

Efectos del arsénico sobre la salud reproductiva

Diego Alejandro Fano Sizgorich, MSc
Laboratorio de Endocrinología y Reproducción
Centro Latinoamericano de Excelencia en Cambio Climático y Salud
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Resumen

El arsénico es el principal metaloide distribuido en la corteza terrestre. Debido a ello, alrededor de 150 millones de personas a nivel mundial se encuentran expuestas a concentraciones elevadas de arsénico, sobre todo a través del agua. La exposición crónica a arsénico se ha asociado con el desarrollo de distintas enfermedades y problemas a la salud, como el cáncer de piel, pulmón y vejiga. Dado que el arsénico es capaz de atravesar la barrera hemato-placentaria, la exposición durante el embarazo se ha asociado con resultados materno-perinatales adversos como aborto espontáneo, muerte fetal tardía, el bajo peso al nacer y prematuridad.

Introducción y generalidades de la exposición a arsénico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 150 millones de personas en 70 países distintos han estado consumiendo agua con niveles de arsénico mayores del límite establecido de 10µg/L (1). El arsénico es un metaloide altamente tóxico ampliamente distribuido en la geosfera y la corteza terrestre. Los seres humanos están expuestos al arsénico inorgánico (iAs) a través del agua y los alimentos (2). El arsénico en los alimentos está presente principalmente en su forma orgánica, como metabolitos metilados que se eliminan del cuerpo y que de igual manera se consideran tóxicos (2). El arsénico inorgánico (iAs) es capaz de cruzar la barrera placentaria en humanos (3).

Un estudio en el 2015 mostró que la concentración de arsénico en la placenta incrementa en un 31% cada vez que la concentración urinaria de arsénico total aumenta al doble, indicando una acumulación dosis dependiente y sugiriendo un daño similar (4).

Mecanismos de acción

Hasta la fecha no se conoce el mecanismo por el cual el arsénico estaría ocasionando su efecto sobre el desarrollo intrauterino; sin embargo, se ha determinado que el iAs, en especial en su forma trivalente (arsenito o iAsIII) es capaz de interferir con la función de diversas enzimas como la piruvato deshidrogenasa o la enzima glutatión reductasa dada su alta afinidad a los grupos tioles de las proteínas, imposibilitando así la producción de ATP. Por otro lado, el arseniato o iAsV compite con el grupo fosfato en la mitocondria durante la producción de ATP (5).

Otro de los mecanismos por los cuales el arsénico, de manera dosis-dependiente, evitaría el adecuado desarrollo embrionario y fetal es la restricción de la vascularización durante el proceso de placentación (6), tal como se observó en modelos de ratón. Además, el suplemento de glucosa se ve afectado debido a una disminución en los niveles de expresión del transportador de glucosa GLUT4 placentarios (7). Lo cual, sumado todo esto, ocasionaría una inadecuada alimentación del feto, conduciendo a restricciones del crecimiento intrauterino y muerte fetal.

Efectos de la exposición a arsénico sobre la salud reproductiva o embarazo

Preeclampsia

La exposición a ciertos metales pesados o elementos ambientales, como el material particulado menor a 10 μm (PM10) (8), incrementan el riesgo de sufrir de preeclampsia; por ejemplo, en un estudio de 172 gestantes en Estados Unidos se halló un OR=1.5 (1.1-2.2) a mayor concentración de cadmio en la placenta (9).

En el caso del arsénico, en un estudio in vitro se mostró que la migración de las células humanas del trofoblasto extraveloso (EVT) se suprimía de manera dosis dependiente (0.625, 1.25, 2.25 μM) (10), lo que podría significar alguna relación entre la exposición a este metaloide con el desarrollo de preeclampsia; sin embargo, hasta la fecha no se ha encontrado asociación alguna, aunque la literatura aún es escasa en este tema, habiéndose realizado solo dos estudios caso-control, uno en una población mexicana (11) y otra en el Congo (12).

Diabetes gestacional

La exposición a metales pesados como cadmio, plomo, antimonio y manganeso han mostrado ser factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional (13); sin embargo, la co-exposición con otros elementos, como es el caso del cadmio y el arsénico, pueden acentuar el riesgo indicando una sinergia entre ambos (14).

Hasta el momento, son pocos los estudios realizados que evalúan una asociación entre la exposición a arsénico con el desarrollo de diabetes gestacional. Uno de los primeros estudios data del 2009, en donde se evaluó una población indígena de Estados Unidos.

