



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iJulio.8839>

Repercusiones y riesgos de salud debidos a la exposición al arsénico

Health effects and risks of arsenic exposure.

Luis Gutiérrez Jaime,¹ Karen Reyna Salazar,¹ Cristina Cota Peimbert,¹ Brenda Sosa Ureña,¹ Carlos Arturo López Romero,¹ Olivia Torres Bugarín²

Resumen

ANTECEDENTES: El arsénico es un metaloide omnipresente, altamente tóxico, que puede deteriorar la calidad de vida o causar la muerte. Se encuentra puro o en combinación con otros metales en concentraciones traza en todos los ambientes naturales y en concentraciones altas en mantos acuíferos profundos; además, distintos entornos son contaminados de manera acelerada por procesos antropogénicos.

OBJETIVOS: Describir los efectos biológicos, citotóxicos y genotóxicos del arsénico en el humano.

METODOLOGÍA: Revisión bibliográfica simple. Se utilizaron las bases de datos de: PubMed, Clinical-key, Google Académico y Toxichem Krimtech. Se incluyeron artículos en inglés, español y alemán publicados de 1993 al 2021, nacionales e internacionales. Se utilizaron las palabras: As, arsénico, inorgánico, genotoxicidad, citotoxicidad, toxicidad, intoxicación, epigenética, exposición, micronúcleos, biomarcadores, daño al ADN, humano.

RESULTADOS: Se incluyeron 56 artículos. Millones de personas están expuestas al arsénico. Las formas inorgánicas, específicamente la trivalente, son las más perjudiciales. Este metaloide causa varias enfermedades, principalmente por el estrés oxidativo.

CONCLUSIONES: El arsénico es un problema de salud pública internacional que afecta a millones de personas. Esta problemática no se trata con las medidas necesarias para mitigar los efectos nocivos de este metaloide.

PALABRAS CLAVE: Arsénico; efectos genotóxicos; estrés oxidativo; salud pública.

Abstract

BACKGROUND: Arsenic is an omnipresent and highly toxic metalloid that can impair quality of life or lead to death. It is found pure or in combination with other metals in trace concentrations in all natural environments and in high concentrations in deep aquifers, in addition to different environments that are rapidly polluted by anthropogenic processes.

OBJECTIVES: To describe the biological, cytotoxic and genotoxic effects of arsenic on human being.

METHODOLOGY: A simple bibliographic review was carried out. Databases such as PubMed, Toxichem Krimtech, Clinical-key, and Academic Google were used. Articles in English, Spanish and German, done from 1993 to 2021, national and international, were included. The search words used were: As, arsenic, inorganic, genotoxicity, cytotoxicity, toxicity, intoxication, epigenetics, exposure, micronuclei, biomarkers, DNA damage, and human.

RESULTS: There were included 56 articles. Millions of people are exposed to arsenic. The inorganic forms, specifically the trivalent, are the most harmful. This metalloid causes several diseases mainly due to oxidative stress.

CONCLUSIONS: Arsenic is an international public health problem that affects millions of people. This problem is not addressed with the necessary measures to mitigate the deleterious effects of this metalloid.

KEYWORDS: Arsenic; Genotoxic effects; Oxidative stress; Public health.

¹ Asociación Científica de Genética y Toxicología.

² Laboratorio de Evaluación de Genotóxicos, Departamento de Medicina Interna II. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 6 de mayo 2023

Aceptado: 5 de julio 2023

Correspondencia

Luis Gutiérrez Jaime
lfelipe.gutierrez@edu.uag.mx

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Jaime L, Reyna-Salazar K, Cota-Peimbert C, Sosa-Ureña B, López-Romero CA, Torres-Bugarín O. Repercusiones y riesgos de salud debidos a la exposición al arsénico. Med Int Méx 2024; 40 (6): 356-364.



