



**Universidad Nacional Autónoma
de México**



Facultad de Psicología

**INFLUENCIA DE LA EXPOSICIÓN CRÓNICA AL
ARSÉNICO SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN
NIÑOS DE 7 Y 8 AÑOS.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
L I C E N C I A D A E N P S I C O L O G Í A
P R E S E N T A
OLGA ARACELI ROJAS RAMOS

Jurado:
Directora: Mtra. Verónica Alcalá Herrera
Revisor: Mtro. Alfonso Salgado Benítez
Sinodales: Dra. Dolores Rodríguez Ortíz
Lic. Irma Zaldívar Martínez
Dr. Felipe Cruz Pérez

México D.F. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Para mis padres por sus raíces fuertes bien insertas en la tierra; porque con su ejemplo me enseñaron a no desfallecer en el trabajo y a enfrentar mis miedos. Gracias por enseñarme que el esfuerzo honesto siempre trae consigo la autoestima y que lo demás viene por añadidura, pero sobre todo gracias porque nunca escatimaron en el amor.

Para Hugo mi compañero en muchas jornadas, siempre presente. Porque nunca le has dado a nadie el poder de doblegarte; porque me enseñaste el significado de ser mucho más que dos y porque con tu amor me devolviste la confianza.

Agradecimientos:

A mi hermana y hermanos: Margarita, José y Carlos porque me facilitaron el camino al permitirme crecer junto con ellos y por llenar mi vida de recuerdos que me dan identidad.

A mis sobrinos: Diego, Fernando, Carla y Sofía, porque ocupan gran parte de mis amores y cuando los nombro mi voz se llena de presente con buenas esperanzas por el futuro.

En especial deseo agradecer a mi jurado de examen. Gracias a la Mtra. Verónica Alcalá Herrera por ser la profesora y amiga que me inició en esto de la Psicofisiología, porque con su sonrisa me ha permitido compartir sueños. Agradezco al Mtro. Alfonso Salgado por su innumerables enseñanzas en el laboratorio y porque al ser mi padre académico siempre ha sido dadivoso con el conocimiento. Gracias a la Dra. Dolores Rodríguez por su confianza y apoyo, porque con su fortaleza es ejemplo de ahínco y amor a la vida. A la Mtra Irma Zaldivar por su palabra siempre precisa y a tiempo que lo mismo te sacude que te da una caricia. Al Dr. Felipe Cruz que me ha dejado asomarme al mundo de otra psicología y me permitió compartir una parte de la vida de la Facultad que desconocía. A todos ellos mil gracias por permitirme llamarlos profesores y amigos.

Debo agradecer en particular al Dr. Jorge Luis Rosado, al Lic. Javier Alatorre Rico y a la Lic. Dolores Ronquillo, por haberme permitido acceder a los datos de su investigación y confiar en mí para la interpretación desde la psicofisiología.

A mi gran amigo Manuel, compañero de esperanzas e ideales, camarada sencillo y alocado, quien me enseñó el significado de saber contar con alguien, no hasta dos o hasta diez, sino contar con alguien.

A mi querida Lolita, amiga desinteresada y honesta, porque compartimos pasiones, anhelos y esperanzas por crecer en la investigación, porque las lágrimas nunca te han impedido ver las estrellas.

A Yola, por la amistad que hemos construido en el devenir del tiempo, desde Oaxtepec hasta el día de hoy, por los morrales de cuero, las blusas bordadas y los cafés que nos faltan por tomar.

A César por el impulso desinteresado y las largas jornadas de trabajo en las que me permitiste compartir tu honestidad y aprender a ser tu amiga.

A Blanca Reguero porque usted fue la primera que en sus clases me enseñó a mirar hacia la ciencia.

A José, Juan, Ricardo, Denisse y Sandra, colegas responsables cuya curiosidad y compañía construyeron un puente hacia este trabajo, porque con su sencillez y entrega al trabajo me recuerdan a cada momento que siempre vendrán nuevos tiempos para la ciencia.

A la Mtra. Alicia Velázquez, por su apoyo y calidez de siempre.

Índice.

Resumen	I
Introducción	1
Capítulo 1. Ocurrencia y riesgo de exposición al arsénico	7
Capítulo 2. Exposición al arsénico.	19
Capítulo 3. Efectos del arsénico sobre la salud.	42
Capítulo 4. Efecto del arsénico sobre sistemas neurocognitivos.	83
Capítulo 5. Ocurrencia y riesgo de exposición al arsénico en México.	111
Capítulo 6. Metodología.	117
Capítulo 7. Resultados.	128
Capítulo 8. Discusión y Conclusiones.	140
Referencias.	154

Resumen.

La literatura sobre contaminación ambiental con arsénico ha ido en aumento, pero existe poca investigación epidemiológica que estudie la exposición y los efectos de este metaloide sobre los procesos cognoscitivos desde un marco neurocognitivo. El objetivo de la presente tesis fue analizar los datos obtenidos por el Dr. Rosado y colaboradores en una muestra de niños y niñas de 7 y 8 años de edad, habitantes de la ciudad de Torreón, Coahuila, con riesgo de exposición al arsénico, sin desnutrición y con exposición conjunta al plomo para evaluar los efectos diferenciales del arsénico, desde un marco neurocognitivo. Se encontró un efecto diferencial del arsénico sobre algunos sistemas de memoria y solución de problemas. Las alteraciones de los procesos atencionales solamente se presentaron con la exposición conjunta al arsénico y a niveles de plomo en sangre considerados como tóxicos. Las alteraciones en estos sistemas neurocognitivos se podría explicar por lo efectos del arsénico sobre los sistemas de neurotransmisión catecolaminérgico y serotoninérgico. Los efectos sobre sistemas neurocognitivos no fueron tan amplios como los reportados en otras investigaciones, posiblemente debido a un factor protector de las variables contextuales como estado nutricio, escolaridad del cuidador y nivel socioeconómico.

Introducción.

Actualmente muchas organizaciones están preocupadas por las implicaciones del medioambiente sobre la salud y el desarrollo humano. De hecho, la literatura sobre los efectos en la salud humana de la exposición aguda y crónica a ciertos contaminantes ha ido en aumento. Sin embargo, uno de los problemas de los estudios sobre la contaminación ambiental y su relación con la salud humana es que la mayoría de la evidencia proviene de estudios de laboratorio y no tienen un fundamento epidemiológico.

Mather et al. (2004) plantean que el eje metodológico para entender estos efectos debe incluir el estudio de tres elementos: cómo se mueve el contaminante en el ambiente (riesgo); cómo entra a la persona (exposición) y cuáles son los efectos que produce (resultados sobre la salud). En su propuesta contemplan la necesidad de realizar un conjunto de cambios metodológicos incluyendo el hecho de emplear los datos existentes, derivados de otras investigaciones, para un nuevo análisis y para otros propósitos diferentes a los cuales fueron recolectados.

Con base en esta propuesta, el análisis que se hace en la presente tesis se realizó sobre datos que no fueron obtenidos bajo una hipótesis neuropsicológica. La investigación de la que derivaron fue realizada por el equipo del Dr. Jorge Luis Rosado (en prensa), actualmente miembro de la planta académica y de investigación de la Universidad Autónoma de Querétaro. En dicho estudio trabajaron químicos, biólogos, nutriólogos y psicólogos, bajo una hipótesis sobre la toxicidad del plomo y del arsénico, cada uno de los miembros del equipo atendió

las variables pertinentes para su especialidad, tales como técnicas de medición de los biomarcadores de exposición, relación entre toxicidad y estado nutricional de la muestra, entre otras. La medición de las variables psicológicas fue realizada por un equipo muy bien entrenado de psicólogos bajo la dirección del Lic. Javier Alatorre Rico y la coordinación de la Lic. Dolores Ronquillo González.

El tamaño de la muestra que registraron (casi 600 niños y niñas) es quizá el mayor registrado hasta ahora, lo que da un valor intrínseco a este trabajo de investigación y el tipo de variables psicológicas registradas posibilita un análisis desde una perspectiva de neurocognición. Puesto que la medición de biomarcadores de plomo en sangre y de arsénico en orina arrojaron datos que indicaban la presencia de ambos contaminantes, por así considerarlo conveniente, el equipo del Dr. Rosado decidió analizar primero la relación entre las concentraciones de plomo en sangre y las variables cognitivas, pero no se había realizado análisis de tipo neurocognitivo para el arsénico. De ahí que uno de los objetivos de la presente tesis sea interpretar los datos desde un marco neuropsicológico y neurofisiológico, para explicar la posible correlación entre la presencia de arsénico y sus metabolitos en orina, con la alteración cognoscitiva.

En la literatura sobre la presencia de arsénico en diversas áreas del territorio mexicano, se encontró que el agua y suelo de la región norte de México se encontraban contaminadas por arsénico. Específicamente la ciudad de Torreón, alcanzaba concentraciones de arsénico en agua muy por encima del límite aceptado por la OMS (Del Razo, Arellano & Cebrián, 1990, Del Razo et al., 1994; Benin et al., 1999; Mandal & Suzuki, 2002). Sin embargo, la presencia y cantidad de este contaminante en el medioambiente solamente es un indicador del

potencial para provocar efectos perjudiciales, pero la sola presencia no es suficiente para producir un efecto adverso en la población, aunque pueda dar elementos para la caracterización de la misma (Mather et al., 2004). De ahí la importancia de evaluar la exposición de esta población al arsénico.

Entre los factores que pueden influir sobre los resultados de la exposición a los metales en salud están los llamados factores del huésped, que se pueden definir como cualquier atributo de un individuo que puede influir la cantidad y el grado de exposición a los metales, la recaptura, la absorción, la biocinética y la susceptibilidad. Tales factores incluyen la edad, el género, la talla y el peso, así como el estado nutricional, la genética y algunas de sus conductas (Robson, 2003).

Por lo tanto, es necesario estar alerta sobre el hecho de que las investigaciones sobre los efectos de la exposición crónica a algún contaminante sobre la salud, puede presentar problemas ya que es posible que: 1) los efectos del contaminante sobre la salud se desconozcan; 2) los efectos no se presenten hasta después de varios años o décadas; 3) sea necesaria la exposición prolongada repetida al contaminante para observar efectos sobre la conducta; 4) exista la interacción simultánea o secuencial de varios contaminantes; 5) el contaminante sólo tenga efectos en una subpoblación sensible y no en toda la población (Mather et al., 2004).

Un elemento importante que aporta mayor interés a los datos obtenidos por el equipo de trabajo del Dr. Rosado es que indican la presencia de biomarcadores del arsénico y sus metabolitos en orina, además de la presencia de plomo en sangre, pero es posible dividir a la muestra en aquellos niños que presentan bajos

niveles de plomo en sangre ($< 10\mu\text{g/dl}$) y quienes tienen concentraciones que comprometen la salud ($>10\mu\text{g/dl}$), según la OMS, lo que permitirá hacer un análisis de los efectos del arsénico asumiendo que los niveles bajos de plomo no tienen efectos sobre la salud (Tong, McMichael & Baghurst, 2000).

Por otra parte, en estudios de laboratorio se ha visto que el arsénico, especialmente en su forma trivalente, es un metaloide altamente biorreactivo y se une de forma covalente a varios elementos con grupos thiol. Inclusive, en algunos casos el arsénico puede inactivar un gran número de enzimas y proteínas que contienen estos grupos químicos, razón por la cual es esencial estudiar el efecto de los factores nutricionales sobre la modulación del efecto del metaloide (Gebel, 2000).

Esto toma importancia en un contexto mundial en el cual cerca de 800 millones de personas padecen malnutrición crónica y, de entre ellos, 200 millones de niños se encuentran por debajo de su peso y 70 millones más presentan malnutrición severa (Iyengar & Fair, 2000). Situación que se agrava si pensamos que la contaminación medioambiental por plomo, arsénico, mercurio y otros metales pesados que entran de alguna manera en la cadena alimenticia, al combinarse con uno o más grupos reactivos (ligandos) esenciales para funciones fisiológicas normales, pueden depletar los almacenes corporales de hierro, vitamina C y otros nutrientes esenciales, provocando un decremento en el sistema inmune, retardo en el crecimiento intrauterino, daño en las facultades psicosociales y otras discapacidades asociadas con la malnutrición (Iyengar & Fair, 2000; Klaasen, 2003).

Otro elemento valioso del conjunto de datos obtenidos por el equipo de trabajo del Dr. Rosado es el hecho de que muestran datos nutricionales importantes que permiten descartar la presencia de desnutrición en la muestra, por lo que los resultados cognoscitivos se pueden interpretar como efecto de la presencia de ciertos contaminantes, sin que medie un efecto de malnutrición entre esta relación. Esto es, el análisis estadístico permitirá arrojar resultados que nos permitan interpretar el efecto de la presencia de arsénico en orina sobre las variables cognoscitivas, toda vez que los niños no se encontraban desnutridos y es posible descartar la participación del plomo en ese efecto.

Asimismo, se cuenta con el registro de factores individuales que pudieran estar afectando la exposición tales como la edad, raza, género y tiempo de habitar cerca del riesgo, mismos que no suelen incorporarse al estudio de los efectos de los contaminantes sobre la salud.

Existen nuevos elementos en la literatura científica que indican que existen diferencias en la susceptibilidad al arsénico en dos poblaciones diferentes (Del Razo et al., 1994; Gebel, 2000, Wasserman et al., 2004), al parecer debido a polimorfismo genético, un factor que no suele incorporarse en los modelos de exposición, lo que limita el estudio de los efectos sobre la salud. Además, son pocos los estudios que existen sobre los efectos de la exposición al arsénico en los procesos cognoscitivos (Moon et al., 1985; Calderón et al., 2001; Tsai et al., 2003, Wasserman et al., 2004), sólo uno de ellos en población mexicana (Calderón et al., 2001), pero si recuperamos los indicadores de que existe un polimorfismo genético para la susceptibilidad al arsénico, es importante realizar

más investigación de este tipo en población mexicana expuesta al arsénico y sus metabolitos.

Por todo lo planteado hasta ahora, en la investigación epidemiológica la asociación de cualquier alteración en la salud con un factor de riesgo requiere más que la observación de fluctuaciones correspondientes entre los dos factores, en este caso el arsénico y las funciones cognitivas. Así, el objetivo general de la presente investigación fue determinar la influencia de la exposición crónica al arsénico sobre las funciones cognitivas en niños mexicanos en edad escolar, que guardan condiciones nutricionales adecuadas y tomando en cuenta la exposición al plomo como factor interviniente en dicha relación, desde una perspectiva neuropsicológica.

Para tal efecto, se retomará el eje metodológico propuesto por Mather et al., 2004 por lo cual se revisará el riesgo, la exposición y los efectos del arsénico sobre los procesos cognoscitivos de esos niños.

Capítulo 1. Ocurrencia y riesgo de exposición al arsénico.

Descripción general del arsénico.

El arsénico (As) es un metaloide distribuido ampliamente en el mundo. Se encuentra en la atmósfera, rocas, aguas naturales y organismos marinos. Puede existir en cuatro estados de valencia: -3, 0, +3 y + 5, pero sus formas más comunes son las especies inorgánicas, particularmente el arseniato (AsV) y el arsenito (AsIII) (WHO, 2000, 2001, 2003; Jain & Ali, 2000; Hall, 2002; Mandal & Suzuki, 2002; Klaasen, 2003). Los metabolitos más frecuentes de la degradación del As son el ácido monometilarsónico (MMA) y el ácido dimetilarsínico (DMA) (Klaasen, 2003).

El arsénico es un elemento químico ubicuo parte del Grupo V de la tabla periódica de elementos; es de color grisáceo, brillante y de apariencia metálica (ver tabla 1.1). Fue aislado por primera vez por Alberto Magno en 1250 D.C. (Mandal & Suzuki, 2002). Su comportamiento químico es muy complejo, pues exhibe propiedades de metal y de no-metal.

Identidad química del arsénico.

Símbolo químico	As
Número Atómico	33
Peso Atómico	74.9
Densidad	5.7
Estados de Oxidación	-3, +3, +5

Tabla 1.1 Se muestra el símbolo y otras características que dan la identidad química del arsénico.

En forma natural, se encuentra en varios minerales: cobaltina o esmaltina (CoAsS), arsenopirita (FeAs_2), mispiquel (FeAsS), realgar o sulfuro rojo (As_2S_2), oropimente o sulfuro amarillo (As_2S_3), así como óxidos de arsénico pentavalente (As_2O_5) y trivalente (As_2O_3).

Los componentes del arsénico pueden clasificarse en tres grupos principales: componentes de arsénico inorgánico, trivalentes y pentavalentes; componentes de arsénico orgánico y gas arsina (WHO, 2000, 2003).

Entre los componentes inorgánicos trivalentes más comunes están el trióxido de arsénico, el arsenito de sodio y el triclorito de arsénico. Los componentes pentavalentes son pentóxido de arsénico, el ácido arsénico y los arsenatos (arsenato de plomo y arsenato de calcio). A su vez, los componentes del arsénico orgánico son los ácidos arsanílico, metilarsónico, dimetilarsínico y la arsenobetaina (WHO, 2000).

El arsénico se funde a 818°C , su punto de evaporación es a 450°C y es insoluble en agua. También el trióxido de arsénico es poco soluble en agua, pero en hidróxido de sodio forma arsenito y con ácido clorhídrico concentrado forma triclorito de arsénico. Por su parte, el arsenito de sodio y el arsenato de sodio son altamente solubles en agua (ver tabla 1.2). El comportamiento químico de estos componentes indica que pueden ocurrir intercambios de valencia en soluciones acuosas, dependiendo del pH y de la presencia de otras sustancias que puedan reducirse u oxidarse (WHO, 2000; Vahter, 2002).

Características químicas de los compuestos arsenicales

Componente	Fórmula molecular	Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición (°C)	Solubilidad (g/L).
Arsénico	As	613	--	Insoluble
Trióxido de arsénico	As ₂ O ₃	3123	465	37 a 20°C
Pentóxido de arsénico	As ₂ O ₅	315	--	1500 a 16°C
Sulfuro de arsénico	As ₂ S ₃	300	707	5 x 10 ⁻⁴ a 18°C
Ácido di metilarsénico (DMA)	(CH ₃) ₂ AsO (OH)	200	--	829 a 22°C
Ácido monometilarsénico	(CH ₃) ₂ AsO (OH) ₂	--	--	--
Arsenato de plomo	PbHAsO ₄	720	--	Muy poco soluble
Arsenato de Potasio	KH ₂ AsO ₄	288	--	190 a 6°C
Arsenito de Potasio	KAsO ₂ HASO ₂	--	--	Soluble

Tabla 1.2. Muestra las características químicas de los principales arsenicales. Elaborada con base en WHO, 2003.

Usos del arsénico.

Por siglos, el arsénico se ha empleado para diversos propósitos: como elemento para manufacturar cosméticos; en la agricultura como pesticida; como pigmentos (acetoarsenito de cobre). En tiempos anteriores al descubrimiento de la electricidad se empleó para la iluminación. Dentro de la industria, se emplea para manufacturar pintura, fungicidas, insecticidas, pesticidas, herbicidas, preservadores de madera y disecantes de algodón. Puesto que para algunos animales el arsénico es un elemento esencial, se adiciona al alimento comercial de estos. También forman parte de los semiconductores, los diodos emisores de luz, los láseres y una gran variedad de transistores (ver tabla 1.3).

Es un arma muy popular, muchos de los componentes arsenicales se parecen al azúcar blanco y, aparentemente, es inocuo porque es insípido e inodoro, por lo

que puede combinarse con muchas bebidas y alimentos sin que se note su presencia.

En el área de la terapéutica médica, el uso del arsénico se popularizó con Galeno e Hipócrates, incluso llegó a estar disponible posteriormente en soluciones, tabletas, pastillas e inyecciones. En el siglo XIX, se usó mucho la solución Fowler, que contenía un 1% de arsénico. Hacia 1958, el manual británico *Pharmaceutical and Therapeutic Products* indicaba esta solución para el tratamiento de la leucemia, ciertas condiciones anormales de la piel como la soriasis y el eczema, además de la estomatitis y la gingivitis infantiles (Ratnaike, 2003). De hecho esta solución se prescribía como tónico para la salud y muchas personas sufrieron intoxicación crónica por su ingestión, lo que les provocó varios tipos de carcinoma. Durante la Segunda Guerra Mundial, el arsénico era un componente esencial del tratamiento inyectado para la sífilis. Actualmente, el trióxido de arsénico se continúa empleando para el tratamiento de la leucemia promielocítica, pues induce la apoptosis al liberar el factor inductor de apoptosis (AIF, por sus siglas en inglés), mismo que altera la bioquímica nuclear, de la condensación de cromatina e induce la fragmentación del ADN y la muerte celular.

Por otra parte, el arsénico sigue siendo un componente importante en la medicina tradicional oriental; algunos productos chinos contienen realgar o sulfuro de arsénico, empleado para el tratamiento de la soriasis, la sífilis, el asma, el reumatismo, las hemorroides, la tos y el prurito. También se prescribe en esta terapéutica como tónico, analgésico, desinflamatorio y para el tratamiento de algunos tumores malignos. Sin embargo, los datos indican que el arsénico es más

bien un agente contaminante que terapéutico, muchas veces mezclado con mercurio y plomo.

Usos frecuentes del arsénico.

Campo	Uso
Industria	
Agricultura	Pesticidas y herbicidas
Electrónica	Manufactura de semiconductores, diodos emisores de luz y componentes de láseres y circuitos de microondas.
Otras industrias	Pinturas, fungicidas, insecticidas, preservadores de madera y tratamientos del algodón, aditivo de alimento para algunos animales.
Armamento	
Veneno	Mezclado con alimentos y bebidas.
Terapéutica	
Adultos	Desde el siglo XIX y hasta la mitad del siglo XX se empleó como tónico, así como en el tratamiento de la soriasis, la sífilis, el eczema, la leucemia.
Niños	En el mismo periodo se empleó para el tratamiento del asma, la estomatitis y la gingivitis
Actual	Tratamiento de la leucemia promielocítica.
Medicina oriental tradicional	Componente de varios remedios para el tratamiento de la soriasis, la sífilis, el asma, la tos, las hemorroides, el reumatismo, la tos, el prurito. Se emplea como analgésico, tónico y para el tratamiento de tumores malignos.

Tabla 1.3 Resumen de los principales usos del arsénico a lo largo de la historia. Elaborada con base en WHO, 2000; Mandal & Suzuki, 2002; Klaasen, 2003 y Ratnaike, 2003.

Fuentes del arsénico.

El arsénico ocupa el lugar número 20 en abundancia sobre la corteza terrestre, el 14^{avo} en el agua de mar y el 12^{avo} en el cuerpo humano (Mandal & Suzuki, 2002). Dada la importancia del arsénico como fuente de toxicidad, existen múltiples esfuerzos por caracterizar sus fuentes (por ejemplo, Abernathy, 1999; Jain and Ali,

2000; WHO, 2000; Mandal & Suzuki, 2002; Ratnaike, 2003; WHO, 2003), pero es posible clasificarlas en dos grandes grupos: naturales y antropogénicas.

Fuentes naturales.

En la naturaleza, el arsénico es un elemento ubicuo, distribuido ampliamente en la corteza terrestre, los suelos, los sedimentos, el agua, el aire y los organismos vivos. Naturalmente, el As se encuentra primordialmente como sulfhidros asociados con minerales de plata, plomo, cobre, níquel, antimonio, cobalto y hierro, pero también se han encontrado trazos de arsénico en suelos y otros medios (WHO, 2000; Mandal & Suzuki, 2002). El tiempo de vida del arsénico en aire es relativamente pequeño, pero aumenta exponencialmente toda vez que por la actividad pluvial se deposita en suelo y se filtra a los mantos acuíferos, por lo que el transporte del As en el medioambiente ocurre principalmente por medio del agua.

En el agua oxigenada, el arsénico se presenta como arsenato, pero bajo condiciones de reducción (como es el caso de pozos profundos) predominan los arsenitos, mismos que son altamente solubles en agua.

Fuentes antropogénicas:

La Organización Mundial de la Salud (WHO, 2000) recientemente estimó que las emisiones naturales de arsénico eran de 7 900 toneladas anuales, mientras que el resultado de las fuentes antropogénicas eran tres veces más altas, llegando a 23 600 toneladas por año.

Los principales productores de arsénico han sido China, la ex Unión Soviética, Francia, México, Alemania, Perú, Namibia, Suiza y Estados Unidos; estos países dan cuenta del 90% de la producción mundial de arsénico. En los años setentas, aproximadamente el 80% del consumo de arsénico se dio en la agricultura. Cerca del 97% del arsénico producido entra en la manufactura como producto final en forma de arsénico blanco; el 3% permanece como metal de aditivos metalúrgicos, en especial en forma de aleaciones con el cobre y el plomo (Mandal & Suzuki, 2002).

El uso de pesticidas, la minería, el empleo de herbicidas, la aplicación de fertilizantes, la quema de combustibles fósiles, así como la disposición de residuos animales e industriales liberan arsénico en el agua, el aire y el suelo, lo que a su vez afecta los niveles residuales en plantas y animales (Mandal & Suzuki, 2002; Smedley & Kinniburgh, 2002; Loffredo et al., 2003).

Ocurrencia del arsénico por fuentes naturales y antropogénicas.

Corteza terrestre.

El arsénico se encuentra en forma de cristal en la corteza terrestre en cerca del 0.00005%. De forma natural se encuentra en 2000 formas minerales diferentes, de ellas, aproximadamente el 60% son arsenatos, 20% sulfuros y sales de sulfato y el 20% restante incluye arsenidos, arsenitos, óxidos, silicatos y arsénico elemental (ver tabla 1.4). Aunque algunos de estos se encuentran en cantidades significativas, en las rocas, el rango de concentración es de 0.05 a 0.25 mg/kg, pero en los sedimentos marinos estas concentraciones alcanzan los 300 mg/kg.

En las rocas sedimentarias el arsénico puede precipitarse junto con el hierro (Mandal & Suzuki, 2002).

Categorías de depósitos de arsénico en el mundo.

Tipo de depósito	Minerales del As	Concentración promedio del As (mg/kg-1)	Localización
Enargita combinada con cobre-zinc-plomo	Enargita	1000 (0.1%)	Estados Unidos, Perú, Chile, Argentina, Chile, México, Filipinas, España, Rusia. Yugoslavia.
Pirita arsenical y cobre.	Arsenopirita. Tenantita.	40 000 (4%)	Estados Unidos, Suiza, Alemania, Japón, Francia, Rusia.
Plata y arsenidos níquel-cobalto.	Esmaltita, domeykita, saflorita, cobaltita, nicolita, arsenopirita, entre otras.	25 000 (2.5%)	Canadá, Noruega, Alemania, República Checa.
Oro arsenical	Arsenopirita, loelingita.	< 5000 (0.5%)	Estados Unidos, Brasil, Canadá, República de Sudáfrica, Australia, Rusia.
Sulfuros de arsénico y de sulfuros de arsénico-oro.	Realgar	2000 (0.2%)	Estados Unidos, China.
Estaño arsenicales.	Arsenopirita	2000 (0.2%)	Estados Unidos, Bolivia, Australia, Indonesia, Malasia, República de Sudáfrica.
Cuarzo arsenicales, plata y plomo-zinc.	Arsenopirita	6000 (0.6%)	Estados Unidos, Canadá.

Tabla 1.4. Principales depósitos de arsenicales en el mundo. Tomada de Mandal & Suzuki (2002).

Suelo.

Las investigaciones indican que la concentración de arsénico en el suelo de diversos países varía considerablemente (Jain & Ali, 2000; WHO, 2000; Mandal & Suzuki, 2002; Smedley & Kinniburgh, 2002). Usualmente, los suelos no contaminados tienen concentraciones en el rango de 1 a 40 mg/Kg de arsénico, con bajas concentraciones en los suelos arenosos y en aquellos derivados del granito, mientras que las concentraciones mayores se hallan en los suelos orgánicos y aluviales. Además del tipo de suelo, otros factores que influyen en la concentración de elementos en el suelo son: actividades humanas, clima, estado potencial de reducción del suelo y, el más importante, tipo de rocas que dieron origen al suelo. Las especies arsenicales más comunes son las inorgánicas, pero en los suelos es frecuente encontrar también materiales orgánicos (Mandal & Suzuki, 2002).

Las concentraciones de arsénico en suelos no contaminados están en un rango de 0.2 a 40 mg/Kg. Pero se han encontrado niveles mucho mayores en el suelo cercano a las fundidoras de cobre: 100 a 2500 mg/Kg. Hace algún tiempo era común el uso de pesticidas con arsénico, lo cual resultó en altas concentraciones de arsénico en el suelo: 200 a 2500 mg/Kg. En suelos oxigenados, el arsénico inorgánico está presente en forma pentavalente, bajo condiciones de reducción la forma predominante es la trivalente (WHO, 2000).

Aire.

En el aire, el arsénico existe predominantemente absorbido en partículas de materia y usualmente está presente como una mezcla de arsenito y arsenato, pero

la exposición humana generalmente es muy baja (en el rango de 0.4 a 30 ng/m⁻³). La presencia de especies orgánicas es prácticamente imperceptible, excepto en aquellas regiones con uso frecuente de pesticidas o con alta actividad biótica. Pero como las concentraciones de arsénico en el carbón van de 1 a 10 mg/Kg, es factible que existan emisiones importantes hacia el aire (WHO, 2000; Mandal & Suzuki, 2002).

Agua.

La oxidación de las diferentes especies minerales provoca que el arsénico se convierta en soluble y entre en el medioambiente de alrededor a través del drenaje del agua. El transporte del As en el medioambiente ocurre principalmente por medio del agua. En el agua natural, la presencia del arsénico depende de la geología local, así como de la hidrología y de las características geoquímicas de los materiales acuíferos. Cualquier fenómeno que afecte las condiciones de reducción tales como el bombeo y los patrones de uso de suelo puede ser responsable del exceso de arsénico en los mantos acuíferos. En el agua oxigenada, el arsénico se presenta como arsenato, pero bajo condiciones de reducción (por ejemplo en pozos profundos) predominan los arsenitos. En el agua, la metilación de arsénico inorgánico de ácido metilarsénico en ácido dimetilarsénico, se asocia con actividad biológica. Se ha demostrado que algunos organismos marinos transforman el arsénico inorgánico en componentes orgánicos más complejos tales como arsenobetaina, arsenocolina y arsenofosfolípidos, pero sólo una pequeña fracción del arsénico total en los océanos permanece en solución en el agua de mar, pues la mayoría del arsénico

es absorbido en partículas materiales suspendidas (Jain & Ali, 2000; WHO, 2000, Mandal & Suzuki, 2002).

También se sabe que la liberación del arsénico depende del pH y tiene relación con el hierro total y el hierro libre en los sedimentos. La filtración bajo una atmósfera nitrogenada resulta en un incremento del arsénico, lo cual puede deberse a la reducción de los componentes ferroso del arsénico, haciéndolo más soluble (Jain & Ali, 2000).

A pesar de que los niveles de arsénico en el agua freática en promedio son de 1-2 $\mu\text{g/L}$ (WHO, 2001), en varias partes del mundo las concentraciones de arsénico inorgánico están por arriba de 50 $\mu\text{g/L}$. Los casos más notables son algunas regiones de Argentina, Chile, México, China, Hungría, India, Bangladesh, Rumania, Taiwán, Vietnam y muchas partes de Estados Unidos (Jain & Ali, 2000; Anawar et al., 2002; Hall, 2002; Smedley & Kinniburgh, 2002).

El arsénico también se distribuye ampliamente en el agua dulce superficial. De hecho, la concentración normal en ríos y lagos interiores es de 10 $\mu\text{g/L}$, aunque en muestras aisladas puede alcanzar hasta 5 mg/L cerca de las fuentes antropogénicas y en aguas con actividad térmica y geotérmica como es el caso de Nueva Zelanda y Japón, en donde el rango de concentración va de 1.8 a 8.5 mg/L (WHO, 2001, Mandal & Suzuki, 2002).

Organismos vivos.

El arsénico es un elemento que se acumula en el tejido vivo, pero una vez ingerido por un organismo, pasa muy lentamente. En el caso de la cadena alimenticia, parece haber poca oportunidad de que los animales se envenenen por el consumo

de plantas provenientes de suelos contaminados pues, aunque la cantidad de arsénico en una planta depende de la cantidad del metaloide a la que ha estado expuesta (en un rango de 0.01 a cerca de $5 \mu\text{g/g}^{-1}$ de tejido seco), el daño ocurre antes de que aparezcan las concentraciones tóxicas. Por su parte, la acumulación de arsénico en el tejido animal es muy diversa debido a la variación en el arsénico ingerido en diferentes áreas. En los mamíferos se sabe que el arsénico se acumula en áreas del tejido ectodérmico, principalmente en el cabello y las uñas. El tejido de animales domésticos generalmente contiene menos de $03 \mu\text{g/g}^{-1}$ en base el tejido seco, pero el contenido total de arsénico en el cuerpo humano varía entre 3 y 4 mg y tiende incrementar con la edad. Con excepción del cabello, las uñas y los dientes, el análisis revela que la mayoría del tejido humano contiene menos de 0.3 a $147 \mu\text{g/g}^{-1}$ de peso seco. La absorción del arsénico en el cuerpo humano es alta para las especies aniónicas y solubles, pero baja para las especies insolubles (Mandal & Suzuki, 2002).

Capítulo 2. Exposición al arsénico.

Los estudios de riesgo proveen información sobre la presencia y cantidad de contaminantes en el medioambiente, indican el potencial de estos contaminantes para provocar efectos perjudiciales en la población, pero no son concluyentes sobre la exposición individual.