Se encontró que aquellas gestantes con la mayor concentración de arsénico en sangre tuvieron 2.79 veces el riesgo de presentar una inadecuada tolerancia a la glucosa en comparación al grupo menos expuesto; sin embargo, al no considerar a las gestantes con historia de diabetes, este efecto se vio disminuido (OR=2.08) (15).

Posteriormente, un estudio realizado en otra población estadounidense proveniente de New Hampshire encontró un 10% (95%CI: 1.0-1.2) más de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional en las gestantes expuestas a concentraciones de iAs >10 $\mu\text{g/L}$ (16). Un similar resultado se halló en un estudio semi-ecológico realizado en Francia con un OR=1.62 (1.01-2.53), siendo este efecto mayor en gestantes con sobrepeso u obesas OR=2.30 (1.13-4.50) (17).

Aborto espontáneo y muerte fetal tardía

Se ha determinado que la exposición a ciertos metales es un factor asociado al aborto espontáneo; la exposición a ciertos metales se ha comportado como un factor de riesgo y la exposición a otros como un factor protector. Por ejemplo, un estudio caso-control en la India demostró que aquellas gestantes que presentaron aborto espontáneo poseían una concentración sérica menor de cobre y zinc en comparación de aquellas que no tuvieron aborto espontáneo (18).

Con respecto al arsénico, en una población bangladesí se encontró que aquellas gestantes que tenían una concentración de arsénico urinario total entre 556-3712 $\mu\text{g/g}$ creatinina presentaron 150% más riesgo de muerte fetal, frente a aquellas con una concentración entre 17-555 $\mu\text{g/g}$ creatinina, aunque este resultado fue estadísticamente marginal (95% IC: 1.04-6.01).

Una revisión sistemática publicada en el 2017 encontró que sí existe efectivamente una relación entre la exposición de arsénico con el aborto espontáneo y con la muerte fetal tardía, cuando la concentración de este metaloide en el agua de consumo era mayor o igual a 50 $\mu\text{g/L}$ (19).

Bajo peso al nacer

Distintos estudios alrededor del mundo han encontrado una relación entre la exposición al arsénico con el peso al nacer. En una población de Ohio, Estados Unidos, se observó un 14% de mayor riesgo de muy bajo peso al nacer (MBPN) por cada $\mu\text{g/L}$ adicional de arsénico en el agua de bebida (20). El estudio anteriormente mencionado no permitió distinguir cuál era el trimestre de gestación más susceptible, a diferencia de lo indicado en un estudio de cohortes llevado a cabo en la provincia

de Wuhan en China, donde por cada incremento de dos veces la concentración urinaria de arsénico en el tercer trimestre de embarazo el peso al nacer disminuía en 24.27 g, aunque solo en niñas (21).

Por otro lado, aparentemente los niveles elevados de arsénico en el suero sanguíneo de la madre no muestra ser un factor de riesgo para el bajo peso al nacer (22). No obstante, esto dependería del marcador de exposición empleado, ya que en Bangladesh se encontró una relación inversa entre el arsénico en el cabello de la gestante con el peso al nacer ($\beta=-193.5$ g); además, una correlación directa con la concentración de arsénico presente en el cabello del recién nacido ($\rho=0.32$), de igual manera para el agua de bebida ($\rho=0.31$) (23).

Nacimiento prematuro

En un estudio de cohortes en Bangladesh que consistió de 1183 gestantes, se encontró que el 22% de la población evaluada mostró una exposición al arsénico mayor a 50 $\mu\text{g/L}$, aunque la media fue de 2.2 $\mu\text{g/L}$ para agua potable y 1.2 $\mu\text{g/g}$ para la uña del pie, hallándose un riesgo relativo de 1.12 (IC 95% 1.07 – 1.17) y 1.13 (IC 95% 1.03 – 1.24) (24).

Mediante el análisis de 1.8 millones de registros materno-perinatales pertenecientes al estado de California, Estados Unidos, correspondiente a los años 2009-2012, se encontró que por cada aumento de 1.38 $\mu\text{g/L}$ en la concentración de arsénico en el agua potable, el riesgo de obtener un nacimiento pretérmino incrementaba en 10%, siendo este efecto mayor en zonas urbanas que en rurales; aunque ajustando el modelo por las distintas covariables como edad, etnia y educación, el riesgo disminuyó a 7.2% (25). Similares resultados fueron encontrados en gestantes del estado de Ohio, OR=1.10 (IC 95% 1.06 – 1.15) ajustando por variables de control (20).

