



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

HIDROARSENICISMO CRÓNICO REGIONAL.
PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES CUTÁNEAS POR EN
PACIENTES EXPUESTOS A ARSÉNICO EN EL AGUA DE
CONSUMO EN ANDOCUTÍN GUANAJUATO.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO DESCRIPTIVO

PRESENTADO POR: DR. JORGE ANTONIO CANUT GASPERIN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTORA: DRA. OBDELIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS: DR. ARMANDO MEDINA BOJORQUEZ
DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

Principalmente a **mi esposa Sara** quién se desempeñó como recolectora de datos, enfermera y consejera a lo largo de la elaboración de este trabajo.

Dra. María Luisa Peralta quién acompañó el proceso desde su inicio, con infinita paciencia y compromiso ayudó en la interpretación de resultados y análisis estadístico.

Dra. Obdulia Rodríguez Rodríguez quién impulsó este estudio en los momentos clave.

Dra. Josefa Novales Santa Coloma, Dermatóloga Histopatóloga jefe del departamento de Histopatología y Técnicos del laboratorio de Histopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” quienes con disposición y prestancia desarrollaron el trabajo histológico de este estudio.

Dr. Armando Medina Bojorquez por su asesoría y revisión en este trabajo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz por su asesoría y revisión como jefe de Investigación del Centro Dermatológico “Ladislao de la Pascua”

QFI Víctor Manuel Vargas García y Biólogo Marco Aurelio Becerra Téllez, quienes perseveraron a pesar de los obstáculos, hasta instalar la técnica para detección de Arsénico en el Laboratorio de Salud en el trabajo de la Clínica 32 del I.M.S.S.

A todo el Personal de la Jurisdicción Sanitaria No 4 de Acámbaro Guanajuato, quienes facilitaron todo lo que estuvo en sus posibilidades

Al Personal de la Unidad Médica de Atención Primaria a la salud de Andocutín Guanajuato conformado por Laura Vega Gutiérrez Auxiliar de Enfermería, y Liliana Aguilar García Médico pasante del servicio Social, quienes fueron indispensables durante las jornadas de recolección de datos y estudio de pacientes.

INDICE

Antecedentes

Prevalencia

Carcinogénesis

Nivel de Arsénico permitido en el agua de consumo

Cuadro Clínico y Manifestaciones Cutáneas

Diagnóstico.

Histología

Tratamiento

Protocolo de estudio

Justificación.

Planteamiento del problema

Objetivos

Material y método

Muestreo

Criterios Inclusión, exclusión, eliminación

Método de realización

Variables

Análisis estadístico

Resultados

Discusión

Conclusiones y comentarios

Iconografía

Anexos

Bibliografía

ANTECEDENTES

El Arsénico es un mineral cuyo símbolo es As, tiene un número atómico de 74.91, y pertenece al grupo V de la tabla periódica. Está presente en pequeñas cantidades en toda la corteza terrestre, puede estar en el aire, en los seres vivos, y en el agua. El nombre del Arsénico proviene de Arsenikon (masculino), fue utilizado por Hipócrates para el tratamiento de las úlceras y más tarde por Galeno, fue aislado por San Alberto magno en 1250 y se utilizó ampliamente como veneno en la edad media. (1, 2). Desde hace 2000 años es utilizado en la medicina hindú, además de emplearse en las medicinas china, tradicional y tailandesa (3). Recientemente se utilizó con fines medicinales en preparados como la solución de Fowler ó en forma de ácido alilarsónico y se ha indicado en padecimientos tan diversos como soriasis, liquen plano, verrugas vulgares o Carcinomas Basocelulares. En 1887 Hutchinson ya señalaba la probable asociación de la ingestión de Arsénico con lesiones precancerosas y neoplasias malignas, y en 1932 se descubrió en Japón una enfermedad llamada "Kurombo" que se asemeja al Hidroarsenicismo Crónico en presentar manchas hiperpigmentarias inicialmente, después queratosis palmoplantares y años tarde múltiples lesiones por enfermedad que la contaminación por Arsénico del agua potable causa envenenamiento crónico y confirmaron la asociación entre niveles altos de Arsénico en el agua potable con diferentes manifestaciones cutáneas y cáncer cutáneo (4). En Tailandia se descubrió en 1987 que lo que popularmente se conocía como fiebre de la piel negra corresponde a Hidroarsenicismo Crónico, desde entonces se ha informado sobre focos en países tan diversos como México,

Argentina, Chile, Taiwán, India, China y Bangladesh (^{5,6,7}). Este padecimiento ha recibido el nombre de Hidroarsenicismo Crónico Regional. En los últimos siglos, con la aparición de la industria su uso se ha extendido aún más incrementando el riesgo de exposición tóxica (^{8,9,10,11}) y además de los casos debidos a la contaminación natural del agua y en otros en los que se ha determinado como fuente de Arsénico a verduras contaminadas con agua de riego, se han presentado otras muy diversas formas de intoxicación como ha sucedido en Eslovaquia, en una planta de energía en la que se realizaba combustión de carbón rico en Arsénico, en minas de oro, plata, cobre, plomo y otros metales, como resultados de los procesos de extracción de los metales contenidos en las rocas en sitios como en la India, Malasia o Polonia, o en Francia, donde trabajadores de la industria vinícola de la región de Beaujolais utilizaban arseniato de potasio como insecticida (^{12,13,14}).

En Latinoamérica se han encontrado zonas endémicas en Argentina, Chile, Perú, Bolivia, El Salvador, Nicaragua y México países en los que por lo menos 4 millones de personas consumen agua contaminada con Arsénico en forma permanente. En México la presencia de Arsénico en el agua se debe a factores naturales de origen geológico relacionados con el volcanismo de la era cuaternaria, posiblemente a actividades antropogénicas que involucran la explotación minera y refinación de metales por fundición y en menor grado al empleo de plaguicidas arsenicales orgánicos. Las zonas afectadas en México comprenden la región Lagunera situada entre los estados de Durango y Coahuila, Zacatecas, Morelos, Aguascalientes, Chihuahua, Puebla, Nuevo León, San Luis Potosí y Guanajuato se estima que alrededor de 450 000 habitantes se encuentran expuestos. (¹⁵).

Guanajuato se encuentra en colindancia al norte con los estados de San Luis Potosí y Zacatecas, al este con Querétaro, al oeste con Jalisco y al Sur con Michoacán. Guanajuato se ha destacado en México como una región minera , a lo largo de la historia ha sido un gran productor de oro y plata.

Al sureste del estado en colindancia con Michoacán se encuentra el municipio de Acámbaro. El manto acuífero de Acámbaro se encuentra constituido por una alternancia de depósitos lacustres (arcillas, y cenizas volcánicas), brechas y derrames basálticos, se estima que son cubiertos por materiales más recientes.

La zona se encuentra sobre el eje neovolcánico mexicano y ha sufrido tectonismo y vulcanismo intenso que han propiciado el ascenso de soluciones hipotermales mineralizadas, que a su paso contaminan las rocas de mayor permeabilidad. Las sales de Arsénico pueden estar depositadas con los sedimentos lacustres, mismos que son disueltos por el agua subterránea. Los suelos de esta área provienen del periodo cuaternario y son asignados de las rocas ígneas y sedimentarias del terciario, así como aluviones que han llenado valles y llanuras. La peculiar conformación geológica de la región ha permitido la existencia y explotación de acuíferos subterráneos, principalmente en la zona central y sur de Guanajuato. En la zona sur del estado en colindancia con Michoacán se encuentra el poblado de Andocutín situado a una altura de 1830 metros sobre el nivel del mar, localizado a 16 kilómetros al sur de Acámbaro, comunicado con la ciudad de México, por medio de Ferrocarril y con Acámbaro por una carretera pavimentada de dos carriles en Andocutín existen 242 viviendas donde habitan 896 habitantes, 412 hombres, 484 mujeres, cuenta con 257 personas económicamente activas, y 519

personas analfabetas de 15 o más años. Los habitantes del pueblo se dedican en su mayoría a las labores del campo, donde los principales cultivos son el maíz, sorgo, frijol y calabaza. Los habitantes del pueblo han estado expuestos al agua de consumo con 1.0065 mg/l de Arsénico desde su nacimiento y cuando menos hasta 1995, fecha en que la comisión nacional del agua, por medio de la gerencia estatal en Guanajuato, despachó un oficio donde reporta niveles elevados de Arsénico en el pozo profundo de Andocutin, evento que condicionó el cierre de dicho pozo y la sensibilización de las personas sobre la enfermedad y su causa, logrando una respuesta parcial de la población por las condiciones culturales de esta y la situación política que imperaba entonces que sembró la desconfianza en las autoridades del pueblo (1,2).

PREVALENCIA

La prevalencia de manifestaciones clínicas cutáneas en personas expuestas al Arsénico en el agua se ha estimado en 10-18% (^{5, 16}) y depende en gran parte de las condiciones nutricionales del paciente que lo ingiere, grado y tiempo de exposición y la capacidad idiosincrásica de la metilación de Arsénico.

CARCINOGENESIS

Desde 1887 Hutchinson señaló la posible relación entre la ingesta de Arsénico y el desarrollo de lesiones premalignas y malignas, pero todavía en la década de los setentas, existía controversia sobre la relación entre el Arsénico y el cáncer, hasta que en 1968 un estudio realizado por Tseng y colaboradores en Taiwán demostró una prevalencia elevada en personas expuestas al Arsénico a través del consumo de agua de pozos artesanales.