Sin embargo, la relación entre el riesgo ambiental y efectos sobre la salud está mediada necesariamente por la exposición al contaminante. Debido a ello, en las investigaciones sobre exposición a contaminantes medioambientales se deben incluir varios elementos tales como: los biomarcadores empleados (componentes principales y metabolitos) en la muestra biológica (sangre, orina, cabello, grasa, tejido); la concentración del contaminante; la ruta, la duración y la frecuencia de exposición, así como los factores conductuales y las características genéticas de la población que influyen en el metabolismo y, por ende, en la eliminación y la dosis interna del contaminante en el individuo. Esto es, cualquier elemento que afecte los resultados de exposición al contaminante, incluyendo la interacción secuencial o simultánea de varios de ellos (Mather et al., 2004).

Rutas de exposición al arsénico.

Las formas de exposición al arsénico (As) incluyen inhalación, absorción por la piel e ingestión de agua contaminada. En el caso de la especie humana, la exposición al As proviene principalmente del aire, agua y comida contaminada, pero la mayor toxicidad ocurre por el agua que se bebe. De hecho, de la ingestión promedio

diaria del arsénico por el ser humano ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$), casi todo se ingiere mediante el agua y los alimentos. El arsénico presente en la comida es primordialmente orgánico (arsenobetaina y arsenocolina), sobre todo en el caso del pescado y otros insumos marinos. Ambos tipos de arsénico pueden entrar a la cadena alimenticia por la contaminación del suelo y el agua empleados en la agricultura (WHO, 2000, 2001, 2003; Guha-Mazumder, 2000; Klaasen, 2003; Ratnaike, 2003). Existen datos que indican que un gran número de personas en Taiwán, Chile, México, India y Pakistán han estado expuestas crónicamente a este metaloide, principalmente por agua contaminada. Tan sólo en Bangladesh se han contabilizado más de 40 millones personas en riesgo por el agua contaminada por arsénico. Además, durante 1998, el envenenamiento por exposición al arsénico en Estados Unidos comprendió 956 casos, entre los cuales se encontraron 90 niños menores de seis años; 79 fueron pacientes de entre seis y 19 años de edad y 682 fueron mayores de 19 años (Anawar et al., 2002; Hall, 2002). De ahí la importancia social de realizar estudios epidemiológicos que permitan dilucidar los efectos de la exposición al As sobre la salud.

La WHO (2000, 2001) ha publicado un resumen sobre las principales rutas de exposición y su importancia relativa. En general, la ruta más importante es la oral, pero en la exposición ocupacional, la principal ruta de absorción es a través del pulmón. Así pues, la importancia relativa de las diferentes rutas de exposición al As varía en ciertos grupos de la población. La Organización Mundial de la Salud identificó tres grupos con alto riesgo de exposición al metaloide: trabajadores expuestos ocupacionalmente, personas que ingieren agua con altos niveles de

concentración de As y niños que viven cerca de las fundidoras (WHO, 2000, 2003).

En un estudio realizado por Litovitz, et al (1999) se analizaron 956 casos de envenenamiento por arsénico, de los 2 241 082 reportados por la Association of Poison Control Center Toxic Exposure System un año antes. Se encontró que en 9% de los casos eran niños menores de 6 años, 8.26% de los pacientes tenían entre 6 y 19 años y 71% tenían más de 19 años.

Aire.

El aire es el medio principal de la exposición ocupacional en diversos contextos (minería, fundición, plantas energéticas, quema de carbón, uso de pesticidas e industria microeléctrica). Aunque el tabaco puede contener arsénico, se estima que esta sustancia en un cigarrillo es de 40 a 120 ng; pero si el consumo es de 20 cigarros al día, la ingesta diaria de As por esta fuente es de 0.8 a 2.4 mg. Aunque los componentes particulados del As pueden inhalarse, se depositan en el aire y se absorben en la sangre, esta ruta de exposición no es significativa para la población en general: 20 a 200 ng en áreas rurales y de 100 a 600 ng en ciudades sin emisiones importantes de arsénico. En el caso de la exposición ocupacional, se han reportado concentraciones de arsénico en el aire de las fundidoras de cobre que van de 0.01 a 68 mg/m³, por lo que los trabajadores de estas fundidoras representan una población en alto riesgo de intoxicación (WHO, 2000).

Agua potable.

Las fuentes más comunes de agua potable generalmente tienen concentraciones de As menores a 10mg/L. Las concentraciones de este elemento en los mantos acuíferos dependen del lecho de rocas. La concentración de As(III) a As(V) varía ampliamente, dependiendo de las condiciones de reducción en el medioambiente geológico pero se han encontrado niveles inusuales (0.43 a 1.3 mg/l) en las aguas carbonatadas de primavera en Nueva Zelanda, Rumania, la Federación Rusa y Estados Unidos, así como en ciertos pozos de artesanos en Taiwán, China (> 1.8 mg/l) y en los mantos acuíferos en Córdoba, Argentina (>3.4 mg/l) (Jain, and Ali, 2000; WHO 2000, 2001; Loffredo, 2003).

Bangladesh y Bengala Oeste, en la India, son las dos áreas más afectadas por esta ruta de exposición a nivel mundial. En el sur de Bangladesh y en los distritos mineros cercanos a Bengala Oeste, la cantidad de personas expuestas a concentraciones de arsénico en el agua potable mayores a 50 µg/L (límite máximo permisible por la WHO, 2003), es de 79.9 y 42.7 millones, respectivamente (Ratnaik, 2003).

En el norte de México se han hallado concentraciones de arsénico total en agua en un rango de .08 a 624 µg/L. En la mayoría de las muestras analizadas en Torreón, San Luis Potosí y Sonora, se han medido niveles mayores al límite estándar de arsénico para el agua potable establecido por la Organización Mundial de la Salud (Del Razo, Arellano & Cebrián. 1990; Díaz-Barriga et al., 1993, 1997; Wyatt et al, 1998; Meza et al., 2004).

Como resultado de los efectos tóxicos del arsénico sobre la salud humana, muchas naciones han adoptado estándares regulatorios sobre los límites en la cantidad del arsénico en el agua potable. En los Estados Unidos, esos límites actualmente están establecidos en 50 $\mu\text{g/L}$, pero datos nuevos sobre el riesgo de cáncer han llevado al US National Research Council a revisar los datos y a establecer estándares más bajos (Loffredo et al., 2003).

Alimentos.

Los niveles de arsénico en la mayoría de los alimentos consumidos a nivel mundial son muy bajos ($<0.25 \text{ mg/kg}$). Sin embargo, estas concentraciones suelen elevarse de manera importante cuando se trata de comida marina (3.5 mg/kg en los moluscos y más de 100 mg/kg en los crustáceos), pues esta contiene grandes cantidades de arsenicales orgánicos, pero que no representan un peligro real de intoxicación debido a su baja reactividad biológica y a su rápida excreción en la orina. Otra fuente de arsénico a través de los alimentos es el vino, sobre todo cuando las uvas han sido regadas con pesticidas ($> 0.5 \text{ mg/kg}$) que contienen arsénico inorgánico (WHO, 2000).

En Estados Unidos de Norteamérica, la dieta es la fuente más importante de exposición al arsénico para sujetos no fumadores, sin exposición ocupacional al arsénico o por contaminación (Tao & Bolger, 1998).

Suelo.

En relación con la alta contaminación por As del suelo de áreas cercanas a las fundidoras, existen investigaciones que indican que cerca de las fundidoras en Butte y Anaconda, Estados Unidos, la contaminación del suelo por As alcanza más de 90 mg/kg. Por su parte, cerca de una fundidora en San Luis Potosí, México, la concentración media de As en el suelo y en el polvo fue de 502 a 857 mg/kg. La concentración promedio de As en la orina de los niños que habitaban en la cercanía de esta fundidora fue de 196 mg/g de creatinina. El arsénico acumulado en el suelo pudo contribuir con el 30 al 88% de la cantidad total ingerida (WHO, 2000).

Otras rutas de exposición.

Existen algunos productos farmacéuticos que contienen arsénico y, para algunas personas, la exposición a esta fuente puede ser significativa. En 2001 se publicaron los resultados del análisis de una muestra de 54 medicamentos asiáticos en cuanto a su contenido de arsénico, mercurio y plomo, encontrando en algunos casos dosis letales de As (Garvey et al., 2001).

Absorción y distribución del arsénico.

Absorción.

La absorción de los arsenicales poco hidrosolubles, como el As_2O_3 , depende en gran medida del estado físico del compuesto. El material en polvo grueso es

menos tóxico, porque se elimina en las heces antes de disolverse. Las sales de arsenitos son más solubles en agua y se absorben mejor en el óxido. Aunque la exposición por inhalación puede tener resultados similares, el riesgo de exposición por esta ruta es menor. Por su parte, la absorción a través de la piel es inusual (Almira-Carreira y Becker, 1996; Hall, 2002; Klaasen, 2003).

Después de la ingestión oral, cerca del 60 al 90% de los componentes arsenicales solubles son absorbidos mediante el tracto gastrointestinal, siendo el intestino delgado (pH 7.0) el sitio principal de absorción, aunque el pH óptimo para la absorción del As es 5.0. (WHO, 2000; Hall, 2002; Klaasen, 2003; Ratnaike, 2003).

El arsénico orgánico y sus componentes en la comida marina también son absorbidos casi completamente (75 a 85%), pero la absorción de formas menos solubles en agua es mucho menor, por lo que sus efectos tóxicos se reducen aún más (WHO, 2000; Almira-Carreira y Becker, 1996).

La absorción por medio de tracto respiratorio se ve afectada por factores tales como la forma química del arsénico, el tamaño de la partícula y la solubilidad. Las partículas de tamaño mayor a 10 μm de diámetro aerodinámico se depositan predominantemente en la vía aérea superior (nasofaríngea), las partículas entre 5 y 10 μm se depositan en la vía aérea por acción mucociliar y las partículas con diámetros menores a 2 μm penetran significativamente en los alvéolos. El arsénico trivalente es la forma más frecuente en el aire y se ha reportado que más de 23% de las partículas que se depositan en el aire mediante la contaminación ocupacional, tienen un diámetro mayor de 5.5 μm , lo cual implica su depósito por vía mucociliar (WHO, 2000).

Distribución.

Posterior a la absorción, la sangre es el vehículo de transporte principal para el arsénico y éste es clareado muy rápido de ella. Se sabe que la biodisponibilidad de arsénico inorgánico ingerido variará dependiendo de la forma de ingestión, la solubilidad de los componentes arsenicales en sí mismos y la presencia de los constituyentes de la comida y de los nutrientes en el tracto gastrointestinal. La distribución del arsénico en el tejido depende de la perfusión de la sangre, el volumen del tejido, los coeficientes de difusión, las características de la membrana y las afinidades del tejido. A su vez, la destrucción del arsénico ingerido en vivo dependen de 1) las reacciones de oxidación y reducción entre As(V) y As(III) en el plasma y 2) las reacciones de metilación consecutivas en el hígado. Pero los datos sugieren que el arsénico se acumula en el tejido con la edad, lo cual es consistente con las observaciones en animales de laboratorio (Mandal & Suzuki, 2002).

La distribución de arsénico depende de la especie de arsenical particular y del tiempo de administración. El arsénico se deposita en hígado, riñones, corazón y pulmones; se detectan cantidades menores en músculo y en sistema nervioso. Después de dos semanas de exposición prolongada al arsénico se advierten importantes concentraciones en pelo y uñas. Por otro lado, puesto que el arsénico tiene semejanza química con el fósforo, entre dos y cuatro semanas después del inicio de la exposición se deposita en huesos y dientes, quedando ahí retenido por largo tiempo. También se ha encontrado que la distribución del arsénico trivalente es de 2 a 25 veces mayor en los riñones, hígado, cerebro, esqueleto, piel y sangre

que la distribución del arsénico pentavalente (WHO, 2000, 2001; Hall, 2003; Klaasen, 2003; Ratnaike, 2003).

El As cruza fácilmente la barrera placentaria y se han señalado daños en el feto como consecuencia de la exposición. La concentración en la sangre del cordón umbilical de seres humanos equivale a la presente en la circulación materna (Almira-Carreira y Becker, 1996; Mandal & Suzuki, 2002; Klaasen, 2003).

El análisis postmortem de trabajadores de fundidoras, obtenidos varios años después de su retiro, mostró que los niveles de As en el pulmón fueron ocho veces mayores que los del grupo control, lo que sugiere la existencia de componentes arsenicales de baja solubilidad dentro de las plantas fundidoras y un efecto permanente de la exposición al metaloide (WHO, 2000, 2001).

La barrera hematoencefálica parece no restringir el paso del arsénico al tejido cerebral y su afinidad por este tipo de tejido fue demostrada por Larsen et al. (1979), quienes determinaron las concentraciones de arsénico, mercurio y selenio por gramo de tejido cerebral sano, en 24 áreas del cerebro humano normal. Los niveles más altos de concentración de As estuvieron en la sustancia blanca de los cuatro lóbulos, así como del cerebelo, el bulbo raquídeo, el cuerpo calloso y del puente, mismos que fueron significativamente mayores a los encontrados en la sustancia gris de esas y otras estructuras cerebrales.

Los pacientes con enfermedad renal crónica presentaron concentraciones encefálicas de As 2.5 veces más altas que los sujetos normales. Es de notar que en estos pacientes, las concentraciones de arsénico también fueron mayores en la sustancia blanca, pero los incrementos más altos se observan en la sustancia gris,

lo que puede indicar que mayores cantidades de arsénico tienen un efecto más global sobre el sistema (Larsen et al., 1981).

Biomarcadores de exposición al arsénico.

Existe evidencia de que el arsénico es eliminado por diferentes vías (heces, orina, sudor, leche, cabello, piel y pulmones). Los biomarcadores comúnmente empleados para identificar o cuantificar la exposición al arsénico son tres: el arsénico total en cabello y uñas; el arsénico en sangre y el arsénico total o las especies de metabolitos del arsénico en la orina. Los arsenicales trivalentes se excretan lentamente principalmente por vía fecal, en tanto que el tipo pentavalente se excreta en forma metilada en la orina (Almira-Carreira y Becker, 1996; Mandal & Suzuki, 2002; Klaasen, 2003).

Dada su afinidad por los grupos sulfhidrilo, el arsénico inorgánico se acumula en los tejidos con queratina como el cabello y las uñas. En condiciones normales, el cabello presenta niveles de 0.08 a 0.25 $\mu\text{g/g}^{-1}$, pero en el envenenamiento por arsénico esta presencia es mayor (1.0 $\mu\text{g/g}^{-1}$). La concentración normal de arsénico en uñas es de $0.34 \pm 0.25 \mu\text{g/g}^{-1}$ que contrasta con los niveles en la intoxicación aguda 20 a 130 $\mu\text{g/g}^{-1}$. Las concentraciones de arsénico en este tipo de estructura permanecen incorporadas durante años, por lo que los índices representan que ha habido exposición en algún momento de la vida, pero no es sensible al tiempo (Guha-Mazumder, 2000; Mandal & Suzuki, 2002; Klaasen, 2003).

Normalmente, el arsénico inorgánico se clarea muy rápidamente de la sangre humana, probablemente por esto los estudios muestran que el arsénico general en

sangre no correlaciona bien con la exposición por agua, particularmente a bajos niveles. Por esta razón, el arsénico en sangre se usa solamente como indicador de exposición muy reciente o a niveles relativamente altos, por ejemplo, en caso de envenenamiento o en caso de exposición crónica (Guha-Mazumder, 2000; Hall, 2002; Mandal & Suzuki, 2002).

La interrelación entre la concentración de arsénico y la excreción urinaria de arsénico inorgánico, así como de los ácidos mono y dimetilarsónicos parece el mejor indicador, ya que esta excreción tiene condiciones estables como función de la ingesta oral de agua contaminada con arsénico (Guha-Mazumder, 2000, Jain & Ali, 2000; Hall, 2002; Mandal & Suzuki, 2002; Valenzuela et al., 2005). El contenido de arsénico en orina puede presentar una variación normal en un rango de 5 a 40 $\mu\text{g}/\text{día}$. El envenenamiento agudo y subagudo producirá un exceso de 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Mandal & Suzuki, 2002).

El tiempo de vida del As inorgánico en humanos está en un rango de tres a cinco días, lapso menor que el necesario para otros metales como el plomo, el cadmio y el mercurio, por ello los niveles de As en orina se emplea como indicador de exposición reciente. Las concentraciones normales en orina generalmente están por debajo de los 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ para los habitantes de Europa, pero para quienes viven cerca de las fundidoras, sobre todo de cobre, estas concentraciones pueden alcanzar los 50 $\mu\text{g}/\text{L}$ en Japón. Si bien la concentración normal de arsénico en orina no está certificada, el National Institute of Standard and Technology (NIST) ha propuesto como valor de referencia 60 $\mu\text{g}/\text{L}$ (Guha-Mazumder, 2000; Klaseen, 2003; Valenzuela et al., 2005).

Después de la exposición a arsénico inorgánico, las únicas especies significativas que se excretan en la orina son arsénico inorgánico (AsI), MMA y DMA (WHO, 2000, 2001, 2003). Los niveles de arsénico en la orina, junto con otros biomarcadores de exposición a este metaloide, pueden obtenerse después de la exposición por inhalación y por ingesta de agua y suelos, además dan una medida de la dosis total absorbida. Sin embargo, puesto que el arsénico es metabolizado rápidamente y excretado en la orina, los niveles totales de arsénico, el arsénico inorgánico y la suma de los metabolitos del arsénico inorgánico (MMA y DMA) en la orina son los biomarcadores usados para medir la exposición reciente al arsénico (Mandal y Suzuki, 2002; Robson, 2003; Valenzuela et al., 2005). En humanos no expuestos ocupacionalmente, la suma de la concentración de los tres metabolitos en la orina es menor a 10 µg/g de creatinina (WHO, 2000, 2001).

Para evitar la sobre estimación potencial de la exposición al arsénico inorgánico al usar el arsénico urinario total, actualmente la mayoría de los estudios mide las especies de metabolitos en orina y usan tanto el arsénico inorgánico como la suma de metabolitos (arsénico inorgánico + MMA + DMA) como un índice de exposición a arsénico. Sin embargo, esta suma resulta mal entendida a menos que se tenga una historia detallada de la dieta y que el consumo de pescado y mariscos se haya prohibido al menos tres días antes de la recolección de orina (Del Razo et al., 1997; Mandal y Suzuki, 2002). Como resultado de sus investigaciones, Valenzuela et al. (2005) proponen que una concentración de arsénico total (arsénico inorgánico + MMA + DMA) en orina de 480 ± 100 µg/L es alta.

Metabolismo y eliminación del arsénico.

Una vez realizada la absorción del arsénico, ocurre la biometilación en el hígado, mediante un proceso que implica varias fases. El arsénico pentavalente, As(V), se reduce a su forma trivalente, As(III), la cual es más tóxica y potencialmente más carcinogénica, razón por la cual el primer paso de la transformación del arseniato puede registrarse como una bioactivación. Este proceso aparentemente ocurre mediante la reacción del arsénico con glutatión reducido. El As(III) se metila en componentes que algunos autores identifican como menos tóxicos: los ácidos monometilarsónico (MMA) y dimetilarsínico (DMA), los cuales son excretados mediante la orina (Del Razo, 1997; Jain & Ali, 2000; WHO, 2000, 2003; Chung et al., 2002; Hall, 2002; Mandal & Suzuki, 2002; Vahter, 2002; Ratnaike, 2003; Valenzuela et al., 2005).

Se sabe que existe una amplia variedad de formas por las cuales los mamíferos metabolizan el arsénico. Aunque muchos organismos pueden metilar el As inorgánico, algunos mamíferos, incluyendo ciertas especies de monos, los chimpancés, los conejillos de indias y los monos de América del Sur carecen o son deficientes en metiltransferasa renal, lo que demuestra la existencia de gran diversidad de polimorfismos genéticos en la enzima que permite el metabolismo del As. En animales menores, el conejo es la especie más parecida a la humana en cuanto a la metilación del arsénico (Heywood & Sortwell, 1979; Abernathy, 1999; Vahter, 2002).

Hasta ahora no se han podido caracterizar totalmente las metiltransferasas involucradas en la metilación del As, pero se han logrado purificar y caracterizar parcialmente ciertas enzimas del riñón de conejo, hámster y mono reshus: la

metiltransferasa de la arsenina y la metiltransferasa MMA, las cuales parecen estar en la misma proteína pero cada una tiene diferentes características (WHO, 2000).

Los estudios experimentales indican que el hígado es un sitio importante de metilación del arsénico, especialmente después de la ingestión, cuando el arsénico absorbido pasa por él. De hecho, los pacientes con enfermedad hepática terminal, muestran una mejora en la metilación del arsénico después de ser sometidos a trasplante de hígado. Sin embargo, existe evidencia de que el arsénico también puede metilarse en otros tejidos, por ejemplo, la mayor actividad de metilación en ratones se ha observado en testículos, riñón, hígado y pulmón, en ese orden (Vahter, 2002).

Cerca del 50% de la dosis ingerida de arsénico puede eliminarse en la orina en un lapso de tres a cinco días. En estudios con humanos que ingirieron arsénico pentavalente marcado, se observó que un 66% del metaloide se excretó en 2.1 días, 30% en 9.5 días y 3.7% en 38 días. En otro estudio en el que se ingirió una dosis de 3 mg de arsenito de sodio, 48% de la dosis se excretó en un lapso de cinco días con una vida media biológica de 30 horas. La arsenobetaina, un arsenical orgánico presente en la comida marina aparentemente no se metaboliza in vivo y se elimina por vía renal en un promedio de 18 hrs (WHO, 2002, 2001).

El metabolito urinario dominante es el DMA (60 a 70%), pero también se excreta una pequeña cantidad de As orgánico sin ningún cambio. Los resultados en voluntarios humanos, quienes ingirieron una sola dosis de 500 µg de As en cualquiera de tres formas: arsenito de sodio, MMA y DMA, mostraron que la

proporción de excreción incrementó en el siguiente orden; $AsI < MMA < DMA$. En la mayoría de los estudios con animales, el DMA es el metabolito principal. En el humano, bajo condiciones normales, la excreción urinaria es de cerca de 20% de arsénico inorgánico, 20% de MMA y 60% de DMA (WHO, 2000, 2001; Cheng et al., 2002; Mandal & Suzuki, 2002; Loffredo, 2003; Ratnaik, 2003).

La especie humana es una de las pocas especies estudiadas que excretan cantidades significativas de MMA en la orina, la proporción basal de MMA excretado para los animales bajo control experimental es muy baja y es todavía menor en animales expuestos altamente al arsénico inorgánico (menos de 1%). Así pues, las diferencias metabólicas son una explicación muy atractiva para la aparente alta susceptibilidad de los humanos a los efectos del arsénico y hay que investigar los modelos animales adecuados para el potencial tóxico del arsénico (Del Razo et al., 1997; WHO, 2000, 2001, 2003).

Existen reportes de poblaciones en las que la concentración de arsénico en orina es mayor que la ingerida por agua contaminada, debido a que el agua también es empleada para cocinar los alimentos y, durante el proceso de cocción, el metaloide se concentra en la comida (Del Razo et al., 2002).

La evaluación del proceso de biotransformación del arsénico incluye el análisis de la distribución relativa en orina del arsénico inorgánico y de sus metabolitos. El primer paso de la metilación estaría indicado por el índice $InAs/arsénico\ metilado$ (metAs) es decir, la proporción entre arsénico inorgánico y la suma de sus metabolitos. Una proporción alta indicaría una metilación pobre en el primer paso. El segundo paso estaría representado por la proporción entre MMA y DMA

(MMA/DMA), un resultado alto en esta proporción implicaría una metilación pobre en este segundo momento (Chung et al., 2002).

Según la WHO (2000, 2001) si se asume que la metilación es el mecanismo bioquímico de desintoxicación del arsénico inorgánico (AsI), es posible suponer que cuando la exposición al metaloide excede cierto valor, el mecanismo de la metilación se satura y su eficiencia declina conforme la exposición incrementa, lo que permite proponer la hipótesis de que existe un umbral de metilación. Los experimentos agudos en animales experimentales y humanos han provisto de evidencia que sugiere que la proporción en la metilación del arsénico inorgánico decrementa con el incremento en la dosis. Sin embargo, el análisis de la excreción del AsI, MMA y DMA en la orina de diferentes grupos de personas no soporta esta hipótesis, pues incluso los valores de arsénico urinario y sus metabolitos en orina en personas ocupacionalmente expuestas son de 19%, 15% y 65 % para AsI, MMA y DMA, respectivamente. Esto es, el metabolismo del arsénico en humanos indica que a pesar del nivel de exposición al arsénico inorgánico (***dosis absorbida medida como Asi+MMA+DMA en orina***), siempre hay algún resto de arsénico inorgánico no metilado, pero no hay evidencia que esto incremente conforme aumenta la dosis pues los niveles excreción son muy constantes: 10-30% para el AsI, 10-20% Para el MMA y 60-70% para el DMA. Al parecer la intensidad de la acción está en proporción de la concentración del último tóxico en el sitio de acción y el lapso de tiempo de esta exposición (Del Razo et al., 1997).

Este grupo de investigadores demostraron que la exposición crónica prolongada a altos niveles del arsénico decrementa la capacidad del cuerpo para metilar el arsénico en MMA y DMA. Una explicación posible para este daño en el primer

proceso de metilación incluye la depleción de cofactores tales como S-adenosilmetionina o el glutatión y una inhibición o saturación en de la actividad enzimática. La explicación posible para la reducción de la razón DMA/MMA es que las altas concentraciones de As(III) inhiben la conversión de DMA en MMA. Si la primera metilación se daña en los sujetos expuestos, la acumulación de arsenito podría llevar a la inhibición de la dimetilación, al incremento de la excreción de DMA y al decremento de MMA. En la mayoría de la literatura científica, la proporción DMA/MMA es un indicador más consistente de la capacidad de biotransformación del arsénico, probablemente debido a que, tanto el MMA como el DMA urinarios, tienen el mismo tiempo de vida media.

Variación en la metilación y la excreción del arsénico.

A pesar de que la distribución relativa promedio de los metabolitos del As en la orina de varios grupos de población parece ser muy constante, el riesgo de exposición al arsénico varía según la biotransformación, por lo que cualquier alteración en la metilación de este podría tener implicaciones importantes para la evaluación de la exposición. Sin embargo, existen varios reportes de investigación que indican que existen variaciones en la biotransformación de este metaloide, lo que podría explicar las diferencias encontradas en la literatura en torno a la susceptibilidad al arsénico (Del Razo et al., 1997; WHO, 2000, 2001, 2003; Chung et al., 2002; Vahter, 2002; Loffredo et al., 2003; Meza et al., 2004; Valenzuela et al., 2005).

Del Razo et al. (1997), proponen dos factores importantes que pueden influir en el metabolismo del arsénico en humanos: 1) diferencias en el estado nutricional ya

que la ingesta baja de metionina o proteínas puede dañar la eficiencia en la metilación en animales experimentales; 2) el polimorfismo en las enzimas catalizadoras de la metilación del arsénico entre diferentes poblaciones humanas.

Variación de la metilación entre especies:

Existe una variación considerable en el metabolismo del arsénico inorgánico entre las diferentes especies de mamíferos. La mayoría de los mamíferos no humanos excretan cantidades apreciables de MMA en la orina. Los ratones y los perros son muy eficientes en la metilación del AsI en DMA, lo que resulta en una excreción rápida en orina y una baja retención en los tejidos. En el caso de las ratas, la metilación también es eficiente, pero el DMA no se excreta sino que es retenido en los eritrocitos por lo que en esta especie la proporción de excreción es muy lenta. Por su parte, el mono marmota, el chimpancé y el conejillo de indias carecen de capacidad de metilar el AsI. De hecho, la proporción de excreción del As en el mono marmota y en el chimpancé es similar a la del humano, lo que parece indicar otros mecanismos para la metilación, los cuales podrían incluir la unión a una proteína mediante la cual se facilita la excreción del As (Abernathy et al., 1999).

Variación en la metilación entre grupos de poblaciones.

Diversos reportes de investigación indican una variación poblacional en la metilación del arsénico, lo que se podría explicar tanto por la existencia de un polimorfismo genético en la regulación de las enzimas responsables del proceso, como por cambios en el proceso provocados por la exposición permanente al arsénico medioambiental. Esta hipótesis no es del todo arbitraria, pues ya se ha

descrito la presencia de polimorfismo genético para otras metiltransferasas humanas (Del Razo, 1997; Abernathy et al., 1999; Chung et al., 2002; Vahter, 2002; Loffredo et al., 2003).

En la Región Lagunera de México, donde la exposición al arsénico es crónica y endémica, la población ha presentado un incremento y un decremento significativo en la proporción urinaria promedio del MMA y de DMA, respectivamente, sin que se observará variación en la proporción de AsI, en comparación con población no expuesta. Esto sugiere que la exposición crónica al arsénico influye en la transformación de MMA en DMA, alterando el patrón de excreción de todas las especies del metaloide (Del Razo, 1997).

Los indígenas atacameños que habitan en los Andes chilenos, excretan menos MMA en orina que otras poblaciones, curiosamente esta población ha habitado por cientos de años un área al norte de Chile y Argentina con altos niveles de arsénico. Los habitantes de Taiwán, por su parte, presentan porcentajes de MMA (20 a 30%) muy elevados en orina (Vahter, 2002).

La comparación de la excreción urinaria de AsI, MMA y DMA en tres poblaciones de México, China y Chile, así como la tasa de concentración de cada una de las especies (MMA/DMA y (MMA/DMA)/InAs), arrojó datos consistentes con la propuesta de que existe un poliformismo genético funcional en la metilación del arsénico para diferentes poblaciones (Loffredo et al., 2003).

Chung et al. (2002), encontraron que los índices de metilación en los niños de Chiu Chiu, en Chile son consistentes con los encontrados en los niños de Bélgica y México, pero no fueron consistentes con el bajo porcentaje de MMA reportado en un estudio en Argentina.

Variación interindividual.

Aunque existen datos de que la fracción de varios metabolitos del As en orina es estable hasta por una semana (Vahter, 2002), la biotransformación del arsénico también puede variar por factores individuales tales como el sexo, edad y los embarazos (Concha et al., 1998; Vahter, 2002; Vahter et al., 2002; Loffredo et al., 2003). Estos datos suelen interpretarse como un indicador de que la influencia genética es más importante que la medioambiental.

Los resultados de un experimento con población chilena expuesta crónicamente al arsénico permitieron concluir la existencia de un componente familiar para la metilación del arsénico, es decir, es probable que la metilación del arsénico tenga un componente genético que controla la presencia de enzimas que metilan el arsénico y que podría explicar la variación inter individual aun después de ajustar el modelo para micronutrientes e indicadores bioquímicos tales como metionina, homocisteína, ácido fólico, vitamina B₆, selenio y vitamina B₁₂ (Chung et al., 2002).

Toxicidad del arsénico.

Las variaciones en el metabolismo del arsénico pueden afectar los riesgos de toxicidad individual y, por lo tanto, sus efectos para la salud. Muchos metales se presentan en el agua natural en diferentes formas físico-químicas. Entre ellas, los iones metálicos hidratados simples son considerados los más tóxicos, mientras que los complejos más fuertes y asociadas con las partículas coloidales, usualmente se asumen como menos tóxicos. Así, los componentes organometálicos de estaño, mercurio y plomo son más tóxicos que sus

correspondientes especies inorgánicas. Pero los componentes de arsénico inorgánico son la excepción, pues en el caso de este metaloide el arsénico inorgánico es más tóxico. La toxicidad de diferentes especies del arsénico varía en el siguiente orden: arsenito > arsenato > monometilarsinato > dimetilarsinato (Jain & Ali, 2000; Mandal & Suzuki, 2002; Vahter, 2002; Klaasen, 2003; Meza et al., 2004; Loffredo, 2003; Robson, 2003; Valenzuela et al., 2005).

La metilación del arsénico inorgánico ha sido considerada como un mecanismo de desintoxicación, puesto que los componentes metilados del arsénico son menos tóxicos, menos reactivos con el tejido y se excretan en la orina más rápido que el arsénico inorgánico. Sin embargo, actualmente hay un debate sobre el papel de la metilación en la activación/detoxificación. Las variaciones en el metabolismo del arsénico pueden afectar los riesgos de toxicidad individual y la carcinogénesis (Almira-Correira y Becker, 1996; Del Razo et al, 1997; Mandal & Suzuki, 2002; Klaasen, 2003; Loffredo et al., 2003; Meza et al.; 2004).

Mecanismos de acción del arsénico.

Los metales pesados tales como el arsénico ejercen efectos tóxicos al combinarse con uno o más grupos reactivos (ligandos) esenciales para funciones fisiológicas normales. El arseniato (pentavalente) es un desacoplador de la fosforilación oxidativa de la mitocondria. Se piensa que el mecanismo incluye la sustitución competitiva de un fosfato inorgánico por el arseniato, en la formación del trifosfato de adenosina. Después de la sustitución, se forma un éster de arseniato inestable que es hidrolisado rápidamente. El arsenato también puede reemplazar el fósforo en el DNA y parece inhibir el mecanismo de reparación del ADN. Los arsenicales

trivalentes, incluido el arseniato inorgánico, se consideran como reactivos sulfhidrílicos pues inhiben muchas enzimas al reaccionar con ligandos biológicos que contienen grupos –SH (hidróxido de azufre) activos, reduciendo la producción de energía (ATP) y, finalmente, haciendo más lenta a la célula. Otro mecanismo posible de la alta toxicidad de los arsenicales trivalentes, en comparación con sus formas pentavalentes equivalentes, es que las especies trivalentes tienen una alta afinidad por los componentes thiol (Kobayashi et al., 1987; Almira-Correira y Becker, 1996; Mandal & Suzuki, 2002; Klaasen, 2003; Loffredo et al.; 2003).

