

Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca

Cow's milk protein allergy. Proposed guidelines for the management of children with cow's milk protein allergy

Dra. Marina Orsi^a, Dra. Adriana Fernández^b, Dr. Francisco R. Follett^c,
Dra. Silvia Marchisone^d, Dra. Graciela Saieg^e, Dra. Verónica B. Busoni^a,
Dr. Omar Tabacco^f y Dra. Carmen Toca^g

RESUMEN

El diagnóstico y manejo de la alergia a la proteína de leche de vaca es un verdadero desafío en la práctica pediátrica. Como se trata de una patología que pareciera estar aumentando en nuestro medio, de un modo similar a lo comunicado en otras latitudes, hemos considerado conveniente proponer una normalización de la nomenclatura y de la metodología diagnóstica. Un grupo de pediatras especialistas se ha reunido para realizar una "Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca".

El objetivo ha sido difundir el conocimiento actual de la fisiología,

patología, factores ambientales y sus manifestaciones clínicas, para colaborar con el pediatra mediante algoritmos que faciliten su manejo integral.

Palabras clave: alergia, proteína de leche de vaca, niños, guía.

SUMMARY

Cow's milk allergy is a growing concern in the practice of pediatrics. The impression of an increasing incidence, similar to what has been reported in other latitudes, has determined the need for guidelines to help in the diagnosis and treatment of this disease.

A group of pediatric specialists met to discuss the "state of the art" and propose local guidelines to deal with cow's milk allergy. The aim has been to contribute in the understanding of the pathophysiology, environmental factors, and clinical expressions of this problem, and help pediatricians in the overall management.

Key words: cow's milk protein, allergy, children, guidelines.

- Servicio de Gastroenterología-Hepatología y Trasplante Hepatointestinal Pediátrico. Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Servicio de Nutrición y Dietoterapia. Hospital de Niños de La Plata.
- Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Austral. Pilar.
- Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Infantil de Córdoba.
- Servicio de Gastroenterología. Hospital Pediátrico "Dr. Humberto Notti". Comité de Gastroenterología. SAP. Filial Mendoza.
- Sanatorio de Niños y Hospital Español de Rosario.
- Hospital Nacional "Prof. Alejandro Posadas".

Conflicto de intereses:

Ver página 466.

Correspondencia:

Dra. Marina Orsi: marina.orsi@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 5-1-09

Aceptado: 27-4-09

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a los alimentos incluyen cualquier reacción anómala producida ante su ingesta. Se clasifican en intolerancias y alergias alimentarias. La intolerancia alimentaria se produce frente a componentes tóxicos, químicos o por factores propios del huésped (por ejemplo: intolerancia a lactosa por déficit enzimático de lactasa)¹ (Cuadro 1).

Se define como alergia alimentaria a las reacciones de hipersensibilidad iniciadas por el mecanismo inmunitario específico ante la presencia de

CUADRO 1. Definiciones

- Alergia alimentaria:** Es una reacción adversa con participación del sistema inmunitario dirigida contra el componente proteico del alimento.
- Atopia:** Es la predisposición genética para el desarrollo de alergia con presencia de anticuerpos específicos (IgE) en la sangre.
- Intolerancia:** Es una reacción adversa a un alimento no relacionada a mecanismo inmunológico; por ejemplo: intolerancia a la lactosa, que es la más común en la infancia.
- Reacciones tóxicas:** Hongos (*Amanita phalloides*), bacterias (estafilococo y *Salmonella*).
- Reacciones psicósomáticas:** Desagrado personal por algún alimento (olor, aspecto, historia familiar). Son frecuentes y causan gran confusión al pediatra y especialistas. No son reproducibles cuando el paciente ingiere el alimento en forma ciega.

un antígeno alimentario.² Un concepto importante es que una reacción alérgica se puede presentar únicamente ante una proteína. La capacidad de los componentes proteicos de “estimular” al sistema inmunitario es tanto mayor cuanto mayor es su tamaño y su peso molecular.² Esta base inmunológica la distingue de otras reacciones adversas (*Figura 1*). La alergia alimentaria puede ser mediada por anticuerpos IgE, mecanismos mixtos o de tipo no IgE.

Durante el primer año de vida, la proteína de la leche de vaca (PLV) suele ser la primera proteína a la cual se enfrentan los niños con lactancia materna o sin ella;³ constituye la forma de alergia alimentaria más frecuente en los primeros meses de la vida y su prevalencia oscila en 2-7,5%.⁴ Hacia la edad adulta disminuye progresivamente.

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) se puede encontrar inclusive en niños alimentados exclusivamente con leche materna. Su incidencia en este grupo es baja, de aproximadamente el 0,5%. Su presentación, en general, es leve-moderada, dado que la concentración de la proteína de la leche de vaca en la leche humana es 100.000 veces menor que en la leche de vaca.⁴

Dados el gran número de diagnósticos erró-

neos, percepciones exageradas y elevada prevalencia de autodiagnóstico, ante un paciente con sintomatología compatible con APLV, es menester establecer un diagnóstico correcto. Esta situación podría poner en riesgo nutricional innecesario a estos pacientes, además de modificar sus hábitos alimentarios, con importantes consecuencias a nivel médico y social.

El propósito de este grupo de trabajo fue elaborar un algoritmo diagnóstico que permita mejorar las habilidades diagnósticas y terapéuticas del pediatra, gastroenterólogo, nutricionista, alergista e inmunólogo pediatra que pueda verse involucrado en el manejo de lactantes o niños con esta problemática clínica.

FISIOPATOLOGÍA

Dos de cada tres niños con APLV tienen antecedentes familiares de atopia, asociado más fuertemente al fenotipo materno. El riesgo de atopia se incrementa cuando los padres o hermanos presentan una enfermedad atópica (20-40% y 25-30%, respectivamente) y es aun mayor si ambos padres la tienen (40-60%).⁴ El aumento de la permeabilidad intestinal depende de factores genéticos.⁵