ANTECEDENTES

El arsénico es un semimetal pesado,¹ clasificado en 1980 por la Agencia Internacional para el Estudio del Cáncer (IARC) como carcinógeno humano clase 1.² Se encuentra en primer lugar en la lista que emite la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (ATSDR), por el alto riesgo de exposición y toxicidad,³ razones que permiten señalar que la exposición al arsénico es un problema de salud pública mundial.⁴

Este metaloide es ubicuo en su forma orgánica e inorgánica (*iAs*), esta última es la más frecuente en agua y alimentos, además de ser la más nociva.^{5,6} La liberación y exposición al arsénico ocurre a través de fuentes naturales: agua (subterránea y superficial), aire y tierra (volcanes y erosión geológica) y se acentúa debido a que en la corteza terrestre se moviliza por desintegración, lixiviación y procesos geoquímicos naturales; sumado a esto, el arsénico juega un papel decisivo en muchas actividades antropogénicas, por lo que la exposición humana es frecuente.^{4,6,7,8}

La exposición ocupacional más agresiva es la metalurgia del cobre que es la responsable del arsenicismo.^{5,9,10}

Otra de las fuentes humanas más comunes es la minería, lo que resulta en la acumulación de arsénico en el suelo y aguas subterráneas, así como ocurre durante la quema de combustibles fósiles, la industrialización de diversos productos, procesos forestales o agricultura, en donde el arsénico forma parte de pesticidas y plaguicidas, incluso se encuentra en remedios caseros y medicinas patentadas.^{2,7,8}

Entre los productos de consumo humano con alta concentración de *iAs* están: el tabaco, algas, pescado y otros productos del mar, vegetales, arroz, trigo y sus derivados. La exposición al

arsénico es principalmente mediante la ingestión de agua contaminada,^{11,12} pero en exposición laboral ingresa especialmente por inhalación y absorción cutánea.

La Organización Mundial de la Salud y la NOM-201-SSA1-2015 en México recomiendan que las concentraciones de arsénico en agua no excedan los 10 µg/L;¹³ no obstante, estudios recientes muestran importantes daños a la salud aun a concentraciones por debajo de la norma establecida y es alarmante que en México la concentración en algunas zonas haya alcanzado hasta 700 µg/L.¹⁴

Las concentraciones en aire son variables, por ejemplo, donde la actividad humana es baja se calculan de 1 a 3 ng/m³ y donde es alta van de 20 a 30 ng/m³. En zonas industriales se registran concentraciones de hasta 100 a 300 ng/m³.⁹ Se calcula que aproximadamente 200 millones de personas de más de 100 países están expuestas a concentraciones potencialmente tóxicas de arsénico a través del agua contaminada.¹⁵

Los países con las concentraciones más elevadas son: China, México, India, Japón, Corea, Taiwán, Pakistán, Canadá, Estados Unidos, Chile, Bolivia, Colombia, Perú, Argentina y Bangladesh; en este último las muertes anuales por exposición crónica al arsénico se estiman en alrededor de 43,000, equivalente al 5.6% de las muertes anuales en el país,^{6,16-19} por lo que deben hacerse esfuerzos de investigación, mitigación y tratamiento para combatir este extenso problema de salud pública.²⁰

En cuanto a los efectos tóxicos y genotóxicos, el arsénico incrementa la frecuencia de micronúcleos y otros indicadores de inestabilidad genómica y genotoxicidad.²¹ Por su alta toxicidad el arsénico tiene aplicaciones médicas en la forma de trióxido, se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda, induciendo apoptosis y bloqueando la

expresión de algunos genes implicados en la diferenciación celular.^{22,23}

Los objetivos de esta revisión fueron: describir los efectos biológicos, citotóxicos y genotóxicos del arsénico en el humano, para sensibilizar por qué la exposición a este metaloide es un problema de salud pública vigente en México, al igual que en muchos países y que debe seguir siendo atendido.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de artículos experimentales y de revisión del efecto del arsénico en el cuerpo humano y la problemática actual por ser un contaminante. Se utilizaron las bases de datos de: PubMed, Toxichem Krimtech, Clinical-key y Google Académico. Se incluyeron artículos en inglés, español y alemán con fechas de publicación de 1993 a 2021, nacionales e internacionales. Descriptores usados en la búsqueda: arsénico, inorgánico, genotoxicidad, citotoxicidad, toxicidad, intoxicación, epigenética, exposición, micronúcleos, biomarcadores, daño al ADN, humano, contaminación. Se organizó la información en carpetas de Drive divididas en: orden de uso bibliográfico, título, año de publicación, país, método de investigación, palabras clave y revista.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron 55 artículos.