Parece que la interacción de los metabolitos trivalentes del AsI con las proteínas y otros componentes celulares es responsable de la retención y los efectos tóxicos del arsénico en los tejidos de animales y humanos expuestos al AsI. Un estudio en población crónicamente expuesta al AsI en agua indica que los arsénicos metilados también se retienen en los tejidos (Valenzuela et al., 2005).

Diversos estudios han demostrado que la presencia de altos niveles de metabolitos del arsénico se asocia con la presencia de síntomas severos de arsenicosis, tales como la enfermedad de los pies negros. Los pacientes con signos de arsenicosis en la piel presentan concentraciones mayores de MMA y menores de DMA en orina, en comparación con quienes no presentaban alteraciones de este tipo, en varias poblaciones (Del Razo et al., 1997; Chung et al., 2002; Vahter, 2002; Valenzuela et al., 2005)

Lo anterior que sugiere que los resultados altos de MMA_{III} en orina puede predecir el incremento en la susceptibilidad al arsenicismo. Existen reportes que indican que el MMA(III) y el DMA(III) son altamente tóxicos para las células de los

mamíferos. Pero no se ha podido explicar adecuadamente los mecanismos para tal toxicidad, aunque se sabe que la genotoxicidad podría deberse a la generación de especies de oxígeno reactivo. La comparación de la toxicidad muestra que el MMA(III) es 40 veces más tóxico que el AsI(III), los resultados sugieren que esto se debe al menos en parte a la acumulación más eficiente del As en la célula (Valenzuela et al., 2005).

El factor genético no es el único que explica las diferencias en la susceptibilidad a la toxicidad al arsénico, existen otros factores que deben investigarse más para explicar la susceptibilidad a las enfermedades asociadas al arsénico entre la gente de acuerdo al sexo, grupo de edad y grupo étnico. Incluso, un estudio reciente ha reportado que el estatus familiar es un determinante importante del metabolismo del arsénico (Loffredo et al., 2003). Aunque las formas químicas y los estados de oxidación del arsénico son los factores más importantes para la toxicidad, también es esencial evaluar la participación de otras variables tales como el estado físico del arsénico (gas o solución); el tamaño de las partículas; la proporción de la absorción en las células; la proporción de eliminación; la naturaleza de los constituyentes químicos en el componente tóxico y el estado preexistente de la persona expuesta.

Capítulo 3. Efectos del arsénico sobre la salud.

Siguiendo el eje metodológico propuesto por Mather et al. (2004), en el presente capítulo se describirán los efectos del arsénico sobre los sistemas funcionales en general y sobre el sistema nervioso, en particular. Es importante recordar la necesidad de ser precavidos con los datos reportados en la literatura, toda vez que pueden tener limitaciones en relación con el cambio de los criterios de diagnóstico, la clasificación errónea, la generalización y el error de medición.

Como se vio en el capítulo anterior, la toxicología del arsénico es un fenómeno complicado, por lo que las características de sus efectos aun no se conocen del todo, inclusive durante mucho tiempo sólo se reconocieron dos tipos de toxicidad del arsénico: aguda y subaguda. Sin embargo, en la actualidad se han descrito efectos por la exposición crónica (Kobayashi et al., 1987; Almira-Correira y Becker, 1996; Jain & Ali, 2000). Según Robson (2003), un indicador de exposición crónica al As en aire (0.02 mg/m^3) es un nivel del contaminante de $50\mu\text{g/g}$ en creatinina, mientras que en el envenenamiento agudo puede alcanzar hasta $1000\mu\text{g/g}$ (Robson, 2003).

El envenenamiento agudo por arsénico usualmente ocurre por ingestión de alimento o bebida contaminada y requiere de atención médica inmediata. La principal manifestación de este tipo de envenenamiento es quemazón y resequedad de la boca y garganta, disfasia, dolor abdominal tipo cólico, náusea aguda violenta, vómito en forma de proyectil, diarrea profusa con apariencia de agua de arroz y hematuria. Los calambres musculares, el edema facial y las

anormalidades cardíacas pueden resultar rápidamente en un shock debido a la deshidratación. Se puede presentar una gastroenteritis tan grave que ocasione hemorragia. La respiración y las heces tienen un olor a ajo, metálico y dulce. Con el arsénico trivalente se produce daño en los capilares, aumenta la permeabilidad sanguínea, se produce deshidratación y choque hipovolémico, con consecuencias mortales. Si los sujetos logran sobrevivir, puede desarrollar depresión de médula ósea, encefalopatía y neuropatía sensorial invalidante (Kew et al., 1993; Almira-Correira y Becker, 1996; Abernathy et al., 1999; Guha-Mazumder, 2000; Jain & Ali, 2000; WHO, 2001; Klaasen, 2003, Ratnaike, 2003).

El tratamiento de este tipo de intoxicación incluye lavado gástrico, corrección de la deshidratación y del desequilibrio electrolítico, así como cuidado de apoyo para el hígado y otras lesiones tisulares. En casos graves se indican quelantes (Almira-Correira y Becker, 1996).

La intoxicación subaguda compromete principalmente a los sistemas respiratorio, gastrointestinal, cardiovascular, nervioso y hematopoyético. Puede provocar pérdida de apetito, náusea y, a veces, vómito. También puede presentarse resequedad de la garganta, descargas dolorosas, diarrea, agitación nerviosa, calambres en las manos y pies, ictericia y eritema (Almira-Correira y Becker, 1996; Jain & Ali, 2000, Robson, 2003).

La exposición crónica al arsénico se relaciona con resequedad, caída del cabello, uñas quebradizas y con líneas blancas (líneas de Mee), eczema, exfoliación obscura de la piel y engrosamiento de las palmas de las manos y las plantas de los pies, también puede haber perforación del tabique nasal, neuropatía sensorial, caída de cabello, depresión de la médula ósea, infiltración grasa del hígado o daño

renal. La vasodilatación cutánea y la palidez de la piel inducen una apariencia de “leche y rosa”, es frecuente la presencia de conjuntivitis e irritación de las membranas mucosas, laringe y vías respiratorias (Hinkeldey & Malec, 1989; Almira-Correira y Becker, 1996; Guha-Mazumder, 2000; Jain & Ali, 2000; WHO, 2000; Hall, 2002; Vahter et al., 2002; Klaasen, 2003; Ratnaike, 2003; Robson, 2003).

Debido a que la investigación sobre los efectos tóxicos del arsénico es relativamente reciente, no existe un criterio unificado para definir la cronicidad de la exposición a este metaloide. Sin embargo, los criterios para el diagnóstico de arsenicosis crónica adoptados por la Organización Mundial de la Salud hasta ahora incluyen uno o varios de los siguientes signos: 1) exposición durante al menos 6 meses a niveles de arsénico mayores a 50 µg/L en el agua o exposición a altos niveles de arsénico provenientes de la comida o el aire; 2) características dermatológicas de arsenicosis crónica; 3) manifestaciones no carcinomatosas tales como debilidad, enfermedad pulmonar crónica, fibrosis portal no cirrótica en el hígado, neuropatía periférica, enfermedad vascular periférica; 4) cáncer y niveles de arsénico en cabello y uñas por arriba de 1 mg/kg y 1.08 respectivamente; 5) niveles de arsénico en orina por arriba de 50 µg/L, no asociada con la ingestión de comida marina. Puesto que las alteraciones de la piel, la neuropatía periférica, la enfermedad pulmonar crónica y la enfermedad vascular periférica pueden estar presentes en otras condiciones no relacionadas con la exposición al As, es indispensable aplicar el primer criterio. Además, debe tenerse presente que el inicio de la aparición de los síntomas después de la exposición al arsénico no sigue un marco temporal particular. En la literatura se

encuentran reportes de síntomas después de un año de exposición (Guha-Mazumder, 2000).

No obstante, estos criterios están matizados de manera importante porque existen diversos factores que influyen en la manifestación de la arsenicosis crónica, lo cual no necesariamente significa la ausencia de intoxicación, sino una variabilidad en la manifestación de los efectos del arsénico debida a polimorfismo genético, diferencias de género, edad, tiempo de exposición ambiental, presencia de factores protectores contra la toxicidad del metaloide, potenciación o inactivación del As al reaccionar junto con otros contaminantes y estado nutricional del huésped (Díaz-Barriga et al., 1990; Gebel, 2000; Iyengar & Fair 2000; Vahter et al., 2002).

Por ejemplo, estudios tanto *in vitro* como *in vivo* con animales y humanos, han mostrado que el selenio suprime la metilación del arsénico; recientemente se ha propuesto que la deficiencia nutricional en zinc podría estar relacionada con el aumento de efectos vasculares mediados por el arsénico; existen investigaciones en las que se ha demostrado que el arsénico interactúa al menos con el plomo y con el cadmio produciendo un efecto combinado (Díaz-Barriga et al., 1990; Abernathy et al., 1999; Gebel, 2000; WHO, 2000, 2001; Calderón et al., 2001; Vahter et al., 2002; De Burbure et al., 2006). Por todo esto, el campo de la investigación epidemiológica sobre el arsénico todavía tiene mucho por explorar, particularmente en lo que respecta a sus efectos por intoxicación crónica.

La Organización Mundial de la Salud asegura que todavía no se tiene una imagen clínica integral de los efectos del envenenamiento crónico por arsénico, aunque los informes están dominados por los reportes de cambios en la piel y en las

mucosas, así como por lesiones neurológicas, vasculares y hematológicas. En cuanto al compromiso del tracto gastrointestinal se sabe que se incrementa la salivación y se presentan cólicos abdominales y pérdida de peso. También se ha reportado una disminución en la actividad sexual (WHO, 2000, 2001, 2003).

En varias investigaciones se ha observado que la exposición al arsénico produce un incremento dependiente en la concentración de arsénico en sangre, hígado, riñón y cerebro de varias especies (Kannan et al. 2001).

En este contexto, aún faltan datos derivados de la evaluación de riesgo que indiquen si existen niveles de exposición sin riesgo, sobre todo si se piensa que puede existir una relación dosis-respuesta (WHO, 2000, 2001; De Burbure et al., 2006). Ahora bien, puesto que no hay seguridad de que la metilación del arsénico sea un mecanismo de desintoxicación, no sorprende el hecho de que existan más datos sobre presencia de efectos en humano que presentan una tasa de metilación mayor que en quienes excretan menos especies metiladas y más arsénico inorgánico (Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003).

Aunque la investigación actual sobre efectos de los metales se centra en los aspectos neurológicos, neurofisiológicos, la nefrotoxicidad, la toxicidad reproductiva, la teratogenicidad y la carcinogénesis, durante mucho tiempo se le dio mayor importancia a los resultados sobre los sistemas gastrointestinal y genitourinario, la piel, el hígado y el riñón, probablemente por las evidencias de carcinogenicidad en ellos (Guha-Mazumder, 2000; Paul et al., 2002; Ratnaike, 2003; Robson, 2003). Sin embargo, poco se sabe de los efectos sobre el sistema nervioso con resultados conductuales y cognoscitivos, lo cual sin duda se refleja

en la desigualdad en la cantidad de información de cada uno de los apartados del presente capítulo (ver tabla 3.1).

Características clínicas de los efectos por envenenamiento por arsénico.

Sistema	Efectos
Envenenamiento agudo (niveles de 1.0 a 3.0 mg/kg en cabello).	
Piel	Salpullido difuso.
Gastrointestinal	Náusea, vómito, cólico abdominal, diarrea líquida profusa y sanguinolenta, salivación excesiva.
Hematológico	Coagulación intravascular, depresión de la médula ósea, anemia normocromica severa.
Genitourinario	Falla renal.
Respiratorio	Falla respiratoria y edema pulmonar.
Cardiovascular	Cardiomiopatía.
Nervioso	Neuropatía periférica, encefalopatía, psicosis aguda y crisis epiléptica.
Envenenamiento crónico (niveles de 0.1 a 0.5 mg/kg en cabello)..	
Piel*	Hiperpigmentación palmar y keratosis plantar (criterios de diagnóstico). Posible carcinoma en la piel no pigmentada.
Gastrointestinal	Diarrea recurrente asociada con vómito. Fibrosis portal no cirrótica.
Cardiovascular	Daño al miocardio, arritmia cardíaca, cardiomiopatía y síndrome de pies negros.
Nervioso	Neuropatía periférica semejante al síndrome Guillain-Barré, inicialmente sensorial. Alteraciones cerebrovasculares.
Genitourinario	Incremento en la mortandad por nefritis y cáncer de próstata. Correlación con carcinomas de vejiga, riñón y uréter.
Respiratorio	Enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva. Posible carcinoma pulmonar
Endocrino y hematológico	Incremento en el riesgo de diabetes mellitus.

Tabla 3.1 Resumen de los efectos principales de la exposición aguda y crónica al arsénico sobre diferentes sistemas. * los efectos son considerados como criterio de diagnóstico. Elaborada con base en Guha-Mazumder, 2000; WHO, 2000, 2001, Mandal & Suzuki (2002) y Ratnaike, 2003.

Efectos del arsénico sobre sistemas no nerviosos.

Los datos indican que el impacto del arsénico persiste aun después del control de la fuente de contaminación (Díaz-Barriga et al, 1997). Afecta a la mayoría de los sistemas corporales ya que tiene efectos respiratorios, pulmonares, gastrointestinales, hematológicos, hepáticos, renales, dérmicos, neurológicos, inmunológicos y bioquímicos (Guha-Mazumder, 2000; Thomas, Styblo & Lin, 2001; WHO, 2001; Chou et al, 2002; Mandal & Suzuki, 2002; Burns et al., 2004). Gran parte de los reportes de toxicidad al arsénico centran su atención sobre las manifestaciones en la piel debido a la especificidad para el diagnóstico, pero el arsénico afecta a la mayoría de los sistemas corporales (Del Razo, Arellano & Cebrián, 1990; Guha-Mazumder, 2000). Sin embargo, es necesario recordar que las manifestaciones clínicas de la intoxicación crónica por arsénico dependen de la susceptibilidad del huésped, la dosis y el tiempo de exposición (ver tabla 3.1).

Sistema respiratorio.

El riesgo de exposición al arsénico por aire es bajo para la población en general, pero en trabajadores expuestos crónicamente se ha reportado la presencia de laringitis, bronquitis traqueal, rinitis, faringitis, respiración entrecortada, sonidos en el pecho (crepitaciones o ronquidos), congestión nasal y perforación del tabique nasal. El daño puede ser tal que el paciente desarrolle enfermedad pulmonar maligna; en Chile e India se tienen registros de niños y adultos que presentan tos crónica y pruebas de función pulmonar con resultados de enfermedad pulmonar obstructiva (Mandal & Suzuki, 2002, Ratnaike, 2003).

Sistema cardiovascular.

La literatura sobre arsénico reporta una correlación significativa entre la exposición al metaloide y la presencia de anormalidades cardiovasculares, enfermedad de Reynaud; infarto al miocardio, depolarización miocárdial, arritmias cardíacas, adelgazamiento y oclusión de los vasos sanguíneos y enfermedad de los pies negros (BFD por sus siglas en inglés). La presencia de BFD se encuentra en relación positiva con la duración y el nivel de exposición al arsénico y se caracteriza por pérdida progresiva de la circulación en las manos y en los pies, misma que resulta en dolor intenso porque las extremidades se gangrenan y frecuentemente es necesaria la amputación principalmente de pies y dedos (Gebel, 2000; Jain & Ali, 2000; Hall, 2002; Mandal & Suzuki, 2002, Paul et al., 2002; Ratnaike, 2003).

La evidencia que relaciona la exposición al arsénico con alteraciones cerebro vasculares es muy poca. Algunos estudios realizados en Taiwán mostraron un riesgo elevado de muerte por accidente cerebral vascular relacionado con el incremento en la exposición al arsénico, pero las investigaciones dieron poco soporte a los resultados con la población taiwanesa, aunque existe evidencia de que la exposición al arsénico puede inducir hipertensión en los humanos (Mandal & Suzuki, 2002).

Sistema gastrointestinal.

La eficiencia en la absorción del arsénico inorgánico por el sistema gastrointestinal depende de su solubilidad en agua (Guha-Mazumder, 2000; Jain & Ali, 2000; Mandal & Suzuki, 2002).

Invariablemente, las características clínicas del envenenamiento agudo se relacionan con el sistema gastrointestinal e incluyen náuseas, vómito, cólico abdominal y diarrea acuosa profusa. También se observa salivación excesiva presente aún en ausencia de síntomas gastrointestinales. La exposición crónica al arsénico en dosis bajas puede cursar sin síntomas gastrointestinales o producir una esofagitis media, gastritis o colitis con molestia abdominal superior e inferior. Puede presentarse anorexia, mala absorción y pérdida de peso (Mandal & Suzuki, 2002; Ratnaike, 2003).

Sistema hematológico.

El arsénico, al igual que otros metales pesados, se incorpora a la cadena alimenticia y puede depletar los almacenes corporales de hierro, vitamina C y otros nutrientes esenciales, con serias consecuencias a todos los niveles, las que resultan en una caracterización de tal deficiencia como malnutrición y no como envenenamiento (Iyengar & Fair, 2000).

Se sabe que el arsénico también tiene efectos hematopoyéticos, hemolíticos y citotóxicos sobre las células sanguíneas, provocando síntomas que mimetizan a la anemia y a la leukopenia. Sin embargo, debe tenerse cuidado al diagnosticar

puesto que el arsénico también produce inanición y los efectos podrían deberse a dicho estado (Kannan, et al., 2001). Además, la hemoglobina se combina con el arsénico, lo que reduce la recaptura de oxígeno en las células (Mandal & Suzuki, 2002).

Sistema hepático.

El arsénico tiende a acumularse en el tejido hepático con la exposición repetida, comprometiéndolo con cambios tales como cirrosis, hipertensión portal sin cirrosis (91% de los pacientes), invasión grasa y neoplasia hepática primaria. Los pacientes pueden acudir a la consulta médica por sangrado por várices esofágicas o simplemente por alargamiento de hígado, daño en la función mitocondrial o en el metabolismo de la protoporfirina, congestión, infiltración de grasa, colecistitis y atrofia aguda. Inclusive existen reportes que relacionan la exposición crónica a niveles altos de arsénico con un incremento en el riesgo de diabetes mellitus (Mandal & Suzuki, 2002; Ratnaike, 2003).

Sistema renal.

Al igual que el hígado, los riñones pueden acumular As con la exposición repetida pero, a pesar de ser la ruta principal de biometilación y excreción, en la especie humana parece ser el sistema menos sensible, aunque se pueden dañar capilares, túbulos y glomérulos, lo que resulta en hematuria y proteinuria, oliguria, shock y deshidratación con un riesgo de falla renal, necrosis cortical y cáncer.

Particularmente el gas arsina, al combinarse con la hemoglobulina y oxidarse a un compuesto hemolítico, destruye los eritrocitos, lo que origina hemoglobulina y, consecuentemente, insuficiencia renal aguda (Almira-Correira y Becker, 1996; Mandal & Suzuki, 2002).

Sistema dérmico.

Uno de los criterios base para el diagnóstico de arsenicosis crónica es la presencia de manifestaciones tales como hiperpigmentación e hiperkeratosis. La pigmentación por envenenamiento crónico con este metaloide suele tener un patrón bilateral simétrico en forma de “gota de lluvia”, particularmente pronunciado en el tronco y extremidades. Algunas veces, involucra a las membranas de las mucosas tales como el anverso de la lengua o la mucosa bucal. Si bien la hiperkeratosis se presenta principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies, también se han reportado casos en el dorso de las extremidades y el tronco, las cuales puede aparecer uniformemente o como nódulos discretos (Albnerthy et al., 1999; Del Razo et al., 1997; Guha-Mazumder, 2000; WHO, 2000, 2001, 2003; Mandal & Suzuki, 2002, Ratnaike, 2003; Robson, 2003; Valenzuela et al; 2005).

Otra manifestación de envenenamiento crónico es la presencia de líneas blancas transversas en las uñas de pies y manos por la deposición del As, llamadas líneas de Mee. Varios reportes indican que las personas con un pobre estado nutricional son más susceptibles a las manifestaciones crónicas en la piel (Del Razo et al., 1997; Gebel, 2000; Ratnaike, 2003; Valenzuela et al., 2005).

Efectos genotóxicos y mutagénicos.

La comparación de aberraciones cromosómicas inducidas por arsénico tri y pentavalente, indica que las formas trivalentes tienen un efecto genotóxicos más potente que las formas pentavalentes. La mutagénesis incluye inducción de daño en el DNA y una amplia variedad de alteraciones genéticas, las cuales pueden ir desde mutaciones genéticas simples hasta cambios cromosómicos gruesos en estructura y número. Algunos de estos daños pueden ser transmisibles a las siguientes generaciones provocando cáncer. El arsénico parece dañar la posibilidad de reparación del ADN (Hall, 2002; Mandal & Suzuki, 2002).

Efectos inmunológicos.

Los efectos de la inhalación del arsénico inorgánico sobre el sistema inmune no se han estudiado bien, pero no se han detectado anomalías en los niveles de inmunoglobulina en suero de trabajadores expuestos al metaloide por trabajar en plantas de carbón (Mandal & Suzuki, 2002).

Efectos carcinogénicos del arsénico.

Si bien las manifestaciones clínicas del envenenamiento crónico por arsénico inician con varias formas de alteraciones en la piel, los efectos sobre la salud pueden llegar a tal daño interno que el individuo desarrolla cáncer y muere. Algunos reportes indican que esta alteración puede presentarse hasta 20 o 28 años después de la exposición al As (Paul et al., 2002; Tollestrup et al., 2003).

El cáncer de pulmón es considerado como el resultado más crítico de la exposición por inhalación crónica por varios años, pues se ha observado un incremento de este padecimiento en varios grupos expuestos ocupacionalmente. Sin embargo, los datos obtenidos en experimentos con animales no han sido suficientes para hacer una evaluación definitiva (WHO, 2000, 2001; Paul et al., 2002; Robson, 2003; Tollestrup et al., 2003).

En la literatura científica también se pueden encontrar reportes de diferente tipo (laboratorio, epidemiológicos, de cohorte), en los que se asocia el cáncer con el arsenicismo crónico por ingestión oral tanto en niños como en adultos en diversos sistemas: piel, riñón, próstata, vejiga, hígado (Paul et al., 2002; Ratnaike, 2003; Robson, 2003).

En la que se ha catalogado como la primera investigación en la que se empleó un estudio de cohorte retrospectivo basado en una muestra de gran tamaño, para examinar los efectos a largo plazo de la exposición a arsénico ambiental en niños de hasta 14 años, no se pudo asociar un incremento en la mortalidad por cáncer de pulmón con un tiempo de exposición breve al arsénico, lo cual no corresponde con lo observado entre los trabajadores de la fundidora. Esto se explicó porque el tiempo de exposición fue de máximo 18 años y no 28, como en el caso de los trabajadores expuestos (Tollestrup et al., 2003).

En cuanto a los efectos cancerígenos sobre sistema nervioso, Navas-Acién et al. (2002) encontraron que la exposición ocupacional del arsénico, mercurio y otros residuos petroquímicos incrementa el riesgo de padecer meningiomas en hombres, mientras que las mujeres que laboran en sectores ocupacionales con

alto status socioeconómico mostraron un incremento en la incidencia tanto de meningiomas como de gliomas.

A pesar de estos reportes, la Agency for Research on Cancer plantea que no hay evidencia suficiente de que el arsénico sea carcinógeno, debido a que se carece de una demostración consistente de los efectos de este tipo por la administración de diversas formas químicas del metaloide administradas por diferentes rutas en pruebas con animales. Sin embargo, hay datos que indican que el As puede producir tumores en el pulmón de los animales si el tiempo de retención se incrementa (WHO, 200, 2001). Tampoco hay evidencia concluyente sobre los mecanismos por los que el As provocaría el cáncer, aunque se cree que podría deberse a su capacidad de interferir con la reparación del ADN, con su metilación y de incrementar la formación de radicales libres (Ratnaik, 2003).

En este contexto y dados los resultados mortales del cáncer, la investigación sobre los efectos de la arsenicosis crónica se está centrando sobre su relación con este padecimiento en diferentes sistemas.

Efectos del arsénico sobre el desarrollo y embarazo.

A pesar de que la literatura sobre arsénico lo implica en riesgos para la salud humana, el estatus del metaloide como potencialmente tóxico para el desarrollo humano está sin resolver. El arsénico está incluido entre los 30 químicos identificados como los más relacionados con efectos tóxicos sobre la reproducción y se ha encontrado que el arsenito y el arseniato atraviesan la placenta tanto en animales de laboratorio (Chattopadhyay et al., 2002 a y b; Mandal & Suzuki, 2002;

Rodríguez et al., 2002 a y b), como en humanos (Yung, 1984; Franzblau & Lilis, 1989; Kew et al., 1993; Golub, 1994; Concha et al., 1998; Hopenhay-Rich et al., 2000; Ahmad et al., 2001; Vahter et al., 2002), pero aún hay mucho por resolver al respecto.

Además, aunque se sabe que las diferencias de género son una variable importante en la biometilación del arsénico y, por lo tanto, en la susceptibilidad de sus efectos sobre la salud, regularmente esto es pasado por alto. Tal situación ha traído consecuencias importantes para el estudio de los efectos del metaloide sobre el embarazo y el desarrollo humano, pues la relación causa-efecto es difícil de sostenerse ya que la interacción entre ambas variables es compleja al estar mediada por otros factores tales como edad, sexo, inicio de la menarquia, hábitos dietéticos, uso de tabaco y alcohol, número de embarazos, periodo de lactancia y estrés (Golub, 1994; Colomina et al., 1997; Vahter et al., 2002).

Las investigaciones indican que los efectos tóxicos del arsénico sobre el desarrollo humano ocurren a través de la toxicidad materna. Se ha reportado que el incremento en la concentración del arsénico en la sangre de la madre se asocia con un aumento en la concentración del contaminante en la sangre del cordón umbilical, lo que demuestra que si la mujer embarazada está expuesta al arsénico, el metaloide puede transferirse al feto (Golub, 1994; Concha et al., 1998). Inclusive se sabe que los metales pueden actuar en la placenta, inhibiendo muchos sistemas enzimáticos e inhibiendo el transporte de aminoácidos y nutrientes esenciales a través de la misma, lo cual puede provocar la teratogénesis y el decremento en el peso fetal (Fascineli, Hunter III & De Gravas-Kempinas, 2002).

Pero precisamente, uno de los problemas para el estudio de la toxicidad del arsénico sobre el desarrollo es el hecho de que este agente afecta tanto a la madre como al producto y puede afectar el embarazo interrumpiéndolo, por lo que es difícil identificar el efecto tóxico sobre el feto. Además, la regulación actual en Estados Unidos identifica al As como agente tóxico para el desarrollo, aun cuando la toxicidad materna ocurre a la misma dosis. Esto plantea la necesidad de diferenciar los límites entre la dosis teratogénica y la dosis tóxica materna para el metaloide (Golub, 1994; DeSesso, 2001).

Los resultados mostrados por la literatura sobre el estudio de la teratogénesis inducida por As y los efectos sobre el desarrollo, pueden dividirse en malformaciones, retardo en el crecimiento y desarrollo, déficit en la función, así como problemas con el embarazo (Golub, 1994).

Malformaciones.

En estudios con animales de laboratorio se ha identificado una especie de síndrome caracterizado por malformaciones externas, viscerales, exencefalia debida a defectos en el cierre del tubo neural, encefalocele, agénesis renal y malformaciones de eje esquelético, inducido a las pocas horas de la administración de arsénico. La dosis administrada parece ser más crítica para provocar malformación que la duración de tratamiento y que la dosis interna mínima (concentración en plasma). También se observaron tasas altas de defectos en el tubo neural, hipoplasia en el arco faríngeo y problemas en el crecimiento, así como dismorfología óptica (Golub, 1994; Colomina et al., 1997;

Concha et al., 1998; Hopenhay-Rich et al., 2000; Fascineli, Hunter III & De Gravas-Kempinas, 2002; Mandal & Suzuki, 2002).

Sin embargo, DeSesso (2001) plantea que las malformaciones estructurales son inducidas sólo cuando las concentraciones en la sangre materna exceden el umbral debido solamente a la inyección intraperitoneal o venosa, por lo que la exposición medioambiental común (por vía oral o por inhalación), a concentraciones con las que se encuentra normalmente una persona, no tiene mucho riesgo de efectos fatales sobre el desarrollo. No obstante, los registros en población humana indican que hay un aumento de las malformaciones congénitas asociado con la exposición ocupacional al arsénico durante el embarazo (Hopenhay-Rich et al., 2000).

Retardo en el crecimiento y desarrollo.

Los estudios con animales y humanos, incluyendo el uso de técnicas *in vitro* e *in vivo*, han demostrado que la exposición crónica al arsénico (arsenito y arsenato) provocan retardo en el crecimiento y en el desarrollo (Golub, 1994; Colomina et al., 1997; Concha et al., 1998; Hopenhay-Rich et al., 2000; Fascineli, Hunter III & De Gravas-Kempinas, 2002).

Alteraciones funcionales.

Colomina et al. (1997) reportan que la administración de arsenito resulta en un retardo significativo en el desarrollo conductual, acompañado de problemas de

apertura de los ojos y erupción de los incisivos, en crías de ratón cuyas madres estuvieron expuestas a estrés y que tuvieron un decremento en la ganancia de peso durante el embarazo.

Problemas durante la gestación.

Las alteraciones durante la gestación debidas a la intoxicación crónica por arsénico reportadas en la literatura (tanto para animales como para humanos) pueden agruparse en efectos sobre: el número gestaciones, bajo peso al nacer, abortos espontáneos, nacimientos prematuros, productos muertos al nacimiento y mortalidad del producto después del nacimiento (Golub, 1994; Concha et al., 1998; Ahmad et al., 2000; Hopenhay-Rich et al., 2000; Mandal & Suzuki, 2002).

Tanto el arsenito como el arsenato administrados a altas dosis a roedores, antes o durante la organogénesis, resulta en malformaciones múltiples; decremента la tasa de crecimiento prenatal e incrementa la mortalidad (Golub, 1994; Concha et al., 1998; Mandal & Suzuki, 2002).

Los resultados en poblaciones humanas expuestas crónicamente al arsénico en países como Bangladesh, Argentina y Chile, indican que la exposición al arsénico inorgánico por medio del agua contaminada, puede asociarse con un incremento en: mortalidad del producto, número de abortos espontáneos, nacimientos prematuros, número de productos muertos al nacer, mortalidad postnatal y bajo peso al nacimiento (Concha et al., 1998; Ahmad et al., 2000; Hopenhay-Rich et al., 2000).

Efectos del arsénico sobre el sistema nervioso y la conducta.

Los reportes de los efectos del arsénico sobre el sistema nervioso son limitados, particularmente en el caso del sistema nervioso central. Los reportes de intoxicación aguda por el metaloide concluyen que se afecta principalmente el sistema nervioso periférico, provocando neuropatía simétrica en los nervios sensoriales, los cuales parecen ser más sensibles a los efectos del arsénico que los nervios motores. Las neuronas de axón largo presentan más afectación que las neuronas de axón corto. Los síntomas clínicos incluyen efectos sensoriales simétricos tales como entumecimiento y parestesia de las extremidades distales, con una afectación más severa de las piernas que de los brazos. En los exámenes histológicos se observa axonopatía, desmielinización y desintegración del axón, lo que resulta en una reducción en el número de fibras mielinizadas (Larsen et al., 1979, 1981; Yung, 1984; Franzblau & Lilis, 1989; Kew et al., 1993; Fincher & Koerker, 1998; Mandal & Suzuki, 2002; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003).

Los síntomas clínicos por intoxicación aguda grave pueden ir desde dolor de cabeza, letargia y confusión mental hasta el coma (ver tabla 3.2). Debido al grado de afección es difícil que los pacientes se recuperen, razón por la cual se tienen pocos reportes sobre la persistencia de efectos a largo plazo por intoxicación aguda grave y en ellos presentan resultados contradictorios. Si la intervención médica resulta, puede resolverse todas las complicaciones sistémicas, excepto la encefalopatía y la neuropatía periférica. Incluso varios meses después de la recuperación, se observan alteraciones en los potenciales evocados visuales y

auditivos, así como patrones anormales en el EEG y EMG (Fincher & Koerker, 1998; Mandal & Suzuki, 2002). Estos efectos no se han logrado replicar en monos reshus (Heywood & Sortwell, 1979).

A finales de los años setenta y principios de los ochenta del siglo XX, Larsen y colaboradores demostraron la presencia de arsénico en un número de áreas cerebrales (la ínsula, el giro hipocampal, el hipocampo, los ganglios basales, la sustancia nigra y el hipotálamo) del tejido nervioso de sujetos sanos y con enfermedad renal crónica. Las concentraciones del metaloide en el sistema nervioso central y periférico fueron significativamente mayores en la sustancia blanca que en la sustancia gris, proporcionalmente a la presencia total de lípidos, fosfolípidos y fosfatos, por lo que concluyeron que el arsénico se une preferencialmente a los lípidos. Las concentraciones de arsénico en sustancia blanca son aún mayores en pacientes con falla renal crónica (Larsen et al., 1979, 1981).