Parecería haber entonces una predisposición

FIGURA 1. *Reacciones adversas a la leche de vaca*

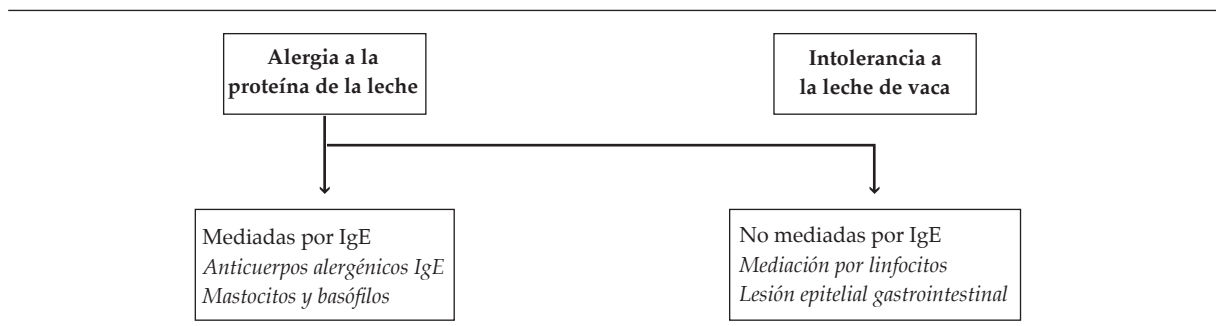
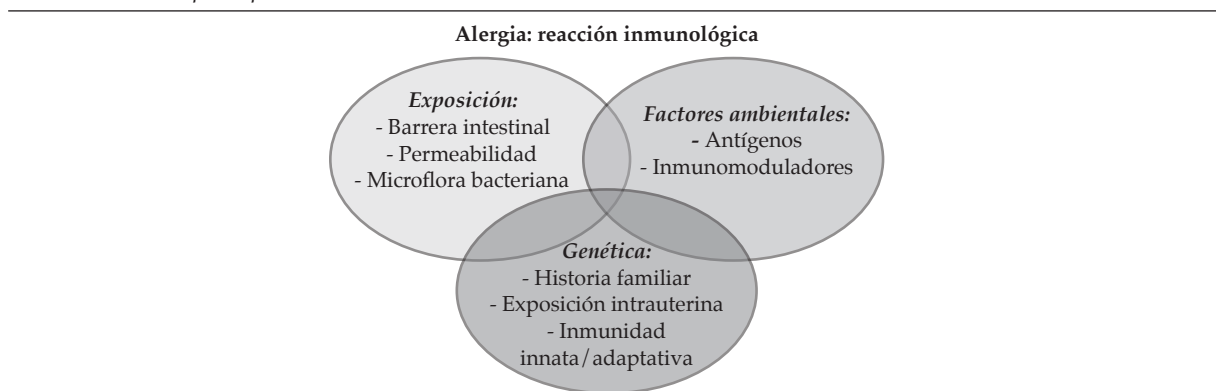


FIGURA 2. *Factores predisponentes*



genética, pero la expresión fenotípica de alergia depende de una compleja interacción entre los factores genéticos y ambientales en los primeros meses de la vida (Figura 2).

A la fecha, no existen datos contundentes sobre la exposición intrauterina y la presencia de fenómenos atópicos en el recién nacido.⁶ Sin embargo, algunos antecedentes neonatales, que aumentarían la prevalencia de alergia, son importantes porque alteran la formación de una flora intestinal normal; ellos son: la forma de nacimiento (cesárea), la prematurez, la utilización de antibióticos en los primeros meses de la vida y la forma inicial de alimentación.⁷

La APLV en niños con factores de riesgo se asocia fuertemente con la alimentación temprana con una fórmula de leche de vaca.

En condiciones normales existen mecanismos inmunitarios de "tolerancia oral" que permiten el ingreso de antígenos alimentarios sin desencadenar respuestas inmunológicas. Esto se logra bajo la acción de otros mecanismos que son cruciales para el desarrollo de esta tolerancia, como: barreras de defensa gastrointestinal (acidez gástrica, moco, peristaltismo, enzimas digestivas) y sistemas específicos inmunológicos, como inmunoglobulinas A (IgA), e inmunoglobulina M (IgM), y células T inmunosupresoras.⁵

Un factor determinante en el desarrollo de la "tolerancia oral" es la microflora intestinal, como estímulo para permitir la maduración del sistema inmunitario adaptativo y, en especial, del sistema de defensa IgA. Por ello, la leche materna es fundamental en el proceso de la tolerancia oral, no sólo porque determina el desarrollo y la formación de una adecuada microflora intestinal, sino también porque aporta una mínima carga de alérgenos.⁴

En la etapa temprana de la vida, en especial los primeros 6 meses, los pacientes son más susceptibles al ingreso de alérgenos por la inmadurez del sistema inmunológico, la escasa barrera intestinal y las anomalías de la estructura intestinal secundarias a cuadros previos de infección, inflamación o desnutrición.^{4,5}

La APLV es una reacción de hipersensibilidad iniciada por un mecanismo inmunológico específico que puede ser mediado por IgE, por linfocitos o ser mixto.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas pueden clasificarse por la cronología de la aparición de los sínto-

mas (inmediatas, intermedias o retardadas) y por el órgano o sistema afectado, por lo que la alergia se presenta en forma de síndromes.^{2,5}

Reacción inmediata, mediada por IgE

Síndrome de alergia oral: Se manifiesta inmediatamente al contacto con el alérgeno. Incluye prurito, edema y hormigueo en labios, lengua, paladar u orofaringe y, ocasionalmente, broncospasmo.^{5,8} La manifestación en piel puede iniciarse con el solo contacto de la leche sobre el labio del niño, con eritema, angioedema y urticaria.³

Anafilaxia: Se presenta inmediatamente o a minutos de la ingesta de la proteína. Generalmente se expresa con exantema o urticaria en piel, con hipotensión o sin ella, con tos o broncostricción, o con formas más graves de compromiso respiratorio que ponen en peligro la vida del paciente.^{3,5,8}

Reacción intermedia mediada por células T

Síndrome de enterocolitis: Es una forma poco común de manifestación en la que se asocian náuseas, vómitos, hipotonía, palidez, letargo y diarrea que aparece pasadas 1-3 h de la ingesta de la proteína, pudiendo acompañarse de deshidratación y acidosis. El niño puede impresionar séptico.^{3,8}

Reacción retardada mediada por células T

Enteropatía por proteína alimentaria: Enfermedad caracterizada por diarrea crónica resultante de malabsorción intestinal. Los síntomas incluyen: diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, anemia grave y retraso de crecimiento. Puede desarrollar enteropatía perdedora de proteína que conduce a edema por hipoalbuminemia y grave impacto nutricional.^{3,5,8}

Reacción intermedia o retardada, no mediada por IgE

Proctitis y proctocolitis: En general se presenta en el primer trimestre y es la forma clínica más frecuente en niños alimentados exclusivamente con leche materna.⁸ En general son niños que lucen saludables y cuyo único síntoma puede ser el hallazgo de sangre (trazas o estrías) en la materia fecal, con moco. La pérdida de sangre puede ser mínima y es rara la presencia de anemia.³

En niños alimentados con leche de vaca, la persistencia e intensidad del sangrado pueden agravarse, con anemia por pérdida, por lo que pueden requerir internación, transfusiones de sangre y endoscopia digestiva baja.^{3,8}