El mecanismo por el cual el Arsénico causa cáncer, ha sido estudiado desde entonces; Petres en 1977 probó que el Arsénico inorgánico interfiere con la reparación del DNA y aumenta la cantidad de aberraciones cromosómicas como observó en trabajadores industriales expuestos al Arsénico y pacientes que ingerían medicamentos que lo contenían, en la actualidad todavía se desconoce el mecanismo preciso, pero estudios con cultivos celulares han demostrado disminución de la capacidad de reparación de nucleótidos por excisión y por incisión en particular después de la exposición a luz ultravioleta, así provocando lesiones como uniones cruzadas de DNA, fotolesiones por luz UV, y aductos químicos. El Arsénico modifica la expresión de factores y actividad de la transcripción, además del estado de metilación de la célula, afectando la expresión de distintos genes. La disminución en la reparación de nucleótidos por excisión puede ser explicada por modificación en la expresión de genes cruciales para esta vía (^{11,17, 18, 19, 20}). Por su parte, Yu en 1992 encontró que los carcinomas arsenicales son hipereactivos al Arsénico, de tal manera que este actúa como un

coestimulador⁽¹⁶⁾. Los grupos de Hsu en China y Boonchai en Australia, encontraron que las mutaciones del gen p53 son significativamente distintas a aquellas encontradas en el cáncer inducido por la luz ultravioleta en posición, porcentaje y tipo, estableciendo así, la relación de la mutación del gen p53 con el cáncer inducido por Arsénico^(21,22). Recientemente Qu en Estados Unidos demostró que la apoptosis en las células transformadas por Arsénico estaba suprimida de forma significativa lo que favorece la acumulación de células aberrantes y puede ser un paso crítico en la patogénesis del cáncer arsenical⁽²³⁾. Otros investigadores sugieren que las deficiencias nutricionales y el tabaquismo pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias, que la incidencia y mortalidad por neoplasias internas aumentan de forma directamente proporcional con la dosis y el tiempo de ingesta, y que la ingesta de Selenio en la dieta es un factor protector⁽¹²⁾.

Desde 1984 la agencia de protección ambiental en Estados Unidos ha clasificado al Arsénico inorgánico como un carcinógeno del grupo 1 (el agente es carcinógeno para los seres humanos), y también ha sido clasificado como carcinógeno por la Administración de Salud y Seguridad Ambientales, la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales, el Instituto Nacional para la Salud y Seguridad Ocupacionales, el Departamento de Transporte, y el Programa Nacional de Toxicología en Estados Unidos; mientras que en el ámbito mundial, la Agencia Internacional para las Investigaciones sobre el Cáncer, la Comunidad Económica Europea y la Organización Mundial de la Salud, también lo han declarado carcinógeno.

NIVEL DE ARSENICO PERMITIDO EN EL AGUA DE CONSUMO

La primera organización en establecer un límite para el Arsénico en el agua, fue la Real Comisión Inglesa para el Envenenamiento por Arsénico hace 100 años quien estableció como límite 0.050 mg/l, debido a que durante una epidemia por Arsénico, en la cerveza encontraron como límite de seguridad 0.250 mg/l, y al aumentar 5 veces el margen de seguridad, llegaron a la cifra de 0.050 mg/l. ⁽²⁴⁾ Según la Norma Oficial Mexicana 127-SSAI-1994, en nuestro país el límite permisible de Arsénico en el agua para consumo humano en 1994 era de 0.050 mg/l, en el 2004 fue de 0.030 mg/l y se ajustó nuevamente hasta llegar a 0.025 mg/l en el 2005⁽²⁵⁾, medidas que concuerdan con la actitud internacional que reconoce cada vez mas a la ingesta de Arsénico en el agua como un importante riesgo para la salud. La Comunidad Económica Europea, establece como límite máximo de Arsénico en el agua 0.050 mg/l; en Estados Unidos en 1999 la Academia Nacional de Ciencias revisó el estándar de 0.050 mg/l y concluyó que no era lo suficientemente seguro, por lo que la administración Clinton decidió ajustarlo a 0.010 mg/l, basándose en un estudio realizado en Taiwán donde se encontró que con este estándar se espera encontrar 0.8 casos por cada 1000 personas, aunque una vez ajustando esta cifra a la tasa de cáncer en Estados Unidos se esperan 1.3 a 3.7 casos por cada 1000 personas, lo cual hace probable que el estándar de 0.010 mg/l siga siendo inadecuado para la población occidental ^(7,19,26) y que el límite establecido en México en el 2005 también tenga que revisarse.

CUADRO CLINICO Y MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las manifestaciones cutáneas incluyen: hiperpigmentación, queratosis arsenicales, queratoderma palmoplantar y cáncer de piel, principalmente carcinoma Epidermoide y Basocelular (^{14, 21, 27, 28}), pero también existen descripciones de casos en los que se ha desarrollado carcinoma de Merkel (^{4, 29}). Entre las neoplasias internas que se han relacionado con este padecimiento encontramos al angiosarcoma hepático (especialmente asociado al consumo de solución de Fowler), cáncer de pulmón, intestino grueso, estómago, sistema nervioso, riñón, hueso, hígado y vejiga⁽¹²⁾.

Los compuestos que contienen Arsénico pueden ser absorbidos por el tracto gastrointestinal, pulmón, y piel; la excreción renal es la vía principal de eliminación de Arsénico⁽¹¹⁾.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por Arsénico dependen de la vía de administración y de la dosis a la que la persona está expuesta, en el caso de la intoxicación aguda, ésta generalmente se debe a la ingesta con propósitos suicidas o a envenenamientos accidentales como en los casos de pinturas que contienen Arsénico que se libera al momento de pintar, trabajadores de minas, fábricas, plantaciones, o en alimentos y bebidas tratados con pesticidas. La intoxicación aguda se manifiesta inicialmente por un sabor metálico, con un olor a ajo en la respiración, asociado con xerostomia y disfagia, seguido en forma abrupta de náuseas, vómito, dolor abdominal tipo cólico y una diarrea profusa. Dosis pequeñas producen cefaleas, vértigo, edema periorbitario, y calambres

musculares; en caso de exposición a altas dosis se presenta polineuropatía simétrica signo clásico de la intoxicación, cianosis, vasodilatación generalizada, extremidades frías, encefalopatía, hipoxia, convulsiones y necrosis tubular aguda. Aunque son menos comunes también pueden presentarse arritmias cardíacas, atrofia óptica y depresión del sistema nervioso central^(1,10). Dentro de las manifestaciones cutáneas en la etapa aguda se incluyen bandas transversales blanquecinas que tienden a cruzar completamente las uñas, las cuales fueron descritas inicialmente por Aldrich Mees por lo que reciben el nombre de líneas de Mees; melanoniquia difusa, urticaria, erupción morbiliforme o lesiones parecidas al eritema polimorfo ^(20, 30).

La intoxicación crónica, puede producir abundantes manifestaciones clínicas a distintos niveles, entre las que se encuentran; en piel y mucosas, lesiones no específicas causadas por la exposición a humos como dermatitis por contacto eccematosas, conjuntivitis, perforación del septum nasal y rinitis, cambios pigmentarios específicos como hiperpigmentación “en gotas de lluvia”, lesiones similares a la hipomelanosis guttata e hiperpigmentación de palmas y plantas, pigmentación grisácea similar a la que se presenta en la argiria, cubriendo toda la superficie cutánea con manchas hipopigmentadas lenticulares. Además se observan lesiones específicas en piel como pápulas hiperqueratósicas en palmas y plantas, las cuales se clasifican en cuatro estadios:

- Estadio 0: sin lesiones cutáneas pero con niveles elevados de Arsénico en piel o uñas

- Estadio I: unas cuantas pápulas hiperqueratósicas del color de la piel del tamaño de una cabeza de alfiler, con manchas de color café negruzco diseminadas a las caras laterales de plantas y dedos.
- Estadio II: numerosas pápulas hiperqueratósicas del color de la piel del tamaño de una cabeza de alfiler y hasta 0.5 cm.
- Estadio III: pápulas de hasta 1.5 cm. con placas amarillentas hiperqueratósicas y depresiones en el centro.
- Estadio IV, etapa tumoral: enfermedad de Bowen, Carcinoma Basocelular ó Carcinoma Epidermoide.

Otros sistemas también se ven afectados por la intoxicación crónica y así, en el sistema cardiovascular podemos encontrar cianosis digital, fenómeno de Raynaud, y enfermedad del pie negro, en la cual se presenta gangrena seca del pie. En el sistema nervioso, la enfermedad se manifiesta por disminución de la capacidad intelectual, encefalopatía, neuropatía periférica o neuropatía sensorial. A nivel hematológico, se presenta anemia, anisopoiquilocitosis y pueden observarse grandes gránulos tóxicos basofílicos. Por último en el aparato gastrointestinal, se pueden presentar síntomas inespecíficos, hepatomegalia y cirrosis ^(12, 31).

DIAGNOSTICO

1. El diagnóstico del Hidroarsenicismo Crónico es clínico, ya que las lesiones que presenta son características, pero la utilización de estudios paraclínicos nos permite confirmar el nivel elevado de Arsénico en el cuerpo y resulta útil para la realización de estudios epidemiológicos o de investigación. El nivel establecido como normal de Arsénico en pelo debe ser menor a 1 $\mu\text{g/g}$, cifra establecida en base a estudios realizados con controles sanos en los que se ha encontrado niveles de Arsénico entre 0.01 y 0.81 $\mu\text{g/g}$ ⁽¹²⁾. El nivel de Arsénico se puede determinar por medio del método espectrofotométrico de luz UV, determinación volumétrica, espectroscopías de adsorción y emisión atómica, fuente de energía eléctrica de arco de corriente directa, fuente de energía eléctrica de chispa de corriente alterna de alto voltaje, espectroscopía de emisión de fuentes de plasma acoplados inductivamente y espectroscopía de absorción atómica ⁽³²⁾.

HISTOPATOLOGÍA

El Hidroarsenicismo Crónico Regional se relaciona con la aparición de neoplasias benignas, premalignas y malignas. A continuación se revisan brevemente las más comunes y estrechamente relacionadas.

Hiperpigmentación (Melanosis Arsenical).