A pesar de que estos estudios fueron pioneros en demostrar que el arsénico atraviesa barrera hematoencefálica, todavía a finales de los años noventa existía controversia sobre el paso del As al cerebro. Pero reportes más recientes indican la existencia de cantidades significativas de As(III) en el cerebro de animales experimentales expuestos. También se reporta la presencia de cantidades pequeñas de esta forma arsenical en hipocampo, hipotálamo y cuerpo estriado de ratones no expuestos (Kannan et al., 2001).

Si bien aun no se conocen del todo los mecanismos de la acción tóxica del arsénico sobre el sistema nervioso, Zheng (2001) propone al plexo coroideo como

un buen candidato para explicar el primer impacto del metaloide sobre este sistema pues, el arsénico y sus metabolitos suelen acumularse en esta barrera dañándola estructuralmente y dejando el paso franco al mismo As, a otros metales y a tóxicos de otro tipo al sistema nervioso, lo que resulta en la alteración del sistema y del comportamiento.

Por sus efectos en sistema cardiovascular, se sabe que el arsénico es un tóxico vascular directo que provoca hemorragias en varias partes del cuerpo, incluyendo al cerebro, lo que provoca edema cerebral y explica los síntomas clínicos del envenenamiento agudo por arsénico: dolor de cabeza, letargia, delirio y agitación (Fincher & Koerker, 1998; Zheng, 2001).

En el caso de envenenamiento crónico por arsénico, los efectos son muchos y variados (ver tabla 3.2). Aunque también se observa neuropatía periférica con EMG anormal, se encuentra alta prevalencia de alteraciones cerebrovasculares y daño moderado en el aprendizaje, la memoria reciente y la concentración (Morton & Caron, 1989; Guha-Mazumder, 2000; Hall, 2002; Ranitake, 2003). Aunque son pocos, los estudios neuroconductuales han dado mucha luz sobre los efectos de la intoxicación crónica a bajos niveles con este metaloide, toda vez que se ha demostrado que el daño en las células cerebrales ocurre antes de que las condiciones clínicas alteradas sean evidentes (Chattopadhyay et al., 2002a y b Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003).

Efectos sobre sistema nervioso periférico.

Dhar et al. (2005) midieron las áreas nucleares del tejido de la médula espinal en los segmentos cervicales y lumbares de ratas expuestas a varias concentraciones de arsénico. Los resultados revelaron una reducción dosis dependiente en el área nuclear de ambos segmentos. Estas observaciones podrían explicar los resultados que indican que los efectos de la exposición al arsénico son diferentes en los miembros superiores e inferiores en humanos.

Efectos sobre sistema nervioso central.

Algunos estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado encefalopatía y daño de las funciones psicológicas del cerebro después de la exposición prolongada al arsénico, tanto en animales como en humanos. Los resultados mostraron problemas de percepción visual, de integración visomotora, de memoria, de lenguaje y de comprensión verbal, asociados a la presencia de mayores concentraciones de arsénico en hipocampo, hipotálamo y corteza cerebral (Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003).

Efectos neuroconductuales.

Los parámetros neuroconductuales en ratas como la manipulación del alimento, la actividad locomotora y las tareas de habilidad espacial en ratas se ven severamente afectadas por la exposición crónica al arsénico, probablemente debido a la afectación de ganglios basales, pero no hay evidencia concluyente al

respecto. La exposición prenatal de ratas a los arsenicales se asocia con la reducción dosis dependiente de la actividad espontánea, medida como disminución en la locomoción y en el movimiento de los miembros (Itoh et al., 1990; Dèsi et al., 1998; Rodríguez et al., 2001; Chattopadhyay et al., 2002 a y b; Rodríguez et al., 2002a y 2002b; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003).

Efectos sobre el desarrollo del sistema nervioso

Las alteraciones incluyen pérdida marcada y disminución del crecimiento de las células cerebrales durante el desarrollo fetal; cambios en el funcionamiento de la membrana neuronal y disminución de circuitos neuronales tanto en cerebros neonatos como adultos, aunque el grado de degeneración varía entre las células fetales humanas y de rata (Chattopadhyay et al., 2002a y b, Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003).

Los efectos neurotóxicos del arsénico se observan como cambios en la función de la membrana de las células cerebrales (generación y liberación de productos intermedios reactivos con nitrógeno y oxígeno), reducción del crecimiento celular, pérdida de la matriz de crecimiento neuronal y cambios apoptóticos tanto en células aisladas como en asociación con células vecinas (Chattopadhyay et al., 2002a y b).

Características de los efectos por envenenamiento por arsénico sobre el sistema nervioso.

Tipo de efecto	Características fisiopatológicas y clínicas
Sobre sistema nervioso periférico.	*Neuropatía periférica simétrica mayor en los nervios sensoriales similar al síndrome de Guillain-Barré. *Parestesia y entumecimiento de las extremidades. *Polineuritis de las estructuras sensitivas tales como la cóclea. *Axonopatía y desmielinización de los axones largos. *Fragmentación y reabsorción de mielina. *Decremento en la velocidad de conducción nerviosa. Anormalidades en el EMG.
Sobre sistema nervioso central.	Encefalopatía. *Falta de concentración. *Desorientación *agitación severa. *Ideación paranoide. *Labilidad emocional. Decremento en los procesos de lenguaje, comprensión verbal y memoria a largo plazo. Encefalitis hemorrágica.
Neuroconductuales	Problemas en la prensión. Problemas para seguir secuencias motoras con los dedos. Alteraciones en la coordinación mano-ojo. ∞Repuesta bifásica en la actividad locomotora. ∞Alteraciones en el aprendizaje asociativo.

Continúa en la página siguiente.

Características de los efectos por envenenamiento por arsénico sobre el sistema nervioso.

(Continuación)

<p>Sobre sistemas de neurotransmisión.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ∞Decremento o incremento en la actividad de la acetilcolinesterasa. ∞Inhibición de la síntesis, liberación y recaptura de acetilcolina. ∞Decremento de la cantidad de descarboxilasa del ácido glutámico en tallo cerebral e hipotálamo. ∞Incremento de los niveles de 5-HT y dopamina en algunas regiones del encéfalo. ∞Decremento de norepinefrina en estructuras cerebrales.
<p>Sobre el desarrollo del sistema nervioso.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ∞Defectos del cierre del tubo neural. ∞Exencefalia. ∞Cambios en la función de la membrana neuronal. ∞Pérdida de la matriz de crecimiento neuronal. ∞Cambios apoptóticos en las células cerebrales.

Tabla 3.2 Resumen de los efectos principales de la exposición aguda y crónica al arsénico sobre el sistema nervioso. Los efectos marcados con * corresponden al envenenamiento agudo. ∞ efecto observado en animales no humanos. Tabla elaborada con base en Morton & Caron, 1989; Mejía et al., 1997; Guha-Mazumder, 2000; Kannan et al., 2001; Chattopadhyay et al., 2002a y b; Mandal & Suzuki, 2002; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003, Ratnaik, 2003; Dhar et al., 2005.

Efectos sobre los sistemas de neurotransmisores.

La medición regional de las concentraciones de neurotransmisores y de enzimas involucradas en los sistemas de neurotransmisión, ha permitido evaluar los efectos del arsénico sobre estos. Sin embargo, el hecho de que la medición sea regional limita los alcances explicativos de los estudios, toda vez que no se accede al funcionamiento sistémico global (Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano,

2003). Dados los mecanismos tóxicos del arsénico, la atención de los científicos se ha centrado sobre los sistemas colinérgico, monoaminérgico y gabaérgico.

Sistema colinérgico.

La acetilcolina (ACh) es un átomo de nitrógeno cargado positivamente con cuatro grupos metil adheridos, por lo que se le denomina nitrógeno cuaternario y se le clasifica como una amina cuaternaria (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997). Los mecanismos de liberación de la acetilcolina involucran grupos sulfhidril y se acepta que la liberación de ACh está ligada a su síntesis. Existen reportes que indican que el arsenito inhibe la mayoría de los parámetros colinérgicos, pero en el caso de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE), la enzima responsable de inactivar a la ACh en el espacio sináptico, los resultados son contradictorios ya que en algunos casos indican incremento, pero en otros decremento. Los efectos del arsenito sobre los parámetros colinérgicos se han observado tanto en animal íntegro (cerebelo, tallo cerebral y tálamo) como en rebanadas de cerebro (Kobayashi et al., 1987; Tripathi et al., 1997; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003), probablemente debido a que el mecanismo de toxicidad del arsénico puede asociarse a los grupos sulfhidril.

Aunque son pocos los estudios que involucran a la conducta como una de las variables a evaluar en relación con los efectos del As, es posible hacer un conjunto de suposiciones con base en los efectos que el metaloide tiene sobre el sistema colinérgico y los otros sistemas de neurotransmisión.

La acetilcolina parece estar implicada en la regulación fisiológica de prácticamente cualquier aspecto conductual, incluyendo la conducta agresiva, el procesamiento sensorial, la cronobiología, la conducta de ingesta, el ciclo sueño vigilia, el

aprendizaje, la memoria y la atención (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996; Feldman, Meyer & Quenzer, 1997, Rains, 2004).

Puesto que las neuronas colinérgicas se encuentran en todas las estructuras que conforman el circuito estriatal es posible inferir que el metaloide alteraría el control motor. De igual manera, la presencia de neuronas colinérgicas en el cerebro anterior basal, mismas que proyectan al hipocampo, a la corteza límbica y a la neocorteza, permiten explicar las alteraciones en la memoria, el aprendizaje y la atención asociadas con la intoxicación por arsénico.

La presencia de una alteración del sistema colinérgico cerebral, asociada a la presencia de arsénico en el tejido, podría afectar los estados de conciencia del individuo, toda vez que la transición del sueño al despertamiento, así como el incremento en el alertamiento se asocian con un incremento en la actividad neuronal mediada por la acetilcolina.

La administración de atropina y escopolamina interfiere con la adquisición y el mantenimiento de muchas tareas de aprendizaje y memoria, si el arsénico inhibe la síntesis y liberación de ACh, es posible que afecte negativamente a estos procesos, incluyendo la consolidación de memoria a corto plazo en memoria a largo plazo.

De igual forma, se ha demostrado que la acetilcolina juega un papel esencial en el proceso atencional, incluyendo la atención sostenida y el desenganche atencional (Feldman; Meyer & Quenzer, 1997; Meneses-Ortega, 2001), por lo que no sorprendería encontrar alteraciones de la atención debidas al arsénico.

Sistema de aminas biogénicas.

Las aminas biogénicas son un grupo de neurotransmisores constituido por catecolaminas (dopamina, norepinefrina y epinefrina) y monoaminas (serotonina o 5-HT). El precursor de todas las catecolaminas es la tirosina que se cataliza en L-DOPA y luego en dopamina, el precursor de la noradrenalina y la adrenalina. Las catecolaminas contienen un núcleo catecol (un anillo de benceno con dos grupos hidroxil) y una cadena de etilamina o alguno de sus derivados. Por su parte, la serotonina es un componente indolealcalino conocido comunmente como 5-hidroxitriptamina (5-HT) y está emparentado de cerca con el aminoácido triptofano, el cual también es su precursor (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

Los estudios de la exposición al arsénico inorgánico y sus efectos sobre el sistema de aminas biogénicas han aportado resultados variados, debido a la aplicación de protocolos muy diversos (Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003). Pero, aunque los resultados de las diferentes investigaciones son contradictorios, en general se ha observado un incremento de la dopamina (DA) y la 5-HT en el hipocampo, el hipotálamo, la corteza y el estriado, así como un decremento en los niveles de norepinefrina (NE) en el hipotálamo (Itoh et al., 1990, Mejía et al, 1997, Delgado et al., 2000; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003). Sin embargo, otros reportes describen que la exposición al arsénico provocó un decremento significativo en la DA y en la NE, pero no ocasionó cambios en la 5-HT. Estos cambios en los sistemas de neurotransmisión no pudieron revertirse por la administración de quelantes (Tripathi et al., 1997; Kannan et al., 2001), lo que podría indicar un efecto irreversible del arsénico sobre el sistema nervioso central.

A. Sistema catecolaminérgico.

El primer paso en la síntesis de las catecolaminas es la hidroxilación de la L-DOPA, una reacción catalizada por la tirosina hidroxilasa (TH). De hecho, la mayoría de los métodos efectivos para inhibir la síntesis de catecolaminas es bloquear la síntesis de esta enzima. El siguiente paso en la síntesis de catecolaminas involucra la formación de dopamina a partir de la L-DOPA. En las neuronas dopaminérgicas este es el último paso en la biosíntesis, pero la DA sirve como precursor de la noradrenalina y la adrenalina.

La regulación de la síntesis de catecolaminas ocurre por una variedad de procesos, muchos de los cuales operan mediante la tasa limitante de tirosina hidroxilasa. Algunos de los factores que regulan la síntesis de catecolaminas operan muy rápidamente (en segundos o menos), permitiendo a las células responder a necesidades a corto plazo. Otros factores mediadores de la síntesis operan más largo plazo (horas o días).

Pero, la inactivación de las catecolaminas está sujeta a múltiples rutas. Después de su liberación, tanto la dopamina como la norepinefrina son recapturadas por una bomba de recaptación pero, aunque la recaptura es un método efectivo para terminar la acción sináptica de las catecolaminas, el proceso degradante debe existir para prevenir la acumulación en exceso de las mismas. El catabolismo involucra principalmente dos enzimas: la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la monoamino oxidasa (MAO).

Se ha estimado que cerca del 90% del catabolismo de la dopamina en el estriado de la rata inicia con la desaminación oxidativa por la MAO, el producto inmediato de esta reacción es 3,4 dihidroxifenilacetaldeído (DHPA) que rápidamente se oxida

a ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). Cerca del 40% de este DOPAC es eliminado del cerebro sin ser metabolizado por la COMT. Pero el otro 60% es O-metilado y se transforma en ácido homovanílico (HVA). Tanto el DOPAC como el HVA entran al líquido cefalorraquídeo desde donde son activamente transportados fuera del cerebro hacia el torrente sanguíneo para su excreción (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

A.1 Sistema dopaminérgico.

La dopamina constituye casi el 80% de las catecolaminas cerebrales. Sin embargo, el número de neuronas dopaminérgicas es muy pequeño (1 millón) en comparación con el total de células en todo el cerebro humano y la mayoría de ellas se encuentra en la parte rostral del cerebro (mesencéfalo, hipotálamo y bulbos olfatorios).

El incremento de la dopamina cerebral asociado a la presencia de exposición crónica al arsénico (Itoh et al., 1990, Mejía et al., 1997, Delgado et al., 2000; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003) podría resultar en una alteración importante de los procesos de la atención por hiperactivación de la corteza cerebral. Se sabe que la vía dopaminérgica nigroestriatal es de vital importancia en el control motor, pues la bradicinesia (dificultad para caminar, ausencia de expresión facial, problemas con el parpadeo y carencia de habla espontánea), los disturbios posturales y la incapacidad para iniciar actividad motora voluntaria, características de la enfermedad de Parkinson se relaciona con una degeneración de esta vía (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996; Feldman, Meyer & Quenzer, 1997; Rains, 2004). Así, el decremento de la DA debido a la presencia

de altos niveles de arsénico en sangre y tejido nervioso, reportado por Tripathi et al., 199; Kannan et al., 2001 podría haberse reflejado en alteraciones motoras de la actividad voluntaria, de haber incluido la medición conductual.

Dos componentes dopaminérgicos cerebrales importantes son el sistema mesoestriatal y el mesolímbico, el primero tiene un componente ventral que innerva en núcleo acumbens, los tubérculos olfatorios y el putamen-caudado medial. Estas conexiones juegan un papel esencial en las propiedades reforzantes de los psicoestimulantes y de otras drogas de abuso. Por su parte, el sistema mesolímbico se origina en el área tegmental y proyecta al septum, la amígdala y el hipocampo, así como a diferentes áreas límbicas corticales. Los reportes indican que la administración de fármacos que incrementan los niveles cerebrales de DA producen síntomas psicóticos positivos (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997; Stahl, 2000). En este contexto, la investigación de los efectos del arsénico sobre el sistema dopaminérgico cobra relevancia a largo plazo pues Mejía et al., 1997, reportaron un incremento de la dopamina y su metabolito (DOPAC) en el estriado, la corteza cerebral y el hipotálamo (ver tabla 3.3) en cerebro de rata y si esto se repite en el cerebro humano es posible esperar ver alteraciones de adaptación al medio e incluso síntomas psicóticos en el largo plazo, asociadas a la exposición crónica al arsénico.

Los sistemas dopaminérgicos periventricular y diencefaloespinal tienen su origen en la sustancia gris periacueductal del hipotálamo posterior y dorsal, así como el tálamo caudal. Las proyecciones van de aquí a los núcleos talámico e hipotalámico medial. La presencia de un incremento en la DA en el hipotálamo debido a la intoxicación por As, podría entonces asociarse con alteraciones en la

integración del control de los componentes centrales y autónomos de las conductas motivadas complejas, tales como la ingesta de alimento y la conducta sexual (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996; Feldman, Meyer & Quenzer, 1997; Stahl, 2000).

A.2 Sistemas adrenérgico y noradrenérgico.

El núcleo noradrenérgico más importante por su número de fibras es el locus coeruleus, sus axones proyectan virtualmente a todo el telencéfalo y el diencefalo, incluyendo la neocorteza, el hipocampo, la amígdala, el septum, el tálamo y el hipotálamo. En todas las capas de la neocorteza se encuentran fibras noradrenérgicas provenientes del locus coeruleus, pero su densidad relativa difiere de una capa a otra dependiendo de la región cortical y de la especie. La vastedad de conexiones del locus coeruleus hacia el cerebro anterior es tal que la alteración en la actividad de un pequeño número de neuronas pueden provocar resultados en un amplio número de poblaciones neuronales. Los datos indican que el locus coeruleus participa en el proceso de la atención conocido como vigilancia, pues la actividad de esta estructura se inhibe durante los estados baja vigilancia tales como el sueño o el mantenimiento de ciertas conductas, pero cuando el organismo está expuesto a estimulación fuerte que provoca la respuesta de alertamiento, las neuronas del locus coeruleus se activan fuertemente, preparando a diversas áreas del cerebro para procesar la información sensorial e iniciar la respuesta adaptativa adecuada (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

Se sabe que la NE decremente significativamente con la exposición al contaminante y que estos cambios no se revierten con la administración de

quelantes, pero no estudiaron el locus coeruleus (Itoh et al., 1990; Mejía et al., 1997; Tripathi et al., 1997; Delgado et al., 2000; Kannan et al., 2001), por lo que hasta ahora no existe una investigación que asocie específicamente cambios en los niveles de noradrenalina en el locus coeruleus con la intoxicación crónica por As. Sin embargo, los efectos del arsénico sobre la atención podrían ser explicados por este decremento en los niveles de noradrenalina en este sistema (Moon et al., 1985; Tong, McMichael & Baghurst, 2000; Calderón et al., 2001, Tsai et al, 2003; Wasserman et al., 2004).

Otra función importante del sistema noradrenérgico es la regulación del hambre y de la conducta de ingesta. La conducta de ingesta de alimento debe integrar una variedad de estímulos internos y externos, además de proveer las señales apropiadas a corto y a largo plazo, para su regulación.

Aunque el control de la ingesta está dado por la participación de diferentes neurotransmisores y neuropéptidos, la NE del núcleo periventricular del hipotálamo juega un papel de pivote en este proceso (Kandel, Schwartz and Jessell, 1996; Feldman, Meyer and Quenzer, 1997), por lo que el decremento de este neurotransmisor en relación con la exposición al arsénico podría resultar en una alteración de los mecanismos de control de la ingesta de alimento en el mediano plazo.

B. Monoaminas (serotonina).

El metabolismo de la serotonina (5-HT) en el sistema nervioso se realiza mediante la deaminación oxidativa catalizada por monoaminoxidasa (MAO), la misma enzima de la degradación de las catecolaminas. La acción de la MAO sobre la 5-

HT produce 5-hidroxiindoleacetaldeído que se oxida rápidamente en ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), considerado como el primer metabolito de la 5-HT que se difunde fuera de la célula y entra al líquido cefalorraquídeo (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

Las neuronas serotonérgicas se encuentran primordialmente en los núcleos del rafe del tallo cerebral, cuyas células son el origen de vías ascendentes y descendentes que inervan amplias áreas del cerebro y de la médula espinal.

Según Felman, Meyer & Quenzer (1997), los núcleos del rafe dorsal y medial en conjunto dan cuenta del 80% de las terminales serotonérgicas del cerebro anterior, por lo que deben considerarse como la fuente de inervación principal de esta área.

Se ha demostrado que las neuronas serotonérgicas del rafe dorsal disparan a una tasa muy regular, pero el disparo incrementa cuando el animal está despierto, disminuye durante el sueño de ondas lentas y es abolido totalmente durante el sueño MOR, pero el alertamiento y el sueño no son los únicos procesos en los que participan la neuronas serotonérgicas, a pesar de que la 5-HT solamente está presente en una pequeña fracción de todas las neuronas cerebrales, está involucrada en el control fisiológico de la mayoría de las conductas motivadas. Así, su actividad se asocia con los movimientos repetitivos y tiene un efecto inhibitorio sobre la conducta de ingesta de alimento, posiblemente al incrementar los mecanismos de saciedad. También juega un papel importante en la regulación de la impulsividad, por ejemplo, se sabe que la disminución de la actividad serotonérgica se asocia con conductas suicidas y agresión patológica. Además de estar implicada en la etiología del trastorno obsesivo compulsivo (Kandel,

Schwartz & Jessell, 1996; Feldman, Meyer & Quenzer, 1997, Stahl, 2000, Rains, 2004). La mayoría de las investigaciones sobre los efectos del arsénico en el sistema monoaminérgico reportan como resultado un aumento en los niveles cerebrales de 5-HT (Itoh et al., 1990, Delgado et al., 2000; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003), por lo es posible inferir consecuencias importantes sobre los procesos atencionales al incrementar el alertamiento. Asimismo, la realización de estudios longitudinales o de cohorte que incluyeran la medición de trastornos del sueño y de la alimentación, podría mostrar una relación importante entre la exposición al arsénico y la presencia de dichas alteraciones, lo cual sería explicado por mediación de la serotonina.

Sin embargo, Mejía et al. (1997) han reportado un comportamiento bifásico de la serotonina en el tallo cerebral, dependiendo de la dosis de exposición al arsénico: decremento con dosis bajas e incremento con dosis altas. Puesto que la exposición crónica al arsénico se asocia con presencia de dosis bajas del metaloide, es plausible pensar que podría haber un incremento importante en la impulsividad y en los rasgos obsesivos compulsivos en la población expuesta.

Sistema GABAérgico:

El ácido γ -amino butírico se sintetiza a partir del precursor glutamato, mediante la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Los niveles de GAD decremantan de manera importante en el tallo cerebral, cerebelo e hipotálamo de ratas expuestas al arsenato, mientras que el glutamato incrementa en el núcleo acumbens, en la corteza motora y en el hipocampo (Rodríguez, Jiménez-

Capdeville & Giordano, 2003). No obstante, existe muy poca literatura sobre esta relación.

Efectos combinados del arsénico y otros elementos.

Sobre el desarrollo y el embarazo.

La literatura revela que la exposición simultánea de animales preñados a diferentes combinaciones de agentes teratogénicos y no teratogénicos producen respuestas variables que pueden ser de cinco tipos: aditividad, antagonismo, sinergismo, potenciación e interacción (Fascineli, Hunter III & De Gravas-Kempinas, 2002).

El arsénico suele interactuar con otros teratógenos. Se ha encontrado que el selenio antagoniza los efectos teratogénicos del arsénico, mientras que el cromo los incrementa. El cadmio y el cobre no interactúan con el arsénico. La hipertermia actúa sinérgicamente con el arsénico para producir excencefalia y encefalocele en el hámster, posiblemente debido al incremento en la carga de arsénico en la sangre asociada con el decremento de la función renal en animales expuestos al estrés por calor. Los datos sugieren que existe un aumento de la acumulación del As cuando se administra una dosis in útero en animales con deficiencia en selenio (Golub, 1994; Miyazaki, 2005). Respecto a la interacción del arsénico con el zinc, existen datos contradictorios pero Fascineli, Hunter III & De Gravas-Kempinas (2002) demostraron que ni el pretratamiento ni la administración simultánea de zinc previenen la teratogenicidad, antes bien, la interacción zinc-arsénico en el desarrollo provoca efectos tóxicos en la placenta y en el organismo materno,

además de tener efectos fetotóxicos, probablemente provocados por la acción directa de los arsenicales sobre el embrión, en combinación con los efectos indirectos sobre el organismo materno y sobre la placenta.

Sobre los efectos carcinogénicos.

El análisis histopatológico de tejido renal y de testículos de ratas expuestas a una mezcla de arsénico y cadmio arroja datos que indican que el As parece proteger a los testículos contra la toxicidad del cadmio. Sin embargo, los datos son contradictorios. Por un lado, la toxicidad aguda de ambos metales es mayor cuando se presentan combinados y, por el otro, los estudios histopatológico y el análisis de glutation, sugieren que la combinación de metales podría ser menos nociva que la de cualquiera de los metales por separado. Esto último es particularmente cierto para los testículos (Díaz-Barriga et al., 1990).

Sobre los sistemas de neurotransmisión.

En las áreas mineras o en la vecindad de las fundidoras de cobre, es frecuente encontrar arsénico en combinación con plomo. Mejía et al. (1997) estudiaron los efectos de la exposición al arsénico sobre el sistema monoaminérgico, conjuntamente con la presencia de plomo en sangre en ratones. El primer hallazgo importante fue el incremento regional en los niveles de plomo cuando el animal fue sometido simultáneamente al arsénico y al plomo (ver tabla 3.3). El incremento observado se acompañó de una disminución significativa en los niveles de arsénico de algunas regiones (hipotálamo, estriado, mesencéfalo y corteza

cerebral), debido a la exposición conjunta. En relación con los cambios en las monoaminas y los metabolitos por región se encontró que, mientras el plomo incrementó solamente la concentración de DOPAC (metabolito de la dopamina) en el hipotálamo, la administración de la mezcla provocó un total de ocho cambios: aumentos de la DA, DOPAC, 5-HT y ácido 5 hidroxindoleacético (5-HIAA) en el hipotálamo, en el mesencéfalo y en el estriado, además del decremento en la NE del hipotálamo y del hipocampo. Esos cambios fueron similares a aquellos producidos por el arsénico sólo, pero la mezcla provocó alteraciones en la norepinefrina en el hipocampo y en la serotonina de la corteza y el mesencéfalo, cambios que no fueron producidos por el metal no combinado. Asimismo, se observaron cambios en la acumulación del plomo y del arsénico cuando ambos se administraron juntos, lo que representa evidencia de la interacción entre mezclas (ver tabla 3.3). Puesto que en algunas regiones hubo un incremento en la dopamina y en la serotonina, paralelo a un incremento en sus metabolitos (DOPAC y 5-HIAA), es posible que tanto la síntesis (actividad de la tirosina hidroxilasa) como el metabolismo (actividad de la MAO) estén aumentados.

Efectos de la administración de arsénico y arsénico más plomo sobre las concentraciones de aminas biogénicas y sus metabolitos en diferentes regiones cerebrales.

Neurotransmisor o Metabolito	Estructura	Efecto del As	Efecto del As+Pb
Dopamina	Estriado	↑↑	↑↑
	Corteza cerebral	↑↑	↑↑
DOPAC	Hipotálamo	↑↑	↑↑
	Corteza cerebral	↑↑	◆

Continúa en la página siguiente.

Efectos de la administración de arsénico y arsénico más plomo sobre las concentraciones de aminas biogénicas y sus metabolitos en diferentes regiones cerebrales.

(continuación)

Neurotransmisor o Metabolito	Estructura	Efecto del As	Efecto del As+Pb
Norepinefrina	Hipotálamo	↓	↓
	Hipocampo	↓	↓
Serotonina	Tallo cerebral	↓ con dosis baja ↑ con dosis alta	◆
5-HIAA	Mesencéfalo	↑	↑
	Estriado	↑	↑

Tabla 3.3 Muestra los efectos del arsénico (As) por separado o combinado con plomo (As+Pb) sobre las concentraciones de monoaminas y sus metabolitos en diferentes regiones del cerebro. ↓, decremento significativo; ↑, incremento significativo; ◆, no reportado en el artículo. Elaborada con base en Mejía et al., 1997.

El interés por los efectos de la combinación de metales sobre los sistemas de neurotransmisión llevó a Rodríguez et al. (1998) a comparar la liberación de dopamina en vivo en cerebro de rata, mientras eran expuestas a estimulación permanente por administración de potasio en altos niveles. Eligieron la combinación de arsénico, cadmio y magnesio debido a que estos elementos suelen estar presentes en mezcla en los residuos de la industria minera que se vierten al agua que ingiere la población que habita cerca de estos lugares, aunque el arsénico es el metal con mayor concentración en dichos residuos. Después de dos semanas de exposición, el arsénico y el manganeso se acumularon en el tejido estriatal cerebral. Durante la estimulación con potasio, los niveles de DOPAC y 5-HIAA decrementaron significativamente tanto en presencia del arsénico sólo como frente a la mezcla. No obstante, el efecto principal se observó

en presencia de la depolarización constante por potasio, pues los animales que estuvieron expuestos a la mezcla de metales fueron incapaces de mantener el decremento en la liberación de DA, lo que demuestra un efecto aditivo entre el arsénico y los otros metales, probablemente debido a que bajo una situación de demanda, los mecanismos compensatorios para el metabolismo de la dopamina se vuelven insuficientes, resultando en una disminución significativa de DA, DOPAC y el 5-HIAA. Otra posibilidad es que la exposición a la mezcla afecta inespecíficamente a la membrana celular, interrumpiendo la respuesta normal a la depolarización permanente. De cualquier manera, cualquiera de las dos hipótesis concuerda con el hecho de que procesos tales como la activación conductual, la actividad motora, la atención y el aprendizaje, que demandan un incremento en la tasa de liberación sostenida de varios neurotransmisores, se ven seriamente afectada por la presencia de la mezcla de metales o del arsénico solo en el sistema.

Interacción con otros factores.

Se sabe que la deficiencia en hierro y la toxicidad del plomo pueden tener un efecto sinérgico y potencialmente devastador. Los niños con anemia por deficiencia en este nutriente absorben 50% más plomo en comparación con niños con buenos niveles de él (Iyengar & Fair, 2000). Desafortunadamente, los estudios sobre la relación del arsénico con la anemia por deficiencia en hierro no son tan concluyentes. La investigación con técnicas *in vitro* indica que el hierro funciona como un buen quelante del arsénico, pero el papel de la falta de este metal en el desarrollo del envenenamiento crónico por As no está claro pues, aunque existen

reportes que demuestran que los sujetos expuestos crónicamente a los arsenicales también sufren anemia, en ellos no se aclara si los participantes presentaban la anemia antes de desarrollar el envenenamiento crónico. Sin embargo, en un estudio que controló esta variable en ratas se observó una mayor acumulación del metaloide en el duodeno e hígado de las ratas deficientes en hierro, con lo que se demuestra que la administración de arsénico por sí misma no provoca anemia a corto plazo, pero las personas anémicas sí podrían ser más propensas a los efectos tóxicos del arsénico (Paul et al., 2002).

Capítulo 4. Efectos del arsénico sobre los sistemas neurocognitivos.

Lo reportes de las investigaciones de los efectos del arsénico sobre los sistemas de neurotransmisión indican una afección en los niveles de ACh, catecolaminas y monoaminas (Kobayashi et al., 1987; Itoh et al., 1990, Mejía et al, 1997; Tripathi et al., 1997; Delgado et al., 2000; Kannan et al., 2001; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003), que pueden asociarse con alteraciones en los procesos neurocognitivos de la atención, la memoria y el lenguaje. Sin embargo, aunque la investigación en toxicología indicaría que los mecanismos neuropsicofarmacológicos de estos procesos podrían verse afectados por la contaminación crónica por arsénico (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997), la investigación neuropsicológica en torno a los procesos cognoscitivos afectados por este metaloide no hace una distinción precisa de los sistemas neurocognitivos ni de los procesos participando en dicha alteración. Por lo tanto, el fin del presente capítulo es hacer una descripción de los sistemas neurocognitivos que están implicados en las alteraciones cognoscitivas que reporta la literatura sobre efectos del arsénico, también se describen brevemente algunas de las estrategias que se emplean para la evaluación de cada sistema con la intención de comprender mejor lo que se reportará hacia el final de este mismo capítulo en torno a los hallazgos sobre los efectos del As en la atención, la memoria y el lenguaje, así como de comprender la metodología para la evaluación de los procesos cognoscitivos empleada por el Dr. Rosado y su

equipo (Moon et al., 1985; Tong, McMichael & Baghurst, 2000; Calderón et al., 2001, Tsai et al, 2003; Wasserman et al., 2004).

Atención.

El interés por el estudio de los procesos atentos en todos los contextos es relativamente reciente. En los años sesenta del siglo XX confluieron una serie de eventos que permitieron que se iniciara formalmente la investigación científica sobre este proceso. Sin embargo, desde los años cincuenta se sabe que la actividad de la formación reticular, formada por grupos neuronales cuyos axones proyectan a diversas estructuras diencefálicas y áreas corticales, permite al organismo mantener un nivel de alerta necesario para llevar a cabo los procesos cognoscitivos de mayor complejidad, mediante la acción de los sistemas de neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica (Feldman, Meyer & Quenzer, 1999; Portellano 2005).