Reacción de mecanismo mixto, mediado por células y por IgE

Esofagitis eosinofílica: Este cuadro puede presentarse no sólo en el primer año de vida; es más frecuente en niños mayores y se observa aun en adultos.⁸ La expresión clínica es el reflujo gastroesofágico que no responde al tratamiento habitual.⁵ Con vómitos y regurgitaciones, trastornos en la alimentación e irritabilidad, a los cuales pueden agregarse dolor abdominal.⁸ Los síntomas pueden ser intermitentes o esporádicos y agravarse en niños mayores o adultos con disfagia, estrecheces e impactaciones de alimentos.^{3,8}

Gastroenterocolitis eosinofílica: Es un cuadro poco frecuente y muy heterogéneo. La localización y la profundidad de las lesiones que acompañan este cuadro determinan las distintas manifestaciones, que se clasifican en formas: mucosa, muscular y serosa.^{3,9}

El compromiso de mucosa se asocia a diarrea, náuseas, vómitos, sangrado o malabsorción. Si afecta el intestino delgado se puede presentar como enteropatía perdedora de proteínas y retraso de crecimiento.⁸ La afectación de la muscular produce síntomas obstructivos y la de la serosa, ascitis eosinofílica.^{5,8,10}

En casi el 50% de los casos hay dolor abdominal, vómitos y diarrea. Es frecuente el fallo de crecimiento y la dismotilidad gástrica.¹⁰

En estos cuadros, la confirmación diagnóstica es endoscópica y se requiere evaluación histológica, que se caracteriza por el infiltrado eosinofílico en los tejidos. La eosinofilia periférica ocurre en dos tercios de los pacientes.^{5,8,10}

Otras formas clínicas de presentación

Vómitos. Simil reflujo gastroesofágico: Más frecuente en el primer semestre de la vida. Cuadro caracterizado por vómitos, que puede asociarse con mal progreso de peso, irritabilidad y rechazo del alimento.^{3,8,9}

Constipación: Esta forma de presentación es controvertida y frecuentemente su diagnóstico es dificultoso. Se asocia a pujos y tenesmo prevacuatorio, exantema perianal, fisuras y eosinofilia rectal.^{6,8}

Irritabilidad-cólicos: Con frecuencia, se lo considera parte de la sintomatología de todo cuadro de APLV. El mecanismo fisiológico de los cólicos en los niños es poco claro. No son mediados por IgE y el papel de la alergia alimentaria como agente causal o factor predisponente es discutido, con bajo nivel de evidencia científica.³ Debe considerarse-lo solamente en aquellos lactantes con irritabilidad

sin patrón horario definido, llanto por más de 3 h por día y, si se asocia a rechazo de la ingesta o exacerbación postprandial, con deterioro ponderal.

Manifestaciones extragastrointestinales

Cuadros dermatológicos: La dermatitis atópica se asocia al aumento de la permeabilidad intestinal.² Extensas urticarias pueden ser atribuidas a alergias alimentarias pero también pueden originarse por otras causas.

Cuadros respiratorios: Rinitis, hiperreactividad bronquial, asma y hasta otitis serosa media, si bien siempre se relacionaron a alérgenos inhalatorios, recientes estudios indican que además podrían estar involucrados mecanismos de alergia alimentaria.²

Otras posibles manifestaciones: Enfermedades articulares, edemas recurrentes, cefaleas, migraña, y síndrome de fatiga crónica. En estas probables presentaciones no está establecida la asociación con reacciones inmunológicas anormales.⁸

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de APLV descansa, en la mayoría de los casos, en la sospecha clínica y la respuesta del paciente a la exclusión de la dieta del presunto alérgeno.

Idealmente, este tipo de intervención empírica debe ser confirmada mediante una prueba de provocación, para remedar la sintomatología ante la reintroducción del alérgenos.¹¹

El método de referencia (*gold standard*) es la prueba comparativa a doble ciego contra placebo (DBPCC) para evitar los efectos de tipo placebo o la interpretación subjetiva de tolerancia o recaída.² No obstante ello, en la práctica clínica cotidiana, salvo casos muy específicos asociados a cuadros graves, el enfrentamiento se realiza como provocación abierta, es decir que tanto el paciente (o su familia) como el médico tratante están al tanto de la reintroducción de la proteína alérgica.⁴

Para realizar la provocación, el ámbito (ambulatorio o institucional) y la intensidad de la carga alérgica (forma progresiva o rápida) se deben ajustar al tipo de sintomatología del paciente. Es recomendable que en los cuadros moderados-graves, con sintomatología sistémica, o en aquellos con sospecha de posible reacción anafiláctica (síndrome de alergia oral por ejemplo), las pruebas se realicen en forma institucional u hospitalaria y con reintroducción progresiva y controlada del alérgeno, mientras que en los cuadros leves la provocación se suele

realizar en forma ambulatoria y con dosificación más rápidamente creciente.¹¹

Sólo en aquellos casos en los que se sospecha una reacción mediada por IgE el laboratorio puede ayudar en el diagnóstico mediante una prueba *in vitro* (dosaje de IgE específica para el alérgeno implicado) o métodos *in vivo* (pruebas cutáneas IgE-específicas). Otras metodologías se encuentran en permanente desarrollo (técnica del parche) y puede que en el futuro sean aplicables a pacientes con mecanismos mixtos de alergia.^{2,11}

En los casos con reacción mediada por IgE, con niveles elevados previamente establecidos, la realización de nuevas determinaciones puede orientar sobre el momento adecuado para realizar

la provocación. En este caso, se la realizará al negativizarse la IgE específica.¹¹

Metodología diagnóstica: ver Anexo 1 en páginas electrónicas.

ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

I. Manejo del niño con diagnóstico de APLV en el lactante amamantado (Figura 3)

Ante signos de alergia en un niño amamantado, se sugiere realizar una cuidadosa exclusión en la dieta materna de productos lácteos que contengan PLV durante 2-4 semanas.⁴ (Ver Anexo 2 en páginas electrónicas).

- Si los síntomas mejoran sustancialmente o desaparecen, se reintroducirá PLV en la dieta

CUADRO 2. Formas graves

Uno o más de los siguientes síntomas:

Gastrointestinales: Falla de crecimiento debido a diarrea crónica o regurgitaciones o vómitos o rechazo alimentario.

Anemia por deficiencia de Fe por pérdida oculta o macroscópica de sangre.

Enteropatía perdedora de proteína (hipoalbuminemia).