Metabolismo

Existen dos formas de arsénico inorgánico: arsenato (iAs^V) y arsenito (iAs^{III}); por su mayor reactividad este último es 60 veces más tóxico. La vía oral es la principal forma de exposición, la ingesta total varía de 20-300 $\mu g/día$.² Aunque en menor medida, la exposición por inhalación, absorción cutánea y mediante mucosas es posible.⁹

Una vez dentro el cuerpo, se absorbe rápidamente, se distribuye en la sangre y a distintos órganos.²⁴ Más del 90% de las formas inorgánicas trivalentes y pentavalentes del arsénico se absorben, en contraste con el 75-80% de las formas orgánicas que no lo hacen, tras 24 horas de la absorción permanece solo el 1% en la sangre.²⁵

El metabolismo hepático, como se muestra en la **Figura 1**, se da por acción de la metilación oxidativa y especies de glutatión. Primero el arsenato se reduce a ácido arsenioso (III), posteriormente la enzima arsenito metiltransferasa lo convierte a ácido monometilarsónico (MMA V), que es un compuesto orgánico. Gracias al glutatión se reduce a MMA III, posteriormente, con ayuda del cofactor S-adenil-metionina (SAM), se convierte a ácido dimetilarsínico (DMA V) y concluye en ácido dimetilarsinoso III;^{2,17,18} aunque este proceso no se completa en la mayoría de personas. Los productos metilados se excretan en orina.²⁶

Se almacena principalmente en el hígado y en tejidos ricos en queratina: pelo, uñas, sangre y orina, que son útiles para medir sus concentraciones totales.^{25,27} Un estudio utilizó uñas de los pies como biomarcador de largo plazo en mujeres embarazadas; para determinar la exposición reciente se utilizó orina por su vida media de 4 días. En los recién nacidos se utilizó sangre umbilical.²⁷

Toxicidad, teratogenicidad, genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad y daño al epigenoma

El arsénico es un agente químico capaz de inducir toxicidad como teratógeno, genotóxico y mutagénico; aunque se desconocen sus mecanismos moleculares específicos, los resultados son altamente discrepantes y los modelos animales no reproducen en su totalidad los efectos que se producen en el humano.^{2,28}