La piel en las melanosis arsenicales muestra atrofia que afecta no solo la epidermis sino también los anexos. En el tejido conectivo de la dermis a menudo se observa degeneración basófila de la piel atrófica independientemente de la localización y edad del paciente. En la dermis superficial ocasionalmente presenta colecciones de linfocitos.⁽⁵⁾

Queratosis Arsenicales

La biopsia de las pápulas muestra la epidermis regularmente acantótica con aplanamiento de los procesos interpupilares, con células epidérmicas de características normales. Las queratosis de mayor tamaño presentan en el examen histológico engrosamiento de la capa cornea con múltiples capas compactas formadas por células parqueratóticas u ortoqueratóticas, la capa granulosa se encuentra disminuida o ausente, los procesos interpapilares pueden estar alargados. Algunas células espinosas en el área de la lesión pueden aparecer desarregladas y con mayor palidez que sus similares circundantes, creando así una aguda demarcación entre las células de la lesión y las células no afectadas de la capa de Malpighi. En la microscopia electrónica se aprecia disminución o ausencia de la capa granulosa y mayor cantidad de tonofilamentos en la periferia del núcleo que se conectan a las células adyacentes y son

eosinófilos al teñirse, estos cambios son considerados como patognomónicos por Piamphongsant.⁽¹²⁾

Enfermedad de Bowen

Esta lesión descrita por Bowen en 1912 representa un carcinoma Epidermoide confinado a la epidermis, presenta engrosamiento de la capa cornea con paraqueratosis, acantosis, células con núcleos múltiples y pequeños que se agrupan en masas compactas, pérdida de la estratificación y apariencia de “células golpeadas por el viento”. A esta variación en el tamaño, forma y afinidad tintorial del núcleo se le llama poiquilocarinosis. La enfermedad de Bowen puede formar nidos de células atípicas en la epidermis rodeados de queratinocitos normales lo que recibe el nombre de epiteloma intraepidémico de Jadassohn. En algunos casos es difícil diferenciar la enfermedad de Bowen de las queratosis solares, las queratosis arsenicales y las queratosis por radiación, siendo el grado de atipia y los antecedentes claves útiles para su distinción.⁽³³⁾

Carcinoma Epidermoide

Este es el carcinoma de mayor gravedad asociado con claridad a hidrarsenicismo crónico, por lo general deriva de lesiones previas como queratosis arsenicales o enfermedad de Bowen, su histología es similar a la de la enfermedad de Bowen pero con prolongación de las células atípicas por debajo de la capa basal.

Carcinoma Basocelular

Este es el Carcinoma mas frecuente en el Hidroarsenicismo Crónico Regional y se caracteriza por la presencia de cordones intraepidémicos de células cúbicas hipercromáticas que se distribuyen en empalizada. La variedad mas común es la superficial pero puede presentarse cualquier variedad clínica.

TRATAMIENTO

El tratamiento del Hidroarsenicismo Crónico es tanto médico como quirúrgico y será según Piamphongsant indicado de acuerdo al estadio en que se presenten las queratosis arsenicales:

- Estadio 0 y I: sin tratamiento
- Estadio II: observación
- Estadio III:
 1. Etretinato 25 mg cada 12 horas por 6 meses
 2. Nitrógeno líquido
 3. Excisión y curetaje
- Estadio IV: el mismo que en el estadio III y además,
 - 4.- Acido aminolevulínico mas terapia fotodinámica o iontoforesis con Fluoracilo para enfermedad de Bowen
 - 5.- Cirugía micrográfica de Mohs en Cáncer infiltrante.

En caso de que el paciente presente niveles de Arsénico elevados en pelo o uñas independientemente del estadio en que se encuentre se debe indicar anti-Lewisite Británico, también llamado BAL (un quelante utilizado originalmente en la segunda guerra mundial como antídoto contra el arma química Lewisite que contenía Arsénico) en dosis de 100mg al día intramuscular por 10 días, y se puede repetir el ciclo seis meses después, D-Penicilamina 100 mg al día por 2 a 4 meses, y se puede repetir el ciclo 6 meses después , o utilizar terapias alternativas como el ácido dimercaptosuccínico o *n*- acetilcisteina^(12, 34).

PROTOCOLO DE ESTUDIO

JUSTIFICACION

La contaminación por Arsénico en el poblado de Andocutín, Guanajuato con repercusión clínica en la salud de la población fue documentada en 1979 por la Dra. Dolores Patria Germán Canaan en su trabajo de tesis de postgrado, en el cual comunicó los casos de 18 pacientes que estudió y presentaron queratodermias palmoplantares, melanodermias, epiteliomatosis múltiple, Carcinomas Basocelulares, y enfermedad de Bowen. En este estudio se consideró que la fuente de contaminación fue el empleo de semillas mejoradas utilizadas para la siembra y el consumo humano. El 1º de Febrero de 1995 la gerencia estatal de la comisión nacional del agua en Guanajuato, informó a la subdirección general de administración del agua acerca de la contaminación por la presencia de Arsénico en el agua del pozo que abastece al poblado de Andocutín, Gto, localizado a 16 Km. al sur de Acámbaro, Gto. Estos datos suponen una exposición continua por ingestión de Arsénico en el agua durante más de 20 años, contando desde la detección del foco en Andocutín hasta la fecha actual. Lo anterior justifica la necesidad de llevar a cabo un estudio con el objeto de determinar los efectos causados en la salud de la comunidad expuesta a esta fuente de contaminación y a partir de los resultados dar tratamiento a los pacientes y sugerir a las autoridades la implementación de un programa de educación y prevención.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El hidroarsenicismo crónico regional por ingesta de Arsénico en el agua de consumo humano es una patología cuya prevalencia no ha sido estimada en pacientes de la localidad de Andocutín Guanajuato. Es de suma importancia su búsqueda intencionada ya que esta enfermedad aparece años después del inicio del consumo y tiene repercusiones graves en la salud del paciente como cáncer cutáneo, así como también neoplasias internas. No se ha determinado en esta comunidad cual es el tiempo que transcurre entre el inicio de la exposición y la aparición de los síntomas, ni tampoco la relación entre la cantidad de Arsénico en los tejidos del paciente y la sintomatología.

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de hidroarsenicismo crónico regional en habitantes de Andocutín, Guanajuato con síntomas o sin ellos, expuestos por diferentes periodos de tiempo a la ingesta de Arsénico en el agua de consumo?

HIPOTESIS GENERAL

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de manifestaciones cutáneas por hidroarsenicismo crónico regional en habitantes de Andocutín Guanajuato con síntomas o sin ellos, expuestos por diferentes periodos de tiempo a la ingesta de Arsénico en el agua de consumo

OBJETIVOS ESPECÍFICO:

- Cuantificar la concentración de Arsénico en pelo.
- Determinar las características clínicas de los pacientes con hidroarsenicismo crónico.
- Evaluar las características epidemiológicas de los casos estudiados (edad, género).
- Explorar la relación entre la concentración de Arsénico en el pelo y las manifestaciones clínicas e histológicas mas importantes
- Explorar si existe relación entre el tiempo de exposición y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

MATERIAL Y METODO

DISEÑO:

Transversal descriptivo

POBLACION DE ESTUDIO:

Los sujetos se seleccionaron en forma aleatoria de aquellos habitantes de Andocutín que aceptaron participar y que cumplieron con los criterios de inclusión. Los pacientes se contactaron por medio de las autoridades de salud locales representadas por el Centro de Salud Rural de Andocutín y la Jurisdicción Sanitaria de Acámbaro, Guanajuato.

MUESTREO:

Prevalencia estimada de hidroarsenicismo en poblaciones expuestas:

Tamaño de muestra calculado con la formula para estimar una proporción con prevalencia probable de 0.18, confianza de 95% y una precisión de ± 0.03 .

$$N^1 = \frac{Z\alpha^2(P(1-P))}{i^2}$$

$$N^1 = \frac{(1.96)^2 (0.07)(1- 0.07)}{(0.05)^2} = 100$$

Tamaño de Muestra Calculado de 100 pacientes con 20% mas para permitir el análisis exploratorio de las variables de interés

Muestreo: Probabilístico

CRITERIOS DE INCLUSION

- Habitantes de cualquier género
- Habitantes de 18 y mas años de edad.
- Habitantes residentes de la localidad de Andocutín Guanajuato.
- Habitantes que aceptaron ingresar al protocolo de estudio y firmaron el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Ninguno.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Sujetos que desearon abandonar el estudio.

METODO DE REALIZACION (Diseño Operacional)

Se contactó a las autoridades de Acámbaro, Guanajuato y del Centro de salud rural de Andocutín, Guanajuato. Se realizaron 2 platicas en el centro ejidal del pueblo con la intención de informar a la población sobre las características de la enfermedad y la utilidad del estudio, invitándolos a acudir al Centro de Salud para ingresar al estudio.

Los fines de semana se atendió a los que acudieron al Centro de Salud, se seleccionaron en forma aleatoria a los participantes, a los que no fueron elegidos se les indicó, que al final del estudio se les informarían los resultados del mismo y que conducta deberían de seguir. A los habitantes que fueron seleccionados se les realizó un cuestionario elaborado ex profeso, exploración física y toma de muestra de cabello, el cual se almacenó en bolsas de plástico rotuladas con los datos del paciente. Las muestras fueron enviadas al laboratorio de Salud en el Trabajo del Hospital General de Zona 32 del IMSS donde se realizó espectrofotometría por luz UV para analizar la cantidad de Arsénico.

A continuación se describe la técnica acorde a su manual de procedimientos:

- 11.1 Obtenga la muestra de cabellos, lávense en solución alcohólica.
- 11.2 Rotule los vasos de precipitado necesarios para la determinación; es recomendable realizar pruebas por duplicado (dependiendo del volumen de muestra con que se cuente).
- 11.3 Pesar cada una de las muestras, anotar la diferencia del peso del vaso vacío, y del vaso conteniendo las muestras de cabellos.
- 11.4 Bajo campana de emisión de vapores, adicione 2,0 ml de la mezcla ácida del ácido sulfúrico – ácido nítrico y 2,0 ml de agua destilada, tape con vidrio reloj y coloque sobre parilla. La adición del ácido puede dar obscurecimiento, el calentar aclara la solución.
- 11.5 Continúe calentamiento hasta concentrar la muestra. Sí se observa obscurecimiento, levante el vidrio reloj y agregue gota a gota 2,0 ml de la mezcla nítrico – perclórico.
- 11.6 Recaliente hasta emisión de humos blancos, enfriar lentamente.
- 11.7 Adicione 5,0 ml de oxalato de amonio saturado.
- 11.8 Caliente nuevamente hasta emisión de humos blancos, concentre la muestra.
- 11.9 Haga enjuagues de la muestra concentrada y lleve aforo a volumen de 25 ml con agua destilada.

11.10 Transfiera la muestra a un generador Gutzeit. Agregue la muestra de aforo, junto con 5,0 ml de ioduro de potasio y agregue 4 gotas de cloruro estañoso.

11.11 Coloque la fibra de vidrio impregnada con acetato de plomo al 10% dentro del extremo izquierdo superior del generador Gutzeit, pese 3,0 g de zinc metálico y póngase dentro del matraz con la mezcla del punto 11.10, selle inmediatamente con silicón el sitio de unión del generador al matraz volumétrico.

11.12 Dentro de campana de emisión de vapores, agréguese 4,0 ml de piridina al generador, colóquese sobre la parilla, y durante 20 minutos deje que los vapores de la arsina fluyan a través del matraz hacia la piridina, dando un compuesto coloreado para cuantificar, viértase la piridina dentro del tubo de ensaye y léase en el espectrofotómetro UV a 560 nm.