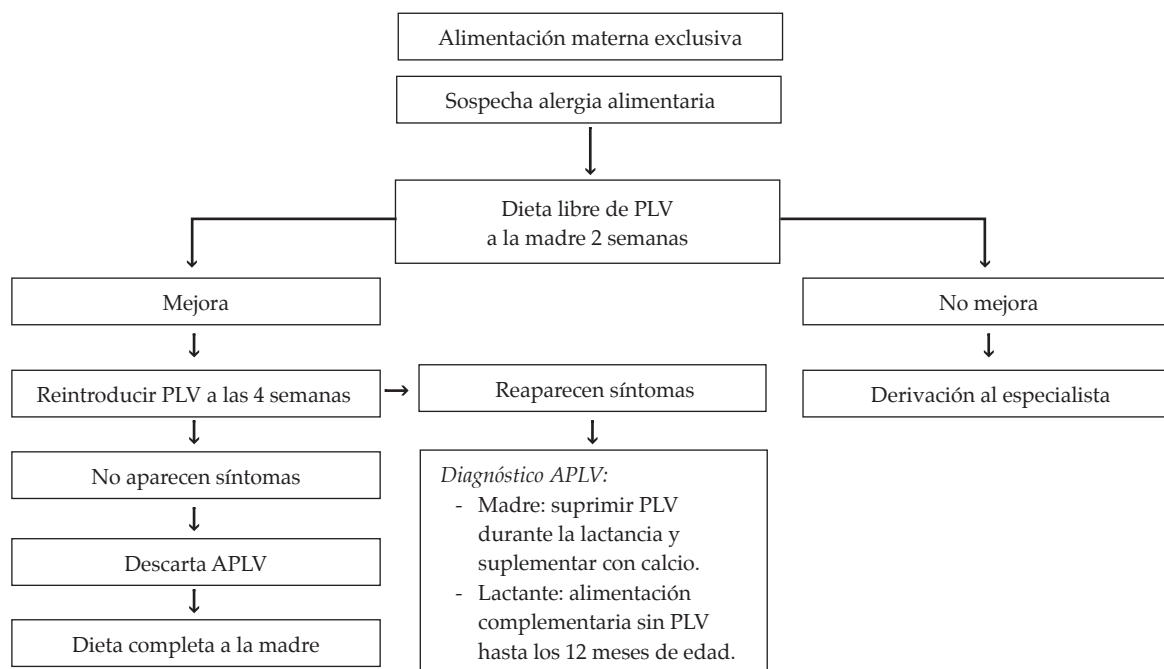
Enteropatía o colitis ulcerosa grave según endoscopia/histología.

Dermatológicos: Dermatitis atópica grave o exudativa c/hipoalbuminemia o falla de crecimiento o anemia por deficiencia de Fe.

Respiratorios: Laringoedema u obstrucción bronquial con dificultad respiratoria.

Reacciones sistémicas: Shock anafiláctico.

FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico en el lactante amamantado



APLV: Alergia a la proteína de la leche de vaca. PLV: proteína de la leche de vaca.

materna cumplidas las 4 semanas. La no reaparición de síntomas descarta APLV y la dieta de eliminación debe ser suspendida. El diagnóstico de APLV se confirma con la reaparición de los síntomas.⁴ Será necesario suprimir la PLV en la dieta materna mientras dure la lactancia y en la alimentación complementaria del lactante no se incluirá PLV hasta los 12 meses de edad o hasta los seis meses posteriores al diagnóstico (lo que ocurra primero). Para el manejo dietético se sugiere consultar la siguiente publicación: http://www.aanep.com/revistas/rnc3_2008.pdf.¹² Durante la dieta de exclusión deben considerarse otros alimentos que pueden causar reacciones alérgicas con menor frecuencia que la PLV, como maní, huevos, soja, pescado, mariscos y frutas secas.

- Si los síntomas no desaparecen con la exclusión de la PLV a la madre, se deberá revisar la adherencia a la dieta, considerar otros alérgenos y derivar al especialista.⁴

Cuando se haya confirmado el diagnóstico de APLV la madre deberá recibir adecuado asesoramiento para realizar una dieta balanceada con suplementación de calcio (1.000 mg/día).

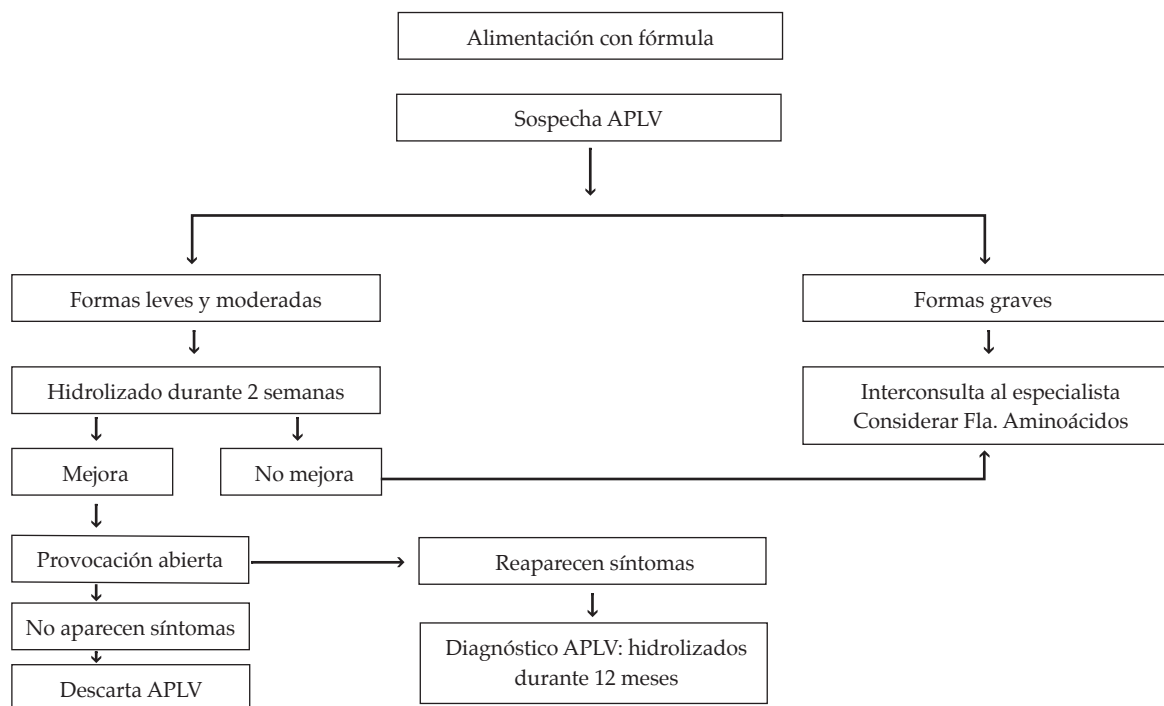
II. Manejo del niño alimentado con fórmula y con diagnóstico de APLV (Figura 4)

Ante la sospecha de APLV en un niño alimentado con fórmula, el algoritmo difiere según la gravedad de los síntomas. En los niños que presentan síntomas leves o moderados se debe indicar una dieta de eliminación de PLV con la administración de una fórmula hipoalérgica durante 2-4 semanas.⁴

- Si mejoran o desaparecen los síntomas se realiza una provocación abierta: reintroducción de PLV a las 4 semanas. Cuando los síntomas reaparecen se confirma el diagnóstico de APLV y el lactante deberá recibir hidrolizado extenso de proteínas por 12 meses. Cuando los síntomas no reaparecen se descartará APLV.⁴
- En los niños que presentan síntomas graves (Cuadro 2), al igual que en los que no mejoran con fórmula con hidrolizado extenso de proteínas, deberá considerarse el uso de fórmula en base a aminoácidos (AA) y realizar una interconsulta con el especialista.⁴

En los pacientes con síntomas graves está contraindicada la provocación.