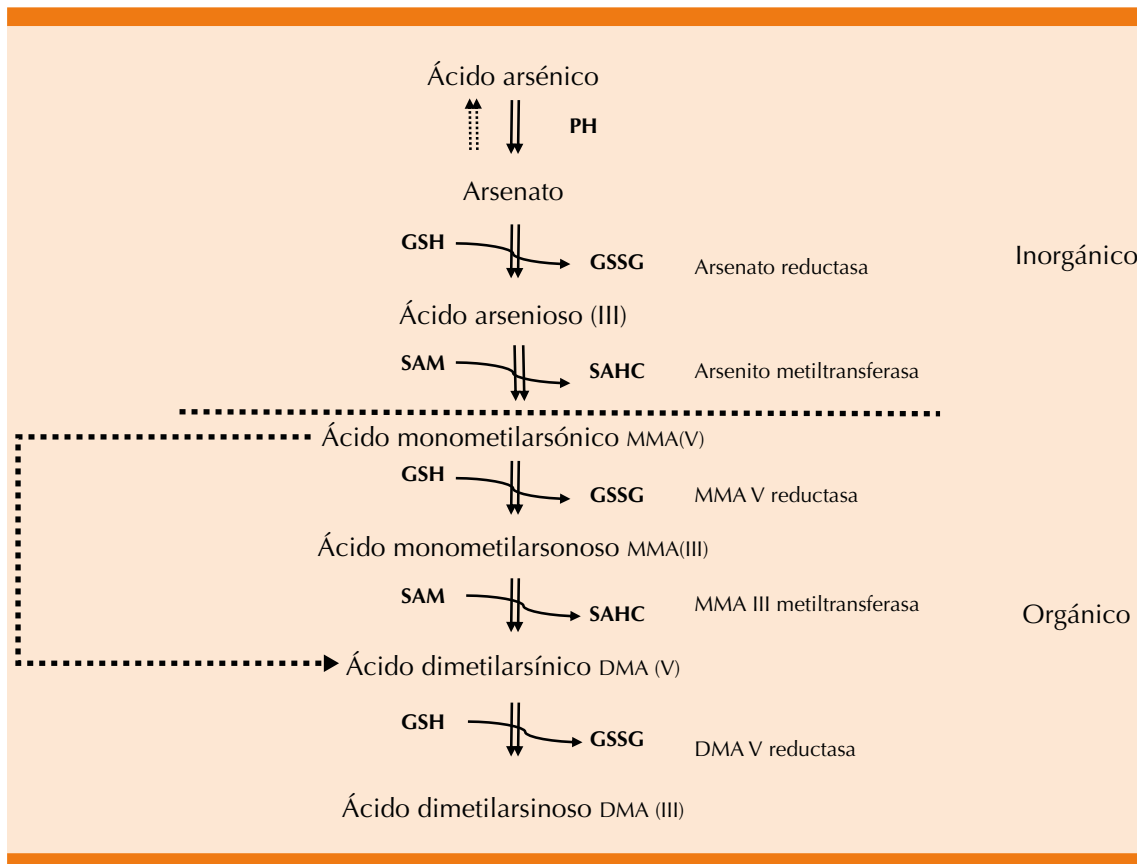


Figura 1. Metabolismo del arsénico.

La susceptibilidad genética interindividual a los efectos en la salud inducidos por el arsénico se relaciona con la combinación de la alta capacidad metabólica de los genes responsables de la biotransformación del arsénico con la actividad disminuida de las metiltransferasas y el grupo de genes de reparación del ADN.²⁹

Mediante la generación y desequilibrio de una amplia gama de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estrés oxidativo, el arsénico obstruye múltiples procesos metabólicos, fisiológicos y celulares, como la producción de factores de crecimiento¹⁹ y del sistema inmunitario, modifica la expresión génica, altera la reparación del ADN,

la diferenciación, la proliferación, el funcionamiento de los puntos de control del ciclo celular y apoptosis, además del daño mitocondrial y a la citoarquitectura.

El estrés oxidativo y la inflamación están interconectados en un ciclo complejo en el que las especies reactivas de oxígeno pueden desencadenar varios factores de transcripción que regulan positivamente la expresión de enzimas prooxidantes, incluida la expresión de citocinas proinflamatorias.³⁰ Además, puede activar a los fagocitos y reclutar en sitios inflamatorios y activar enzimas que pueden potenciar aún más el estrés oxidativo.^{19,31}

Varios informes sugieren que el estrés oxidativo media la inflamación inducida por el arsénico y la disfunción neuronal en modelos de roedores.³² Los estudios anteriores informaron aumento de la peroxidación de lípidos, estrés oxidativo, carbonilación de proteínas, disminución del glutatión y aumento del disulfuro de glutatión y reducción de la actividad enzimática antioxidante en varios tejidos.³³

La bibliografía actual sugiere que la inducción de estrés oxidativo y la inflamación son factores decisivos en los mecanismos de toxicidad y de las enfermedades crónicas inducidas por arsénico.^{31,34}

Neurotoxicidad

La neurodegeneración causada por exposición al arsénico se relaciona con el estrés oxidativo, factores inflamatorios y disfunción mitocondrial.³⁵ El arsénico atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, una vez dentro, se acumula en el cuerpo estriado y el hipocampo.³¹ En niños la exposición crónica, incluso a concentraciones muy bajas de arsénico (< 10 µg/L), reduce el coeficiente intelectual, la memoria, el aprendizaje, genera ansiedad y altera el estado de ánimo.³⁶ Es un potente neurotóxico que altera las concentraciones de serotonina, dopamina y noradrenalina;³⁷ también reduce la señalización sináptica, la plasticidad y la neurogénesis.³⁸