La importancia funcional de los procesos atentos radica en el hecho de que el sistema nervioso tiene una capacidad limitada para el procesamiento de la información presentada de manera simultánea. De hecho, desde los años ochenta del siglo XX hasta ahora, el modelo de Broadbent o teoría del filtro es el que ha tenido más impacto en el campo de la neurobiología de la atención. Dicho modelo propone que, debido a la gran cantidad de información que se recibe continuamente del medio ambiente y puesto que el sistema que la procesa tiene una capacidad limitada, la atención es el mecanismo que permite seleccionar sólo aquellos estímulos relevantes para la tarea que se esté

realizando, por lo que implicaría la inhibición de la información irrelevante, así como la selección y amplificación de los estímulos relevantes. Según esta propuesta, los procesos atencionales tendrían relación importante con la memoria, puesto que toda información nueva se acumularía en un almacén a corto plazo o en la memoria sensorial con lo que se ampliaría la duración de los estímulos una vez que ya no están presentes en el medio. La selección ocurre precozmente, antes de la identificación de la información e incluso antes de tratamiento semántico (Meneses-Ortega, 2001; Portellano, 2005).

Sin embargo, este no es el único modelo de atención, de hecho se han planteado varias teorías que intentan dar cuenta de la complejidad del proceso atencional. Tal diversidad de teorías indican que se trata de un sistema funcional complejo, dinámico, multimodal y jerárquico que consiste en la focalización selectiva hacia un determinado estímulo, por lo que el proceso filtra, desecha e inhibe la información no deseada. Así, es posible plantear que el proceso atencional es un proceso articulador de los otros procesos cognoscitivos y su alteración por cualquier causa siempre producirá trastornos cognoscitivos a otros niveles.

Puesto que el proceso atencional es una función compleja, incluye un conjunto de subfunciones: nivel de conciencia, orientación, concentración, velocidad de procesamiento, motivación, dirección, selectividad y alternancia (ver figura 4.1), las cuales se estructuran en estratos organizados jerárquicamente de mayor a menor complejidad, articulados en redes neuronales que implican la

participación conjunta de diversas estructuras nerviosas (Meneses-Ortega, 2001; Portellano, 2005).

Procesos atentivos.

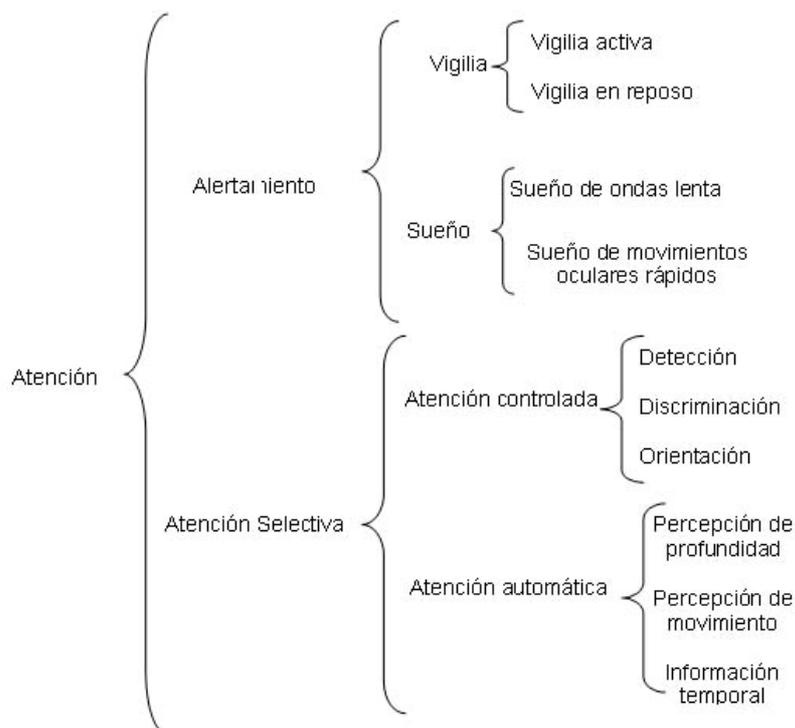


Figura 4.1 Cuadro sinóptico de algunos procesos involucrados en la atención. Debe tenerse presente que muchos de estos elementos presentan relaciones muy estrechas entre sí. Esquema tomado de Meneses-Ortega, 2001.

El nivel más básico de la atención es el alertamiento, un proceso relacionado con la atención voluntaria, se trata de un estado transitorio que se presenta en un momento específico y que determina la respuesta a los estímulos ambientales; depende de la actividad de sistemas neuronales que involucran al tallo cerebral y a núcleos específicos del tálamo que proyectan difusamente sobre amplias regiones corticales y subcorticales. El estado de alerta afecta la

eficiencia con la que ocurre la selección de estímulos y varía en un continuo que abarca desde el estado de coma hasta estados asociados con estrés, en el que el nivel de alertamiento se encuentra en el máximo posible.

Este estado de alerta también suele denominarse vigilancia y se divide a su vez en tónica y fásica. La atención tónica es el umbral de vigilancia mínimo necesario para mantener la atención durante una tarea prolongada, se asocia con la activación de la formación reticular y sus conexiones retículo-corticales; es lo suficientemente estable para modificarse lenta e involuntariamente en ciertas situaciones (p.e. durante el sueño). Por su parte, la atención fásica es la capacidad para dar una respuesta rápida a un estímulo que se presenta sorpresivamente. Se trata de una respuesta biológica inespecífica que se relaciona con la actividad de los circuitos neuronales tálamo-frontales y de la amígdala y el hipocampo (Portellano, 2005). Se vincula estrechamente con la respuesta conductual de orientación, es decir, es la primera reacción del organismo ante un estímulo inusual o novedoso, que involucra la atención hacia la fuente de la que procede dicho estímulo.

En el siguiente nivel jerárquico del proceso atencivo se encuentra la atención sostenida, la capacidad mediante la cual el foco atencional se puede mantener con resistencia a la fatiga y a las condiciones de distractibilidad; guarda relación con el nivel de alertamiento y con los estados motivacionales.

El nivel más alto en la jerarquía del proceso atencivo es la atención selectiva que implica la capacidad para seleccionar y procesar los estímulos relevantes, además incluye la habilidad para enfocar y alternar dichos estímulos, por lo que

se relaciona más directamente con la activación de los otros procesos cognoscitivos, mientras se anula la entrada de los estímulos irrelevantes para la actividad que está realizando en organismo. Este nivel de atención se relaciona con la actividad de los núcleos de relevo talámicos y de diversas estructuras corticales. Si bien el estado de alerta afecta la eficiencia con la que ocurre la selección de los estímulos relevantes, la detección de un estímulo relevante puede incrementar el estado de alertamiento, por lo que ambos procesos se encuentran en estrecha relación.

La atención selectiva incluye los procesos de atención automática (involuntaria) y atención controlada (voluntaria). La primera se caracteriza porque el procesamiento de los estímulos requiere poco esfuerzo consciente y ocurre de manera rápida, debido a que no emplea recursos para el procesamiento consciente del estímulo. En contraparte, la atención controlada o voluntaria requiere de un esfuerzo consciente para dirigirse hacia los elementos del ambiente importantes para la tarea que se realiza. Cotidianamente, tanto la atención automática como la controlada ocurren simultáneamente y en paralelo; la evaluación de dicha interacción puede realizarse con la prueba de Stroop (Meneses-Ortega, 2001).

La atención voluntaria también implica varios procesos: detección, discriminación y orientación hacia los estímulos relevantes. La orientación de la atención suele evaluarse experimentalmente mediante la evaluación de los movimientos oculares (proceso denominado foveación), aunque se ha demostrado que la orientación de la atención no necesariamente requiere de

movimientos oculares porque es posible atender eventos que se proyectan a regiones extrafoveales.

En general, es posible hablar de tres acciones implicadas en el proceso de atención: desatención, movimiento y cambio de fijación. La orientación de la atención hacia un elemento novedoso en el ambiente requiere del individuo que desenganche o desatienda el objeto o sitio en donde estaba previamente enfocado; después debe mover su atención hacia el elemento nuevo y, finalmente, fijarla en este a fin de extraer la información de forma precisa al evitar la influencia de los estímulos distractores en el ambiente. De hecho, es posible observar efectos diferenciales claros sobre cada uno de estos elementos del proceso atencivo en pacientes con lesiones en distintas regiones cerebrales. Así, la afeción de la corteza parietal en el hemisferio derecho se asocia con dificultades en el desenganche o desatención; las lesiones a nivel de los colículos superiores afectan principalmente el cambio de la atención y las lesiones del núcleo pulvinar del tálamo producen déficit en la fijación de la atención (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996; Meneses-Ortega, 2001; Rains, 2004).

Dada la complejidad del proceso atencional existen otras estructuras cerebrales que participan en él, además del tallo cerebral, el tálamo y la corteza parietal derecha, los cuales incluyen: sistema límbico, giro del cíngulo, ganglios basales y lóbulo frontal (ver figura 4.2). Todas estas estructuras se han incorporado en uno o más de los modelos del proceso atencional (Meneses-Ortega, 2001; Portellano, 2005).

Estructuras cerebrales relacionadas con la atención.

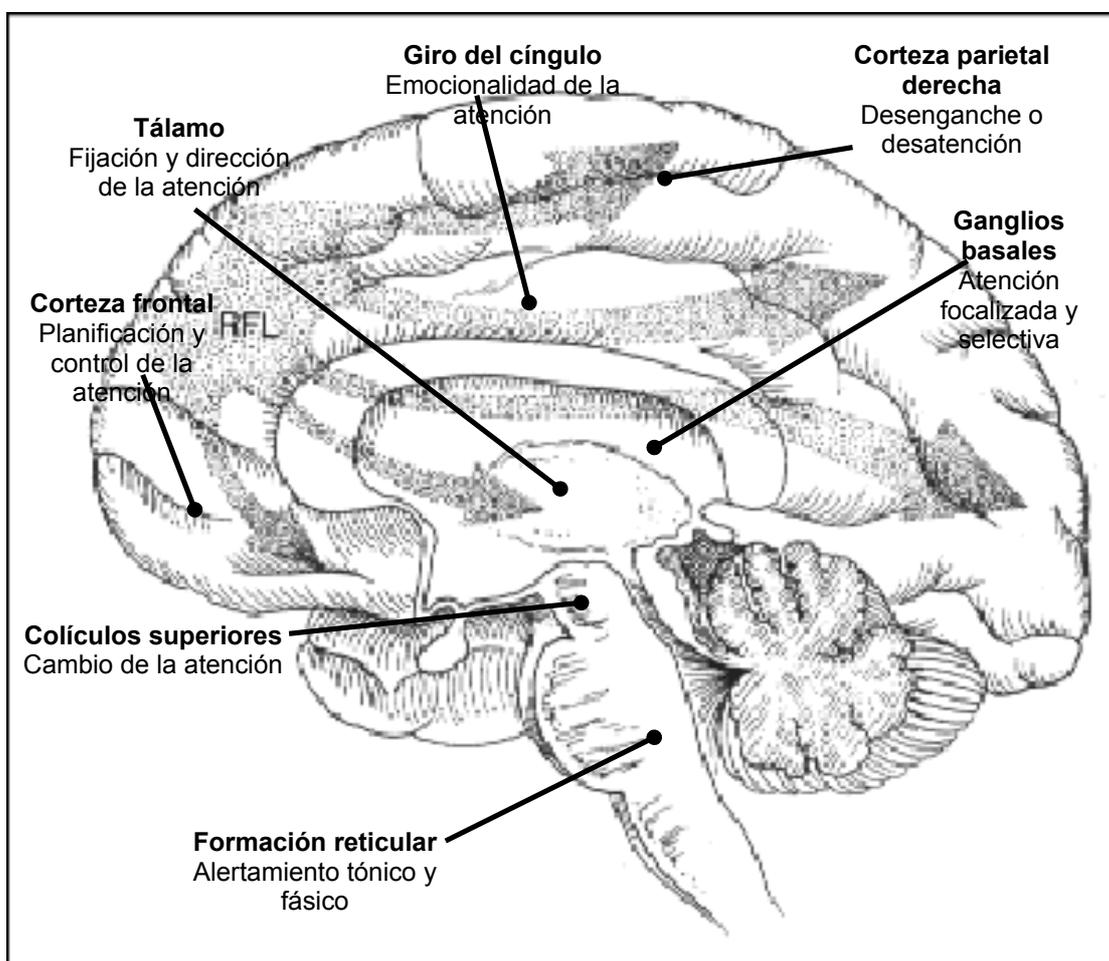


Figura 4.2 Se muestran algunas de las estructuras relacionadas con el proceso atensivo. Elaborada con base en Meneses-Ortega 2001; Rains, 2004; Portellano, 2005.

El mantenimiento del estado de alerta está regulado por la actividad de la formación reticular del tallo cerebral, la cual ejerce una influencia excitatoria sobre el tálamo y este, a su vez, lo hace sobre la corteza cerebral. Así, la integridad del alertamiento tónico y fásico depende de un funcionamiento adecuado de la formación reticular.

Como el tálamo es una estructura que permite el intercambio sensoriomotor de la información procedente de la periferia o de la corteza cerebral, se le asocia con el proceso de dirección de la atención a los estímulos preceptuales apropiados para la tarea.

Los ganglios basales, por su parte, constituyen un sistema de interfaz atencional pues establecen un puente entre la formación reticular, la corteza cerebral y el sistema límbico; especialmente los núcleos caudado y putamen transmiten la información a la corteza con lo que se posibilita la atención focalizada y selectiva y contribuyen con el contenido emocional de los procesos atencionales.

La información procedente del tálamo y los ganglios basales se proyecta a la parte anterior del giro del cíngulo así como a los lóbulos parietales y frontales. La actividad del giro del cíngulo ejerce una función reguladora sobre los niveles de alerta y permite determinar la pertinencia del estímulo para la tarea que se está realizando. Por su parte, el lóbulo parietal prepara los mapas sensoriales necesarios para el control de la atención. Finalmente, el lóbulo frontal regula diversas funciones atencivas tales como las funciones que se relacionan con la planificación de la atención; el control de la atención sostenida y de atención focalizada, además de controlar los movimientos oculares sacádicos en el área de los campos visuales.

Memoria.

Si bien el medio ambiente no es enteramente predecible, existen suficientes constantes como para que la conservación y la transmisión de la experiencia

entre los miembros de una especie sea adaptativo. La memoria se convierte así en un proceso adaptativo que permite el almacenamiento y la recuperación de información, prerequisite para toda actividad cognoscitiva superior porque la presencia de estos procesos se infiere cuando la conducta del individuo no está determinada por la acción directa del estímulo, sino por las interacciones de las representaciones cerebrales internas activadas por las señales del medio interno o externo.

La capacidad de recordar implica, entonces, la capacidad de adquirir, retener y almacenar diversos tipos de información y hacerlo de varias maneras, así como recordarla de distintas formas, por lo que es necesario reconocer la existencia de varias memorias y no de una memoria única, pero en todos los sistemas de memoria es posible describir tres etapas en la ejecución: la alimentación del sistema con la información (codificación); el guardado de la información en el tiempo (almacenamiento) y el acceso a la información previamente almacenada (recuperación). Si bien estos tres procesos son conceptualmente diferentes, están ligados funcionalmente, por lo que la modificación de uno de ellos influirá en los otros (Gumá-Díaz, 2001; Portellano, 2005).

Ahora bien, actualmente se acepta que la memoria no es un proceso unitario. Al igual que con el proceso atencional, existe la noción de que existen sistemas múltiples de memoria que permiten explicar los diversos procesos que operan en el almacenamiento y la recuperación de la información, así como los diferentes caminos que hay para acceder a sus contenidos (Rains, 2004; Squire, 2004, Portellano, 2005). La categorización de estos sistemas incluye varias

dimensiones: a) ¿qué es recordado?; b) ¿cuánto es recordado?; y c) ¿cuáles son los procesos que participan en recordar? (Rains, 2004), pero los resultados de diversos estudios sobre las bases neurobiológicas de la memoria (Squire, 2004) han hecho posible alcanzar una clasificación más clara, concreta y precisa gracias a la investigación en neurociencia (ver figura 4.3).

La categorización de los sistemas de memoria en términos de lo que es recordado incluye la división en memoria declarativa y no declarativa, conceptos que son empleados por algunos investigadores como sinónimos de memoria explícita e implícita, respectivamente (Rains, 2004). Mientras que la memoria explícita se refiere a la recolección consciente de eventos pasados, la memoria implícita es la colección no consciente de los eventos pasados. Sin embargo, para Squire (2004) la distinción entre los cuatro conceptos es clara.

Sistemas de memoria y estructuras cerebrales implicadas.

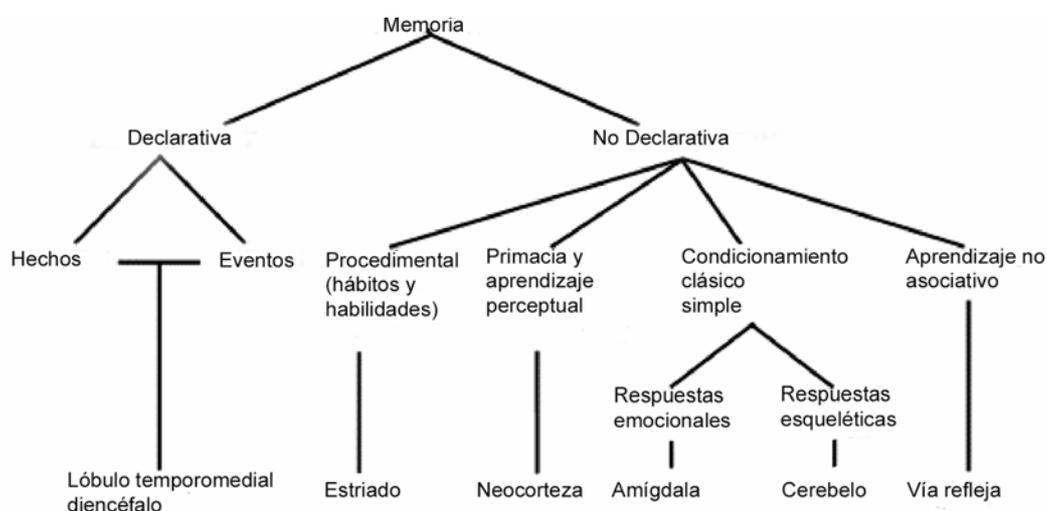


Figura 4.3 Taxonomía de la memoria según Squire, 2004.

Si bien, la memoria declarativa es la capacidad de recolección conciente de hechos y eventos, cuenta con otras características que la hacen diferente de la memoria explícita. Se trata de un proceso representacional y la información que ahí se almacena puede categorizarse como verdadera o falsa; se trata del tipo de memoria que se ve afectado en la amnesia y se relaciona con la actividad del lóbulo temporal medial y del diencefalo medial. En este tipo de memoria, la información obtenida en la fase de recuperación puede compararse y contrastarse. Además, puesto que las representaciones en la memoria declarativa son flexibles, pueden guiar la ejecución del individuo en un amplio rango de pruebas y tiene como función importante modelar el mundo externo (Squire, 2004).

A su vez, la memoria declarativa puede dividirse en semántica (hechos acerca del mundo) y episódica (capacidad de reexperimentar un evento en el contexto en el cual ocurrió originalmente). Así, la memoria semántica es un almacén de información general que no está unida concientemente a una experiencia personal particular y la memoria episódica es una memoria de experiencias personales particulares. En cualquiera de los dos casos el principio importante es la habilidad para detectar y codificar lo que es único en un sólo evento, el cual por definición ocurre en un tiempo y lugar particular (Rains, 2004; Squire, 2004).

La memoria no declarativa no puede categorizarse como verdadera o falsa, se trata de un proceso disposicional que se expresa mediante la ejecución de acciones y no mediante la recolección de datos. Cualquiera de las formas de memoria no declarativa incluidas en el esquema de la figura 4.3 puede

caracterizarse por ocurrir como una modificación de la función de un sistema de ejecución especializada, por lo que se manifiesta por una acción específica que se observa cuando se reactivan los sistemas en los cuales ocurrió el aprendizaje originalmente. En este caso, el principio funcional fundamental es la habilidad para extraer gradualmente los elementos comunes de una serie de eventos separados (Squire, 2004).

La memoria procedimental que es parte del tipo de memoria no declarativa (figura 4.3) se caracteriza porque el efecto de los eventos pasados se manifiesta en la conducta (habilidades motoras o perceptuales), más que en la conciencia, por lo que su evaluación incluye pruebas en las que el participante ejecute acciones (p. e. prueba de la estrella de Milner). El priming es un efecto facilitador del aprendizaje, se trata de una memoria no consciente de la experiencia previa que hace más fácil los procesos perceptuales y otros procesos, sin que haya conciencia de las experiencias previas que promueven esa facilitación. Los aprendizajes promovidos por el condicionamiento clásico son parte de la memoria no declarativa, al igual que el aprendizaje no asociativo como la habituación y la sensibilización (Rains, 2004; Squire, 2004).

La categorización de la memoria en términos de su capacidad y duración incluye la memoria sensorial, a corto plazo (MCP), reciente y a largo plazo (MLP). La memoria sensorial se refiere a la capacidad de retener representaciones precisas de la información que entra al sistema mediante los sentidos, se trata de un almacenamiento preciso, pero muy breve (en el orden de milisegundos), implica el reconocimiento inmediato de lo que se percibe por lo que sus

alteraciones generalmente se experimentan como un problema perceptual. Por su parte, la MCP es un sistema de memoria explícita, cuya información está disponible solamente por algunos segundos y es vulnerable a los distractores, a menos que se repita continuamente y se manipule mediante otras estrategias que permitan transmitir la información a un almacén más duradero. Esta memoria representa la información que se puede mantener en la mente en un momento específico, tiene una capacidad limitada (aproximadamente 7 ± 2 objetos), misma que se puede remontar si la información se agrupa. El sistema de memoria reciente o memoria de duración intermedia es un almacén que permite contener a la información durante un periodo intermedio (de horas a semanas) entre la MCP y la MLP. Finalmente, la memoria a largo plazo es un sistema cuya capacidad de almacenamiento es muy grande, tanto que aún se desconoce si es limitada o no, y mantiene a la información disponible durante años o toda la vida. Codifica la información por significado y no por características lingüísticas; incluye a los sistemas de memoria episódica y semántica (Rains, 2004; Ostrosky-Solís y Lozano-Gutiérrez, 2006).

Otro sistema es el de la memoria de trabajo cuya función es regular y guiar la conducta y los procesos cognoscitivos en curso, durante la solución de una tarea específica; su contenido es temporal. Está integrada por tres componentes: el ciclo fonológico (almacena la información por sus características fonológicas), el boceto visoespacial (guarda las propiedades espaciales y visuales de cantidades limitadas de información) y el ejecutivo central, los dos primeros son considerados como "sistemas esclavos" o como el espacio de trabajo, porque

constituyen un almacén temporal general, varios tipos de sistemas especializados de almacenamiento temporales y procesos particulares que se aplican a los contenidos en un momento específico de la tarea. Por su parte, el ejecutivo central tiene como función la asignación de la atención, la recuperación de la información de la MLP, la aplicación de estrategias de recuperación de la información, el razonamiento lógico y los cálculos aritméticos (Rains, 2004; Portellano, 2005; Ostrosky-Solís y Lozano-Gutiérrez, 2006).

Esta variedad de sistemas de memoria implica la participación de diversas estructuras cerebrales (ver tabla 4.1 y figura 4.3). El circuito neuronal más conocido incluye diferentes estructuras del lóbulo temporal: hipocampo, circunvolución parahipocámpica, fórnix, fascículo mamilotalámico, amígdala, núcleos anteriores del tálamo, circunvolución del cíngulo y circunvolución dentada. Las lesiones de este circuito cerebral producen trastornos de memoria e incapacidad para formar nuevos recuerdos, sin compromiso de los recuerdos viejos.

Estructuras encefálicas cuya actividad está relacionada con las principales modalidades de memoria.

Modalidad de memoria	Estructura implicada
Declarativa	<ul style="list-style-type: none"> • Estructuras temporales mediales. • Conexiones del lóbulo temporal.
Semántica	<ul style="list-style-type: none"> • Lóbulo frontal izquierdo.
Episódica	<ul style="list-style-type: none"> • Lóbulo frontal derecho. • Lóbulo temporal. • Hipocampo. • Corteza entorrinal.

Continúa en la página siguiente.

Estructuras encefálicas cuya actividad está relacionada con las principales modalidades de memoria.

(Continuación)

Modalidad de memoria	Estructura implicada
No declarativa	<ul style="list-style-type: none"> • Ganglios basales. • Cerebelo. • Amígdala. • Neocorteza.
Procedimental	<ul style="list-style-type: none"> • Estriado.
Priming	<ul style="list-style-type: none"> • Lóbulo frontal. • Corteza asociativa.
Condicionamiento clásico	<ul style="list-style-type: none"> • Amígdala. • Cerebelo.
Categorización por su duración y capacidad.	
Sensorial	<ul style="list-style-type: none"> • Receptores sensoriales periféricos.
A corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> • Área supramarginal y giro angular del lóbulo parietal.
De trabajo	<ul style="list-style-type: none"> • Corteza prefrontal (áreas dorsolateral y cingulada).

Tabla 4.1 Relaciona los sistemas de memoria con las estructuras cerebrales implicadas. Modificada de Portellano, 2005 con base en Rains, 2004; Squire, 2004; Ostrosky-Solís y Lozano-Gutiérrez, 2006.

El hipocampo es un centro asociativo cuya actividad se relaciona con el almacenamiento y consolidación de la memoria explícita en el corto plazo, pero no con la MLP, en cuyo caso participa la corteza rhinal (entorhinal y perirhinal) en tareas de reconocimiento. La actividad de los ganglios basales se relaciona con el almacenamiento de los recuerdos de las relaciones semánticas entre estímulos y respuestas, con lo que juegan un papel importante en memoria no

declarativa de hábitos motores y en el recuerdo de tareas cuya adquisición ocurre por repetición durante múltiples ensayos. Por su parte, la amígdala tiene una función esencial en la valoración del significado emocional de las experiencias, pero la actividad cerebelosa también se asocia con el aprendizaje por condicionamiento clásico, por lo que la lesión o disfunción de cualquiera de estas dos estructuras resulta en alteraciones del aprendizaje condicionado de respuestas autónomas y ante estímulos dañinos. La actividad de los circuitos reverberantes corticales (circunvolución angular y supramarginal del lóbulo parietal) o corticotalámicos está relacionada con el almacenamiento de la información a corto plazo, pero en este caso se habla de una asimetría funcional pues la actividad del lóbulo parietal izquierdo se asocia con la memoria de contenido verbal y la actividad del parietal derecho con el recuerdo inmediato de imágenes. Las lesiones en lóbulos parietales pueden producir deficiencias en la ejecución de pruebas de retención de dígitos o de recuerdo inmediato de imágenes, con preservación de la MLP. La memoria espacial y somestésica también se relaciona directamente con la actividad de los lóbulos parietales (Rains, 2004; Squire, 2004; Portellano, 2005; Ostrosky-Solís y Lozano-Gutiérrez, 2006).

Finalmente, la actividad de los lóbulos frontales se asocia de manera importante con la memoria de trabajo y con la metamemoria (conciencia de conocer lo que se tiene almacenado en memoria). Las lesiones en los lóbulos frontales no afectan el almacenamiento o recuperación de la información, más bien resultan en una incapacidad para manejar los recuerdos eficientemente durante la

solución de varias tareas simultáneamente (p. e. razonamiento, comprensión y resolución de problemas). El componente fonológico de la memoria de trabajo parece estar relacionado con las áreas de Broca y Wernicke; la agenda visoespacial se asocia directamente con la actividad de las áreas corticales parieto-occipitales del hemisferio derecho, mientras que el componente del ejecutivo central es resultado de la actividad del lóbulo frontal (Rains, 2004; Portellano, 2005).

Lenguaje.

En lenguaje tiene una función social esencial puesto que permite transmitir y conservar el conocimiento de una persona a otra; se trata de un proceso cognoscitivo que implica la selección de un conjunto de palabras de entre un diccionario mental de 60 mil a 120 mil palabras, sin errores de pronunciación ni mal uso de las mismas. Esta generación casi perfecta del lenguaje va a la par de su comprensión, por lo que este proceso requiere de un conocimiento amplio de la estructura lingüística aunque no exista conciencia de la gramática, la semántica y la fonética. Además, el empleo apropiado del lenguaje implica la integración de las habilidades verbales y semánticas con la entonación y la expresión adecuadas (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996).

Aunque existen muchas formas de comunicación, el lenguaje se caracteriza por presentar creatividad (generatividad), forma (sintaxis), contenido (semántica) y uso (pragmática). Se trata de un proceso transformador mediante el cual se crea un nuevo significado gracias al empleo de reglas gramaticales (morfología y

sintaxis), que permite hacer un uso infinito de medios finitos al combinar jerárquicamente los elementos del lenguaje (fonemas, morfemas, frases y oraciones).

El lenguaje es referencial, se trata de un proceso cognoscitivo complejo que se refiere a cosas y eventos en el mundo externo, así como a experiencias subjetivas. Tiene una función social esencial toda vez que permite organizar la experiencia sensorial y expresar la identidad propia (pensamientos, sentimientos y expectativas) en la interacción con los otros, independientemente de la situación inmediata y con una dimensión emocional. Sin embargo, el usuario del lenguaje puede emplearlo también como un vehículo para comunicarse consigo mismo y para guiar su propia actividad. Aunque el desarrollo ontogenético del lenguaje indica que tiene un componente innato importante, como se trata de un proceso referencial depende del conocimiento que el usuario tiene del mundo y de sí mismo, lo que se conoce como pragmática del lenguaje (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996; Rains, 2004).

El conocimiento del lenguaje como proceso psicológico y su organización por parte del cerebro ha sido posible gracias al estudio de las afasias (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996), las cuales son trastornos de la producción y la comprensión del lenguaje resultantes de daño cerebral, que no se deben a deterioro en la función sensorial o motora, ni a deficiencia en el funcionamiento intelectual del individuo (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996; Rains, 2004). Los trastornos afásicos resultan en deterioros específicos que permiten inferir que el lenguaje también incluye un conjunto de subprocessos que lo convierten en un

proceso complejo con una organización jerárquica: comprensión y recuperación de la palabra; comprensión y producción de oraciones; y producción del habla (Rains, 2004).

La *comprensión de la palabra* escuchada implica al menos tres tipos de procesamiento: detección del sonido de la palabra (agudeza auditiva temporal); percepción de los fonemas que la constituyen (análisis auditivo perceptual) y asignación del significado a la palabra (procesamiento semántico). Cuando se detecta el sonido de la palabra se pone en marcha un proceso sensorial auditivo que no es exclusivo del lenguaje y que está mediado por la corteza auditiva del lóbulo temporal. Por lo tanto, las lesiones bilaterales de esta área provocan un deterioro en la resolución temporal de los estímulos, lo cual se evalúa con tareas de discriminación temporal entre estímulos y, en pacientes con problemas en la agudeza auditiva temporal, es necesaria una demora mayor entre los estímulos para la discriminación, con una agudeza preservada para el tono y el volumen del estímulo. A su vez, el análisis auditivo perceptual de fonemas puede deteriorarse por una alteración en diferentes áreas del hemisferio izquierdo, pero el área de Wernicke es la mayormente implicada. Cuando la lesión ocurre en el área homóloga del hemisferio derecho, se produce un deterioro en tareas de igualación de sonidos sin significado lingüístico. Finalmente, el procesamiento semántico de la palabra requiere de la extracción del significado de los fonemas percibidos y se deteriora por la lesión en lóbulo temporal izquierdo, lo cual suele valorarse mediante pruebas de vocabulario lingüístico (p.e. prueba de vocabulario en imágenes Peabody).

Al parecer, el proceso perceptual, la categorización de los sonidos (fonemas) de la palabra y la asignación de significado a las combinaciones de los fonemas percibidos (palabras), son procesos cognoscitivos distintos porque los pacientes con deterioro auditivo en la comprensión de las palabras pueden tener preservada la discriminación de fonemas. Además, el paciente que es incapaz de comprender la palabra oída puede ser perfectamente capaz de recuperar y producir la misma palabra en una tarea de nominación de objetos, lo que sugiere un acceso diferenciado al almacén semántico y al análisis fonémico de la palabra. La organización del proceso de comprensión de la palabras en el lenguaje también implica especificidad en la categorización, lo que se demuestra cuando los pacientes con deterioro en la comprensión auditiva muestran disociación entre las categorías de palabras que pueden comprender, así como en los casos en los que se identifica la categoría a la cual pertenece la palabra pero no se es capaz de diferenciarla de entre otras similares, lo cual se evalúa mediante pruebas en las que el participante debe elegir la imagen de la palabra escuchada de entre un conjunto más grande de estímulos (p.e. Peabody).

En el siguiente nivel jerárquico, la *recuperación de la palabra* implica la habilidad de producir la palabra apropiada ante una imagen presentada; la afasia anómica o amnésica se caracteriza por producir un problema, relativamente selectivo, en la recuperación de la palabra durante este tipo tareas, lo que se traduce en parafasias fonémicas, errores semánticos, neologismos o circunloquios. En este caso, los patrones de deterioro también son específicos de la categoría, lo que se explica por una desconexión entre la información procesada en las áreas

corticales sensoriales específicas y el almacén semántico del hemisferio izquierdo debido a un daño en el cuerpo caloso.

