rodríguez-Lado L, Sun G, Berg M, Zhang Q, Xue H, Zheng Q, et al. Groundwater arsenic contamination throughout China. *Science* (1979) [Internet]. agosto de 2013 [citado 16 de abril de 2025];341:866-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970694/>
20. Alam MGM, Allinson G, Stagnitti F, Tanaka A, Westbrooke M. Arsenic contamination in Bangladesh groundwater: a major environmental and social disaster. *Int J Environ Health Res* [Internet]. septiembre de 2002 [citado 17 de abril de 2025];12(3):235-53. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/361180920_Arsenic_Contamination_in_Bangladesh_Groundwater_A_Great_Environmental_and_Social_Disaster_International_Journal_of_Environmental_Health_123_235-253
21. Choudhury MIM, Shabnam N, Ahsan T, Ahsan SMA, Kabir MS, Khan RM, et al. Cutaneous Malignancy due to Arsenicosis in Bangladesh: 12-Year Study in Tertiary Level Hospital. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [citado 12 de abril de 2025];2018:4678362. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6311317/>
22. Rahman MA, Rahman A, Khan MZK, Renzaho AMN. Human health risks and socio-economic perspectives of arsenic exposure in Bangladesh: A scoping review. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 15 de abril de 2018 [citado 3 de abril de 2025];150:335-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147651317308680?via%3Dihub>
23. Lokuge KM, Smith W, Caldwell B, Dear K, Milton AH. The Effect of Arsenic Mitigation Interventions on Disease Burden in Bangladesh. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2004 [citado 15 de abril de 2025];112(11):1172. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1247477/>
24. Minamoto K, Nicholas Mascie-Taylor CG, Moji K, Karim E, Rahman M. Arsenic-Contaminated Water and Extent of Acute Childhood Malnutrition (Wasting) in Rural Bangladesh. *Environ Sci (Ruse)* [Internet]. 2005 [citado 8 de abril de 2025];12:283-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16308561/>
25. Caldwell BK, Caldwell JC, Mitra SN, Smith W. Searching for an optimum solution to the Bangladesh arsenic crisis. *Soc Sci Med* [Internet]. 1 de mayo de 2003 [citado 14 de abril de 2025];56(10):2089-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0277953602002034?via%3Dihub>
26. Junaid Ahmad, Bishwanath Goldar, Smita Misra. Rural communities' preferences for arsenic mitigation options in Bangladesh. *J Water Health*

- [Internet]. 4 de abril de 2006 [citado 20 de abril de 2025];463-77. Disponible en: <https://www.ircwash.org/sites/default/files/Ahmad-2006-Rural2.pdf>
27. Khan NI, Brouwer R, Yang H. Household's willingness to pay for arsenic safe drinking water in Bangladesh. *J Environ Manage* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 14 de abril de 2025];143:151-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301479714002060?via%3Dihub>
 28. Laskar MS, Rahaman MM, Akhter A, Sayed MHSU, Khan MH, Ahmad SA, et al. Quality of life of arsenicosis patients in an arsenic-affected rural area in Bangladesh. *Arch Environ Occup Health* [Internet]. 2010 [citado 20 de abril de 2025];65(2):70-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439225/>
 29. Ibne A, Ball C. Defining and implementing arsenic policies in Bangladesh: possible roles for public and private sector actors. *J Health Hum Serv Adm* [Internet]. 2004 [citado 16 de abril de 2025];27(2):158-74. Disponible en: <https://about.jstor.org/terms>
 30. Yunus FM, Khan S, Chowdhury P, Milton AH, Hussain S, Rahman M. A Review of Groundwater Arsenic Contamination in Bangladesh: The Millennium Development Goal Era and Beyond. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 11 de abril de 2025];13(2):215. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4772235/>
 31. Howard G, Ahmed MF, Shamsuddin AJ, Mahmud SG, Deere D. Risk Assessment of Arsenic Mitigation Options in Bangladesh. *J Health Popul Nutr* [Internet]. septiembre de 2006 [citado 13 de abril de 2025];24(3):346. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3013255/>
 32. Adams P. In Bangladesh, funds dry up for arsenic mitigation research. *The Lancet* [Internet]. 23 de noviembre de 2013 [citado 11 de abril de 2025];382(9906):1693-4. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673613623910>
 33. Opar A, Pfaff A, Seddique AA, Ahmed KM, Graziano JH, van Geen A. Responses of 6500 households to arsenic mitigation in Araihaazar, Bangladesh. *Health Place* [Internet]. 1 de marzo de 2007 [citado 15 de abril de 2025];13(1):164-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1353829205000948?via%3Dihub>
 34. Smith AH, Lingas EO, Rahman M. Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency. *Bull World Health Organ* [Internet].