A concentraciones elevadas de iAs causa neuropatía periférica, altera la función sensorial y reduce la velocidad de conducción.³⁹ Además, se correlaciona con mayor riesgo de avance de la enfermedad de Alzheimer, inducción de demencia y lesión vascular.⁴⁰ Sumado a estos hallazgos, el arsénico aumenta las concentraciones de citocinas proinflamatorias en los astrocitos, células gliales en el sistema nervioso central que median la homeostasia cerebral y el metabolismo neuronal. Cualquier desequilibrio o agresión en las células gliales conduce al

aumento de las concentraciones de la proteína precursora amiloide.³⁹

Teratogenicidad

El arsénico ingerido atraviesa la barrera placentaria; se asocia con parto pretérmino, muerte materna,^{11,25} hendiduras orofaciales,⁴¹ malformaciones congénitas, como anencefalia y encefalocele. La exposición de 5 a 10 mg/kg daña el sistema urogenital fetal y a más de 30 mg/kg causa la muerte del feto.¹¹ Las concentraciones altas de metabolitos monometilados y dimetilado en la orina materna se asocian negativamente con el peso al nacer, las semanas de gestación y la talla.^{12,42}

Inhibición de la síntesis de ATP

El arsénico trivalente inhibe la enzima piruvato deshidrogenasa, lo que disminuye la síntesis de acetil coenzima A, frena el ciclo de Krebs y, por tanto, la biosíntesis de ATP. El arsénico pentavalente interrumpe las reacciones de fosforilación al inhibir competitivamente a los fosfatos en la glucólisis y la respiración celular. También reacciona con el difosfato de adenosina (ADP), lo que origina ADP-arseniato; entonces la síntesis de ATP de alta energía se ve afectada.⁴

Alteración del ciclo celular y apoptosis

El arsénico aumenta el tiempo de transición del ciclo celular en cada una de las fases, especialmente en la fase S;⁴³ es capaz de detener el ciclo celular en la fase G1 o G2-M, mediante la hipofosforilación en la proteína Rb y reducción de las fosfatasa cdc25 B/C por la inhibición de las cinasas asociadas con cdk2/6 y cdc2.⁴⁴

El daño al ADN por efecto de ROS por estimulación del arsénico causa la activación del p53, lo que conduce a apoptosis o detención del crecimiento de células expuestas.¹⁹ En dosis altas, el metaloide puede inducir apoptosis, desenca-



denada por la despolarización de la membrana mitocondrial, la formación del citocromo C, el funcionamiento de las caspasas y la fragmentación del material genético.⁴⁵

Señalización celular a través de ROS inducidas por arsénico

El arsénico tiene alta afinidad con grupos sulfhidrilo, lo que afecta la funcionalidad de múltiples enzimas; también altera la cadena de electrones mitocondriales, lo que genera sobreproducción de radicales libres y ROS; subsecuentemente induce daño oxidativo a múltiples proteínas, lípidos y al ADN donde causan inserción, pérdida y mutaciones.^{4,46}

Como respuesta adaptativa al estrés oxidativo inducido por arsénico, las células incrementan la actividad de glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT). Sin embargo, en exposiciones a largo plazo, las células muestran reducción en las funciones GPx y CAT por agotamiento de GSH, glutatión reductasa (GR) y GPx mediado por arsénico, lo que conduce inexorablemente al estrés oxidativo, lo que lleva a inestabilidad genómica, cáncer y muerte celular.^{11,25}

Alteración al epigenoma

El arsénico puede desencadenar anomalías epigenéticas a través de la desregulación de microARNs, de la alteración de la metilación y modificación a las histonas,^{45,47} lo que provoca silenciamiento genético (como los supresores tumorales P16 y TP53) o activación de genes.^{22,48} Durante la biotransformación del arsénico, el As^{III}, al ser metilado por la SAM como parte del proceso de excreción, agota este sustrato, lo que resulta en hipometilación global del ADN.⁴⁹ Los niveles globales de metilación del ADN y los cambios de metilación de algunos genes asociados desempeñan un papel decisivo en

la aparición de cáncer y también proporcionan marcadores de diagnóstico y pronóstico útiles. Se han observado patrones diferenciales de metilación del ADN en individuos con altas concentraciones de arsénico en orina, lo que sugiere que estas alteraciones pueden ser importantes para la carcinogénesis inducida por arsénico.^{50,51}

Genotoxicidad e inestabilidad genómica

La exposición al arsénico causa, además del daño al ADN, alargamiento de telómeros, especialmente en mujeres con metabolismo de arsénico menos eficiente;⁵² también afecta los centrómeros, lo que resulta en inestabilidad estructural cromosómica (implicada en oncogénesis y activación de protooncogenes), intercambio de cromátidas hermanas, aneuploidias y la formación de micronúcleos (por interrupción del ensamblaje de los microtúbulos a través de la interacción con los grupos sulfuros de la tubulina).