Curva del estándar

11.13 Estándar de Arsénico (1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Agua desionizada tipo II

Obtener las siguientes concentraciones para la curva de calibración a partir del estándar de 1000 mg/mL, llevar hasta obtener concentración de 10 mg/ml

No. Matraz	Vol. Std. Primario	H ₂ O tipo II .Vol. diluyente	Concentración
1	1,0 mL	Aforo 99 ml	0,1 µg/mL
2	2,0 mL	Aforo 98 ml	0,2 µg/mL
3	4,0 mL	Aforo 96 ml	0,4 µg/mL
4	6,0 mL	Aforo 94 ml	0,6 µg/mL
5	8,0 mL	Aforo 92 ml	0,8 µg/mL

11.13 Mezcle el contenido de los tubos, tanto de las pruebas como de los estándar,

11.15 Equilibre los tubos según su peso y centrifúgelos durante 5 minutos de 1500 a 2000 rpm.

11.16 Lea a longitud de onda de 560 nm estándares y muestras.

Los resultados se reportaron a las autoridades locales y federales.

RECURSOS

Humanos:

Dr. Jorge A. Canut Gasperin Investigador

Dr. Armando Medina Bojorquez Investigador

QFI Víctor Manuel Vargas jefe del laboratorio de Salud en el Trabajo del Hospital General de Zona 32 del IMSS.

Biólogo Marco A. Becerra Téllez del laboratorio de Salud en el Trabajo del Hospital General de Zona 32 del IMSS.

Dra. María Luisa Peralta Pedrero Epidemióloga del IMSS

Personal de la Jurisdicción Sanitaria No 4

Personal Centro de Salud de Andocutín Guanajuato

Dra. Josefa Novales Santa Coloma (Dermatóloga Histopatóloga) y Técnicos del laboratorio de Histopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

Materiales:

Los resultados de la espectrofotometría se valoraron por medio de estándar de Arsénico de mil partes por millón Perkin-Elmer.

Físicos:

El estudio clínico de los pacientes se realizó en instalaciones facilitadas por las autoridades de salud locales que incluyen a la Jurisdicción Sanitaria de Acámbaro, Guanajuato y el personal del Centro de Salud de Andocutín, Guanajuato.

Las biopsias fueron interpretadas en el laboratorio de Histopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Los estudios para la cuantificación de Arsénico en pelo o uñas se realizaron por medio de espectrofotometría de luz UV en el laboratorio de Salud en el Trabajo del Hospital General de Zona 32 del IMSS.

DEFINICION DE VARIABLES

1. Edad
2. Sexo
3. Cuantificación de Arsénico en pelo
4. Manifestaciones cutáneas de Hidroarsenicismo Crónico

Edad:

Definición conceptual: tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento

Definición operacional: se preguntará al paciente su edad en años al momento del estudio.

Escala de medición: de razón

Unidad de medición: años cumplidos

Sexo:

Definición conceptual: constitución orgánica que distingue macho y hembra.

Definición operacional: se registra con base en el sexo de asignación social.

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidad de medición: femenino, masculino

Arsénico:

Definición conceptual: elemento químico, cuyo símbolo es As y su número atómico, 33. El Arsénico se encuentra distribuido ampliamente en la naturaleza (cerca de $5 \times 10^{-4}\%$ de la corteza terrestre). El Arsénico es uno de los más tóxicos elementos que pueden ser encontrados. Los humanos pueden ser expuestos al Arsénico a través de la comida, agua y aire. La exposición puede también ocurrir a través del contacto con la piel con suelo o agua que contenga Arsénico. La exposición prolongada puede provocar cáncer de piel, pulmón, vejiga, hígado y próstata. Los efectos tóxicos del Arsénico se conocen desde la antigüedad, y sus consecuencias sobre la salud han sido estudiadas desde el siglo XIX, concluyendo con la fijación de normas de tolerancia al Arsénico, las que varían según los países, y fijado en 0,05 mg/l como límite máximo por la organización mundial de la salud.

Definición operacional: Se tomará una muestra de pelo de cada paciente seleccionado, se etiquetará y se procesará de acuerdo a técnica estándar descrita para cuantificar la cantidad de arsénico.

Escala de medición: de razón

Unidad de medición: $\mu\text{g/g}$

Hidroarsenicismo Crónico Regional:

Definición conceptual: enfermedad causada por la exposición prolongada a Arsénico inorgánico que se caracteriza por la aparición de manchas hipercrómicas, queratodemia palmoplantar, carcinoma epidermoide, Carcinoma Basocelular, Carcinoma de Merkel, cáncer de pulmón y vejiga.

Definición operacional: se realizará examen físico intencionado en busca de los signos dermatológicos característicos de la enfermedad y se tomará registro fotográfico y en caso necesario biopsia para la confirmación histopatológica del diagnóstico.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: signos clínicos característicos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las variables cuantitativas que presentaron distribución normal, se utilizó promedio y desviación estándar, en caso de una distribución diferente a la normal se utilizó mediana y amplitud; las variables cualitativas se describieron con porcentajes. Se calculó intervalo de confianza para la prevalencia de manifestaciones cutáneas de hidroarsenicismo y del porcentaje de personas con altos niveles de Arsénico en pelo.

Para comparar el tiempo de exposición a agua contaminada de personas con nivel normal de Arsénico en pelo con las que presentaron niveles por encima de lo normal se utilizó pruebas de significancia estadística no paramétrica.

Se comparó la mediana del tiempo de exposición de personas con y sin manifestaciones cutáneas de hidroarsenicismo crónico.

Para determinar la asociación entre consumo de agua contaminada y niveles de Arsénico en pelo se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Andocutín Guanajuato cuenta con 896 habitantes que han consumido la mayor parte de su vida agua de un pozo comunal. De estos habitantes se seleccionaron en forma aleatoria 121, con una tasa de no respuesta de 0.

La edad cronológica fue de 18 a 87 años con un promedio de 51 ± 19 años, del sexo femenino 88 (73%) y 33(27%) del masculino.

Refirieron un tiempo de consumo del agua de dicho pozo en promedio 36 ± 19 años (mínimo 8 y máximo 77 años). Refirieron también estar expuestos a pesticidas de tipo no especificado 48 (39.7%), con tabaquismo positivo 18 (14.9%) personas.

Ningún habitante refirió tratamiento dermatológico hasta la actualidad.

Mediante el coeficiente de correlación de Spearman se cuantificó una relación positiva altamente significativa entre el tiempo de consumo de agua (años) y cantidad de Arsénico en pelo (correlación de 0.24 $p=0.009$).

La cantidad de Arsénico contenida en el pelo de los habitantes de esta población fue de 0 a 5.15 $\mu\text{g/g}$ con una mediana de 0.18 $\mu\text{g/g}$. De estas personas 22 (18% $\text{IC}_{95\%}$) tenían una cantidad de Arsénico en el pelo mayor a 0.81 $\mu\text{g/g}$.

En relación al tiempo de exposición la mayor cantidad de sujetos (22%) estuvieron expuestos entre 10 y 20 años al agua con Arsénico, y casi la mitad (46%) de los estudiados tuvieron una exposición entre 10 y 40 años, El 85% de la población tiene una exposición entre 10 y 60 años. (Cuadro1)

INTERVALO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0-10	8	7%
11-20	26	22%
21-30	23	19%
31-40	18	15%
41-50	15	12%
51-60	18	15%
61-70	5	4%
70-80	8	7%

Cuadro 1. Relación entre exposición al agua con Arsénico en décadas y porcentaje de pacientes expuestos.

El promedio de tiempo de consumo del agua contaminada fue menor significativamente en las personas con niveles de Arsénico aceptados como normales (menos de $0.81\mu\text{g/g}$), comparadas con las personas en las que se determinaron niveles de Arsénico superiores (mediana 32 y 50 años respectivamente; u de Mann Whitney $p=000$) (Figura 1).

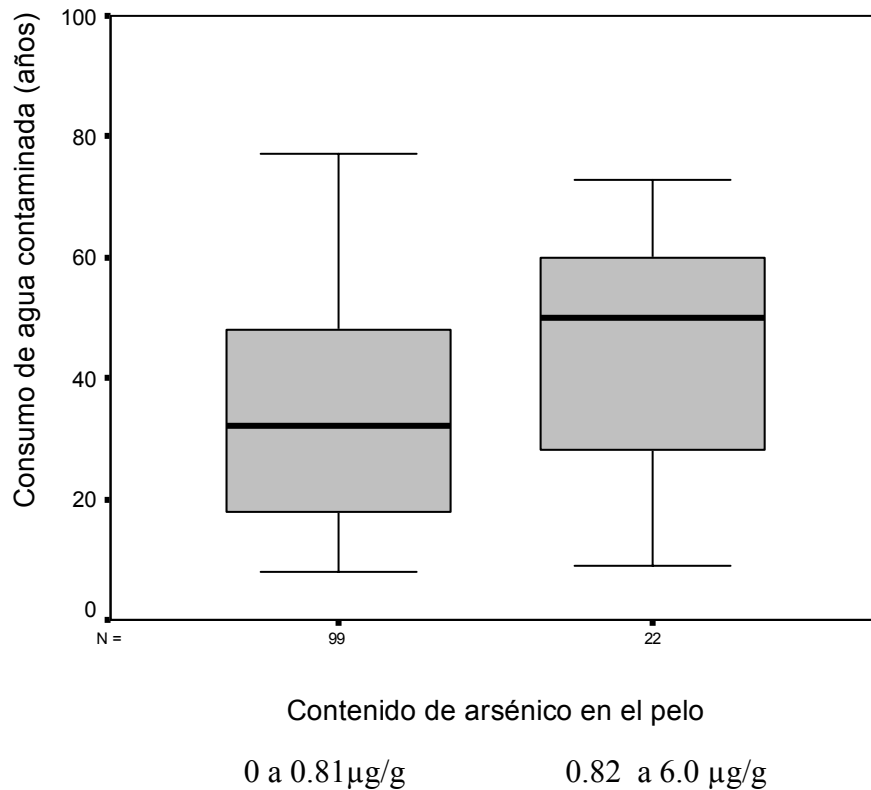


Figura 1. Comparación de la cantidad promedio de Arsénico contenido en el pelo en relación con el tiempo de exposición a agua contaminada.