FIGURA 4. Algoritmo diagnóstico en el lactante alimentado con fórmula



FÓRMULAS HIPOALERGÉNICAS (Cuadro 3)

La denominación "fórmula hipoalérgica" califica las fórmulas en que se ha comprobado que su empleo en lactantes con APLV elimina los síntomas. El 90% de los niños que consumen estas fórmulas no presentarán reactividad alérgica en estudios comparativos a doble ciego contra placebo (por ejemplo: fórmulas con hidrolizado extenso de proteínas o con contenido de aminoácidos).

OTRAS FÓRMULAS ALTERNATIVAS

Fórmulas en base a proteína de soja

Siempre se recomendará, en primera instancia, fórmulas de hidrolizados extensos o en base a AA.

La reactividad cruzada entre PLV y proteína de soja se observa en el 70-80% de los casos. Las fórmulas en base a soja no deben ser usadas en niños menores de 6 meses con sospecha de alergia alimentaria.¹³

Si la fórmula en base a proteína de soja es recomendada a partir de los seis meses, por el costo o por la aceptabilidad, se la debe probar en una prueba clínica de tolerancia.

Las fórmulas en base a soja no son útiles para la prevención de enfermedades alérgicas.

No se recomienda el uso de fórmula de cabra, oveja u otros mamíferos que contengan proteína intacta.

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA NIÑOS EN RIESGO DE PADECER APLV

El grado de riesgo de padecer APLV en los niños es definido de acuerdo a los antecedentes familiares. Según la Academia Estadounidense de Pediatría, se requieren dos familiares de primer grado para identificar un niño con alto riesgo, mientras que para la Sociedad Europea de Gastroenterología-Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) se requiere sólo un familiar.^{14,15}

El término prevención en relación a la APLV ha sido cuestionado en la bibliografía pues no hay datos concluyentes de que los manejos dietéticos en la nutrición temprana actúen realmente previniendo las manifestaciones alérgicas futuras.¹⁶

En relación al embarazo y la lactancia de madres con antecedentes familiares de APLV, los estudios actuales no brindan datos concretos sobre el efecto protector de una dieta de exclusión.¹⁷

En estudios realizados en niños de alto riesgo que no pueden ser amamantados durante los primeros seis meses de vida existen indicios de que

CUADRO 3. Fórmulas con proteína de leche de vaca modificada

Fórmulas basadas en hidrolizados extensos (HE)

Contienen péptidos con un peso molecular inferior a 3.000 d.

- Pepti Junior (Nutricia-Bagó)
- Enfamil Pregestimil (Mead Johnson)
- Enfamil Nutramigen (Mead Johnson)
- Alfaré (Nestlé)
- Similar Alimentum Advance (Ross)

Fórmulas basadas en hidrolizados parciales (HP)

Contienen oligopéptidos con un peso molecular generalmente menor a 5.000 d.

- Kas1000 (Nutricia-Bagó)
- Nan HA (Nestlé)

Fórmulas basadas en aminoácidos (AA)

Fórmulas libres de péptidos que contienen mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales.

- Neocate (SHS)
- EleCare (Ross)

Fórmulas en base a proteína de soja

- Nutilon Soya (Nutricia Bagó)
- Nan Soya (Nestlé)
- Isomil (Abbot)
- Enfamil Soya (Mead Johnson)

Fórmulas a base de hidrolizados de proteínas del suero

Podrían ser indicadoras en la prevención, en algunos niños con antecedentes familiares de ALPV, pero no se aceptan como terapéutica para estos trastornos.

- Nan HA (Nestlé)

la utilización de *fórmula con hidrolizado extenso de proteínas* puede prevenir, o bien retrasar, la aparición de dermatitis atópica.¹⁸

La utilización de fórmulas en base a proteínas de soja no está recomendada durante el primer semestre de vida.

Las recomendaciones actuales sobre *alimentación complementaria* especifican que no se deben introducir alimentos semisólidos antes de los 6 meses de vida. A pesar de ello, no hay actualmente indicios de que esta indicación tenga un efecto protector sobre el desarrollo de alergias, tanto en niños alimentados con fórmula o pecho cuanto en niños con alto o bajo riesgo de alergia alimentaria. La introducción tardía de ciertos alimentos (ejemplo: PLV, pescado o huevo) durante la alimentación complementaria no ha demostrado efectos preventivos en niños con alto riesgo.¹⁹

CONCLUSIONES

Ante la sospecha de una alergia alimentaria, recomendamos realizar una detallada historia clínica con énfasis en los antecedentes familiares y un exhaustivo examen físico que permita un adecuado proceso diagnóstico (algoritmo), para indicar el tratamiento específico a quien corresponda y evitar así restricciones nutricionales injustificadas y complicaciones innecesarias.

La elección de la fórmula se basa en el conocimiento de sus componentes y en los principios biológicos que rigen el desarrollo de una alergia alimentaria. El concepto esencial es que la supresión de la proteína desencadenante es el único tratamiento necesario.

La provocación podrá realizarse a partir de los 12 meses de edad, para establecer así el alta del paciente. Sólo en aquellos con reacciones inmediatas por IgE al comienzo es conveniente el empleo de pruebas previas. Para su implementación deberá considerarse la forma clínica inicial y, de acuerdo a ello, establecer la supervisión médica más apropiada durante la prueba desencadenante.

La mayoría de los niños adquiere tolerancia luego de 1-2 años de tratamiento específico y por experiencias clínicas se conoce que el 95% de ellos lo logra a los 3 años.

La APLV presenta connotaciones especiales por el impacto nutricional que puede provocar en el niño en una etapa de rápido crecimiento y de gran vulnerabilidad.

Esta propuesta de abordaje intenta evitar errores diagnósticos y terapéuticos, con sus consiguientes alteraciones psicosociales, y enfatizar la importancia de la alimentación con leche materna como prevención de la APLV en la infancia.

Agradecimientos

A Nutricia-Bagó por haber posibilitado la realización de las reuniones.