Algunos biomarcadores genotóxicos son: la inhibición de la respuesta apoptótica mediada por p53, amplificación de oncogenes y la eliminación de genes supresores de tumores.⁵³ Además, el iAs^{III} es capaz de incrementar la susceptibilidad al daño por agentes mutagénicos, como la luz ultravioleta.^{2,21,29}

CONCLUSIONES

Si bien la toxicidad del arsénico está ampliamente descrita, se desconocen por completo los mecanismos específicos por los cuales ejerce sus efectos dañinos, ni cómo afecta a los distintos sistemas del cuerpo. En la actualidad no se toman las medidas precautorias necesarias para evitar el daño, por eso representa un problema importante de salud pública. Esto es preocupante especialmente en México, donde hay regiones donde sus concentraciones son alarmantes.

REFERENCIAS

1. Garbinski L, Rosen B, Chen J. Pathways of arsenic uptake and efflux. *Environ Int* 2019; 126: 585-597. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.058>
2. IARC I. monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Arsenic, metals, fibres, and dusts. A review of human carcinogens. IARC 2012; 100.
3. Substance Priority List | ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2019.
4. Ozturk M, Metin M, Altay V, Bhat R, et al. Arsenic and human health: Genotoxicity, epigenomic effects, and cancer signaling. *Biol Trace Elem Res* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02719-w>
5. Moore C, Flanigan T, Law C, Loukotková L, et al. Developmental neurotoxicity of inorganic arsenic exposure in Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol Teratol* 2019; 72: 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2019.01.007>
6. Bjørklund G, Tippairote T, Rahaman M, Aaseth J. Developmental toxicity of arsenic: a drift from the classical dose-response relationship. *Arch Toxicol* 2020; 94 (1): 67-75. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02628-x>
7. Alvarenga I, Dos Santos F, Silveira GL, Andrade-Vieira L, Martins G, Guilherme L. Investigating arsenic toxicity in tropical soils: A cell cycle and DNA fragmentation approach. *Sci Total Environ* 2020; 698: 134272. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134272>
8. De Loma J, Tirado N, Ascui F, Levi M, et al. Elevated arsenic exposure and efficient arsenic metabolism in indigenous women around Lake Poopó, Bolivia. *Sci Total Environ* 2019; 657: 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.473>
9. Palma-Lara I, Martínez-Castillo M, Quintana-Pérez JC, Arellano-Mendoza MG, et al. . Arsenic exposure: A public health problem leading to several cancers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020; 110: 104539. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104539
10. Molin M, Ulven S, Dahl L, Lundebye A, et al. Arsenic in seafood is associated with increased thyroid-stimulating hormone (TSH) in healthy volunteers - A randomized controlled trial. *J Trace Elem Med* 2017; B2016iol 44: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.05.004>
11. Ghabae D, Amiri F, Moghaddam A, Khakatbary A, Zargari M. Administration of zinc against arsenic-induced nephrotoxicity during gestation and lactation in raton model. *J. Nephropathol* 2017; 6: 74-80. <https://doi.org/10.15171/jnp.2017.13>