Se observó que el hombre tiene en promedio el doble del nivel de Arsénico en comparación con las mujeres (md 0.60 y 0.31 $\mu\text{g/g}$ respectivamente), la exposición a pesticidas fue también mayor en el hombre 61% en comparación con 32% de exposición en mujeres; el promedio de tiempo de consumo del agua mencionada fue también mayor en el hombre (md 38 y 30 años).

La prevalencia de dermatosis probablemente secundarias a la exposición de Arsénico en esta población fue de 45%, de las cuales clínicamente se diagnosticaron como queratosis en 37 pacientes, hiperpigmentación en 30, enfermedad de Bowen en 24, Carcinoma Basocelular en 4 y Carcinoma Epidermoide en 1 (cuadro 2 y 3).

Cuadro 2. Diagnóstico clínico de manifestaciones cutáneas, promedio de niveles de Arsénico en pelo y tiempo promedio de exposición a agua contaminada

Manifestación cutánea	Número de habitantes N(%)	*Nivel de Arsénico µg/g	*Exposición al agua contaminada Años
Hiperpigmentación(QPI)			
No	91	.16	29
Si	30	.24	50
Queratosis ¿????			
No	84	.19	29
Si	37	.16	45
Enfermedad de Bowen			
No	95	.18	28
Si	26	.19	52
Carcinoma Basocelular			
No	116	.17	32
Si	5	.79	57

* mediana

Mediante el diagnóstico clínico se identificaron 5 personas con lesiones probablemente malignas y se les tomó biopsia, de los habitantes que se diagnosticaron como Enfermedad de Bowen se seleccionó en forma aleatoria a 14 y se tomó biopsia.

Cuadro 3. Topografía de las manifestaciones cutáneas de exposición a Arsénico de los pobladores de Andocutín Guanajuato.

Habitantes con Manifestaciones Cutáneas	
54 (100%)	
†Hiperpigmentación n=30	
Palmar	11(20)
Plantar	2(3)
Espalda	23(42)
Mucosas	2(3)
†Queratosis n=37	
Palmar	20(37)
Plantar	30(55)
Cuerpo	8(14)
Enfermedad de Bowen **	24(44)
Carcinoma Basocelular**	4(7)
Carcinoma Epidermoide *	1(1)

*Por biopsia se diagnosticó como Carcinoma Basocelular.

**con o sin lesiones benignas

†Algunos pacientes presentaron afección de más de un segmento corporal

En más del 80% de los 54 habitantes con afección cutánea, se identificaron 3 o menos manifestaciones clínicas (cuadro 4).

Cuadro 4. Número de manifestaciones cutáneas por habitante afectado

Habitantes n (%)	Manifestaciones Cutáneas *
17(32)	1
15(28)	2
12(22)	3
4(7)	4
5(9)	5
1(2)	6
54(100)	

*Manifestaciones cutáneas: queratosis palmar, queratosis plantar, hiperpigmentación en espalda, hiperplasia mucosas, queratosis cuerpo, queratosis palmar, queratosis plantar, Enfermedad de Bowen, Carcinoma Basocelular y Carcinoma Epidermoide.

Las manifestaciones cutáneas fueron mas frecuentes cuando el tiempo de exposición fue mayor, se detalla la información a continuación en el cuadro 5.

Años de Consumo	Manifestaciones Cutáneas		Total
	No	Si	
0-10	6	2	8
11-20	22	4	26
21-30	16	7	23
31-40	10	8	18
41-50	2	13	15
51-60	7	11	18
61-70	2	3	5
71-80	2	6	8
Total	67	54	121

Cuadro 5. Relación entre las décadas de consumo y manifestaciones cutáneas.

La hiperpigmentación en espalda presentó la característica imagen en “gotas de lluvia” en la que se observan manchas lenticulares hipo e hiperpigmentadas en zonas no fotoexpuestas, presentando una imagen que podría confundirse con efélides, fotodaño, o melanosis inducida por medicamentos como minociclina, psoralenos, o clorpromazina si no se conocieran los antecedentes de consumo de agua con Arsénico, y que difiere de la argiria ya que no se presenta el tono gris azulado característico de esta última. La hiperpigmentación en espalda se presentó en 23 pacientes, y fue más frecuente en los pacientes expuestos entre 40 y 60 años, presentándose los primeros 2 casos tras una década de consumo (Cuadro 6).

Años de Consumo	Hiperpigmentación en Espalda		Total
	No	Si	
0-10	8	0	8
11-20	24	2	26
21-30	21	2	23
31-40	17	1	18
41-50	8	7	15
51-60	10	8	18
61-70	5	0	5
71-80	5	3	8
Total	98	23	121

Cuadro 6. Relación entre la hiperpigmentación en espalda y las décadas de consumo.

La relación entre las décadas de consumo y las queratosis plantares demuestra que estas fueron más comunes después de dos décadas de consumo y se presentó en el 25% de los casos. (Cuadro 7).

Años de Consumo	Queratosis Plantares		Total
	No	Si	
0-10	7	1	8
11-20	25	1	26
21-30	16	7	23
31-40	13	5	18
41-50	8	7	15
51-60	12	6	18
61-70	4	1	5
71-80	6	2	8
Total	91	30	121

Cuadro 7. Relación entre las décadas de consumo y la presentación de queratosis plantares.

La enfermedad de Bowen se presentó después de 3 décadas de exposición y fue mas común en aquellos que estuvieron expuestos entre 40 y 60 años al agua con Arsénico, presentándose en el 22% del total de los pacientes. De los 24 pacientes con Enfermedad de Bowen 3 tuvieron múltiples lesiones (Cuadro 8).

Años de Consumo	Enfermedad de Bowen		Total
	No	Si	
0-10	8	0	8
11-20	26	0	26
21-30	21	2	23
31-40	15	3	18
41-50	8	7	15
51-60	8	10	18
61-70	5	0	5
71-80	4	4	8
Total	95	26	121

Cuadro 8. Relación entre las décadas de consumo y la Enfermedad de Bowen.

El CBC se presentó tras 3 décadas de exposición, se encontraron 5 casos (corroborados por Biopsia) que equivalen al 5% de los pacientes estudiados. Encontrándose dos Carcinomas en un paciente. (Cuadro 9)

Años de Consumo	Carcinomas Basocelulares		Total
	No	Si	
0-10	8	0	8
11-20	26	0	26
21-30	23	0	23
31-40	17	1	18
41-50	14	1	15
51-60	17	1	18
61-70	4	1	5
71-80	7	1	8
Total	116	5	121

Cuadro 9. Relación entre las décadas de consumo y la aparición de Carcinomas Basocelulares.

En lo concerniente al Carcinoma Epidermoide se encontró 1 caso por clínica, el cual no se confirmó por biopsia y resultó Carcinoma Basocelular en la histopatología.

DISCUSIÓN

Las características socioeconómicas de la población de Andocutín Guanajuato, han determinado que la fuente de agua de consumo mas accesible sea el agua del pozo comunal, el cual tiene una alta concentración de Arsénico y ha provocado que la ingestión prolongada de este mineral de lugar a una epidemia de Hidroarsenicismo Crónico Regional. Las autoridades de esta población rural intentan desde 1995, fecha en la que se estableció el nivel de Arsénico en el agua del pozo comunal, hacer que la población compre agua potable embotellada pero existe una resistencia importante por parte de la población que limitada por su condición económica y confundida por la falta de información prefiere seguir consumiendo agua de otros pozos comunales que también están contaminados pero aún no han sido clausurados, por lo que resulta imprescindible la creación de un sistema de potabilización que garantice la distribución gratuita, disminuyendo así la incidencia de esta enfermedad y ahorrando a las autoridades importantes sumas de dinero destinadas al tratamiento de las manifestaciones clínicas del Hidroarsenicismo.

En la muestra seleccionada predominó el sexo femenino debido a las condiciones de emigración que privan en la comunidad condicionada por sus características socioeconómicas, lo anterior se pone en evidencia en el diagnóstico de salud de la comunidad de Andocutín donde en 1997 se censaron 929 habitantes, en 1998 a 935, .en 1999 a 941, 2000 a 871, 2001 a 880, 2002 a 785, y 2003 a 685 (Datos no publicados, facilitados por el Centro de Salud de Andocutín). Sin embargo llama la atención que los hombres presentan doble cantidad Arsénico en comparación con las mujeres lo cual podría obedecer a diversos factores, como un mayor consumo

de agua secundario a mayor actividad física en el campo, diferencia en la capacidad de metilación de Arsénico en relación al género, mayor exposición solar y por último el tiempo de exposición al agua con Arsénico que también es mayor. El tiempo de exposición al agua con Arsénico es prolongado en la mayoría de los casos, y aunque otros medios de exposición como alimentos y pesticidas, no han sido estudiados de manera estricta, en esta comunidad el agua es probablemente el origen de la mayor proporción de ingestión de Arsénico lo cual se demuestra por la relación directa que se encontró entre el tiempo de consumo de dicha agua y la cantidad de Arsénico en el pelo y que demostró que a mayor tiempo de exposición a esta agua se encuentra mayor nivel de Arsénico en el pelo, el coeficiente de correlación obtenido es débil probablemente por las otras fuentes de contaminación, sin embargo esta sospecha se fortalece también con el hecho de que las personas con niveles altos de Arsénico en el pelo tienen en promedio 18 años más de consumir esta agua.

En un alto porcentaje de la muestra se observan manifestaciones cutáneas a pesar de tener Arsénico en límites normales lo cual se puede deber a la ingestión de agua potable motivada por las autoridades desde 1995, haciendo que los niveles encontrados en pelo vuelvan a la normalidad pero no así las manifestaciones clínicas cutáneas.

Al comparar los resultados del presente estudio con el estudio realizado por Yeh, How y Lin en Taiwán, China en 1967 ⁽⁵⁾ en el que se examinó a 40421 habitantes llama la atención el que se hayan encontrado manifestaciones cutáneas en el 18% de los participantes cifra menor a la encontrada en este estudio donde el 45% de los estudiados presentaron manifestaciones cutáneas. Lo anterior posiblemente se

debe a que en el estudio realizado en Taiwán los pacientes se encontraron expuestos a distintas concentraciones de Arsénico en el agua, mientras que en Andocutín la concentración es de 1.03mg/L, concentración a la que prácticamente toda la población está expuesta. Un punto de comunión entre los resultados que se presentan y el estudio realizado en Taiwán es la prevalencia de hiperpigmentación en espalda en el 18.3% en Taiwán en comparación con el 19% en Andocutín.