La *producción de oraciones*, por su parte, involucra la transformación del contenido semántico en una combinación de palabras específicas, con un orden dado por las reglas gramaticales del lenguaje. De manera análoga, la *comprensión de oraciones* implica el proceso inverso pues las estructuras gramaticales y los significados de las palabras deben transformarse en el contenido semántico que las representa. Sin embargo, el procesamiento de las oraciones involucra actos diferentes a los que ocurren cuando se procesan las palabras individuales, lo que puede corroborarse al evaluar pacientes con afasia de Broca con agramatismo (morfológico o sintáctico), ya que en el agramatismo morfológico se observa un deterioro en el uso de palabras de función tales como conjunciones, artículos y preposiciones, además de que se ve alterado el uso apropiado de las terminaciones de las palabras pero con el orden de las mismas preservado. En contraparte, los pacientes con agramatismo sintáctico presentan un patrón de deterioro inverso; uso conservado de las palabras de función y terminaciones de las mismas, pero con perturbaciones serias en el orden y elección de las palabras.

En el último nivel, la *producción de la habla* requiere al menos de tres subprocesos: selección y ordenamiento de los fonemas específicos; coordinación temporal y de la posición de las musculatura del habla; y ejecución de los movimientos requeridos. Cada uno de estos elementos de la producción del habla puede verse deteriorado de manera selectiva.

La asimetría funcional cerebral encontrada para la producción y comprensión del lenguaje se asocia con una asimetría anatómica entre los dos hemisferios. La región posterior del área auditiva primaria del lóbulo temporal (planum temporale) es más grande en el hemisferio izquierdo que en el derecho; dicha región es una especialización cerebral para el lenguaje y está presente desde la semana 31 del desarrollo fetal, por lo que se considera como una evidencia de que el cerebro está preparado biológicamente para el lenguaje.

Sin embargo, si bien es cierto que el modelo clásico de desconexión que explica las afasias de Broca y Wernicke involucra la participación de las áreas corticales frontales, temporales y del fascículo arcuato, los estudios de neuroimagen con este tipo de pacientes indican que este modelo ha caído en la sobresimplificación del proceso del lenguaje, toda vez que no contempla la actividad de otras estructuras subcorticales como el tálamo, el núcleo caudado y la sustancia blanca adyacente a las áreas de Broca y Wernicke.

Así, actualmente se conocen otros tipos de trastornos del lenguaje (incluidos trastornos de tipo afásico), que demuestran que este proceso es más bien modular y no secuencial, por mencionar algunos: afasia motora transcortical debida al deterioro de la corteza ubicada por encima del área de Broca y las fibras que las conectan entre sí; afasia sensorial transcortical que se presenta por lesión en el área cortical superior al área de Wernicke o en las conexiones entre ambas; afasia transcortical mixta que involucra una lesión muy extensa con aislamiento de todas las áreas del lenguaje del resto de la corteza cerebral; afasia táctil caracterizada por una perturbación para expresar lenguaje asociado

a estímulos presentados por vía somatosensorial; alexia en la que el deterioro específico se encuentra en la capacidad para comprender el lenguaje que llega por vía visual asociado con alteraciones en la corteza occipital izquierda y en el esplenio del cuerpo caloso; la alexia con agrafia en la que la ceguera a las palabras está acompañada de déficit en la escritura, debido a lesiones en el giro angular o supramarginal del área cortical occipito-temporo-parietal (Kandel, Schwartz & Jessell, 1996; Rains, 2004).

Además, la producción del habla también se puede ver perturbada por problemas relacionados con mecanismos periféricos del lenguaje que se categorizan como disartrias y trastornos cinéticos del habla (Rains, 2004). El término disartria se aplica a los trastornos que afectan las estructuras periféricas involucradas en la producción del habla (rostro, mandíbula, lengua y laringe), pero los mecanismos periféricos de la producción del habla también pueden deteriorarse por una deficiencia en el procesamiento central que produzca un trastorno fonémico (deterioro en la capacidad para programar secuencias rápidas en el habla fluida) o un trastorno cinético del lenguaje (deterioro en la habilidad para organizar los movimientos de los músculos del habla, aunque los nervios periféricos que la activan estén intactos).

Efectos del As sobre los procesos cognoscitivos.

A pesar de los resultados que indican que el arsénico tiene efectos tóxicos sobre el sistema nervioso periférico y central, el efecto de este metaloide sobre las funciones cognoscitivas está muy poco documentado, especialmente en relación

con la exposición crónica a bajas dosis y en el caso de los niños y adolescentes. Esto probablemente debido a que la alteración de las funciones cognoscitivas por arsénico no parece clínicamente significativa a nivel individual, en comparación con los efectos en la piel y los sistemas respiratorio, cardiaco y renal. Sin embargo, los estudios con muestras mayores de participantes indican alteraciones en ciertas funciones como memoria, atención y aprendizaje.

Por otro lado, los estudios sobre los efectos toxicológicos de los metales suelen obviar el hecho de que en la exposición natural estos se encuentran en combinación unos con otros. En el caso del arsénico, suele presentarse conjuntamente con plomo, cadmio, mercurio y manganeso, pero su efecto por separado ha sido poco estudiado.

Otro problema importante a considerar es el hecho de que la ruta más importante de exposición crónica al arsénico es la ingesta de agua contaminada y la presencia del líquido vital con esta característica es más frecuente en países en desarrollo, con bajos recursos económicos dedicados al tratamiento del agua, con altos índices de desnutrición, con bajos niveles educativos y malas condiciones socioeconómicas en la población general. Puesto que todas estas variables tienen efectos sobre la ejecución de pruebas cognitivas, particularmente en el caso de niños, este contexto dificulta de manera importante el separar los efectos del arsénico sobre la cognición, de los de otras variables (Moon et al., 1985; Tong, McMichael & Baghurst, 2000; Calderón et al., 2001, Tsai et al, 2003; Wasserman et al., 2004).

En la investigación sobre los efectos combinados de metales en la cognición, Moon et al. (1985) reportaron que el arsénico contribuye de manera importante con los resultados de pruebas de lectura y habla, aunque la interacción entre el plomo y el arsénico también influyó significativamente. Sin embargo, a pesar de que estos autores tomaron en cuenta la participación de factores socioeconómicos en sus resultados, no midieron la incidencia de desnutrición en su muestra, además de que tomaron como biomarcador de exposición las concentraciones de As en cabello.

En un estudio de caso, la evaluación neuropsicológica de un paciente dos meses después de haber estado expuesto a envenenamiento agudo por arsénico con concentraciones muy altas, mostró daño en el aprendizaje, memoria inmediata y conceptualización, aún cuando sus niveles de arsénico urinario disminuyeron significativamente (Hinkeldey & Malec, 1989).

La exposición crónica a bajos niveles de arsénico y su relación con problemas neurotóxicos en una muestra de 47 individuos de una comunidad arrojó evidencia de alteraciones en el EEG y el P300, además de daño en la ejecución psicomotora, la memoria, el afecto y la capacidad perceptual, sugiriendo que la evaluación neuropsicológica puede ser un elemento sensible para identificar déficit en pacientes que han sido expuestos a contaminación por arsénico a largo plazo (Burns, Cantor & Holder, 1995).

Pero, hasta antes del año 2001 no se habían reportado resultados que diferenciaron los efectos de la exposición crónica al arsénico, al plomo y a la desnutrición sobre la ejecución de pruebas cognoscitivas en niños mexicanos

habitantes de un área cercana a una fundidora. Calderón et al. (2001) emplearon WISC-RM para la evaluación cognoscitiva, pero como no estaban interesados propiamente en el C.I., calcularon cuatro puntajes agrupando las calificaciones en cuatro categorías: conceptos, conocimiento, secuencial y espacial. Los resultados de esta investigación mostraron que el estado nutricional y el nivel socioeconómico tienen una relación positiva con el coeficiente de inteligencia total y de ejecución, pero el plomo solamente se relaciona con un déficit en la ejecución de tareas secuenciales, un indicador de atención. Por su parte, el arsénico en orina se correlaciona inversamente con lenguaje; comprensión verbal y memoria a largo plazo (conocimiento) y C.I. verbal.

Tsai et al. (2003) investigaron el efecto de la exposición crónica al arsénico sobre las funciones neuropsicológicas de adolescentes adecuadamente nutridos, de una comunidad en Taiwán y observaron una disminución dependiente de dosis en los puntajes de pruebas de ejecución continua, memoria para patrones y cambio de atención. Puesto que los niveles de arsénico en el agua de la comunidad habían sido controlados seis años antes, los resultados permitieron comprobar que los efectos tóxicos del metaloide sobre los procesos cognoscitivos persisten aun después de suspender la ingesta de As y en ausencia de exposición al plomo.

Otra población afectada por la contaminación de pozos de agua con arsénico es Bangladesh (en el año 2002, 75% de 6000 pozos de agua tenían concentraciones de As mayores al estándar de 10 µg/L establecido por WHO). Ahí, se realizó un estudio con 201 niños de diez años de edad sobre las

consecuencias de la exposición al arsénico, independientemente de la concentración de plomo en sangre, en el funcionamiento intelectual infantil. La exposición al arsénico por agua contaminada se asoció con una reducción dependiente de dosis en los puntajes de las mediciones de la función intelectual, tales como: vocabulario, planeación de secuencias y ejecución motora, antes y después de ajustar para las características sociodemográficas que se sabe contribuyen a la función intelectual. No se observaron efectos por exposición al plomo (Wasserman et al., 2004).

A pesar de estos reportes, todavía hace falta mucha investigación para dilucidar la relación del arsénico y sus metabolitos sobre los procesos cognoscitivos, toda vez que la mayoría de estos resultados se obtuvieron de muestras pequeñas. Además, puesto que la investigación apunta al hecho de que existen polimorfismos genéticos que afectan la metilación y, por lo tanto, la toxicidad del arsénico en diferentes poblaciones expuestas, es necesario realizar más estudios de los efectos cognoscitivos del arsénico en niños mexicanos.

Capítulo 5. Ocurrencia y riesgo de exposición al arsénico en México.

Las condiciones económicas y sociales de México nos ubican como un país en desarrollo que carece de los sistemas y las facilidades adecuadas para el tratamiento del agua, por lo que el líquido puede ser una fuente de enfermedades. La Organización Mundial de la Salud ha identificado a México como uno de los países con alta concentración de arsénico en los mantos acuíferos, el suelo y el aire en sobre todo en zonas dedicadas a la fundición de metales (WHO, 2003).

La mayoría de la investigación sobre la incidencia de contaminación por arsénico se ha hecho en la zona norte del país, quizá por caracterizarse por albergar o haber albergado varias fundidoras de metal (Del Razo, Arellano & Cebrián, 1990; Díaz-Barriga et al., 1993, 1997; Wyatt, 1998a y b; Benin et al., 1999; Meza et al., 2004; Rios-Arana, Walsh & Gardea-Torresdey, 2003).

Entre mayo y junio de 1989 se evaluó la contaminación ambiental por arsénico y cadmio en una comunidad fundidora de San Luis Potosí, a fin de determinar su relación con los niveles corporales del metaloide en niños que vivían a 1.5 Km de una fundidora. La estimación de la tasa de ingestión de arsénico en Los Morales (1.0-19.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) fue igual a la de la dosis más alta de referencia $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ calculado por la Environmental Protection Agency de Estados Unidos, lo cual se correlacionó con altas tasas de concentración de arsénico en el cabello y uñas de los niños evaluados. Las concentraciones en suelo de este y

otros contaminantes, decrecieron marcadamente con el incremento de la distancia del complejo fundidor. Para el caso de esta área, el agua potable parece no ser la principal fuente de exposición al arsénico o al cadmio puesto que sus niveles estuvieron por debajo de los límites establecidos por la WHO (Díaz-Barriga et al., 1993).

Hacia el final del siglo XX, más al noreste de México, en Hermosillo, Sonora, existían 558 mil 858 habitantes que se abastecían de agua de la Presa Abelardo L. Rodríguez, misma que fue analizada para detectar la presencia de plomo (Pb), cobre (Cu), Cadmio (Cd), Arsénico (As) y mercurio (Hg). En el caso del As, se hallaron altos niveles en el abastecimiento de agua de al menos tres poblados, aunque no se observaron signos de arsenicosis en la piel de sus habitantes (Wyatt, 1998a y b). Algunos años después, estos resultados se corroboraron para la población adulta del Valle del Yaqui, en el mismo estado (Meza et al., 2004).

En la frontera México-Estados Unidos se encuentra en operación una fundidora desde 1887, la cual ha sido fuente emisora de metales que contaminan el área. De acuerdo con El Paso City-County Health Department, tan sólo en un periodo de tres años (1969-1971), la fundidora emitió 1021.0 toneladas de Pb a la atmósfera, junto con 11.0 toneladas de Cd y 1.0 de As. En 1985 la fundidora empezó a tomar medidas para evitar continuar con la contaminación del área. Pero se ha demostrado que la contaminación por arsénico continúa siendo significativa en esta área de la frontera, lo que indica la persistencia del impacto de la exposición a tal contaminación, aún después de que la fuente de

contaminación se hubo controlado (Díaz-Barriga, 1997, Rios-Arana, Walsh & Gardea-Torresdey, 2003).

Por tratarse de una región árida en la que los mantos acuíferos son la fuente más importante de agua potable, quienes habitan en estas áreas de la región norte de México se encuentran en mayor riesgo de exposición. En la literatura sobre riesgo de exposición al arsénico, se ha documentado ampliamente la presencia de As en los mantos acuíferos de la Región Lagunera del norte-centro de México, pero se sabe muy poco sobre las consecuencias de dicha presencia en el estado de salud de los habitantes (Smedley & Kinniburgh, 2002).

En 1990 se midieron altas concentraciones de arsénico (en un rango de .08 a 624 $\mu\text{g/L}$ con un promedio de $10 \pm 12\mu\text{g/L}$) en pozos de agua de la Región Lagunera en nuestro país. El 50% de las muestras analizadas fue de 50 $\mu\text{g/L}$, el límite estándar de arsénico para el agua potable, por lo que se constituye en una amenaza para más de 400 000 personas de las áreas rurales (Del Razo, Arellano & Cebrián, 1990).

En esta investigación se logró documentar la existencia de arsénico, en el 93% de las muestras la especie predominante fue AsV, en el 7% restante fue el AsIII. El rango de concentración de AsV fue de 4 a 604 $\mu\text{g/L}$, hallazgo acorde con el hecho de que el arsenato es la forma medioambiental de arsénico más común. En este estudio, la proporción AsIII/AsV tuvo un amplio rango correspondiente al 1-88.9% de AsIII. Esos hallazgos no sorprenden, puesto que las condiciones geoquímicas particulares en los acuíferos producen diferencias en el comportamiento de los arsenicales.

Con el conocimiento de que las fundidoras y las refinerías son fuentes potenciales de contaminación ambiental por metales pesados, Benin et al. (1999) colectaron muestras de polvo del camino en las ciudades de Torreón, Monterrey y Chihuahua, para analizarlas en búsqueda de los tres metales pesados. La ciudad de Torreón, Coahuila, cuenta con más 500 000 habitantes y muy cerca de ahí se encuentra el complejo metalúrgico no ferroso más grande de América Latina (Industrias Peñoles S.A. de C.V.) y cuarto a nivel mundial (ver figura 5.1). Este complejo industrial está rodeado por tres de sus lados por colonias residenciales, de cuyos caminos se recolectaron las muestras de plomo. De las muestras tomadas, se recuperó un $98 \pm 4.8\%$ de arsénico, $94 \pm 2.5\%$ de cadmio y $96 \pm 2.5\%$ de plomo. En los tres sitios, la concentración de metales pesados excedió los niveles considerados como límite y también excedió los niveles máximos aceptables por la EPA y los niveles de arsénico en el polvo se asociaron inversamente con la distancia desde el sitio de la tundidura y decremento exponencialmente conforme la distancia se incrementaba.

Ubicación de Industrias Peñoles, S.A. de C.V.

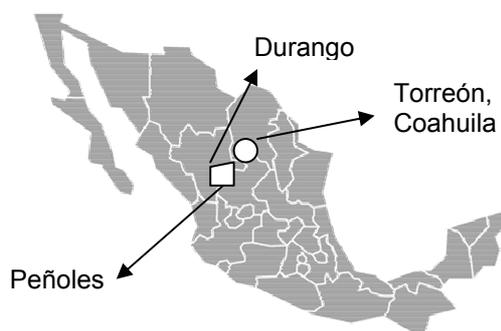


Figura 5.1 Se muestra la distancia entre la ubicación de la Industria Peñoles en Durango y la distancia con respecto a la ciudad de Torreón, Coahuila. Se estima que más de 500 000 personas están expuestas al arsénico por agua contaminada (Benin et al., 1999).

Por su parte, Del Razo et al. (2002) estimaron los niveles de ingestión arsénico mediante los alimentos cocinados consumidos por una población rural previamente estudiada en la Región Lagunera, a fin de evaluar la ingesta de arsénico a través de la dieta. Para ello, compararon la ingesta de arsénico en los alimentos cocidos de áreas rurales con concentraciones de arsénico altas y bajas en el agua potable. Los resultados mostraron que la ebullición del agua contaminada con arsénico, usada para cocinar los alimentos puede incrementar el contenido del arsénico en la comida debido a la pérdida de agua, lo que sugiere que la cantidad de arsénico en los alimentos, depende de la cantidad de agua y del tiempo que se empleen para la cocción.

El análisis de la información sobre el riesgo de exposición al arsénico en México, particularmente en la Región Lagunera, permite concluir que la emisión de metales pesados no está del todo contenida en las industrias mexicanas. Esto provoca que las fundidoras y las refinerías en nuestro país liberen gran cantidad de metales pesados a la atmósfera muy cerca de colonias residenciales, con lo que se pone en riesgo tanto a niños como a adultos, pero los primeros suelen tener una sobreexposición debido a su contacto con el arsénico vía aire, agua y polvo (al llevarse las manos a la boca sin habérselas lavado), lo que podría resultar en alteraciones de atención, memoria y lenguaje como lo han reportado en otras investigaciones con niños y adolescentes (Moon et al., 1985; Tong, McMichael & Baghurst, 2000; Calderón et al., 2001, Tsai et al, 2003; Wasserman et al., 2004).

Si se tienen presentes los trabajos en los que se reporta la existencia de un polimorfismo genético para las manifestaciones por la exposición crónica al arsénico, así como el hecho de que la exposición conjunta a otros contaminantes y de desnutrición en la población pueden modificar dichos efectos, entonces los datos que se analizan en la presente tesis permitirán hacer una contribución al conocimiento de la relación entre el arsénico, sus metabolitos y la alteración en los procesos cognoscitivos de niños mexicanos, considerando la presencia conjunta de arsénico y plomo en el organismo de los infantes, en una población sin desnutrición.

Con base en los hallazgos ya reportados en relación con el riesgo de exposición al arsénico en la zona cercana a la fundidora, es posible esperar que la muestra de niños y niñas mexicanos evaluados por el grupo del Dr. Jorge Luis Rosado presenten, altas concentraciones de arsénico total y de sus metabolitos (MMA y DMA) en la orina, con lo que se demostraría que se trata de una población expuesta crónicamente al metaloide. Además, de acuerdo con los reportes previos del efecto del arsénico sobre las funciones cognitivas en niños y adolescentes, se esperaría hallar déficit en los procesos de atención, memoria, lenguaje y resolución de problemas matemáticos en los niños expuestos al arsénico. Dichos efectos podrán ser diferenciados de aquellos producidos por la exposición al plomo.

Capítulo 6. Método.

A pesar de que en el contexto de la salud internacional el interés por el estudio de los efectos de los metales pesados ha ido en aumento, es de sorprender que los estudios sobre los efectos del arsénico en las funciones cognitivas sean tan pocos. En tal situación cobra aún mayor relevancia el análisis de los datos obtenidos por el equipo del Dr. Jorge Luis Rosado, integrado por especialistas en bioquímica, nutrición y psicología, pues si bien no fueron levantados bajo una hipótesis neuropsicológica, pueden ser abordados desde el eje metodológico propuesto por Mather et al. (2004) y analizarse a la luz de la literatura científica que indica que el arsénico atraviesa barrera hematoencefálica y altera los niveles de ciertos neurotransmisores en los sistemas colinérgico, catecolaminérgico y monoaminérgico cerebrales.

Selección de las escuelas para la muestra.

Se seleccionaron 9 escuelas todas ubicadas dentro de un radio de 3.5 Kms. alrededor de la fundidora de plomo Peñoles S.A. de C.V. Se realizó una junta con los padres de los niños de primer grado y con los maestros respectivos. Ahí se les habló de la naturaleza del proyecto, su propósito y los procedimientos que se seguirían con sus hijos. Aquellos padres que aceptaron que sus hijos participaran en el estudio firmaron una carta de consentimiento.

Participantes.

Participaron 598 niños y niñas de entre 7 y 8 años de edad, habitantes de la ciudad de Torreón Coahuila, México. Todos vivían y estudiaban en un área de alrededor de 3.5 km de la planta metalúrgica.

Evaluación sociométrica.

En una entrevista individual realizada a los padres de los participantes se aplicó un cuestionario que incluía las variables sociodemográficas: hacinamiento, condiciones y propiedad de la vivienda. También se incluyó el nivel de escolaridad de los padres.

Evaluación antropométrica.

Se pesó a todos los participantes con el uniforme puesto, pero sin zapatos. Se empleó una báscula Torino Modelo Expres Plus, con una capacidad de 160 Kg. y una división de 100 g. El peso de los niños se obtuvo antes del recreo para evitar que esta medida se viera afectada por el consumo inmediato de alimentos.

La talla se midió con un estadímetro Truper de 3 metros y con una división de 1mm. Tanto los niños como las niñas fueron medidos sin zapatos, a las niñas se les pidió que fueran peinadas con una colita de caballo. Todas las mediciones fueron tomadas mediante procedimientos estándar, para lo cual se buscó hacerlo en el mismo espacio destinado por cada escuela.

En el caso de los niños con alguna discapacidad física, no fue posible hacer la evaluación antropométrica completa.

Evaluación Bioquímica.

Toma de sangre.

Se tomó una muestra sanguínea venosa a los niños y niñas para las diferentes determinaciones bioquímicas.

Un día antes de la toma de la muestra, a cada uno se le dio un citatorio que especificaba el día, la hora y las instrucciones para este procedimiento. Junto con el citatorio, se entregó un botecito de plástico marca Anaclin, con una capacidad de 100 ml., para la recolección de la primera muestra de orina de la mañana. La cita para los niños especificaba que debían presentarse en ayunas. Después de la toma de muestra sanguínea se les dio un refrigerio.

La muestra de sangre se obtuvo mediante vacutainer, usando agujas de 21 g/38 ml., marca Becton Dickinson. Tanto las muestras de sangre como de orina fueron transportadas para su procesamiento en hieleras Sofcooler, THERMOS hasta el laboratorio de la Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED).

Hemoglobina.

Inmediatamente después de obtener la muestra de sangre, se obtuvo la lectura de la hemoglobina en g/dl. El valor normal de hemoglobina manejado fue de 12 g/dl.

Hematocrito.

La determinación del hematocrito se realizó el mismo día en que se obtuvo la muestra de sangre. Se tomó una muestra de sangre total y se midió el paquete globular. El porcentaje de hematocrito se obtuvo dividiendo el número de glóbulos rojos entre el volumen total X 100.

Plomo

Para la determinación del plomo en sangre (PbB), las muestras de sangre se mantuvieron en refrigeración hasta el momento de su análisis. Diariamente se elaboró una curva de adición estándar, empleando un “pool” de sangres control. Todas las muestras fueron preparadas por duplicado e interpoladas en la curva para su cuantificación.

Ferritina.

Las muestras de sangre recolectadas para la determinación de la ferritina se centrifugaron durante 10 minutos y las alícuotas se guardaron a -80°C , en un ultracongelador REVCO, Asheville North Carolina S. A., hasta el momento de su análisis.

Zinc

Para la determinación de Zinc, primero se diluyeron las muestras de suero 1:5 con HCL al 0.1%. Mientras se calentaba el equipo de absorción atómica, se preparó una curva estándar.

Arsénico

Un día antes de la toma de la muestra de sangre, fue enviado un citatorio a las mamás de los niños, en él se especificaban las instrucciones para que cada niño recolectara la primera orina del día en el botecito de plástico marca Anaclin, con una capacidad de 100 ml. Las muestras se transportaron al laboratorio en hieleras

y una alícuota de 25 ml fue congelada a -20°C en un congelador Tor-Rey para la determinación de arsénico.

Metodología para la evaluación de los procesos cognoscitivos.

Los puntajes de cada una de las 11 pruebas psicológicas aplicadas a los niños se agruparon para analizar los efectos del arsénico sobre los siguientes procesos cognoscitivos: procesos de atención, memoria, vocabulario y solución de problemas.

Procesos de Atención.

Atención sostenida.

Se aplicó la subescala de claves de la escala WISC-RM para población mexicana (Gómez-Palacio, Padilla y Roll, 1982), con el objetivo de evaluar el procesamiento de información mediante la comparación de símbolos, la velocidad de respuesta y el almacenamiento y retención de información. El sujeto debe relacionar, tantas veces como sea posible en 120 segundos, una figura con un símbolo en una plantilla. Se aplicaron ambas claves de la subescala (clave A, figuras/signos y clave B números/signos).

Atención selectiva.

Se aplicó la subprueba d2 de la Prueba de Habilidades Cognitivas (Brickenkamp, 1981). El objetivo de esta prueba es evaluar la atención sostenida y el escudriñamiento visual. La prueba está compuesta por 14 líneas 52 reactivos distribuidos en 10 planillas. El objetivo es señalar las letras “d” con dos puntos en

la parte superior. Los distractores son letras “p” con uno o cuatro puntos en la parte posterior y letras “d” con uno, tres o cuatro puntos arriba. Los niños deben marcar tantos estímulos como sea posible. El tiempo límite por cada línea son 20 segundos. Se refiere al número de letras marcadas sin considerar los errores. El número de letras por línea debe sumarse para la calificación total.

Planeación de secuencias.

Se aplicó la prueba Trail Making Test, clave A (Franzen, 1992) a fin de evaluar la velocidad del niño para la atención, secuenciación, flexibilidad mental y búsqueda visual. La plantilla A requiere la conexión mediante líneas marcadas con lápiz, de 18 números (del 1 al 18) encerrados en un círculo en un arreglo aleatorio en una página (Clave A). La tarea consiste en unir uno a uno los 18 números, siguiendo un orden ascendente. Los tres primeros son de muestra para el sujeto, por lo que eran contestados junto con el aplicador. Se toma el tiempo. Cuando el sujeto cometa un error, debe llamarse su atención y se le pide reinicie desde el punto donde se dio el error. No se detiene el tiempo. Los errores solamente cuentan como incremento del tiempo de ejecución.

Procesos de Memoria

Capacidad de Memoria.

Se aplicó la subescala de retención de dígitos de la escala WISC-RM para población mexicana (Gómez-Palacio, Padilla y Roll, 1982) con el objetivo de evaluar la capacidad de almacenamiento y retención de la información del niño,

así como procesamiento numérico. Esta subescala consta de 14 reactivos, 7 en orden progresivo y 7 en orden inverso, cada uno de los cuales tiene dos ensayos. Se registra la cantidad de dígitos, en orden progresivo e inverso, que el niño puede repetir

Búsqueda de Memoria.

Se aplicó la prueba Stenberg (Stenberg, 1993). El objetivo de esta prueba es determinar la capacidad del niño para discriminar un estímulo idéntico presentado al mismo tiempo en una serie en donde hay estímulos similares, que pueden ser un factor confusor en el proceso de discriminación. La prueba consta de 3 reactivos de entrenamiento y 48 de evaluación, la tarea a realizar consiste en observar una serie de estímulos durante un tiempo determinado, el sujeto debe hacer uso de la capacidad de almacenamiento de información durante un periodo de tiempo para, posteriormente intentar reconocer si el estímulo que se presenta es parte o no de la serie. Las series se alternan en el número de estímulos y complejidad. Se registran el tiempo de reacción y los aciertos.

Memoria de reconocimiento.

Se aplicó la prueba GD (Spreen & Strauss, 1998) cuyo objetivo es evaluar la correspondencia biunívoca (de uno a uno) en la memoria de trabajo. La prueba considera 3 reactivos de entrenamiento y 48 de evaluación, con lo que se pretende evaluar la capacidad de memoria en la selección de estímulos. La tarea consiste en presentar un estímulo (letras del abecedario), el niño debe guardar esta información durante un periodo de tiempo en el que el estímulo deja de estar

presente, posteriormente y mediante un proceso de elección determina de entre una serie cuál fue el estímulo presentado. Se mide tanto los aciertos como el tiempo de reacción.

Memoria de trabajo.

El número de reactivos dependerá de la capacidad del niño para almacenar en la memoria a corto plazo una determinada cantidad de colores, el objetivo de la prueba es evaluar la atención visual y la memoria sostenida, en función de un número de estímulos presentados en una plantilla de 12 colores diferentes. La tarea consiste en almacenar gradualmente los colores que se van presentando, uno a la vez, y que incrementa mediante un modelo de seriación. El diseño de la prueba permite que sea el propio niño quien incremente en 3 ensayos diferentes su capacidad de retención visual.

Solución de Problemas y Vocabulario.

Conocimientos matemáticos (PCM).

Esta prueba de lápiz y papel constó de dos versiones; una para evaluar sujetos en el primer grado de primaria y la otra para evaluar a los mismos sujetos en segundo grado (cada una de ellas tenía una versión paralela). Para la elaboración de los contenidos de la prueba se revisaron los programas académicos de la asignatura matemáticas de primer y segundo grado de primaria de la Secretaría de Educación Pública, así como los libros de texto correspondientes a los mismos grados escolares. Estos contenidos son revisados en todas las escuelas del país.

Los contenidos evaluados para el primer grado fueron concepto de mayor y menor, igualación, seriación, cardinalidad, suma, resta, principio de unidad y decena, concepto de número, correspondencia biunívoca.

Para el segundo grado se incluyeron los siguientes contenidos: concepto de unidad, decena y centena, problemas de suma y de resta, principios de la multiplicación, principios de la división,

Para responder a los reactivos en esta prueba, los sujetos ponían en juego los conocimientos procedimentales necesarios para la solución de problemas concretos aprendidos mediante ejercicios escolares.

Problemas visoespaciales.

Para esta prueba el sujeto tiene que reproducir con figuras geométricas de madera (cuadros, triángulos y rombos) un modelo que se le presentaba en un dibujo en papel. La prueba consta de 3 reactivos de entrenamiento y 10 reactivos de ejecución. La tarea que realizará el sujeto consiste en construir una figura siguiendo el modelo de la tarjeta que se le presenta utilizando un número determinado de las figuras geométricas.

Cada reactivo comprende cuatro diferentes niveles de resolución, de tal manera que se evalúa el nivel de ejecución del sujeto en un problema visoespacial, los niveles de ejecución se clasificaron de la siguiente manera: nivel abstracto sin ninguna ayuda; nivel semiabstracto con una ayuda visual. Cada uno de los reactivos puede ser resuelto en cualquiera de los niveles y se considerará para su calificación el nivel en el que el sujeto construya la figura.

Los niveles de ayuda se darán en el momento que el sujeto los solicite o bien cuando hayan transcurrido dos minutos en un nivel.

Solución de problemas aritméticos.

Se aplicó la subescala de aritmética de la escala WISC-RM para población mexicana (Gómez-Palacio, Padilla y Roll, 1982). La subescala comprende 18 problemas verbales los cuales deben ejecutarse en un tiempo de 30 segundos. Con estos problemas se evalúan contenidos de conteo, suma, resta, multiplicación y división. A los sujetos pequeños se les proporciona imágenes de objetos que éste puede cuantificar. Se suspende la prueba cuando el sujeto ha cometido tres errores.

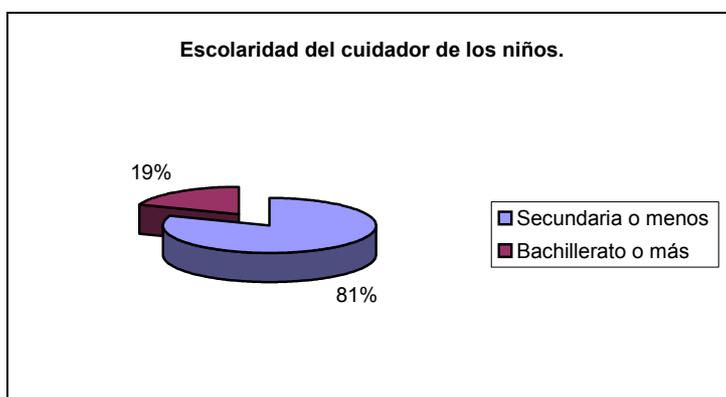
Comprensión de Vocabulario.