- 2000 [citado 20 de mayo de 2025];78:1093-103. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2560840/>
35. Sujit Ranjan Sengupta, Nilay Kanti Das, Pijush Kanti Datta. Pathogenesis, clinical features and pathology of chronic arsenicosis - PubMed. Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. diciembre de 2008 [citado 19 de abril de 2025];74:559-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171978/>
 36. Carson HR. Manual de Toxicología para médicos. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. 137-149 p.
 37. Michaud DS, Wright ME, Cantor KP, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. Am J Epidemiol [Internet]. 1 de noviembre de 2004 [citado 19 de abril de 2025];160(9):853-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496537/>
 38. Hsu LI, Chen GS, Lee CH, Yang TY, Chen YH, Wang YH, et al. Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. Am J Epidemiol [Internet]. febrero de 2013 [citado 19 de abril de 2025];177(3):202-12. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/234089333_Use_of_Arsenic-Induced_Palmoplantar_Hyperkeratosis_and_Skin_Cancers_to_Predict_Risk_of_Subsequent_Internal_Malignancy
 39. S Akhtar Ahmad, Fatema Khatun, M H Salim Ullah Sayed, Manzurul Haque Khan, Rashed Aziz, Mohammed Zakir Hossain, et al. Electrocardiographic abnormalities among arsenic-exposed persons through groundwater in Bangladesh - PubMed. J Health Popul Nutr [Internet]. 2006 [citado 20 de abril de 2025];24(2):221-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195563/>
 40. Farzan SF, Karagas MR, Chen Y. In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease. Toxicol Appl Pharmacol [Internet]. 15 de octubre de 2013 [citado 23 de mayo de 2025];272(2):384. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3783578/>
 41. Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. The Developmental Neurotoxicity of Arsenic: Cognitive and Behavioral Consequences of Early Life Exposure. Ann Glob Health [Internet]. 25 de noviembre de 2014 [citado 23 de mayo de 2025]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.005>
 42. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. Association of Arsenic with Adverse Pregnancy Outcomes/Infant Mortality: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 [citado 23 de mayo de 2025];123(5):412. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4421764/>
43. U.S. Department of health and human services. Public Health Service. National Toxicology Program. Substances profiles. En: Report on carcinogens, Eleventh edition Carcinogen profiles [Internet]. 2004 [citado 17 de abril de 2025]. p. III1-276. Disponible en: <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB2005104914.xhtml>
 44. Cöl M, Cöl C, Soran A, Sayli BS, Oztürk S. Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis, and skin cancer. *Environ Health Perspect* [Internet]. agosto de 1999 [citado 10 de abril de 2025];107(8):687. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1566498/>
 45. Guifan Sun, Xin Li, Jingbo Pi, Yang Sun, Bing Li, Yaping Jin, et al. Current Research Problems of Chronic Arsenicosis in China. *J Health Popul Nutr* [Internet]. junio de 2006 [citado 18 de abril de 2025];24(2):176-81. Disponible en: <https://www.bioline.org.br/request?hn06022>
 46. Shahid M, Niazi NK, Dumat C, Naidu R, Khalid S, Rahman MM, et al. A meta-analysis of the distribution, sources and health risks of arsenic-contaminated groundwater in Pakistan. *Environmental Pollution* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 4 de abril de 2025];242:307-19. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749118317925>
 47. Naidu R, Bhattacharya P. Arsenic in the environment - Risks and management strategies. *Environ Geochem Health* [Internet]. 16 de enero de 2009 [citado 3 de abril de 2025];31(SUPPL. 1):1-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10653-008-9243-0>
 48. Pershagen G, Elinder CG, Bolandert AM. Mortality in a Region Surrounding an Arsenic Emitting Plant. *Environ Health Perspect* [Internet]. 1977 [citado 10 de abril de 2025];19:133-7. Disponible en: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.7719133>
 49. Pershagen G. Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting smelter. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1985 [citado 19 de abril de 2025];122(4):684-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4025308/>
 50. Li D, An D, Zhou Y, Liu J, Waalkes MP. Current Status and Prevention Strategy for Coal-arsenic Poisoning in Guizhou, China. *J Health Popul Nutr* [Internet].