En Japón se ha descrito la asociación de Hidroarsenicismo con el carcinoma de Merkel, esta asociación no se corroboró en el presente estudio, lo que es posible se deba a características propias a la población estudiada^(4, 29).

El nivel de Arsénico en el pelo considerado normal es de 1µg/g ⁽¹²⁾, cifra establecida en base a estudios realizados con controles sanos en los que se ha encontrado niveles de Arsénico entre 0.01 y 0.81µg/g. En el presente estudio se encontraron 22 pacientes con Arsénico en pelo por encima de 0.81µg/g que equivalen al 18% de la muestra. Lo anterior obliga a pensar que la cantidad de Arsénico en los pacientes con manifestaciones clínicas y Arsénico en límites normales ha bajado por la interrupción en el consumo, o en su caso que las malas condiciones nutricionales de la población permiten que las manifestaciones cutáneas se presenten en pacientes con cantidad normal de Arsénico en pelo.

Los estudios realizados en Taiwán y Bangladesh demuestran que los estándares actuales de Arsénico en el agua de consumo pueden ser inadecuados para poblaciones con desnutrición, lo cual hace evidente la necesidad de revisar los estándares y continuar la investigación en este campo^(7, 25, 26).

Distintos estudios describen como después de 19 años de latencia se presentan con mayor frecuencia cáncer de pulmón, vejiga e hígado. En Andocutín la mayoría de los pacientes estudiados tienen un periodo de latencia mayor, por lo que la revisión sistémica de los habitantes de Andocutín mas que una línea de investigación representa una imperiosa necesidad, ya que el desconocimiento del perfil oncológico de esta población derivará en un deterioro de la salud de los habitantes y en importantes gastos en salud pública en el futuro^(6,7,9).

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

En los pobladores de Andocutín Guanajuato son muy frecuentes los niveles elevados de Arsénico en pelo, sin embargo existe una débil relación entre estos niveles y las manifestaciones cutáneas.

Aunque es probable que la exposición al Arsénico de los habitantes de este poblado no sea exclusivamente por ingestión de agua contaminada, esta es probablemente la más importante. El tiempo de consumo de esta agua esta significativamente relacionado con las manifestaciones cutáneas benignas, premalignas y en particular malignas.

Los resultados del estudio son válidos ya que aunque no se contó con recursos para efectuar la confirmación del diagnóstico con biopsia en todos los casos, existió alta concordancia entre el diagnóstico clínico e histopatológico de las lesiones premalignas y malignas.

Esta investigación pone de manifiesto la necesidad de evitar la exposición que sufren los habitantes de este poblado y al mismo tiempo proporcionar atención médica inmediata a las personas ya afectadas.

ICONOGRAFIA



1.Laguna de Cutzeo en las cercanias de Andocutín



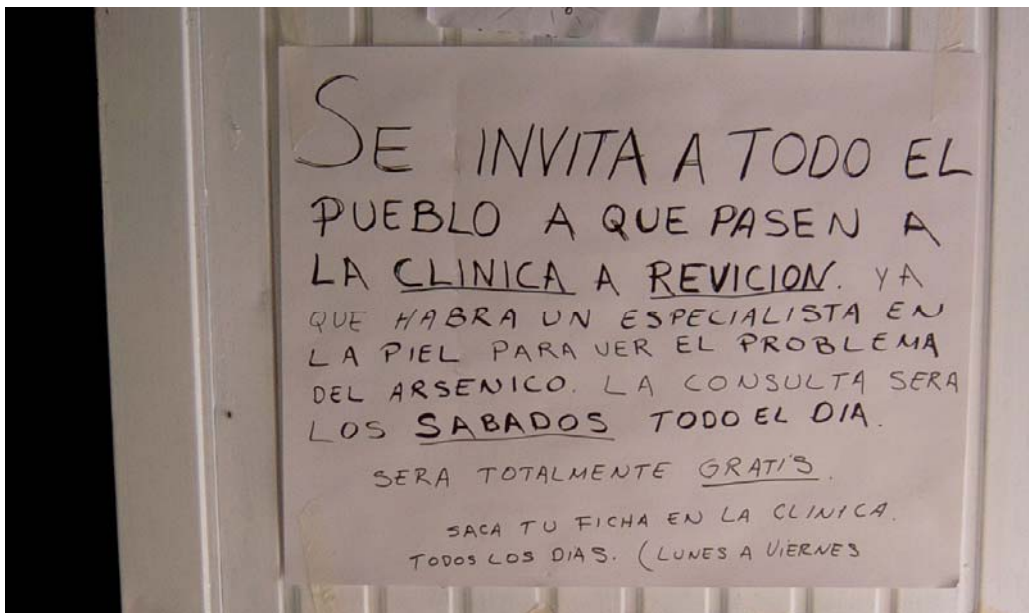
2.Casco de la antigua hacienda de Cutzeo



3. Jurisdicción Sanitaria No.4 en Acámbaro Guanajuato.



4. Jurisdicción Sanitaria No.4 en Acámbaro Guanajuato.

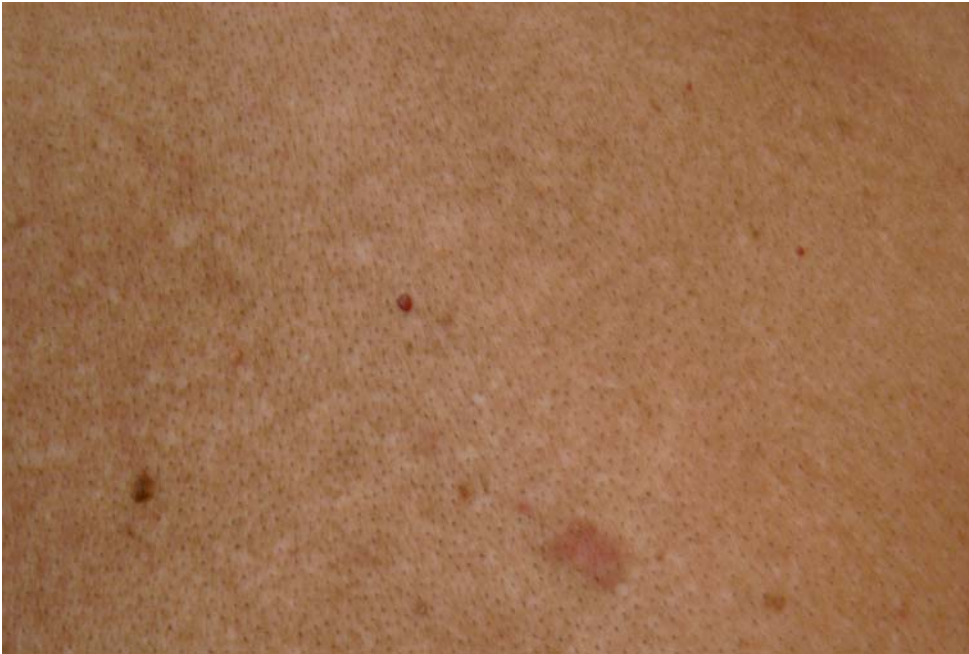


5. Convocatoria para la revisión clínica realizada por voluntarias de Andocutín.



6. Una de las dos Conferencias Informativas realizadas sobre Hidroarsenicismo Crónico Regional en Andocutín

Hiper e Hipopigmentación en Espalda.

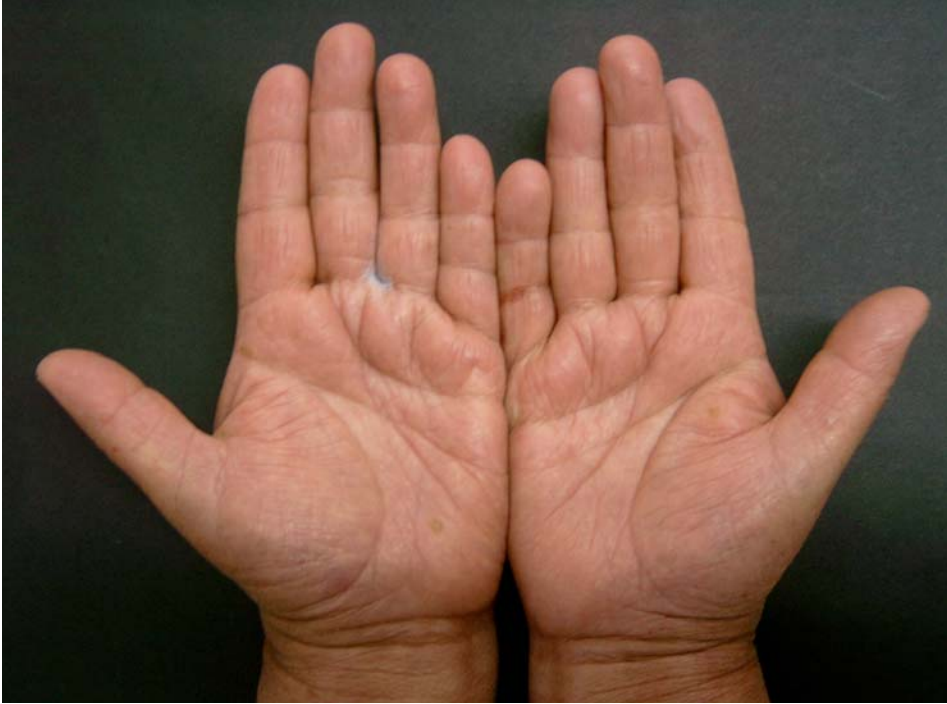






Hiperqueratosis en Manos.









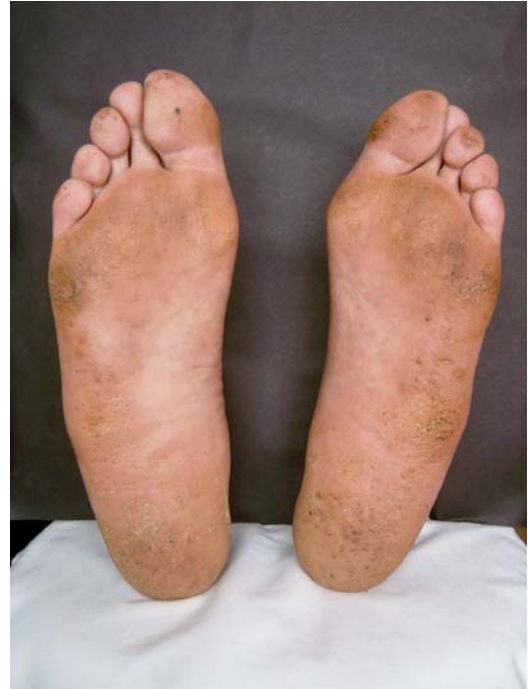




Hiperqueratosis en Pies.