12. Laine J, Bailey K, Rubio-Andrade M, Olshan A, et al. Maternal arsenic exposure, arsenic methylation efficiency, and birth outcomes in the Biomarkers of Exposure to Arsenic (BEAR) pregnancy cohort in Mexico. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 186-192. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307476>
13. World Health Organization (WHO). World Health Organization (WHO) Guidelines for Drinking-Water Quality WHO 1993; Geneva, Switzerland <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259956>
14. Bjørklund G, Aaseth J, Chirumbolo S, Urbina M, Uddin R. Effects of arsenic toxicity beyond epigenetic modifications. *Environ Geochem Health* 2018; 40 (3): 955-965.
15. Rahaman M, Rahman M, Mise N, Sikder M, et al. Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management. *Environ Pollut* 2021; 15 (289): 117940. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117940>
16. Garza-Lombó C, Pappa A, Panayiotidis M, Gonsebatt M, Franco R. Arsenic-induced neurotoxicity: a mechanistic appraisal. *J Biol Inorg Chem* 2019; 24 (8): 1305-1316. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01740-8>
17. Minatel B, Sage A, Anderson C, Hubaux R, et al. Environmental arsenic exposure: From genetic susceptibility to pathogenesis. *Environ Int* 2018; 112: 183-197. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.017>
18. Mochizuki H. Arsenic neurotoxicity in humans. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (14): 341. <https://doi.org/10.3390/ijms20143418>
19. Medda N, De S, Maiti S. Different mechanisms of arsenic related signaling in cellular proliferation, apoptosis and neo-plastic transformation. *Ecotoxicol Environ* 2021; 208: 111752. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111752>
20. Chen Q, Costa M. Arsenic: A global environmental challenge. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2021; 61: 47-63. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030220-013418>
21. Lozano E, Bocanegra M, Cervantes M, Rocha D, et al. Evaluación de daño genotóxico y neurotóxico en población expuesta a flúor y arsénico. *Rev Mex Ciencias Farmacéuticas* 2016; 47: 45-50. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956610005.pdf>
22. Huang H, Lee C, Yu H. Arsenic-induced carcinogenesis and immune dysregulation. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 (15): 2746. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152746>
23. Suárez L, Tamayo Y, Rodríguez I, Hernández G, de la Uz B. Tratamiento con trióxido de arsénico en pacientes con leucemia promielocítica aguda. *Medisan* 2014; 18 (1): 25-33.
24. Annangi B, Bonassi S, Marcos R, Hernández A. Biomonitoring of humans exposed to arsenic, chromium, nickel, vanadium, and complex mixtures of metals by using the micronucleus test in lymphocytes. *Mutat Res* 2016; 770 (Pt A): 140-161.
25. Schroeder C, Arndt T. Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung-Arsen. *Toxichem Krimtech* 2015; 82 (3): 327.
26. Melak D, Ferreccio C, Kalman D. Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile. *Nat Inst Health* 2014; 274 (2): 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.11.014>