- septiembre de 2006 [citado 22 de mayo de 2025];24(3):273. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3013247/>
51. Sen P, Biswas T. Arsenic: the largest mass poisoning of a population in history. *BMJ* [Internet]. 5 de junio de 2013 [citado 3 de abril de 2025];346. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f3625>
 52. Hanchett S, Nahar Q, Van Agthoven A, Geers C, Rezvi FJ. Increasing awareness of arsenic in Bangladesh: lessons from a public education programme. *Health Policy Plan* [Internet]. 1 de diciembre de 2002 [citado 10 de abril de 2025];17(4):393-401. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/heapol/17.4.393>
 53. Marie E Vahter, Li Li, Barbro Nermell, Anisur Rahman, Shams El Arifeen, Mahfuzar Rahman, et al. Arsenic exposure in pregnancy: a population-based study in Matlab, Bangladesh - PubMed. *J Health Popul Nutr* [Internet]. junio de 2006 [citado 19 de abril de 2025];24(2):236-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195565/>
 54. Sarkar A. Ecosystem perspective of groundwater arsenic contamination in India and relevance in policy. *Ecohealth* [Internet]. 24 de agosto de 2010 [citado 11 de abril de 2025];7(1):114-26. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10393-010-0309-y>
 55. Milton AH, Shahidullah SM, Smith W, Hossain KS, Hasan Z, Ahmed KT. Association between Chronic Arsenic Exposure and Nutritional Status among the Women of Child Bearing Age: A Case-Control Study in Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2010 [citado 7 de abril de 2025];7(7):2811. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2922727/>
 56. Mitra AK, Bose BK, Kabir H, Das BK, Hussain M. Arsenic-related Health Problems among Hospital Patients in Southern Bangladesh. *Source: Journal of Health* [Internet]. 2002 [citado 15 de abril de 2025];20(3):198-204. Disponible en: <https://about.jstor.org/terms>
 57. Milton AH, Hasan Z, Shahidullah SM, Sharmin S, Jakariya MD, Rahman M, et al. Association between nutritional status and arsenicosis due to chronic arsenic exposure in Bangladesh. *Int J Environ Health Res* [Internet]. abril de 2004 [citado 8 de abril de 2025];14(2):99-108. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8505200_Association_between_nutritional_status_and_arsenicosis_due_to_chronic_arsenic_exposure_in_Bangladesh

58. Maharjan M, Watanabe C, Ahmad SA, Umezaki M, Ohtsuka R. Mutual interaction between nutritional status and chronic arsenic toxicity due to groundwater contamination in an area of Terai, lowland Nepal. *J Epidemiol Community Health* (1978) [Internet]. mayo de 2007 [citado 8 de abril de 2025];61(5):389. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2465700/>
59. Li L, Ekström EC, Goessler W, Lönnerdal B, Nermell B, Yunus M, et al. Nutritional Status Has Marginal Influence on the Metabolism of Inorganic Arsenic in Pregnant Bangladeshi Women. *Environ Health Perspect* [Internet]. marzo de 2007 [citado 7 de abril de 2025];116(3):315. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2265039/>
60. Hamadani JD, Tofail F, Nermell B, Gardner R, Shiraji S, Bottai M, et al. Critical windows of exposure for arsenic-associated impairment of cognitive function in pre-school girls and boys: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1 de diciembre de 2011 [citado 10 de abril de 2025];40(6):1593-604. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyr176>
61. Kabir R, Titus Muurlink O, Hossain MA. Arsenicosis and stigmatisation. *Glob Public Health* [Internet]. 14 de septiembre de 2015 [citado 11 de abril de 2025];10(8):968-79. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/274010965_Arsenicosis_and_stigmatisation
62. Sonia N. Aziz, Kevin J. Boyle, Mahfuzar Rahman. Knowledge of Arsenic in Drinking-water: Risks and Avoidance in Matlab, Bangladesh on JSTOR. *J Health Popul Nutr* [Internet]. septiembre de 2006 [citado 10 de abril de 2025];24(3):327-35. Disponible en: <https://www-jstor-org.cuarzo.unizar.es:9443/stable/23499435?seq=1>
63. Anstiss RG, Ahmed M. A Conceptual Model to be Used for Community-based Drinking-water Improvements. *J Health Popul Nutr* [Internet]. septiembre de 2006 [citado 14 de abril de 2025];24(3):262. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3013245/>
64. Corbett McDonald, Rezaul Hoque, Nazmul Huda, Nicola Cherry. Prevalence of arsenic-related skin lesions in 53 widely-scattered villages of Bangladesh: an ecological survey - PubMed. *J Health Popul Nutr* [Internet]. junio de 2006 [citado 20 de abril de 2025];24(2):228-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195564/>