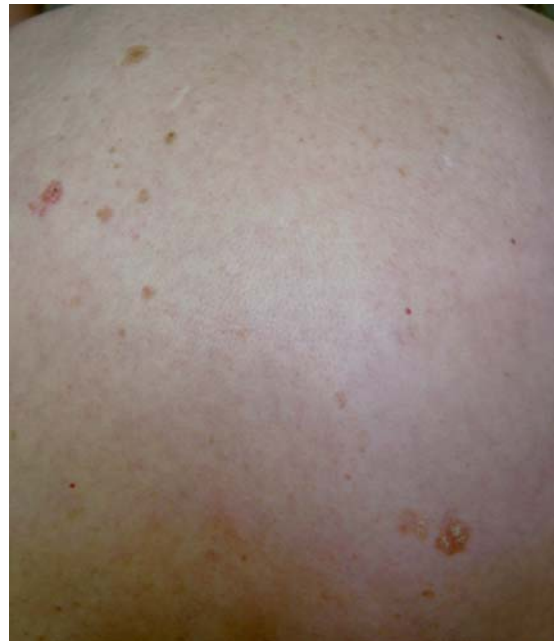


Carcinoma Basocelular.





Enfermedad de Bowen



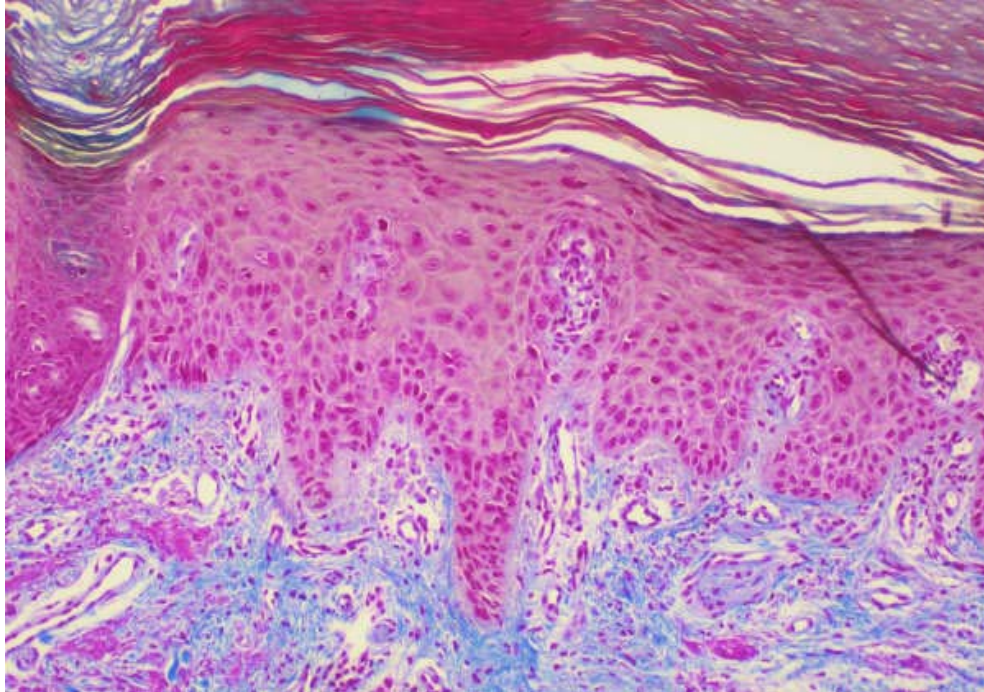






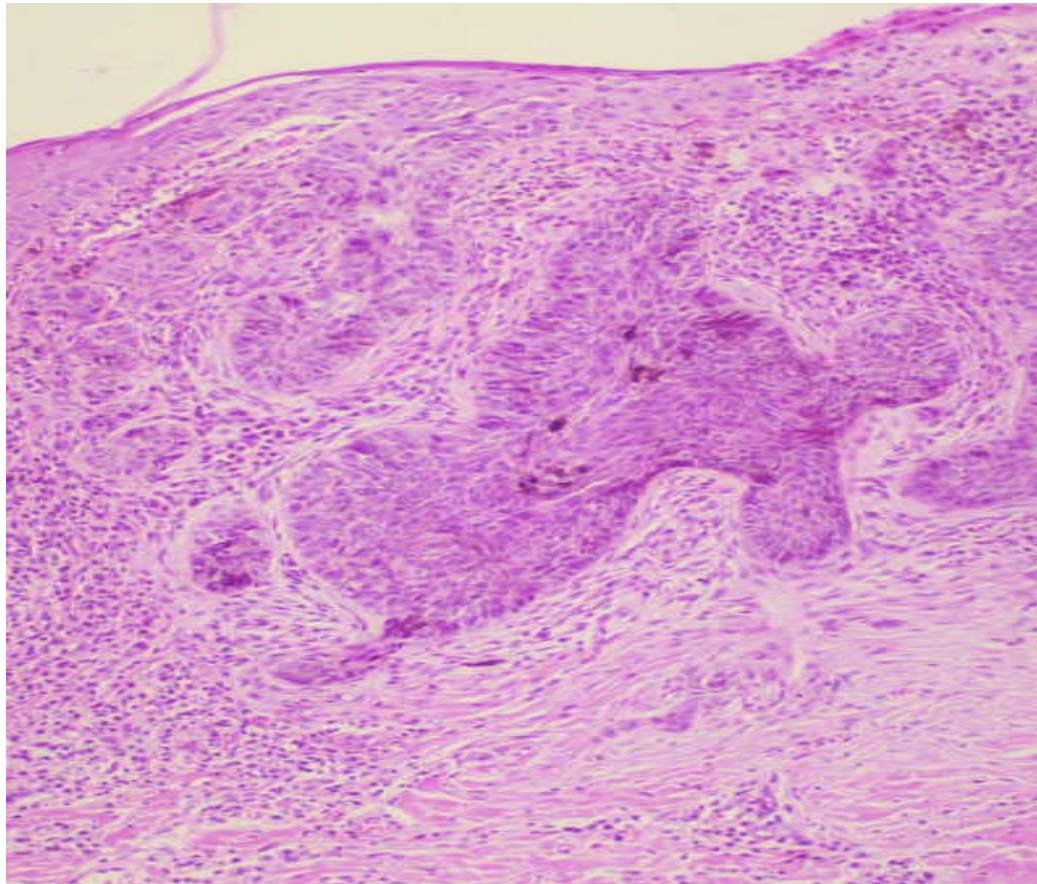
Imágenes Histológicas

Enfermedad de Bowen.



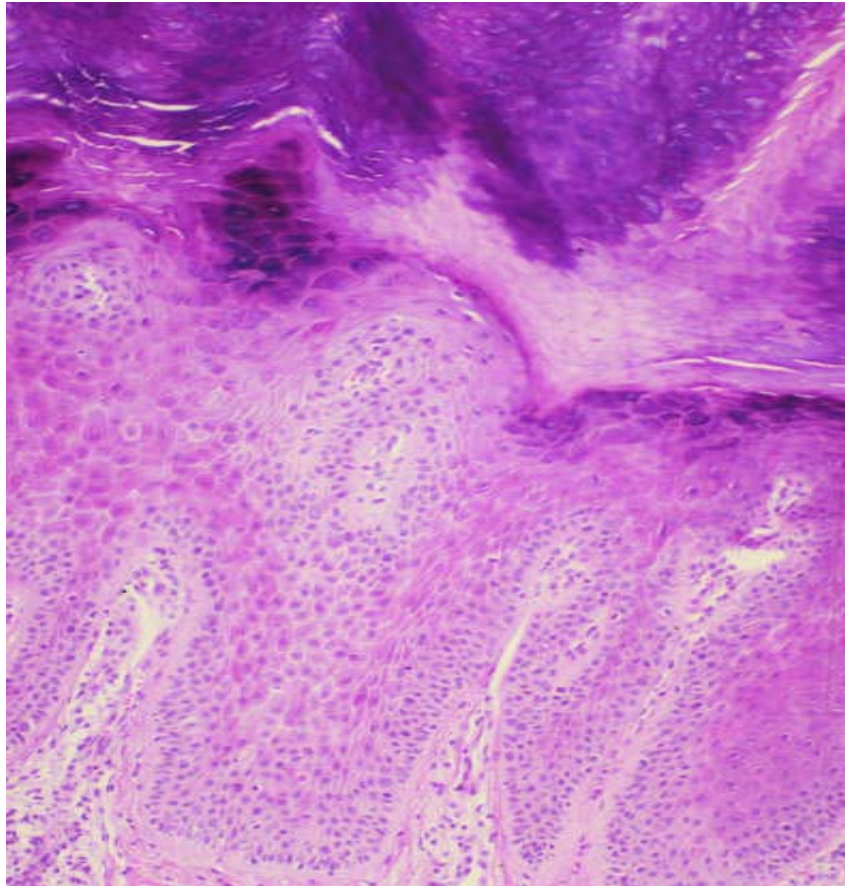
La imagen histológica muestra una epidermis con hiperqueratosis compacta y acantosis irregular moderada. En la capa espinosa se observan algunas células con pérdida de la polaridad, otras son atípicas de núcleos grandes e hiper cromáticos. La capa basal está íntegra. La dermis superficial tiene discretos infiltrados linfocitarios perivasculares. (Tinción Tricrómica de Gallego, 10 x)

Carcinoma Basocelular.



La imagen histológica muestra una epidermis atrófica con capa córnea laminar. En la dermis superficial y media se observan cordones tumorales de células basaloides las mas periféricas se disponen formando una empalizada. Algunos de estos cordones contienen pigmento melánico. El estroma es fibroso y con moderada reacción inflamatoria. (Hematoxilina y Eosina, 10x)

Queratosis Arsenical.