Conflicto de intereses

Las reuniones de consenso y la búsqueda bibliográfica fueron financiadas por Nutricia Bagó. El manuscrito fue escrito con la colaboración de todos los autores, sin tener Nutricia Bagó control editorial alguno con respecto al resultado final. Ninguno de los autores mantiene relación comercial con Nutricia Bagó. La compañía facilitó el lugar para las 3 reuniones presenciales y los viáticos para participar de las mismas. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
- Chapman JA, Bernstein L, Lee RE, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:1-49.
- Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *MJA* 2008;188:109-112.
- Vandenplas Y, Brueton M, Dupont Ch, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-908.
- Bischoff S, Crowe S. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005;128:1089-1113.
- Dalmau Serraa J, Martorell Aragonés A y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:295-300.
- Sabra A, Bellanti J, Sabra S, et al. Manual de Alergia Alimentar. Rio de Janeiro: Editorial Unigranrio, 2005.
- Scott H. Sicherer. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003;111:1609-1616.
- Eigenmann PA. The spectrum of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;(18)3:265-271.
- Liacouras Ch, Bonis P, Putnam Ph, et al. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil. Research symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:370-391.
- Niggemann B, Beber K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:399-404.
- Echavarría C. Recomendaciones dietéticas. Dieta de exclusión en la alergia a la proteína de la leche de vaca. *RNC* 2008;XVI,3:84-88.
- Agostini C, Axelsson I, Goulet O, et al. Soy protein Infant Formulae and follow-on Formulae: A commentary by the Espghan Committee on Nutrition. *JPGN* 2006;42:352-361.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-9.
- Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergy and Clinical Immunology Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80-4.
- Greer F, Scott H, Sicherer A, Wesley B and the Committee on Nutrition and Section an Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the develop-

- ment of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-191.
17. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the Chile Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD000133.
 18. Von Berg A, Koletzko S, Grubl A, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-540.
 19. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics* 2006;117:401-411.
 20. Comité de reacciones adversas a alimentos. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin* 1999;14(2):50-62.
 21. Hunter B. Alergia alimentaria. *Gastroenterol Latinoam* 2007; 18(2): 144-151.
 22. Vassilopoulou E, Konstantinou G, Kassimos D, et al. Re-introduction of cow's milk in milk-allergic children: safety and risk factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:156-161.
 23. Alonso Lebrero E, Fernández Moya L, Somoza Álvarez ML. Sesión de actualización alergia a alimentos en niños. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16(Extraordinario Núm. 2):96-115.
 24. Sampson HA, Sicherer SH, Bimbaum MD. AGA Technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2001;120(4):1026-1040.
 25. Food allergy: a practice parameter, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:1-49.
 26. Ramesh S. Food allergy overview in children. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008;34:217-230.
 27. Brill H. Approach to milk protein allergy in infants. *Can Fam Physician* 2008; 54(9):1258-1264.
 28. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatrica* 2008;97:196-200.

Hidroarsenismo crónico regional endémico: un desafío diagnóstico y de prevención

Chronic endemic regional hydroarsenicism: a challenge for diagnosis and prevention

Dra. Marisa Gaioli^a, Bioq. Daniel E. González^b y Dr. Diego Amoedo^c

RESUMEN

El arsénico (As) es un semi-metal, ampliamente distribuido en la naturaleza en aguas y suelos. La contaminación de los cursos de agua, tanto superficiales como profundos, constituye el principal problema ambiental generado por este elemento. La intoxicación con As se denomina hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE).

Su importancia de la intoxicación crónica con As en la infancia está dada por los conocidos efectos asociados a la exposición acumulada desde el período prenatal en bajas concentraciones. El HACRE se desarrolla progresivamente, comprometiendo diversos órganos y sistemas, principalmente la piel. Una de las complicaciones más importantes del HACRE es el desarrollo de neoplasias, principalmente tumores cutáneos. El HACRE es una enfermedad prevenible.

La salud ambiental infantil representa un desafío del nuevo milenio y los profesionales de la salud cumplen un rol fundamental frente a las amenazas ambientales como las que presenta la intoxicación crónica con arsénico.

SUMMARY

Arsenic (As) is a semimetal that is widely distributed in nature, in water and soil.

In Argentina, the contamination of both waterways and groundwater represents the main environmental problem caused by this element. Chronic As poisoning is known as Chronic endemic regional hydroarsenicism (C.E.R.H.A.).

Long-term exposure to low concentrations of the element from the prenatal period onward results in the well-known symptoms of chronic As poisoning.

CERHA develops progressively, compromising different organs and systems, most importantly the skin. One of the most important complications of CERHA is the development of neoplasias, mainly skin tumors.

Childhood environmental health is a challenge in the new millennium and health care professionals play a fundamental role in the protection against environmental hazards such as chronic arsenic poisoning.

- a. Consultorio externo de Clínica.
 - b. Servicio de Bajo Riesgo.
 - c. Laboratorio Central. Sector de Absorción Atómica y toxicológica.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". SAMIC.

Conflicto de intereses: Nada que declarar.

Correspondencia:
Dra. Marisa Gaioli: mgaioli@gmail.com

Recibido: 26-9-08
Aceptado: 20-5-09

INTRODUCCIÓN

El arsénico (As) es un semimetal, al que los antiguos griegos y romanos atribuyeron propie-

dades terapéuticas. Hasta la década de 1940 se utilizaba para la cura de la sífilis y la psoriasis (salvarsán y solución de Fowler). También fue llamado "el rey de los venenos" y utilizado como tal a lo largo de los siglos.¹

El arsénico existe en tres estados de valencia: As [0]: arsénico metaloide, As [III]: estado trivalente o arsenito y As [V]: pentavalente o arseniato.

El arsénico inorgánico es generalmente más tóxico que el arsénico orgánico.

Sin embargo, estudios realizados en animales mostraron que el metilarseniato y el fenilarseniato producían efectos sobre la salud similares a los del arsénico inorgánico. La toxicidad del As [III] es varias veces mayor que la del As [V], debido a la rápida incorporación celular.¹⁻⁴

Tanto los compuestos inorgánicos como los orgánicos del As son inodoros y carecen de un sabor especial, razones por las cuales es imposible detectar su presencia en los alimentos, el agua o el aire.

La importancia de la intoxicación crónica con As en la infancia está dada por los conocidos efectos asociados a la exposición acumulada de este elemento desde el período prenatal en bajas concentraciones.³

Epidemiología

Este elemento está ampliamente distribuido en la naturaleza: se halla en suelos y aguas.

Algunos suelos son más ricos en As debido a un depósito natural, por actividad geológica, principalmente de origen volcánico. Esto compromete áreas geográficas específicas y provoca cuadros de intoxicación crónica, de allí el nombre con el que se conoce: hidroarsenismo crónico regional endémico (HACRE). La primera comunicación sobre la enfermedad en nuestro país data de 1913, por Mario Goyenechea, detectada en habitantes de Bell Ville, provincia de Córdoba. Por ello, en el país este cuadro se conoce también como enfermedad de Bell Ville.¹

La contaminación de los cursos de agua en nuestro país, tanto superficiales como profundos, constituye el principal problema ambiental generado por el As, con importantes limitaciones en el desarrollo socioeconómico de algunas provincias. Esta contaminación resulta perjudicial tanto para el consumo e higiene humanos como para el abrevamiento y el riego de los cultivos.