Pequeño para la edad gestacional

El concepto de pequeño para la edad gestacional (PEG) relaciona dos variables perinatales de morbi-mortalidad, el peso al nacer y la edad gestacional,

definiéndose PEG como aquel neonato con un peso por debajo del percentil 10 para su edad gestacional según una curva de referencia.

En un estudio el cual evaluó la relación entre la concentración de arsénico en la sangre materna durante el segundo y tercer trimestre de gestación, y al momento del parto, con el nacimiento PEG en una población mexicana, se halló un mayor riesgo de PEG en las gestantes que presentaron niveles elevados de arsénico en la sangre al momento del parto OR=1.44 (IC 95% 1.08 - 1.93) (26).

Por otro lado, en una población de Barcelona se evaluó en 178 gestantes la relación entre la concentración de distintos metales pesados como el cadmio, mercurio, arsénico, plomo y zinc presentes en la placenta y en el suero fetal y materno, con el riesgo de PEG. Contrario a lo esperado, se encontró una mayor concentración de arsénico en el suero materno dentro del grupo de neonatos considerados adecuados para la edad gestacional (1.9 $\mu\text{g/dL}$ vs 1.4 $\mu\text{g/dL}$); únicamente el cadmio mostró una mayor concentración en suero materno y fetal en el grupo PEG (0.05 $\mu\text{g/dL}$ y 1.36 $\mu\text{g/dL}$ vs 0.04 $\mu\text{g/dL}$ y 0.04 $\mu\text{g/dL}$) (27).

Grande para la edad gestacional y macrosomía

La prevalencia mundial de macrosomía fluctúa entre el 0.5% al 14.9% (28), mientras que en el Perú, en base a un análisis de la base del ENDES, la prevalencia para el año 2013 fue de 5.3% (29).

La relación o asociación entre la exposición a arsénico y grande para la edad gestacional (GEG) o macrosomía aún permanece sin esclarecer del todo. Hasta la fecha solo hay un estudio, que se realizó en una cohorte de gestantes mexicanas, el cual encontró que niveles crecientes de arsénico en la sangre de la madre al momento del parto incrementan el riesgo de GEG (OR=2.03) (26). Es posible que tanto GEG como la macrosomía estén relacionados indirectamente con la exposición a arsénico debido a sus efectos sobre la regulación de la glucosa durante el embarazo y su posible riesgo de desarrollar diabetes gestacional (16).