La imagen histológica muestra una epidermis con hiperqueratosis compacta, zonas de paraqueratosis, acantosis a expensas de los procesos interpapilares. A nivel de la capa espinosa se observan numerosas células atípicas de núcleos grandes e hiper Cromáticos. (Hematoxilina y Eosina, 25x)

Póster distribuido para el control oportuno de los Casos.

REVISA TU PIEL



El hidroarsenicismo crónico es la enfermedad causada por tomar agua con Arsénico.

No causa problemas hasta años después de consumir el agua.



Durante la enfermedad puede presentarse cáncer de piel.



El cáncer de piel casi nunca es mortal cuando se trata a tiempo.

Si presentas cambios en tu piel como los de las fotografías:



ACUDE A TU CENTRO DE SALUD. INFÓRMATE

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

CUESTIONARIO

Fecha_____

1.-Nombre

2.- Edad _____ Años

3.- Sexo (M) (F)

4.- Hace cuanto tiempo vive en Andocutín?

5.- De donde obtiene el agua que toma en su casa?

a) pozo comunal b) agua entubada c)agua purificada D)pozo privado

5.1 Si toma agua del pozo comunal, durante cuantos años lo ha hecho?

6.- Hace cuanto tiempo toma de esa agua?

7.-En su trabajo o casa ha estado en contacto con pesticidas?

8.- Ha recibido Radioterapia alguna vez?

9.-Fuma? (Sí) (No) Cuantos cigarros por día?

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El hidroarsenicismo crónico regional es una enfermedad provocada por el consumo de agua con Arsénico durante largos periodos de tiempo. Desde 1968 Tseng y colaboradores, en Taiwán China, determinaron que la contaminación por arsénico del agua potable causa envenenamiento crónico y confirmaron la asociación entre niveles altos de arsénico en el agua potable, diferentes manifestaciones en la piel y cáncer de piel. La prevalencia de manifestaciones en la piel en personas expuestas al arsénico en el agua se ha estimado en 18%, es decir 18 personas de cada 100 en riesgo expuestas sufren la enfermedad. Las manifestaciones en la piel incluyen: manchas oscuras, queratosis arsenicales, queratodermia palmoplantar y cáncer de piel, principalmente Carcinoma Epidermoide y Basocelular. El propósito de este estudio es estimar cuantas personas padecen esta enfermedad. Para lograr esto se realizará una revisión a cargo de un médico dedicado al estudio de la piel, quién en caso de encontrar lesiones sospechosas tomará una muestra para saber exactamente que tipo de lesión es, además, a las personas que participen en el estudio se les tomará una muestra de pelo o uñas que se analizará para conocer la cantidad de Arsénico que hay en el cuerpo.

Expectativas del estudio:

1. Diagnosticar oportunamente a pacientes con hidroarsenicismo crónico

Riesgos y efectos colaterales del tratamiento:

1. Aquellos relacionados con la toma de muestra de piel en los pacientes que así lo requieran por presentar alguna lesión sospechosa.

En Andocutín, Guanajuato el día_____de_____del 2004

Una vez que he sido informado cabalmente de la naturaleza, propósito, expectativas y beneficios del estudio, así como los riesgos potenciales, lo cual servirá para examinar mi estado de salud. Autorizo al personal del Centro Dermatológico Pascua, para que lleve a cabo el estudio de referencia asumiendo voluntariamente todas las consecuencias que del mismo deriven para efectos de deslindar responsabilidades.

Nombre y Firma del Médico

Nombre y Firma del Paciente

Testigo

Testigo

BIBLIOGRAFIA

1. German DP, Arsenicismo Crónico, estudio de 18 casos en Andocutín, Gto., Tesis de Postgrado en Dermatología, UNAM, 1981.
2. Goytia VM, Evaluación del contenido de Arsénico en fuentes de abastecimiento de agua potable en la zona de Andocutín, Guanajuato, Tesis para obtener el título de Ingeniero Químico, UNAM, 1998.
3. Park JY, Rim JH, Choe YB, Youn JI. Arsenic keratosis and pigmentation accompanied by multiple Bowen's disease and genitourinary cancer in a psoriasis patient. *J Dermatol (Japan)*, 2002; 29(7): 446-51
4. Ohnishi Y, Murakami S, Ohtsuka H, Miyauchi S, Shinmori H, Hashimoto K. Merkel cell carcinoma and multiple Bowen's disease: incidental association or possible relationship to inorganic arsenic exposure? *J Dermatol (Japan)*, 1997; 24(5): 310-6
5. Yeh S, How SW, Lin CS, Arsenical cancer of skin. Histologic study with special reference to Bowen's disease. *Cancer (United States)*, 1968; 21(2): 312-39.
6. Haque R, Mazumder G, Samanta S, Gosh N, Kalman D, Smith M. et al. Arsenic in Drinking Water and Skin Lesions: Dose-Response Data from West Bengal., India, *Epidemiology, (United States)* 2003;14:174-182.
7. Karagas MR, Stukel TA, Morris JS, Tosteson TD, Weiss J, Spencer SK et al. Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am J Epidemiol (United States)*, 2001; 153(6): 559-65.
8. Ortiz C, Olivera R, Verduzco E, Intoxicación colectiva por Arsénico en Torreón, Coah., México, *Boletín Epidemiológico (México)*, 1963;27(4):221-252.
9. Reymann F, Moller R, Nielsen A, Relationship between arsenic intake and internal malignant neoplasms. *Arch Dermatol (United States)*, 1978;114(3): 378-81

10. Wagner SL, Maliner JS, Morton WE, barman RS. Skin cancer and arsenical intoxication from well water. *Arch Dermatol (United States)*, 1979; 115(10): 1205-7
11. Kim HJ, Min HG, Lee ES, Bowen's diseases and basal cell carcinomas in a patient. *J Dermatol (Japan)*, 1999; 26(10): 695-7.
12. Piamphongsant T, Chronic environmental arsenic poisoning. *Int J Dermatol (Japan)*1999; 38:401-10
13. Pesch B, Ranft U, Jakubis P, Nieuwenhuijsen M, Hergemoller A, Unfried K et al. Environmental arsenic exposure from a coal-burning power plant as a potential risk factor for nonmelanoma skin carcinoma: results from a case-control study in the district of Prievidza, Slovakia. *Am J Epidemiol (United States)*, 2002; 155(9): 798-809
14. Thiers H, Colomb D, Moulin G, Colin L. Cutaneous arsenical cancer in viticultivators in Beaujolais, *Ann Dermatol Syphiliogr (France)*, 1967; 94(2): 133-58
15. Castro ML. Presencia de Arsénico en el agua bebida en América Latina y su efecto en la salud pública. Tercer Seminario Internacional sobre Evaluación y Manejo de las fuentes de agua contaminadas con Arsénico (Chile), 2004.
16. Yu HS, Chang KL, Wang CM, Yu CL. Alterations of mitogenic responses of mononuclear cells by arsenic in arsenical skin cancers. *J Dermatol (Japan)*, 1992; 19(11): 710-4
17. Petres J, Baron D, Hagedorn M. Effects of arsenic cell metabolism and cell proliferation: Cytogenic and biochemical studies. *Environ Health Perspect (United States)*1977; 19: 223-7
18. Shneidman D, Belizaire R, Arsenic exposure followed by the development of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer (United States)*, 1986; 58(7):1585-7.
19. Andrew AS, Karagas MR, Hamilton JW, Decreased DNA repair gene expression among individuals exposed to arsenic in United States drinking water, *Int J Cancer, (United States)* 2003;104:263-268.

20. Chai CY, Yu HS, Yen HT, Tsai KB, Chen GS, Yu CL. The inhibitory effect of UVB irradiation on the expression of p53 and Ki-67 proteins in arsenic-induced Bowen's disease. *J Cutan Pathol (Denmark)*, 1997; 24(1): 8-13
21. Hsu CH, Yang SA, Wang JY, Lin SR. Mutational spectrum of p53 gene in arsenic-related skin cancers from the blackfoot disease endemic area of Taiwan. *Br J Cancer (Scotland)*, 1999; 80(7):1080-6.
22. Boonchai W, Walsh M, Cummings M. Expression of p53 in arsenic-related and sporadic basal cell carcinoma. *Arch Dermatol (United States)*, 2000; 136(2): 195-8.
23. Qu W, Bortner CD, Sakurai T, Hobson MJ, Waalkes MP. Acquisition of apoptotic resistance in arsenic-induced malignant transformation: role of the JNK signal transduction pathway. *Carcinogenesis (England)*, 2002; 23(1): 151-9.
24. Stohrer G, Re: risk assessment of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect (United States)*, 2001; 109(12):571
25. Modificación a la norma oficial mexicana NOM-127-SSA1-1994, Salud Ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización.
26. Kaiser J, Second look at arsenic finds higher risk, *Science (United States)*, 2001;293(5538):1299-1300
27. Cabrera HN, Cuda G, Lopez M, Costa JA. Basal cell epithelioma of the vulva in chronic endemic regional arsenic poisoning, *Med Cutan Ibero Lat Am (Portugal)*, 1984; 12(2): 81-5
28. Giménez H, Agurruza JM, Martínez G, Grasa MP, Carapeto FJ. Enfermedad de Bowen a lesiones múltiples por arsenicismo crónico, *Actas Dermosifiliogr (España)*, 1980; 71(9-10): 337-42
29. Lien HC, Tsai TF, Lee YY, Hsiao CH. Merkel cell carcinoma and chronic Arsenicism. *J Am Acad Dermatol (United States)*, 1999; 41(4): 641-3
30. Siong Wong S, Chong Tan K, Leok Goh C, Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: Review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol (United States)* 1997; 38:179-85.

31. Birmingham D, Key MM, Holaday D, Perone VB. An outbreak of arsenical dermatoses in a mining community. Arch Dermatol (United States) 1965;91:457-64.
32. Norma oficial mexicana NOM-117-SSA1-1994, Bienes y Servicios. Método de prueba para la determinación de Cadmio, Arsénico, Plomo, Estaño, Cobre, Hierro, Zinc y Mercurio en alimentos, agua potable y agua purificada por espectrometría de absorción atómica.
33. Brownstein MH, Rabinowitz AD, The precursors of cutaneous squamous cell carcinoma. Int J Dermatol (United States), 1979; 18(1): 1-16.
34. Khandpur S, Sharma VK, Successful treatment of multiple premalignant and malignant lesions in arsenical keratosis with a combination of acitretin and intralesional 5-fluorouracil. J Dermatol (Japan), 2003; 30(10): 730-4