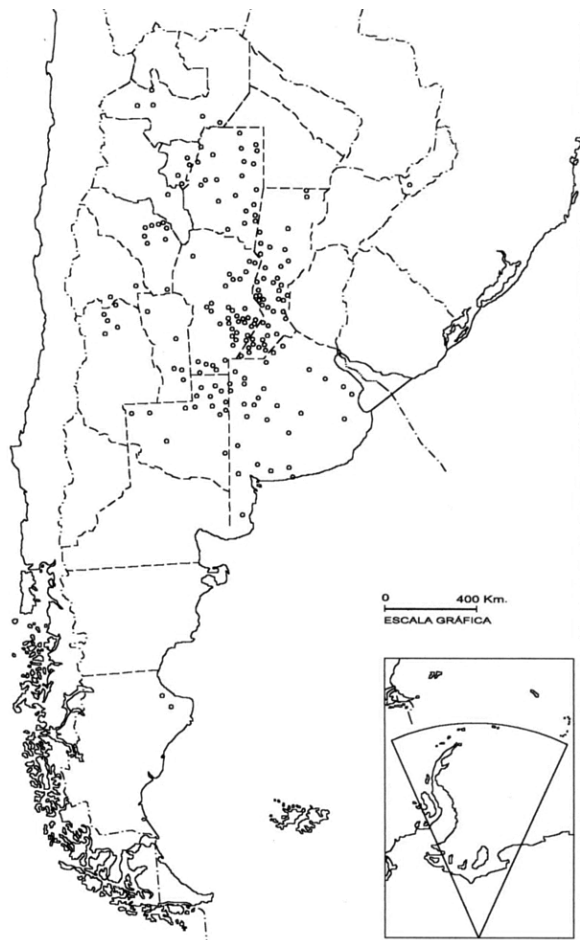
Las napas en las que se encuentran las aguas más ricas en As tienen una variación regional. En ciertas zonas predomina el As en las aguas de las primeras napas, donde el contenido es variable,

pues está influido por las lluvias y las sequías; en otras, el predominio es en las más profundas, y por lo tanto la concentración se mantiene en valores más constantes.^{3,5}

Entre los países cuyas aguas subterráneas contienen niveles de As superiores a los permisibles para el agua de consumo, se encuentran: India, China, Taiwán, Tailandia, Rumania, México, Chile y Argentina.^{5,6}

En nuestro país existe un área de alrededor de un millón de kilómetros cuadrados de la llanura Chaco-Pampeana, comprendida por: el sudeste de Córdoba, Santiago del Estero (principalmente Monte Quemado y Urutaú), San Luis, Tucumán, Chaco, Santa Fe y parte de la provincia de Buenos Aires, donde se encuentran acuíferos con contenidos de As que superan concentraciones de 1.000 microgramos por litro ($\mu\text{g/L}$).

FIGURA 1. Localidades con acuíferos con concentraciones de As superiores a $50 \mu\text{g/L}$.^{5,10}



La recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Código Alimentario Argentino es de hasta 10 µg/L en el agua de bebida.^{5,7-9}

En general, las aguas blandas (pobres en calcio y magnesio) y las aguas alcalinas son las que poseen una mayor concentración de As.

En los mapas que se presentan a continuación se muestran los sitios con aguas subterráneas con As de la República Argentina. En la *Figura 1* puede observarse su distribución, con valores por encima de 50 µg/L de todo el país,^{5,10} y en la *Figura 2* se observa el muestreo de aguas en un área de 50.000 km² de la llanura pampeana, donde se obtuvieron valores entre 10 µg/L y 593 µg/L.¹¹

Vías de absorción, metabolismo y eliminación

El ser humano está expuesto al As de diferentes formas, ya sean estas orgánicas o inorgánicas, a través de alimentos, del agua, del suelo donde el individuo habita.

Las características fisicoquímicas y de variabilidad de estas presentaciones son distintas y los estudios realizados tanto en animales como en seres humanos son de naturaleza compleja.

El As se absorbe por vía digestiva, inhalatoria y cutánea. En el organismo forma complejos con las proteínas ricas en grupos sulfhidrilo (-SH), distribuyéndose en hígado, bazo, pulmones, intestino y piel en las primeras 24 h, para luego depositarse además en otros sitios, como el hueso y las faneras (pelos y uñas) en el transcurso de las dos semanas posteriores al contacto.^{1,3,4}

Se elimina por orina hasta 10 días después de

la exposición, también por heces y faneras, y en escasa cantidad por leche materna.

El As atraviesa la placenta. En un estudio realizado en Bangladesh se observó que los valores de As y sus metabolitos en la sangre de 101 mujeres embarazadas presentaban correlación con los hallados en la sangre del cordón umbilical de sus recién nacidos.¹²

Mecanismo de acción

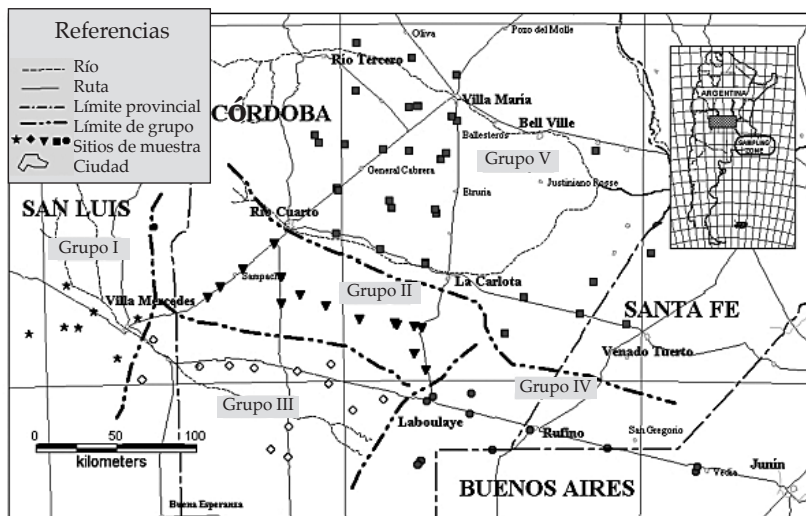
Numerosos estudios han documentado las diferencias básicas en la interacción de las formas pentavalentes del As, comparadas con las trivalentes inorgánicas, con los componentes del organismo.

La forma inorgánica pentavalente del As y el fosfato son análogos, esto hace pensar que el As [V] compite con el fosfato en los procesos de transporte activo; en consecuencia, el incremento de fosfato provoca disminución de la absorción de As en el intestino y la reabsorción tubular renal del arseniato. El arseniato puede también sustituir al fosfato en los cristales de hidoxiapatita del hueso.