Se aplicó la versión en español de la prueba de vocabulario en imágenes Peabody (Dunn & Dunn, 1997). El objetivo de esta prueba es evaluar la comprensión auditiva de nombres de imágenes. La prueba requiere que el sujeto elija uno de cuatro estímulos presentados en una tarjeta, el cual describa la palabra enunciada por el examinador. Después de tres estímulos de entrenamiento, hay 125 estímulos que van incrementando en dificultad. Para iniciar la ejecución de la prueba se debe considerar la edad cronológica del sujeto en el momento de la aplicación de la prueba, misma que se obtiene restando la fecha de nacimiento del niño a la fecha de aplicación de la prueba. El reactivo de inicio dependerá de la edad que se establezca en ese momento. El puntaje real se determina al restar el

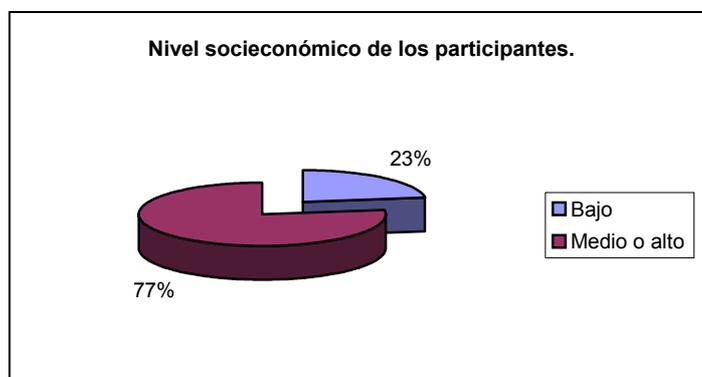
número de errores cometidos después de haber obtenido la base, al número del último reactivo contestado por el sujeto.

Capítulo 7. Resultados.

El promedio de edad de los niños evaluados estuvo alrededor de los 7 años y aproximadamente la mitad fueron niñas y el resto varones. El 80.9% de los participantes estaban bajo el cuidado de personas con un nivel educativo de secundaria o menor (ver gráfica 7.1) y tenían un nivel socioeconómico medio a alto (ver gráfica 7.2).



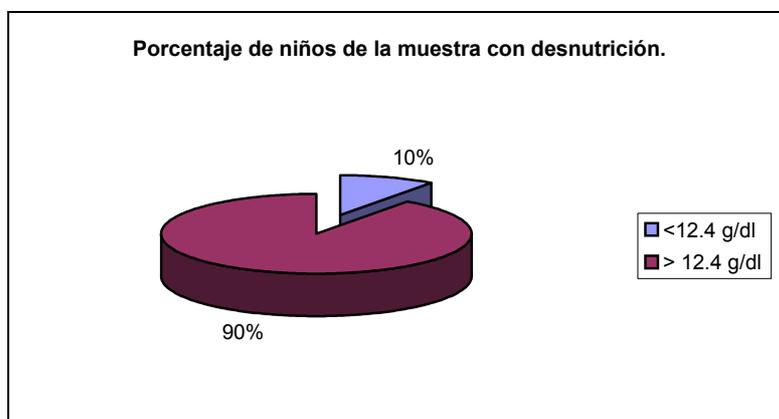
Gráfica 7.1. Muestra el porcentaje de niños cuyo cuidador (principalmente la madre) tuvieron una escolaridad de bachillerato o más alto.



Gráfica 7.2 Muestra el porcentaje de niños de la muestra con nivel socioeconómico medio-alto.

Como lo indica la tabla 7.1 las concentraciones de plomo en sangre (PbB) mostraron que la mitad de los niños sobrepasaron el límite de $10\mu\text{g/dl}$, considerado como no peligroso por la WHO (Tong, McMichel and Baghurst, 2000), por lo que un número considerable de niños y niñas de la muestra no estaban bajo el efecto tóxico del plomo.

Los resultados de las variables nutricionales medidas mostraron que los sujetos tenían un estatus nutricional adecuado, como lo indicaron los niveles de hemoglobina, ferritina, zinc y talla y peso por edad (ver tabla 7.1). La gráfica 7.3 y el porcentaje de la muestra con una concentración de hemoglobina menor a $12.4\mu\text{g/dl}$ mostrado en la tabla 7.1, indican que solamente el 10% de los niños eran anémicos (ver Gráfica 7.3 y Tabla 7.1).



Gráfica 7.3 Porcentaje de la muestra que presentó niveles de hemoglobina por debajo de $12.4\mu\text{g/dl}$ en sangre, considerado el límite inferior para desnutrición. Nótese que el 90% de los niños tuvieron un buen estado nutricional.

Características Generales de la Muestra

CARACTERÍSTICA	(N=598)
Edad (en meses)	83.4 ± 4.42
Sexo	
Niños	54%
Niñas	46%
Escolaridad del Cuidador (E.C.)	
Primaria o Menos	26.3%
Secundaria	54.6%
Bachillerato o Más	19.1%
Nivel Socioeconómico (NSE)	
Malo	22.7%
Regular	57.5%
Bueno	19.8%
Plomo	11.53±6.27
≤ 10 µg/dl (*)	49.7%
> 10 µg/dl	50.3%
Hemoglobina	13.35±0.82
<12.4 µg/dl	10.0%
≥12.4µg/dl (*)	90.0%
Ferritina	27.2±16.1
<12.0 µg/dl	12.8%
≥ 12.0 µg/dl (*)	87.2%
Zinc	80.08±24.6
<64 µg/dl	27.9%
64 a 118 µg/dl (*)	62.0%
>118 µg/dl	10.1%
Peso por Edad (Z)	
<-2	1.4%
-2 a 1.99	86.0%
>2	12.6%
Talla por Edad (Z)	
<-2	2.2%
-2 a 1.99	96.1%
2 a Más	1.7%

Tabla 7.1. Resumen de las características descriptivas de la muestra de 598 niños. Más del 80% estuvieron bajo el cuidado de personas con un nivel educativo de secundaria o menor, con un nivel socioeconómico entre regular y alto. Solamente el 10% presentaba niveles de hemoglobina por debajo del límite. Para el peso y la talla por edad se reporta las puntuaciones Z. Los valores marcados con (*) son considerados como normales.

La concentración promedio de arsénico en orina (AsU) estuvo 8 unidades por arriba de los 50µg/L propuestos por Guha-Mazumder (2000) como criterio diagnóstico de arsenicosis, más alto incluso que los encontrados en regiones con alta contaminación de Japón. Más de la mitad de los niños presentaron niveles de AsU de 50 µg/L por encima de los niveles encontrados en zonas no contaminadas. El 50% de la muestra sobrepasó en 7.4 µg/lL los niveles de arsénico urinario, mientras que el MMA y el DMA estuvieron elevados en 6.6 µg/L y 38.2 µg/L, respectivamente. También se observó que el promedio general de concentración de plomo en sangre (PbB) fue de 11.5µg/dl con el 50% de la muestra por encima de los 10µg/dl (ver Tabla 7.2).

Niveles de Arsénico y plomo en la población de estudio

		X	DS	Mediana	Mínimo	Máximo
AsU µg/L	(591)	58.1 ±	33.2	52.1 ±	3.20	215.90
AsI µg/L		8.9 ±	6.1	7.4 ±	1.20	52.60
MMAS µg/L		7.9 ±	5.1	6.6 ±	1.10	30.0
DMAS µg/L		41.7 ±	24.1	38.2 ±	3.20	169.9
PbB µg/dl	(598)	11.5 ±	6.3	10.1 ±	1.99	47.93

Tabla 7.2. Se muestran los estadísticos descriptivos de las concentraciones de arsénico y plomo en en sangre de los participantes. AsU, concentraciones de arsénico total en orina; AsI, concentraciones de arsénico inorgánico en orina; MMA, concentraciones de monometilarsénico en orina; DMAS, concentraciones de dimetilarsénico en orina; PbB, concentraciones de plomo en sangre. Obsérvese que la concentración promedio de AsU está más de 40 puntos por arriba de los hallados en poblaciones no contaminadas.

Respecto a la exposición conjunta de la muestra al arsénico y al plomo, como se observa en la parte baja de la tabla 7.3, a medida que incrementa el nivel de plomo, aumenta la concentración de arsénico en orina; alcanzando una diferencia

de aproximadamente 15 µg/L de arsénico del primer cuartil al cuartil de mayor concentración de plomo.

Concentraciones de Arsénico por estado nutricional y concentraciones de Plomo en sangre.

	<i>Arsénico urinario</i> µg/L	N
Hemoglobina		
<12.4 µg/dl	54.9 ± 29.5	53
≥12.4 µg/dl	58.6 ± 34.1	506
Total	58.3 ± 33.7	559
Zinc		
<64 µg/dl	61.6 ± 34.3	152
64 a 118 µg/dl	57.6 ± 33.9	328
>118 µg/dl	56.2 ± 33.3	56
Total	58.6 ± 33.9	536
Ferritina		
<12 µg/dl	60.1 ± 37.7	68
>12 µg/dl	58.0 ± 33.1	455
Total	58.3 ± 33.7	523
Peso por edad (Z)		
<-2	36.9 ± 15.2	6
-2 a 1.99	58.3 ± 33.9	480
≥2	59.7 ± 32.8	73
Total	58.3 ± 33.7	559
Talla por edad (Z)		
<-2	63.7 ± 42.5	11
-2 a 1.99	58.4 ± 33.7	537
≥2	45.4 ± 19.4	10
Total	58.3 ± 33.7	558
Plomo (cuartiles)		
1 (<7.335) µg/dl	50.7 ± 29.2	141
2 (<=10.115) µg/dl	55.5 ± 31.9	141
3 (<=13.9) µg/dl	60.9 ± 34.9	137
4 (>13.9) µg/dl	65.8 ± 36.8	139
Total	58.2 ± 33.7	558

Tabla 7.3 Exposición de la muestra al arsénico empleando la concentración urinaria como biomarcador. Los resultados de peso y talla por edad se muestran en puntuaciones Z. Nótese que la concentración de arsénico total en orina incrementa con el aumento de la concentración de PbB.

Las diferencias entre los niveles de arsénico y su relación con los indicadores bioquímicos del estado nutricional de los sujetos (hemoglobina, zinc y ferritina), no fueron significativas, lo cual demuestra que en el caso de esta muestra no hubo

relación entre el estado nutricional y la exposición al metaloide. No obstante, este resultado debe interpretarse cuidadosamente toda vez que el porcentaje de la muestra con indicadores de desnutrición (hemoglobina ≤ 12.4 g/dl; Zn $<64\mu\text{g/dl}$ y ferritina $\leq 12\mu\text{g/dl}$) fue muy pequeño. En las medidas antropométricas (parte media de la tabla) se observó que a mayor incremento de peso por edad, las concentraciones de arsénico son mayores pero la correlación no fue significativa, lo cual puede explicarse por el incremento en la grasa corporal y la afinidad del metaloide por los lípidos (Larsen et al., 1979, 1981). Ocurrió lo contrario con la talla por edad pues, a menor talla se observó una mayor concentración de arsénico en orina (ver tabla 7.3).

El primer análisis de los puntajes sin transformar de las mediciones de las variables cognitivas al dividir a la muestra de acuerdo con las concentraciones de arsénico urinario en aquellos participantes con $\text{AsU} \leq 50 \mu\text{g/L}$ y con $> 50 \mu\text{g/L}$, indica que en los niños con concentraciones de arsénico en orina mayores a $50 \mu\text{g/L}$ presentaron puntajes deficientes en el tiempo de respuesta de memoria de reconocimiento y en la solución de problemas aritméticos (ver tabla 7.4).

Promedio y desviación estándar de las variables cognitivas en la muestra.

	AsU $\leq 50 \mu\text{g/L}$	AsU $> 50 \mu\text{g/L}$	Total
Atención			
<i>Atención sostenida</i>	10.83 \pm 2.8	11.17 \pm 2.7	10.99 \pm 2.8
<i>Atención Selectiva</i>	186.60 \pm 22.4	192.43 \pm 19.0	189.38 \pm 21.0
<i>Planeación de secuencias</i>	2.49 \pm 4.7	3.08 \pm 4.6	2.77 \pm 4.6

Continúa en la siguiente página.

**Promedio y desviación estándar de las variables cognitivas en la muestra.
(Continuación)**

	AsU < 50 µg/L	AsU > 50 µg/L	Total
Memoria			
<i>Capacidad de memoria</i>	8.80 ± 3.6	9.46 ± 3.7	9.11 ± 3.6
<i>Búsqueda en Memoria (aciertos)</i>	11.98 ± 2.9	12.30 ± 3.0	12.14 ± 2.9
<i>Búsqueda en Memoria (TR)</i>	4.04 ± 1.5	4.05 ± 1.5	4.04 ± 1.5
<i>Memoria de Reconocimiento (aciertos)</i>	17.27 ± 4.1	17.99 ± 3.1	17.61 ± 3.7
<i>Memoria de Reconocimiento (TR)</i>	3.57 ± 1.3	3.39 ± 1.5	3.48 ± 1.4
<i>Memoria de Trabajo</i>	8.19 ± 4.1	8.67 ± 4.5	8.4 ± 4.3
Solución de Problemas y Vocabulario			
<i>Conocimientos Matemáticos</i>	30.57 ± 7.2	32.27 ± 7.7	31.38 ± 7.5
<i>Problemas Visoespaciales</i>	17.84 ± 5.1	18.88 ± 5.2	18.34 ± 5.1
<i>Solución de problemas aritméticos</i>	7.59 ± 3.6	7.26 ± 3.7	7.43 ± 3.6
<i>Comprensión de vocabulario</i>	101.67 ± 14.9	105.20 ± 16.1	103.35 ± 15.6

Tabla 7.4 Se muestran los promedios y desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas por los niños en las mediciones cognoscitivas. La muestra fue dividida para el análisis en aquellos niños que presentaron concentraciones urinarias de arsénico (AsU) menores a 50 µg/L y mayores a esta cantidad, considerado como criterio de arsenicosis por la WHO. TR, promedio del tiempo de respuesta.

Para determinar si en los promedios de los puntajes de las variables cognoscitivas se tenía una participación conjunta del arsénico y el plomo se realizó un análisis de correlación de Pearson, cuyos resultados indicaron que el plomo en sangre tuvo una colinearidad fuerte con las concentraciones de AsU, AsI, MMA y DMSA (ver tabla 7.5). Puesto que el PbB mostró colinearidad con los niveles de arsénico y sus metabolitos, se decidió no incluirlo como factor en el modelo de regresión para la evaluación de los efectos sobre las variables cognoscitivas.

Colinearidad entre las variables bioquímicas y antropométricas.

	Hb	Ferritina	PE(Z)	TE(Z)	AsU	AsI	MMA	DMA
Ferritina	-0.022 (561)							
PE (Z)	0.186** (599)	0.065 (561)						
PE (Z)	0.109** (596)	0.030 (559)	0.674** (599)					
AsU	0.017 (591)	-0.019 (554)	0.010 (591)	-0.039 (589)				
AsI	-0.009 (576)	-0.036 (541)	-0.020 (576)	-0.068 (574)	0.814** (576)			
MMA	0.025 (576)	-0.045 (540)	-0.093* (576)	-0.074 (574)	0.880** (576)	0.807** (570)		
DMAS	0.023 (591)	-0.005 (554)	0.037 (591)	-0.026 (589)	0.980** (591)	0.691** (576)	0.789** (576)	
PbB	0.035 598	-0.058 560	-0.073 598	-0.154** 595	0.136** 590	0.170** 575	0.122** 575	0.120** 590

Tabla 7.5 Se muestran los resultados del análisis de correlación de Pearson entre las variables bioquímicas y antropométricas. Nótese que existe colinearidad entre las concentraciones de plomo en sangre y los niveles de arsénico y sus metabolitos en orina. Hb, concentración de hemoglobina en sangre; PE(Z), puntuaciones Z para el peso por edad de los niños; TE(Z), puntuaciones Z para la talla por edad de los niños; AsU, concentraciones de arsénico total en orina; AsI, concentraciones de arsénico inorgánico en orina; MMA, concentraciones de monometilarsénico en orina; DMAS, concentraciones de dimetilarsénico en orina; PbB, concentraciones de plomo en sangre. * p < 0.05; ** p < 0.01

Para el análisis de los efectos de la contaminación crónica por arsénico sobre las variables cognoscitivas se realizó un análisis de regresión lineal en el que se incluyó como factor el logaritmo base 10 del arsénico total en orina (Asi + MMA + DMA) y de sus metabolitos. El modelo se ajustó por edad del sujeto y escolaridad del cuidador, pues, ambas son factores que promueven ciertas oportunidades de

desarrollo y un contexto de estimulación que puede favorecer u obstaculizar el desarrollo cognitivo del niño (Calderón et al., 2001; Tsai et al., 2003).

En las tablas 7.6 a 7.7 se muestran los resultados significativos del modelo de regresión lineal para cada grupo de variables cognoscitivas medidas. Como se puede observar, el arsénico se asoció con déficit en tres de los cuatro sistemas neurocognitivos evaluados: procesos de atención, procesos de memoria, solución de problemas.

Efecto multivariado de los niveles de arsénico, sus metabolitos y el plomo sobre los procesos de atención.

	β	<i>p-value</i>	R^2 %	<i>Ajustado*</i>		
				β	<i>p-value</i>	R^2 %
Atención Sostenida						
<u>PbB < 10 $\mu\text{g/dl}$ (n = 297)</u>						
<i>AsU $\mu\text{g/L}$</i>	0.040	0.502	0.2	0.021	0.726	2.8
<i>AsI $\mu\text{g/L}$</i>	0.048	0.421	0.2	0.035	0.564	3.1
<i>MMA $\mu\text{g/L}$</i>	0.061	0.310	0.4	0.043	0.477	3.0
<i>DMA $\mu\text{g/L}$</i>	0.026	0.657	0.1	0.008	0.900	2.7
<u>PbB > 10 $\mu\text{g/dl}$ (n = 301)</u>						
<i>AsU $\mu\text{g/L}$</i>	0.236	0.000	5.6	-0.218	0.000	6.2
<i>AsI $\mu\text{g/L}$</i>	0.167	0.005	2.8	-0.142	0.020	3.3
<i>MMA $\mu\text{g/L}$</i>	0.190	0.001	3.6	-0.170	0.005	4.3
<i>DMA $\mu\text{g/L}$</i>	0.242	0.000	5.9	-0.227	0.000	6.6

Tabla 7.6 Muestra los resultados del modelo de regresión para los efectos del arsénico sobre la atención, incluyendo niveles de plomo en sangre considerados no tóxicos ($\leq 10 \mu\text{g/dl}$) y tóxicos ($> 10 \mu\text{g/dl}$). Las tres últimas columnas se refieren al modelo de regresión ajustado para las variables de edad y escolaridad del cuidador. AsU, concentraciones de arsénico total en orina; AsI, concentraciones de arsénico inorgánico en orina; MMA, concentraciones de monometilarsénico en orina; DMAS, concentraciones de dimetilarsénico en orina; PbB, concentraciones de plomo en sangre. Obsérvese que la asociación negativa entre AsU y sus metabolitos con la atención sostenida sólo fue significativa con niveles PbB tóxicos.

La tabla 7.6 muestra que el arsénico total y sus metabolitos tienen un efecto específico sobre la atención sostenida, al afectarla negativamente. Sin embargo,

este efecto solamente es significativo cuando los niveles de plomo en sangre están por arriba de las concentraciones consideradas como tóxicas en la literatura.

Efecto multivariado de los niveles de arsénico, sus metabolitos y el plomo sobre los procesos de memoria.

	β	<i>p-value</i>	R^2 %	<i>Ajustado*</i>		
				β	<i>p-value</i>	R^2 %
Memoria de reconocimiento (TR)						
<u>PbB < 10 $\mu\text{g/dl}$ (n = 297)</u>						
<i>AsU $\mu\text{g/L}$</i>	0.152	0.012	2.3	0.144	0.020	4.0
<i>AsI $\mu\text{g/L}$</i>	0.111	0.067	1.2	0.113	0.066	3.3
<i>MMA $\mu\text{g/L}$</i>	0.156	0.011	2.4	0.144	0.020	4.2
<i>DMAS $\mu\text{g/L}$</i>	0.147	0.014	2.2	0.138	0.025	3.9
<u>PbB > 10 $\mu\text{g/dl}$ (n = 301)</u>						
<i>AsU $\mu\text{g/L}$</i>	0.213	0.000	4.5	0.179	0.003	8.0
<i>AsI $\mu\text{g/L}$</i>	0.135	0.028	1.8	0.094	0.126	5.5
<i>MMA $\mu\text{g/L}$</i>	0.186	0.002	3.4	0.151	0.013	6.9
<i>DMAS $\mu\text{g/L}$</i>	0.217	0.000	4.7	0.186	0.002	8.2

Tabla 7.7 Muestra los resultados del modelo de regresión para los efectos del arsénico sobre los procesos de memoria, incluye los niveles de PbB considerados no tóxicos ($\leq 10 \mu\text{g/dl}$) y tóxicos ($> 10 \mu\text{g/dl}$). Las tres últimas columnas de resultados se refieren al modelo de regresión ajustado para las variables de edad y escolaridad del cuidador. AsU, concentraciones de arsénico total en orina; AsI, concentraciones de arsénico inorgánico en orina; MMA, concentraciones de monometilarsénico en orina; DMA, concentraciones de dimetilarsénico en orina; PbB, concentraciones de plomo en sangre. Obsérvese la asociación negativa entre el AsU y sus metabolitos con el tiempo de respuesta para la prueba de memoria de reconocimiento en ausencia de niveles de PbB considerados no tóxicos.

Como se muestra en la tabla 7.7, el AsU se asoció con un incremento en los tiempos de respuesta para la prueba de memoria de reconocimiento en 0.144 unidades por cada $\mu\text{g/L}$ de AsU. El MMA y el DMA también tuvieron un efecto negativo, el cual parece ser específico del metaloide pues el déficit se observó aun en presencia de niveles de PbB no considerados como tóxicos ($\leq 10\mu\text{g/dl}$).

Cuando las concentraciones de PbB fueron mayores a 10 µg/dl, el arsénico también afectó negativamente el tiempo de respuesta en la memoria de reconocimiento. Sin embargo, este incremento no fue mucho mayor al del observado con niveles de plomo no tóxicos (ver tabla 7.7).

Efecto multivariado de los niveles de arsénico, sus metabolitos y el plomo sobre la solución de problemas.

	β	<i>p-value</i>	R^2 %	<i>Ajustado*</i>		
				β	<i>p-value</i>	R^2 %
Conocimientos Matemáticos						
<u>PbB < 10 µg/dl (n = 297)</u>						
<i>AsU</i> µg/L	-0.162	0.007	2.6	-0.133	0.030	4.4
<i>AsI</i> µg/L	-0.135	0.026	1.8	-0.118	0.054	3.7
MMA µg/L	-0.218	0.000	4.7	-0.190	0.002	6.8
DMAS µg/L	-0.146	0.015	2.1	-0.116	0.059	4.0
<u>PbB > 10 µg/dl (n = 301)</u>						
<i>AsU</i>	-0.024	0.695	0.1	0.008	0.887	5.3
<i>AsI</i>	-0.015	0.800	0.0	0.012	0.840	4.9
MMA	-0.006	0.918	0.0	0.029	0.636	5.3
DMAS	-0.019	0.746	0.0	0.011	0.850	5.3
Solución de Problemas Viso - Espaciales						
<u>PbB < 10 µg/dl (n = 297)</u>						
<i>AsU</i>	-0.102	0.083	1.0	-0.089	0.139	3.6
<i>AsI</i>	-0.060	0.311	0.4	-0.055	0.358	2.8
MMA	-0.059	0.328	0.3	-0.039	0.523	2.8
DMAS	-0.109	0.064	1.2	-0.098	0.104	3.8
<u>PbB > 10 µg/dl (n = 301)</u>						
<i>AsU</i>	-0.152	0.009	2.3	-0.129	0.028	5.3
<i>AsI</i>	-0.051	0.396	0.3	-0.024	0.695	3.2
MMA	-0.094	0.113	0.9	-0.074	0.216	3.9
DMAS	-0.169	0.004	2.9	-0.148	0.012	5.8

Tabla 7.8 Muestra los resultados del modelo de regresión para los efectos del arsénico sobre las variables cognitivas, incluye niveles de PbB considerados no tóxicos (≤ 10 µg/dl) y tóxicos (> 10 µg/dl). Las tres últimas columnas se refieren al modelo de regresión ajustado para las variables de edad y escolaridad del cuidador. *AsU*, concentraciones de arsénico total en orina; *AsI*, concentraciones de arsénico inorgánico en orina; MMA, concentraciones de monometilarsénico en orina; DMA, concentraciones de dimetilarsénico en orina; PbB, concentraciones de plomo en sangre. Obsérvese la asociación negativa específica para el *AsU* y sus metabolitos con la solución de problemas matemáticos.

Finalmente, los niveles de *AsU*, *AsI*, MMA y DMA afectaron específicamente de forma negativa los puntajes de la muestra para la prueba conocimientos

matemáticos, pero no tuvieron efecto significativo sobre la solución de los problemas aritméticos (ver tabla 7.8). También se observó un efecto negativo del arsénico urinario asociado a niveles tóxicos de PbB sobre la solución de problemas visoespaciales.

Capítulo 8. Discusión y Conclusiones.

La existencia casi ubicua de los metales alrededor del mundo ha llevado a que en los últimos años incrementa la preocupación por el estudio de los efectos de la contaminación crónica por estos elementos sobre la salud humana. Sin embargo, la presencia simultánea de varios contaminantes (plomo, cadmio, selenio, cobre y arsénico), sobre todo en zonas mineras e industriales, hace difícil distinguir los efectos específicos de cada uno de estos contaminantes sobre la salud, en general y sobre los procesos cognoscitivos, en particular, pues se sabe que todos ellos pueden afectarlos.

A pesar de que los reportes indican que el arsénico por sí sólo es capaz de afectar al sistema nervioso (Larsen et al., 1979, 1981; Yung, 1984; Franzblau & Lilis, 1989; Kew et al., 1993; Fincher & Koerker, 1998; Mandal & Suzuki, 2002; Rodríguez, Jiménez-Capdeville & Giordano, 2003) y, por lo tanto, a las funciones cognoscitivas (Moon et al., 1985; Tong, McMichael & Baghurst, 2000; Calderón et al., 2001, Tsai et al, 2003; Wasserman et al., 2004), todavía son pocos los estudios sobre el problema que han tomado en cuenta la presencia de otros factores que pudieran estar afectando los resultados sobre las variables cognoscitivas: presencia de otros contaminantes; desnutrición y contextos socioeconómicos y de desarrollo desfavorables.

Si bien en el área residencial cercana a la Fundidora Peñoles S.A. de C.V. se ha medido la presencia de arsénico en el agua y el polvo, presentes incluso años después de que esta industria realizó acciones para controlar sus emisiones de

contaminantes (Díaz-Barriga et al., 1997; Benin et al., 1999), hasta ahora el interés en la investigación se ha centrado principalmente sobre cómo se mueve el contaminante en el ambiente (riesgo), pero hay muy poco sobre el cómo entra el arsénico a la persona (exposición) y cuáles son los efectos que produce (resultados en la salud) especialmente en los procesos cognoscitivos.

El análisis de datos en el presente trabajo retomó el eje metodológico propuesto por Mather et al. (2004), por lo que la discusión de los resultados incluirá estos tres indicadores para la muestra de niños evaluados por el Dr. Rosado y su equipo, con el objetivo de conocer la relación entre el arsénico, sus metabolitos y la alteración en los procesos cognoscitivos de niños mexicanos, considerando la exposición conjunta de arsénico y plomo en el organismo de los infantes, en una población de niños escolares sin desnutrición.

Riesgo de exposición de la muestra al arsénico.

La investigación sobre la presencia de arsénico en México, particularmente en la Lagunera, ha demostrado que la emisión de metales pesados, específicamente plomo, cadmio y arsénico, no está contenida en las industrias mexicanas, pues aunque actualmente se esté poniendo más cuidado en el control de la liberación de metales pesados a la atmósfera, el tiempo de vida del arsénico al filtrarse a los mantos acuíferos y su presencia en el polvo de las colonias residenciales cercanas a las fundidoras y refinerías, pone en riesgo tanto a niños como a adultos. No obstante, los primeros suelen tener una sobreexposición puesto que suelen llevarse las manos sin lavar a la boca después de haber jugado (Del Razo, Arellano & Cebrián, 1990; Díaz-Barriga et al., 1993, 1997; Wyatt, 1998a y b; Benin

et al., 1999; Meza et al., 2004; Rios-Arana, Walsh & Gardea-Torresdey, 2003). El análisis de Díaz-Barriga et al. (1997) y Benin et al. (1999) permitieron inferir que los habitantes de las colonias residenciales cercanas al complejo metalúrgico Peñoles S.A. de C.V. se encontraban en riesgo de exposición combinada al plomo y al arsénico. Pero no se encontraron datos específicos para los niños de la zona. Además, los datos sobre la presencia y cantidad de arsénico en Torreón solamente indican su potencialidad para provocar efectos perjudiciales, pero la sola presencia del arsénico (o cualquier otro contaminante) en el medioambiente no es suficiente para producir una consecuencia adversa en la población, por lo que el presente estudio aporta datos importantes sobre la exposición y los efectos del metaloide en niños mexicanos.

Exposición de la muestra al arsénico y al plomo.

Empleando la concentración de arsénico y sus metabolitos (MMA y DMA) en orina como biomarcador de exposición al arsénico (Guha-Mazumder, 2000; Klassen, 2003; Valenzuela et al., 2005), en la investigación del Dr. Rosado y su grupo se encontró que la muestra de niños participantes (591) estuvo expuesta al metaloide en niveles considerados tóxicos por la Organización Mundial de la Salud (Guha-Mazumder, 2000; WHO, 2000, 2001). La dosis absorbida de arsénico (AsI+MMA+DMA) alcanzó un promedio muy por encima del hallado en habitantes de zonas no contaminadas por este elemento lo que, de acuerdo con Guha-Mazumder (2000), nos permite pensar que estos niños han estado expuestos a contaminación crónica por arsénico.

El tamaño de la muestra de participantes en el estudio del Dr. Rosado y colaboradores (casi 598 niños y niñas) es el mayor registrado hasta ahora entre la población de escolares mexicanos y la cantidad de niños con altos niveles de arsénico en orina convierten a la población en foco de atención para estudios futuros del efectos del arsénico sobre el desarrollo, pues en la actualidad los participantes han alcanzado la adolescencia.

Efectos de la exposición de la muestra al arsénico sobre los procesos cognoscitivos.

Los reportes de investigación indican que existe una variabilidad importante en los efectos del arsénico sobre el sistema nervioso y los procesos neurocognitivos, lo que puede explicarse por los llamados factores del huésped, entre ellos la potenciación o inactivación del arsénico al reaccionar con otros contaminantes y el estado nutricional del huésped (Díaz-Barriga et al., 1990; Gebel, 2000; Iyengar and Fair 2000; Vahter et al., 2002). Los estudios sobre los efectos de combinados de plomo y arsénico han demostrado que existe una interacción ambos, lo que produce un efecto combinado (Díaz-Barriga et al., 1990; Gebel, 2000; WHO, 200, 2001; Calderón et al., 2001; Vahter et al., 2002). Con esto se evidencia la necesidad de distinguir cuál es el efecto específico del arsénico sobre los procesos neurocognoscitivos.

En el caso de los datos obtenidos por el equipo del Dr. Rosado, los resultados indican que la mitad de la muestra de niños evaluados tuvo una concentración de plomo en sangre por debajo de los niveles considerados como tóxicos en la literatura (Tong, McMichel and Baghurst, 2000). La alta colinearidad entre el plomo

en sangre y el arsénico urinario de la muestra de niños indicó que el PbB no debía incluirse en el modelo de regresión lineal para evaluar el efecto de las variables sobre la cognición, por lo que la muestra se dividió en aquellos niños con niveles no tóxicos de plomo en sangre (49.7%) a fin de compararlos con los niños con concentraciones de PbB considerados como tóxicos (50.3%), con el objetivo de determinar la contribución específica del As en dichas alteraciones.

Los resultados indicaron un efecto diferencial del arsénico entre los niños con niveles no tóxicos de plomo en sangre, al compararlos con la parte de la muestra que alcanzó concentraciones de PbB que indican toxicidad.

Los factores nutricionales también modifican el efecto del arsénico sobre las funciones neurocognitiva, pues el arsénico puede inactivar un gran número de proteínas y enzimas que contienen el grupo tilo y a otros ligandos esenciales en las funciones fisiológicas normales, lo que provoca depleción de los almacenes corporales de hierro, vitamina C y otros nutrientes (Gebel, 2000; Iyengar & Fair, 2000; Klaasen, 2003; Robson, 2003). Además, algunos estudios *in vivo* e *in vitro* con animales y humanos proponen que la deficiencia nutricional en zinc se relaciona con el incremento de los efectos del As sobre algunos sistemas (WHO, 2000, 2001; Vahter et al., 2002; De Burbure et al., 2006).

Los datos aquí analizados demuestran los niños participantes en la investigación del Dr. Rosado y sus colaboradores tuvieron un estado nutricional adecuado, toda vez que el 90% de la muestra presentó niveles de hemoglobina mayores a 12.4 µg/dl y el 72.1% presentó concentraciones de zinc en sangre por encima de los 64 µg/dl, considerados como adecuados. Asimismo, las medidas antropométricas (peso y talla por edad) de la muestra indicaron que en la mayoría de los niños

(98.6% y 97.8%) eran normales para su edad. A su vez, la mayoría de los niños (77%) tuvieron un nivel socioeconómico medio o alto y el modelo de regresión lineal se ajustó para las variables contextuales de edad del sujeto y escolaridad del cuidador. Así, el estatus nutricional y las variables contextuales de desarrollo de estos niños permiten inferir que los resultados observados sobre los procesos de memoria y la solución de problemas pueden atribuirse exclusivamente al arsénico, lo cual podría adquirir dimensiones mundiales puesto que la distribución del arsénico indica su presencia en China, India, Ex Unión Soviética, Francia, México, Alemania, Perú, Argentina, Chile, Namibia, Suiza y Estados Unidos, entre otros países.