Referencias bibliográficas

1. Pokhrel D, Bhandari BS, Viraraghavan T. Arsenic contamination of groundwater in the Terai region of Nepal: an overview of health concerns and treatment options. *Environ Int.* 2009;35(1):157-61.
2. Vall O, Gomez-Culebras M, Garcia-Algar O, Joya X, Velez D, Rodriguez-Carrasco E, et al. Assessment of prenatal exposure to arsenic in Tenerife Island. *PLoS One.* 2012;7(11):e50463.
3. Hall M, Gamble M, Slavkovich V, Liu X, Levy D, Cheng Z, et al. Determinants of arsenic metabolism: blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamin, and homocysteine concentrations in maternal-newborn pairs. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1503-9.
4. Punshon T, Davis MA, Marsit CJ, Theiler SK, Baker ER, Jackson BP, et al. Placental arsenic concentrations in relation to both maternal and infant biomarkers of exposure in a US cohort. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;25(6):599-603.
5. Akter KF, Owens G, Davey DE, Naidu R. Arsenic speciation and toxicity in biological systems. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2005;184:97-149.
6. He W, Greenwell RJ, Brooks DM, Calderon-Garciduenas L, Beall HD, Coffin JD. Arsenic exposure in pregnant mice disrupts placental vasculogenesis and causes spontaneous abortion. *Toxicol Sci.* 2007;99(1):244-53.
7. Gutierrez-Torres DS, Gonzalez-Horta C, Del Razo LM, Infante-Ramirez R, Ramos-Martinez E, Levario-Carrillo M, et al. Prenatal Exposure to Sodium Arsenite Alters Placental Glucose 1, 3, and 4 Transporters in Balb/c Mice. *Biomed Res Int.* 2015;2015:175025.
8. Wang Q, Zhang H, Liang Q, Knibbs LD, Ren M, Li C, et al. Effects of prenatal exposure to air pollution on preeclampsia in Shenzhen, China. *Environ Pollut.* 2018;237:18-27.
9. Laine JE, Ray P, Bodnar W, Cable PH, Boggess K, Offenbacher S, et al. Placental Cadmium Levels Are Associated with Increased Preeclampsia Risk. *PLoS One.* 2015;10(9):e0139341.
10. Li CS, Loch-Carusio R. Sodium arsenite inhibits migration of extravillous trophoblast cells in vitro. *Reprod Toxicol.* 2007;24(3-4):296-302.
11. Sandoval-Carrillo A, Mendez-Hernandez EM, Antuna-Salcido EI, Salas-Pacheco SM, Vazquez-Alaniz F, Tellez-Valencia A, et al. Arsenic exposure and risk of preeclampsia in a Mexican mestizo population. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):153.
12. Elongi Moyene JP, Scheers H, Tandu-Umba B, Haufroid V, Buassa-Bu-Tsumbu B, Verdonck F, et al. Preeclampsia and toxic metals: a case-control study in Kinshasa, DR Congo. *Environ Health.* 2016;15:48.
13. Soomro MH, Baiz N, Huel G, Yazbeck C, Botton J, Heude B, et al. Exposure to heavy metals during pregnancy related to gestational diabetes mellitus in diabetes-free mothers. *Sci Total Environ.* 2019;656:870-6.
14. Liu W, Zhang B, Huang Z, Pan X, Chen X, Hu C, et al. Cadmium Body Burden and Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Study. *Environ Health Perspect.* 2018;126(2):027006.
15. Ettinger AS, Zota AR, Amarasiwardena CJ, Hopkins MR, Schwartz J, Hu H, et al. Maternal arsenic exposure and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2009;117(7):1059-64.
16. Farzan SF, Gossai A, Chen Y, Chasan-Taber L, Baker E, Karagas M. Maternal arsenic exposure and gestational diabetes and glucose intolerance in the New Hampshire birth cohort study. *Environ Health.* 2016;15(1):106.
17. Marie C, Leger S, Guttman A, Riviere O, Marchiset N, Lemery D, et al. Exposure to arsenic in tap water and gestational diabetes: A French semi-ecological study. *Environ Res.* 2018;161:248-55.
18. Thaker R, Oza H, Shaikh I, Kumar S. Correlation of Copper and Zinc in Spontaneous Abortion. *Int J Fertil Steril.* 2019;13(2):97-101.
19. Milton AH, Hussain S, Akter S, Rahman M, Mouly TA, Mitchell K. A Review of the Effects of Chronic Arsenic Exposure on Adverse Pregnancy Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(6).
20. Almborg KS, Turyk ME, Jones RM, Rankin K, Freels S, Graber JM, et al. Arsenic in drinking water and adverse birth outcomes in Ohio. *Environ Res.* 2017;157:52-9.
21. Liu H, Lu S, Zhang B, Xia W, Liu W, Peng Y, et al. Maternal arsenic exposure and birth outcomes: A birth cohort study in Wuhan, China. *Environ Pollut.* 2018;236:817-23.
22. Luo Y, McCullough LE, Tzeng JY, Darrah T, Vengosh A, Maguire RL, et al. Maternal blood cadmium, lead and arsenic levels, nutrient combinations, and offspring birthweight. *BMC Public Health.* 2017;17(1):354.
23. Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Breton CV, et al. Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. *J Occup Environ Med.* 2007;49(10):1097-104.
24. Rahman ML, Kile ML, Rodrigues EG, Valeri L, Raj A, Mazumdar M, et al. Prenatal arsenic exposure, child

- marriage, and pregnancy weight gain: Associations with preterm birth in Bangladesh. *Environ Int.* 2018;112:23-32.
25. Hongtai Huang TJW, Rebecca J Baer, Komal Bangia, Laura M August, Laura L Jellife-Palowski, Amy M Padula, Marina Sirota. Investigation of association between environmental and socioeconomic factors and preterm birth in California. *Environment International.* 2018;121:1066-78.
26. Mullin AM, Amarasiriwardena C, Cantoral-Preciado A, Claus Henn B, Leon Hsu HH, Sanders AP, et al. Maternal blood arsenic levels and associations with birth weight-for-gestational age. *Environ Res.* 2019;177:108603.
27. Sabra S, Sabroit A, Gratacos E, Dolores Gomez Roig M. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. *PLoS One.* 2017;12(10).
28. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(2):134-45.
29. Ledo Alves da Cunha, Antonio José, Sobrino Toro, Manuel, Gutiérrez, César, & Alarcón-Villaverde, Jorge. (2017). Prevalencia y factores asociados a macrosomía en Perú, 2013. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(1), 36-42. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.341.2765>