27. Navasumrit P, Chaisatra K, Promvijit J, Parnlob V, et al. Exposure to arsenic in utero is associated with various types of DNA damage and micronuclei in newborns: a birth cohort study. *Environ Health* 2019; 18 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0481-7>
28. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2004; <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono84.pdf>
29. Jiménez-Villarreal J, Rivas-Armendariz D, Pineda-Belmontes C, Betancourt-Martínez N, et al. Detection of damage on single- or double-stranded DNA in a population exposed to arsenic in drinking water. *Genet Mol Res* 2017; 16 (2). <https://doi.org/10.4238/gmr16029241>
30. Lu T, Su C, Chen Y, Yang C, et al. Arsenic induces pancreatic β -cell apoptosis via the oxidative stress-regulated mitochondria-dependent and endoplasmic reticulum stress-triggered signaling pathways. *Toxicol Lett* 2011; 201, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.11.019>
31. Thakur M, Rachamalla M, Niyogi S, Datusalia A, Flora S. Molecular mechanism of arsenic-induced neurotoxicity including neuronal dysfunctions. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (18): 10077. <https://doi.org/10.3390/ijms221810077>
32. Bustaffa E, Stoccoro A, Bianchi F, Migliore, L. Genotoxic and epigenetic mechanisms in arsenic carcinogenicity. *Arch Toxicol* 2014; 88 (5): 1043-1067. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1233-7>
33. Frost G, Li Y. The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease. *Open Biol* 2017; 7 (12): 170228. <https://doi.org/10.1098/rsob.170228>
34. Medda N, Patra R, Ghosh T, Maiti S. Neurotoxic mechanism of arsenic: synergistic effect of mitochondrial instability, oxidative stress, and hormonal-neurotransmitter impairment. *Biol Trace Elem Res* 2020; 198 (1): 8-15. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02044-8>
35. Niño S, Martel G, Castro A, Ortega B, et al. Chronic arsenic exposure increases A β (1-42) Production and receptor for advanced glycation end products expression in rat brain. *Chem Res Toxicol* 2017; 31: 13-21. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00215>
36. Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann Global Health* 2014; 80 (4): 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.005>
37. Li, Z, Li, X, Qian, Y, Guo C, et al. The sustaining effects of e-waste-related metal exposure on hypothaluspituitary-adrenal axis reactivity and oxidative stress. *Sci Total Environ* 2020; 739: 139. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139964>
38. Yang Y, Liou S, Hsueh Y, Lyu W, et al. Risk of Alzheimer's disease with metal concentrations in whole blood and urine: A case-control study using propensity score matching. *Toxicol Appl* 2018; 356: 8-14 <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.07.015>
39. Sharma B, Sharma P. Arsenic toxicity induced endothelial dysfunction and dementia: Pharmacological interdiction by histone deacetylase and inducible nitric oxide synthase inhibitors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 273: 180-188. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.07.017>
40. Gouras G, Olsson T, Hansson O. β -amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 3-11. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0313-y>
41. Suhl J, Leonard S, Weyer P, Rhoads A, et al. Maternal arsenic exposure and nonsyndromic orofacial clefts. *Birth Defects Res* 2018; 110 (19): 1455-1467. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1386>
42. Zhong Q, Cui Y, Wu H, Niu Q, et al. Association of maternal arsenic exposure with birth size: A systematic review and meta-analysis. *Environ Toxicol Pharmacol* 2019; 69: 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.04.007>
43. Lehman, Geniece M, McCabe J, Michael J. Arsenite slows S phase progression via inhibition of cdc25A dual specificity phosphatase gene transcription. *Toxicological Sci* 2007; 99 (1): 70-78. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm142>
44. Park W, Cho Y, Jung C, Park J, et al. Arsenic trioxide inhibits the growth of A498 renal cell carcinoma cells via cell cycle arrest or apoptosis. *Biochem Biophys* 2003; 230-235. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02831-0](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02831-0)
45. Roy JS, Chatterjee D, Das N, Giri AK. Substantial Evidences indicate that inorganic arsenic is a genotoxic carcinogen: A review. *Toxicol Res* 2018; 34 (4): 311-324. <https://doi.org/10.5487/TR.2018.34.4.311>
46. Martinez V, Vucic E, Adonis M, Gil L, Lam L. Arsenic biotransformation as a cancer promoting factor by inducing DNA damage and disruption of repair mechanisms. *Mol Biol* 2011; 1-11. <https://doi.org/10.4061/2011/718974>
47. Zhou Q, Xi S. A review on arsenic carcinogenesis: epidemiology, metabolism, genotoxicity and epigenetic changes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 99: 78-88. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.09.010>
48. Zhang A, Gao C, Han X, et al. Inactivation of p15^{ink4b} in chronic arsenic poisoning cases. *Elsevier* 2014; 692-698. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2014.08.007>
49. Joyce B, Gao T, Zheng Y, Liu L, et al. Prospective changes in global DNA methylation and cancer incidence and mortality. *Br J Cancer* 2016; 115: 465-472. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.205>
50. Mauro M, Caradonna F, Klein C. Dysregulation of DNA methylation induced by past arsenic treatment causes persistent genomic instability in mammalian cells. *Environ Mol Mutagenesis* 2016; 57: 137-150. <https://doi.org/10.1002/em.21987>
51. Chakraborty A, Ghosh S, Biswas B, Pramanik S, et al. Epigenetic modifications from arsenic exposure: A comprehensive review. *Sci Total Environ* 2022; 810: 151218. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151218>

52. De Loma J, Krais A, Lindh C, Mamani J, et al. Arsenic exposure and biomarkers for oxidative stress and telomere length in indigenous populations in Bolivia. *Ecotoxicol Environ Saf* 2022; 231: 113194. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113194>
53. Sage A, Minatel B, Ng K, Stewart G, et al. Oncogenomic disruptions in arsenic-induced carcinogenesis. *Oncotarget* 2017; 8 (15): 25736-25755. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15106>

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.