Aunque se sabe que la genética del huésped podría resultar en una susceptibilidad diferente al arsénico entre dos poblaciones distintas (Del Razo et al., 1994); Gebel, 2000; Wasserman et al., 2004), la cantidad de muestras analizadas en el estudio que aquí se discute permite dar solidez a los resultados y hacer inferencias sobre la población mexicana, pero en investigaciones futuras sería necesario incluir un grupo control en el diseño, lo que permitiría comparar los datos de biometilación en población mexicana expuesta y no expuesta.

Efectos del arsénico sobre los procesos de atención.

Después del ajuste del modelo de regresión para la edad del participante y la escolaridad del cuidador, los resultados indicaron que tanto el arsénico urinario (AsI+MMA+DMA) como sus metabolitos afectan negativamente la atención sostenida pero solamente para el grupo de niños con niveles tóxicos de plomo en sangre por lo que se puede inferir un efecto conjunto de ambos contaminantes

sobre la capacidad de los participantes para mantener el foco atencional en los estímulos relevantes, resistiendo la fatiga en un contexto de distractibilidad (Meneses-Ortega, 2001; Portellano, 2005), probablemente por una alteración en los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica cerebrales (Mejía et al., 1997), debido a una hiperactivación de la corteza cerebral y del estriado (Feldman, Meyer and Quenzer, 1997).

Efectos del arsénico sobre los procesos de memoria.

La presencia de altos niveles de arsénico en la orina se asoció con un incremento en los tiempos de respuesta en la tarea de memoria de reconocimiento que implicó la participación de los sistemas neurocognitivos para la memoria de trabajo cuya función es regular y guiar la conducta y los procesos cognoscitivos en curso, durante la solución de una tarea en específico (Rains, 2004; Portellano, 2005; Ostrosky-Solís y Lozano Gutiérrez, 2006) que, en el caso de la prueba GD compromete el boceto visoespacial y el ejecutivo central, toda vez que la tarea requiere del almacenamiento de las propiedades espaciales y visuales de cantidades limitadas de información, así como de la asignación de la atención, la recuperación de la información y la aplicación de estrategias de recuperación de la información. Este efecto probablemente se explicaría por el efecto del arsénico sobre los sistemas monoaminérgicos de memoria que se regulan la impulsividad, de ahí el incremento significativo en los tiempos de reacción, sin compromiso de los aciertos en esta tarea (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997).

Si bien el arsénico por sí mismo afecta el tiempo de respuesta en esta tarea, el análisis de regresión muestra un efecto potenciado cuando los niveles de plomo

en sangre se elevan por arriba del límite considerado como tóxico, ya que en el grupo de niños con PbB $>10\mu\text{g}/\text{dl}$, el resultado la β fue ligera pero significativamente mayor.

Efectos del arsénico sobre la solución de problemas.

La evaluación de la solución de problemas mediante la prueba de conocimientos matemáticos implicó que los participantes tuvieran los conocimientos conceptuales y las habilidades procedimentales necesarias para solucionar problemas matemáticos típicos del contexto escolar del sistema educativo mexicano.

En el caso de la solución de problemas visoespaciales, la tarea implicaba la copia de modelos con figuras geométricas, una tarea que implica el análisis de la situación, el descubrimiento de métodos para resolver la tarea y la síntesis de detalles en una unidad consistente (Ardila y Ostrosky, 1991).

Del análisis de regresión se deduce que la suma de los niveles de los tipos de arsénico y sus metabolitos encontrados en orina, afectan negativamente y de forma específica la solución de los problemas en los que se requería que el participante resolviera problemas con base en conocimientos como mayor y menor que, igualación, cardinalidad, decena, centena, entre otros. Mientras que los efectos negativos del metaloide sobre la solución de problemas visoespaciales solamente se vieron con niveles de altos de AsU y de DMA, en el grupo de niños con niveles tóxicos de plomo.

Si se analizan con detenimiento los resultados presentados en este trabajo, es posible inferir que el compromiso de todas las funciones cognitivas evaluadas se asoció con la presencia de altos niveles de arsénico en orina y de sus metabolitos

en última instancia se ven atravesadas por el sistema cognitivo de la memoria de trabajo, cuya alteración podría explicar los efectos en los tres procesos cognoscitivos en los que se encontraron deficiencias y que se relaciona con el funcionamiento de los sistemas colinérgico, catecolaminérgico y serotoninérgico de la corteza frontal (Feldman, Meyer & Quenzer, 1997; Rains, 2004; Portellano, 2005; Ostrosky-Solís y Lozano Gutiérrez, 2006).

A pesar de que el análisis de los datos de la investigación del grupo del Dr. Rosado indica un efecto del arsénico y sus metabolitos sobre los llamados procesos cognoscitivos básicos (atención y memoria) y sobre los procesos psicológicos complejos (solución de problemas), los efectos no fueron tan generalizados como los reportados por Calderón et al., 2001; Tsai et al., 2003 y Wasserman et al., 2004 en diferentes poblaciones, quienes informaron sobre alteraciones en varios procesos: atención, memoria, solución de problemas y lenguaje, incluso en población mexicana (Calderón et al., 2001).

Si se piensa que el arsénico y su metabolitos pueden acumularse en los plexos coroideos, dañando la barrera y permitiendo el paso tanto del propio arsénico como de otros metales y tóxicos hacia el sistema nervioso central (Zheng, 2001), se esperaría que los déficit y alteraciones observadas en los procesos neurocognitivos abarcaran un espectro más amplio, lo que no es consistente con el modelo de regresión que se empleó para evaluar el efecto del arsénico sobre las variables cognoscitivas en esta investigación. Este hecho abre un abanico de posibilidades explicativas que sería necesario llevar a investigación y que incluyen varias propuestas: a) los efectos del arsénico y sus metabolitos sobre los proceso neurocognitivos se presentan después de varios años o décadas de exposición; b)

es necesaria la exposición prolongada y repetida al As para observar manifestaciones conductuales del deterioro neurocognitivo; c) el metaloide solamente tiene efectos en una subpoblación sensible y no en toda la población (Mather et al., 2004).

Conclusiones:

El objetivo general de la presente tesis fue dar un marco neurocognitivo a la explicación de la asociación entre la exposición crónica al arsénico y las alteraciones cognoscitivas en niños escolares mexicanos, bajo condiciones adecuadas de nutrición y tomando en cuenta la contaminación conjunta por plomo, bajo el eje metodológico propuesto por Mather et al., 2004 y con la hipótesis de que se encontrarían efectos amplios del arsénico sobre los sistemas de atención, memoria, lenguaje y resolución de problemas, diferenciales de los efectos del plomo.

El análisis de los datos obtenidos por el grupo de investigación del Dr. Jorge Luis Rosado y sus colaboradores, así como su interpretación bajo un marco teórico neurocognitivo permitió concluir.

1. Si bien la industria metalúrgica de la Región Lagunera ha implementado estrategias y esfuerzos por controlar la emisión de metales pesados al ambiente, el riesgo de exposición al arsénico y al plomo sigue siendo inminente, lo que pone en riesgo tanto a niños como adultos, pero los primeros podrían estar en mayor riesgo de contaminación crónica debido a sus hábitos de juego y de higiene de las manos.

2. La población de niños en edad escolar que habita en un radio de 3.5 km. de la metalúrgica Peñoles S.A. de C.V. presentan concentraciones de arsénico urinario muy por encima de los encontrados en poblaciones no expuestas, lo cual indica contaminación crónica y arsenicosis, lo que confirma lo propuesto por la WHO (2000, 2003), para los grupos de riesgo.
3. La metilación del arsénico en los niños de esta región es menor que la encontrada para otras poblaciones (Wasseman et al., 2004; Valenzuela et al., 2005), pero los datos no permiten hacer una comparación con la población mexicana no expuesta al arsénico porque no se incluyó un grupo control. La existencia de un polimorfismo genético que previene los riesgos de exposición al arsénico, al modificar su biocinética y biometilación, en población mexicana expuesta crónicamente podría explicar estos resultados, así como la susceptibilidad limitada al arsénico y sus metabolitos sobre los procesos neurocognitivos, encontrada para esta muestra de niños. Pero esta sería una hipótesis que solamente podría probarse con la inclusión de un grupo control y el cálculo de la biometilación entre familiares consanguíneos (padres, hermanos, hijos).
4. La exposición crónica al arsénico en niños mexicanos en edad escolar tiene un efecto negativo significativo sobre los procesos cognoscitivos básicos (memoria) y complejos (solución de problemas). Las alteraciones en los procesos de atención parecen presentarse solamente ante la exposición conjunta de arsénico y niveles tóxicos de plomo en sangre. La ejecución en pruebas de vocabulario no se ve influida por la presencia de As.

5. El efecto específico de la contaminación crónica por arsénico implica un incremento significativo en la velocidad de respuesta en las tareas de memoria de trabajo y en la capacidad de los niños para resolver problemas que involucran el poner en juego los conocimientos matemáticos adquiridos en un contexto escolar, lo cual sería consistente con los hallazgos de Mejía et al., 1997 y Tripathi et al., 1997, sobre el incremento de la actividad dopaminérgica y serotoninérgica de corteza cerebral y de estriado en ratas *in vivo* e *in vitro*.
6. El asociación negativa entre la contaminación crónica por arsénico y la solución de problemas, una actividad intelectual abstracta que implica el uso del conocimiento declarativo, procedural y estratégico, podría explicar la inventiva y flexibilidad del pensamiento limitadas, lo que se refleja en la imposibilidad de generar alternativas de solución de problemas (Rains, 2004).
7. Existe un efecto negativo conjunto del arsénico y el plomo sobre el sistema de atención sostenida, la memoria de trabajo y la solución de problemas visoespaciales, lo cual podría explicarse por un efecto potenciado entre los dos contaminantes.
8. Los resultados de la exposición crónica al arsénico sobre los procesos neurocognitivos en la muestra de participantes en el estudio del grupo del Dr. Rosado, podrían explicarse por la alteración en un mismo sistema neurocognitivo: el sistema ejecutivo central de la memoria de trabajo, ya que una alteración funcional del lóbulo frontal traería consigo problemas en la planeación y la movilidad de los sistemas que hacen posible la conducta dirigida a metas, mediante la regulación y guía de los procesos cognoscitivos en curso durante la resolución de cualquier tarea. A este conjunto de procesos

le subyace la integridad de la función ejecutiva en cuyo caso el tiempo de respuesta se reduciría al hacer posible una toma de decisión más rápida.

9. Las alteraciones observadas en los niños que participaron en el estudio del Dr, Rosado y su grupo parecen no ser tan dramáticas como se esperaría por los reportes de efectos del arsénico sobre sistema nervioso. Esto podría deberse a: a) la existencia de un polimorfismo genético para la metilación del arsénico en población mexicana (Wasserman et al., 2004; Valenzuela et al., 2005); b) el efecto protector del estado nutricional contra los efectos de la exposición crónica al arsénico (Paul et al., 2002); c) un tiempo de exposición al As relativamente corto (Tollestrup et al., 2003); d) el efecto protector del contexto de desarrollo en los niños participantes tales como el nivel socioeconómico y escolaridad del cuidador (Golub, 1994; Gebel, 2000).
10. Datos de otros estudios muestran que aun con un tiempo restringido de exposición al arsénico, se producen cambios en el crecimiento y desarrollo de las células cerebrales (Chattopadhyay et al. 2002 a y b). Esto lleva a pensar en la necesidad de investigar sobre los factores protectores contra los efectos negativos de la contaminación por arsénico, incluyendo la existencia de una forma particular de polimorfismo genético que impida un mayor deterioro debido al arsénico.
11. Es necesario hacer una evaluación neuropsicológica más precisa en poblaciones expuestas crónicamente al arsénico, a fin de determinar todos los procesos que se ven alterados en los sistemas cognoscitivos.
12. Existen reportes que indican que el As también se asocia con alteraciones neuroconductuales que afectan la conducta motora en ratas y ratones

(Rodríguez et al., 2001, 2002 y 2003) probablemente debido a un deterioro en la velocidad de conducción de las fibras nerviosas por la afinidad del contaminante con los lípidos y fosfolípidos (Larsen et al., 1979 y 1981; Tsai, 2003) lo que, a su vez, puede reflejarse en el funcionamiento cognitivo, aunque el tiempo de reacción en búsqueda en memoria no se vio afectado por el arsénico, en la tarea de memoria de trabajo este indicador sí se vio comprometido, razón por la cual la integridad de los subprocesos podría evaluarse con el tiempo de reacción a estímulos simples, así como por la conducción nerviosa. Es necesario investigar los efectos diferenciales del arsénico sobre los aspectos motores para determinar si el efecto observado sobre la cognición no está mediado por otro tipo de procesos.

13. Dados los reportes sobre los efectos del arsénico en los sistemas de neurotransmisión colinérgicos, catecolaminérgicos y monoaminérgicos, es posible esperar alteraciones en el control emocional, la impulsividad y los sistemas de reforzamiento, por lo que deberían incluirse estas variables dentro del diseño de nuevas investigaciones en poblaciones con exposición crónica al arsénico.

Referencias.

1. Abernathy, Ch.O.; Liu, Y-P.; Longfellow, D.; Aposhian, H.V.; Beck, B.; Fowler, B.; Goyer, R.; Menzer, R.; Rossman, T.; Thompson, C. & Waalkes, M. (1999) Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. *Environmental Health Perspectives* 107: 593-597.
2. Ahmad, S.A.; Ullah-Sayed, M.H.S.; Barua, S.; Khan, M.H.; Faruquee, M.H.; Jalil, A.; Hadi, S.J. & Taluker, H.K. (2001) Arsenic and drinking water and pregnancy outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 109: 629-631.
3. Almira-Correira, M. y Becker, Ch. (1996) Quelantes e intoxicación con metales pesados. En G.B. Katzung. **Farmacología Básica y Clínica**. México: Manual Moderno.
4. Anawar, H.M., Akai, J., Mostofa, K.M.G., Safiullah, S. & Tareq, S. M. (2002). Arsenic poisoning in groundwater health risk and geochemical sources in Bangladesh. *Environmental International*, 27: 597-604.
5. Ardila, A. y Ostrosky-Solís, F. (1991) **Diagnóstico del daño cerebral: Enfoque neuropsicológico**. México: Trillas.
6. Benin, A.L.; Sargent, J.D.; Dalton, M. & Roda, S. (1999) High concentrations of heavy metals in neighborhoods near ore smelters in North Mexico. *Environmental health Perspectives*, 107: 279-284.
7. Brickenkamp, R. (1981) **Test d2: Concentration-Endurance-Test. Manual**. 7th ed. Gottingen, Toronto, Zurich: Verlag für Psychologie.

8. Burns, T.G.; Cantor, D.S. & Holder, G. (1995) Neurofunctional correlates of long-term arsenic exposure in humans. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10: 303-304.
9. Calderón. J., Navarro, M.E., Jimenez-Capdeville, M.E., Santos-Diaz, M.A., Golden, A., Rodriguez-Leyva, I., Borja.Aburto, V. & Díaz-Barriga, F. (2001). Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environmental Research Section A*, 85: 69-76.
10. Chattopadhyay, S., Bhaumik, S., Chaudhury, A.N. & Das Gupta, S. (2002a). Arsenic induces changes in growth development and apoptosis in neonatal and adult brain cells in vivo and in tissue culture. *Toxicology Letters*, 128: 73-84.
11. Chattopadhyay, S., Bhaumik, S., Purkayastha, M., Basu, S., Cahuduri, A.N., & Das Gupta, S. (2002b). Apoptosis and necrosis in developing brain cells due to arsenic toxicity and protection with antioxidants. *Toxicology Letters*, 136: 65-76.
12. Chou, C. J., Tsai, M. S., Tsai, J.L., Lee, H.H. & Lin, T.J. (2002) The chelating treatment is not useful in human's intoxication with acute herbicidal organic arsenic. *Human & Experimental Toxicology*, 21: 631-634.
13. Chung, J.S.; Kalman, D.A.; Moore, L.E.; Kosnett, M.J.; Arroyo, A.P.; Beeris, M.; Guha-Mazumder, D.N.; Hernandez, A.L. & Smith, A.H. (2002) Family correlations of arsenic methylation patterns in children and parents exposed to high concentrations of arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspectives*, 110: 729-733.
14. Colomina, M.T.; Albina, M.L.; Domingo, J.L. & Corbella, J. (1997) Influence of maternal stress on the effects of prenatal exposure to methylmercury and

- arsenic on posnatal development and behavior in mice: a preliminary evaluation. *Physiology and Behavior*, 61: 445-459.
15. Concha, G.; Vogler, G.; Lezcano, D.; Nermell, B. & Vahter, M. (1998) Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicological Sciences*, 44: 185-190.
16. De Burbure, C. Buchet, J.P.; Leyorer, A.; Nisse, C.; Haguenoer, J.M.; Mutti, A.; Smerhovsky, Z.; Cikrt, M.; Trzcinka-Ochocka, M.; Razniewska, G.; Jakubowski, M. & Bernard, A. (2006) Renal and neurological effects of cadmium, lead, mercury and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environmental Health Perspectives*, 114: 584-590.
17. Del Razo, J. L. M., Hernández, G. J. L., García-Vargas, G. G., Ostrosky-Wegman, P., Cortinas de Nava, C. & Cebrian, M. E. (1994). Urinary excretion of arsenic species in a human population chronically exposed to arsenic via drinking water. A pilot study. En Willard R. Chapell, Charles O. Abernathy, C. Richard Cothorn (Eds.) **Arsenic exposure and Health**. USA: Pub. Science and technology Letters.
18. Del Razo, L.M.; Arellano, M.A. & Cebrián, M.E. (1990) The oxidation states of arsenic well-water from chronic arsenicism area of Northern Mexico. *Environmental pollution*, 64: 143-153.
19. Del Razo, L.M.; Garcia-Vargas, G.G.; Garcia-Salcedo, J.; Sanmiguel, M.F.; Rivera, M.; Herández, M.C. & Cebrián, M.E. (2002) Arsenic levels cooked food and assessment of adult dietary intake of arsenic in the Regiol Lagunera, Mexico. *Food and Chemical Toxicology*, 40: 1423-1431.

20. Del Razo, L.M.; García-Vargas, G.G.; Vargas, H.; Albores, A.; Gonsébat, M.E.; Montero, R.; Ostrosky-Wegman, P.; Kelsh, M. & Cebrián, M.E. (1997) Altered profile of urinary arsenic metabolites in adults with chronic arsenicism. A pilot study. *Archives of Toxicology*, 71: 211-217.
21. Delgado, J.M.; Dufour, L.; Grimaldo, J.I.; Carrizales, L.; Rodríguez, V.M. & Jiménez-Capdeville, M.E. (2000) Effects of arsenite on central monoamines and plasmatic levels of adenocorticotrophic hormone (ACTH) in mice. *Toxicology Letters*, 117: 61-67.
22. Dèsi, I., Nagymajtenyi, L., Schulz, H., & Papp, A. (1998). Behavioural and neurophysiological changes caused by arsenic in different developmental stages. *Toxicology Letters*, 95: 69.
23. DeSesso, J.M. (2001) Teratogen update: inorganic arsenic. *Teratology*, 63: 170-173.
24. Dhar, P.; Jaitley, M.; Kalaivant, M. & Mehra, R.D. (2005) Preliminary morphological and histochemical changes in rat spinal cord neurons following arsenic ingestion. *NeuroToxicology*, 26(3): 309-320.
25. Díaz-Barriga, F., Batres, L., Calderón, J.; Lugo A., Galvao, L., Lara, I., Rizo, P., Arroyave, M.E. & McConnell, R. (1997). The El Paso smelter 20 years later: residual impact on Mexican children. *Environmental Research*, 74: 11-16.
26. Díaz-Barriga, F., Llamas, E., Mejía, J.J., Carrizales, L., Santoyo, M.E., Vega-Vega, L. & Yañez, L. (1990). Arsenic-cadmium interaction in rats. *Toxicology*, 64: 191-203.

27. Díaz-Barriga, F.; Santos, M.A.; Mejía, J.J.; Batres, L.; Yáñez, L.; Carrizales, L.; Vera, E.; Del Razo, L.M. & Cebrián, M.E. (1993) Arsenic and cadmium exposure in children living near a smelter complex in San Luis Potosí, Mexico. *Environmental Research*, 62: 242-250.
28. Dunn, L.M. & Dunn, E.S. (1997) **Peabody Picture Vocabulary Test-Revised**. E.U.: Circle Pines, MN. American Guidance Service
29. Fascineli, M.L.; Hunter III, E.S. & De Gravas-Kempinas, W. (2002) Fetotoxicity caused by the interaction between zinc and arsenic mice. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, 22:315-327.
30. Feldman, R.S.; Meyer, J.S. & Quenzer, L.F. (1997) **Principles of Neuropsychopharmacology**. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., Publisher. Cap. 7-9.
31. Fincher, R-M. E. & Koerker, R.M. (1998) Long-term survival in acute arsenic encephalopathy. Follow-up using newer measures of electrophysiologic parametres. *The American Journal of Medicine*, 82: 549-552.
32. Franzblau, A. & Lilis, R. (1989). Acute arsenic intoxication from environmental arsenic exposure. *Archives of Environmental Health*, 44: 385-390.
33. Franzen, M.D. (1992) Principal-components. analysis of the equivalence of alternate forms of the Trail. Making Test. *Psychological Assessment*, 4: 235-238.
34. Garvey, G.J.; Hahn, G.; Lee, R.V. & Harbison, R. (2001) Heavy metal hazards of Asian traditional remedies. *International Journal of Environmental Health Research*, 11: 63-71.

35. Gebel, T. (2000) Confounding variables in environmental toxicology of arsenic. *Toxicology*, 144:155-162.
36. Golub, M.S. (1994) Maternal toxicity and the identification of inorganic arsenic as a developmental toxicant. *Reproductive Toxicology*, 8(4):283-295.
37. Gómez-Palacio, M.; Padilla, E. y Roll, S. (1982) **WISC-R mexicano. Escala de inteligencia weshler adaptada para niños mexicanos de 6 a 16 años.** México: SEP.
38. Guha-Mazumder, D. N. (2000). **Diagnosis and treatment of chronic arsenic poisoning.** Revised Draft.
39. Gumá-Díaz, E. (2001) La memoria humana. En V.M. Alcaraz-Romero y E. Gumá-Díaz, **Texto de Neurociencias Cognitivas.** México: Manual Moderno.
40. Hall, A.H. (2002) Chronic arsenic poisoning. *Toxicology Letters*, 128: 69-72.
41. Heywood, R. & Sortwell, R.J. (1979) Arsenic intoxication in the reshus monkey. *Toxicology Letters*, 3: 137-144.
42. Hinkeldey, N. S. & Malec, J. F. (1989). Psychological sequelae of chronic arsenic ingestion. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 4: 145.
43. Hopenhay-Rich, C.; Browing, S.R.; Hertz-Picciotto, I.; Ferreccio, C.; Peralta, C. & Gibb, H. (2000) Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environmental Health Perspectives*, 108(7):667-673.
44. Itoh, T., Zhang, Y.F., Murai, S., Saito, H., Nagahama, H., Miyaate, H., Saito, Y. & Abe, E. (1990). The effects of arsenic trioxide on brain monoamine metabolism and locomotor activity of mice. *Toxicology Letters*, 54: 345-353.

45. Iyengar, G.V. & Fair, P.P. (2000) Global Outlook on nutrition and the environment: meeting the challenges of the next millenium. *The Science of the Total Environment*, 249: 331-346.
46. Jain, C.K. & Ali, J. (2000) Arsenic: ocurrence, toxicity and speciation techniques. *Water Research*, 34: 4304-4312.
47. Kannan, G.M. Tripathi, N.; Dube, S.N.; Gupta, M. & Flora, S.J.S (2001) Toxic effects of arsenic (III) on some hematopoietic and central nervous system variables in rats and guinea pigs. *Clinical Toxicology*, 39: 675-682
48. Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (1996). **Essentials and Neuronal Science and Behavior**. Stanford: Appleton & Lange.
49. Kew, J., Morris, C., Aihie, A., Fysh, R., Jones, S. & Brooks, D. (1993). Arsenic and mercury intoxication due to Indian ethnic remedies. *British Medical Journal*, 20: 506.
50. Klaasen, C.D. (2003). Metales pesados y sus antagonistas. En L. Goodman y A. Gilman. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. México: McGrawHill, 1873-1897.
51. Kobayashi, H., Yuyama, A., Ishhara, M. & Masusaka, N. (1987). Effects of arsenic on cholinergic parameters in brain in vitro. *Neuropharmacology*, 26: 1707-1713.
52. Larsen, N. A., Pakkenberg, H., Dasmagaard, E. & Heydorn, K. (1979). Topographical distribution of arsenic, manganese and selenium in the normal human brain. *Journal or the Neurological Sciences*, 42: 407-416.
53. Larsen, N. A., Pakkenberg, H., Dasmagaard, E., Heydorn, K. & Wold, S. (1981). Distribution of arsenic, manganese and selenium in the human brain in

- chronic renal insufficiency, parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 51: 437-446.
54. Litovitz, T.L., Klein-Shwartz, W., Caravati, E.M., Youngiss, J., Crouch, B. & Lee S. (1999). 1998 Annual Report of the American Association of Poison Control Center Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.*, 17: 481-485.
55. Loffredo, Ch.A.; Aposhian, H.V.; Cebrián, M.E.; Yamahuchi, H. & Silbergen, E.K. (2003) Variability in human metabolism of arsenic. *Environmental Research*, 92: 85-91.
56. Mandal, B.K. & Suzuki, K.T. (2002) Arsenic round the world: a review. *Talanta*, 58: 201-235.
57. Mather, F.J.; White, L.A.E.; Cullen-Langloie, E.; Shorter, Ch.F.; Swalm, Ch.M.; Shaffer, J.G. & Hartley, W.R. (2004) Statistical methods for linking health, exposure, and hazard. *Environmental Health Perspectives*, 112: 1440-1445.
58. Mejía, J.J., Díaz.Barriga, F., Calderón, J., Ríos, C. & Jiménez-Capdeville, M.E. (1997). Effects of lead-arsenic combined exposure on central monoaminergic systems. *Neurotoxicology and Teratology*, 19: 489-497.
59. Meneses-Ortega, S. (2001) Neurofisiología de la atención: potenciales relacionados a eventos. En V.M. Alcaraz-Romero y E. Gumá-Díaz, **Texto de Neurociencias Cognitivas**. México: Manual Moderno.
60. Meza, M.M.; Kopplin, M.J.; Burgess, J.L. & Gandolfi, A.J. (2004) Arsenic drinking water exposure and urinary excretion among adults in the Yaqui Valley, Sonora, Mexico. *Environmental Research*, 96: 119-126.
61. Miyazaki, K.; Watanabe, Ch.; Mori, K.; Yoshida, K. & Ohtsuka, R. (2005) The effects of gestational arsenic exposure and dietary selenium deficiency on

- selenium and selenoenzymes in maternal and fetal tissues in mice. *Toxicology*, 208: 357-365.
62. Moon, Ch., Marlowe, M., Stellern, J. & Errera, J. (1985). Main and interaction effects of metallic pollutants on cognitive functioning. *Journal of Learning Disabilities*, 18: 217-221.
63. Morton, W.E. & Caron, G.A. (1989) Encephalopathy: an uncommon manifestation of workplace arsenic poisoning? *American Journal of Industrial Medicine*, 15(1): 1-5.
64. Navas-Acién, A.; Pollán, M.; Gustavsson, P. & Plato, N. (2002) Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas en meningiomas in sweden. *American Journal of Industrial Medicine*, 42: 214-227.
65. Ostrosky-Solis, F. y Lozano-Gutiérrez, A. (2006) Rehabilitación de la memoria en conciciones normales y patológicas. En J.C. Arango-Lasprilla **Rehabilitación Neuropsicológica**. México: Manual Moderno.
66. Paul, P.C.; Mishbahuddin, M.; Nasimuddin-Ahmed, A.N.; Dewan, Z.F. & Mannan, M.A. (2002) Accumulation of arsenic in tissues of iron-deficients rats. *Toxicology Letters*, 135: 193-197.
67. Portellano, J.A. (2005) **Introducción a la Neuropsicología**. España: McGraw-Hill.
68. Rains, G. D. (2004). **Principios de Neuropsicología Humana**. México: McGraw-Hill.
69. Ratnaike, R.N. (2003) Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J*, 79: 391-396.

70. Rios-Arana, J.V.; Walsh, E.J. & Gardea-Torresdey, J.L. (2003) Assessment of arsenic and heavy metal concentrations in water and sediments of the Rio Grande at El Paso-Juarez metroplex region. *Environmental International*, 29: 957-971.
71. Robson, M. (2003) Methodologies for assessing exposures to metals: human host factors. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 56:104-109.
72. Rodríguez, V. M., Carrizales, L., Jiménez-Capdeville, M.E., Dofour, L. & Giordano, M. (2002a). The effects of sodium arsenite exposure on behavioral parameters in the rat. *Brain Research Bulletin*, 55: 301-308.
73. Rodríguez, V. M., Carrizales, L., Mendoza, M.S., Fajardo, O.R. & Giordano, M. (2002b). Effects of sodium arsenite exposure on development and behavior in the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 24: 743-750.
74. Rodríguez, V.M., Dufour, L.; Carrizales, L.; Díaz-Barriga, F. & Jiménez-Capdeville, M.E. (1998) Effects of oral exposure to mining waste in vivo dopamine release from rat striatum. *Environmental Health Perspectives*, 106: 487-491.
75. Rodríguez, V.M., Jiménez-Capdeville, M.E. & Giordano, M. (2003). The effects of arsenic exposure on the nervous system. *Toxicology Letters*, 145: 1-18.
76. Smedley, P.L. & Kinniburgh, D.G. (2002) A review of source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Applied Geochemistry*, 17: 517-568.
77. Squire, L.R. (2004) Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82: 171-177.
78. Spreen, O. & Strauss, E. (1998) A compendium of neuropsychological test. Administration, norms and commentary. New York: Oxford University Press.

79. Stahl, S.M. (2000) **Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas**. España: Ariel Neurociencia. Cap. 9.
80. Stenberg, R.J. (1993) Stenberg Triarchic Abilities Test. *Manual del test no publicado*.
81. Tao, S. S.H. & Bolger, P.M. (1998) Dietary arsenic intakes in the United States: FDA Total Diet Study, September 1991-December 1996. *Food Additives and Contaminants*, 16: 465-472.
82. Thomas, D. J., Styblo, M. & Lin, S. (2001). The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 176: 127-144.
83. Tollestrup K.; Frost, F.J.; Hartes, L.C & McMillan, G.P. (2003) Mortality among children residing near the American Smelting and Refining Company (ASARCO) copper smelter in Ruston, Washington. *Archives of Environmental Health*, 58:683-691.
84. Tong, S., McMichael, A. & Baghurst, P. (2000) Interactions between environmental lead exposure and sociodemographic factors and cognitive development. *Archives of Environmental Health*, 55: 330-345
85. Tripathi, N., Kannan, G.M., Pant, B.P., Jaiswal, D.K., Malhotra, P.R. & Flora, S.J.S. (1997). Arsenic-induced changes in certain neurotransmitter levels and their recoveries following chelation in rat whole brain. *Toxicology Letters*, 92: 201-208.
86. Tsai, S.Y., Chou, H.Y., The, H.W., Chen, Ch.M. & Chen, Ch.J. (2003). The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on neurobehavioral development in adolescence. *NeuroToxicology*, 24: 747-753.

87. Vahter, M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology*, 181-182: 211-217.
88. Vahter, M.; Berglund, M.; Akeson, A. & Lidén, C. (2002) Metals and women's health. *Environmental Research Seccion A*, 88: 145-155.
89. Valenzuela, O.L.; Borja-Aburto, V.H.; Garcia-Vargas, G.G.; Cruz-González, M.B.; García-Montalvo, E.A.; Calderón-Aranda, E.S. & Del Razo, L.M. (2005) Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environmental Health Perspectives*, 113(3):250-254.
90. Wasserman, G.A.; Liu, X.; Parvez, F.; Ahsan, H.; Factor-Litvak, P.F.; van Geen, A.; Slavkovich, V.; Lolocono, N.J., Cheng, Z.; Hussain, I.; Momotaj, H. & Graziano, J.H. (2004) Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*, 112: 1329-1333.
91. WHO (2000) **Air quality guidelines**. Second Edition. WHO: Denmark.
92. WHO (2001). **Environmental health Criteria, N° 224: Arsenic Compounds**. 2nd Edition. World Health Organization, Geneva.
93. WHO (2003) **Arsenic in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality**. WHO/SDE/WSH/03.04/75.
94. Wyatt, C.J.; Fimbres, C.; Romo, L.; Méndez, R.O. & Grijalva, M. (1998a) Incidence of heavy metal contamination in water supplies in Northern Mexico. *Environmental Research, Section A*, 74: 114-119.

95. Wyatt, C.J.; López-Quiroga, V.; Olivas-Acosta, R.T. & Méndez, R.O: (1998b) Excretion of arsenic (As) in urine children, 7-11 years, exposed to elevated levels of As in the city water supply in Hermosillo, Sonora, México. *Environmental Research Section A*, 78: 19-24.
96. Yung, Ch.Y. (1984). A synopsis on metals in medicine and psychiatry. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 21: 41-47.
97. Zheng W. (2001) Toxicology of choroid plexus: special reference to metal-induced neurotoxicities. *Microscopy Research and Technique*, 52: 89-103.