A nivel bioquímico, el arseniato puede desacoplar la fosforilación oxidativa en las mitocondrias por sustitución del fosfato en la síntesis de adenosintrifosfato (ATP). También puede desacoplar la glucólisis por la formación de un compuesto disfuncional, el 1-arseno-3 fosfoglicerato en lugar del 1:3- difosfoglicerato.

El As [III] reacciona muy rápidamente con los grupos sulfhidrilo de una gran variedad de enzimas y proteínas.

FIGURA 2. Localización del muestreo



Por esta alta afinidad se observa acumulación en tejidos ricos en queratina, como piel, pelos y uñas.

El arsenito, al reaccionar con los sulfhidrilos ubicuos intracelulares, tanto de péptidos como de una gran variedad de enzimas, produce inhibiciones de las mismas desacoplando estas reacciones. Como el arseniato puede ser reducido a arsenito en los seres humanos, la incorporación del primero hace involucrar los mecanismos de este último.¹³

CUADRO CLÍNICO

El HACRE se desarrolla progresivamente, con la exposición al As durante años y con afectación de diversos órganos y sistemas, principalmente la piel.

- **Piel:** su afectación presenta 3 períodos evolutivos:
 1. **Hiperhidrosis:** las palmas y plantas presentan sudoración asociada a prurito, eritema y disestesias.
 2. **Hiperqueratosis:** aparece aproximadamente después de 4 años de las manifestaciones anteriores, en forma difusa o localizada, como lesiones verrugosas, excavadas o de forma punctata. Las lesiones se distribuyen en palmas y plantas, simétricamente; en ocasiones, también afectan el dorso de manos y pies. Su ausencia no descarta la intoxicación.
 3. **Melanodermia:** se presenta como zonas de despigmentación de color gris pizarra y negruzca, distribuida como "en gotas de lluvia", que comienza por el cuello, axilas, se extiende a miembros superiores, tronco y puede comprometer los miembros inferiores. Las zonas de piel enferma alternan con zonas de piel sana.
 4. **Malignización:** el As es uno de los primeros agentes químicos con evidente capacidad carcinogénica en el ser humano. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC),¹⁴ lo clasificó en el grupo I: agente carcinogénico comprobado y la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU. (USEPA)⁸ determinó una dosis de referencia (RFD) de 0,3 microgramos/kg/día de As inorgánico (As In); asumiendo que con el consumo crónico, durante toda la vida de dosis iguales o menores, es poco probable que cause un riesgo significativo para la salud en seres humanos para los efectos no carcinogénicos. Se considera que sustancias con esta capacidad, como el As, no presentan un umbral para su efecto, por lo que hasta una molécula del elemento químico puede gatillar el proceso a nivel individual.^{5,14,15} Por lo tanto, una de las complicaciones más

importantes del HACRE es el desarrollo de neoplasias, principalmente tumores cutáneos, denominados carcinomas de Jonathan Hutchinson, quien lo describió por primera vez en 1887, en Londres.⁵

Estos carcinomas comprometen áreas cubiertas del cuerpo y presentan multiplicidad lesional, características ambas típicas de las neoplasias por As.

Las neoplasias se inician con alteraciones madurativas del epitelio: hiperqueratosis, acantosis, vacuolización de los queratinocitos, disqueratosis, atrofia del epitelio hasta alcanzar la hiperplasia atípica de la capa basal. El carcinoma "*in situ*" se denomina Enfermedad de Bowen.^{1,5} Estas etapas lesionales evolucionan hacia el carcinoma espinocelular invasor con infiltración posterior de la dermis.

Las neoplasias no cutáneas se desarrollan, generalmente, luego de la aparición de una neoplasia cutánea. Se presentan, en orden decreciente de frecuencia, el cáncer de pulmón y el de vejiga, uréter y uretra (relacionado con la metaplasia epidermoide).

También se ha descrito el desarrollo de carcinomas de faringe, laringe, esófago y tráquea, entre otros.⁵

El análisis de casuística del área endémica argentina, realizado por S. Besuschio y col. sobre la base de diagnósticos anatomopatológicos de cáncer cutáneo y visceral extraídos del Registro General de Patología del Ministerio de Salud de la República Argentina, permitió observar que la edad promedio de aparición de los tumores frente a la exposición crónica fue de 30 años. La presentación más frecuente fue la cutánea en un 16,4% para los carcinomas primarios, excluido el melanoma.⁵

Los carcinomas epidermoides fueron los más relevantes.

Estudios del Departamento Ocupacional y Medicina del Medio Ambiente de Londres informan que las neoplasias cutáneas en su población aparecieron con valores de As en el agua mayores a 50 µg/L.^{3,13}

La duración de la exposición al As no es indicativa de las lesiones que pudieran aparecer; por ejemplo, se han comunicado lesiones en piel, como las ocurridas en Bengala Occidental (India), con exposiciones a agua de bebida contaminada durante un período de 1 año o tal vez menos.¹³

Según USEPA, en Taiwán, la edad de los pacientes más jóvenes que habían desarrollado hiperpigmentación por beber agua contaminada con As fue de tan solo 3 años. En un estudio realizado en nuestra región (Sudamérica), en una población de Antofagasta (Chile) expuesta al As en el agua de bebida, aparecían tanto hiperpigmentación como hiperqueratosis en niños de 2 años de edad.¹³

En el HACRE, también se observan lesiones en mucosas, principalmente en la mucosa bucal. Estas alteraciones son más precoces que las lesiones cutáneas. Entre ellas se pueden hallar lesiones gingivodentales, como movilidad de las piezas dentarias, gingivorragias, bolsas periodontales, gingivitis, exposición del cemento dentario.

Sin embargo, la lesión más importante en esta localización es la leucoplasia, exudado blanco precancerígeno que en un 5% aproximadamente, evoluciona a carcinoma epidermoide.

- **Alteraciones cardiovasculares:** se manifiestan con disminución de la contractilidad del miocardio y trastornos en el electrocardiograma, como prolongación del QT. Puede ocasionar hipertensión arterial.

Se observan, además, alteraciones vasculares periféricas –de tipo Raynaud– con mayor gravedad en los niños; puede producir gangrena en el pie ("*black foot disease*"), que corresponde anatómicamente a tromboangiitis obliterante y arterioesclerosis oclusiva.^{5,16}

- **Alteraciones hepáticas:** en la intoxicación crónica se puede producir necrosis centrolobulillar, hipertensión portal, várices esofágicas y alcanzar en los últimos estadios la cirrosis y luego la insuficiencia hepática.^{1,2,4}
- **Alteraciones pancreáticas:** disminución de la secreción de insulina y de la sensibilidad de los receptores periféricos a ella, con lo cual se generan cuadros de diabetes de tipo II.¹⁷
- **Alteraciones gastrointestinales:** pueden presentarse: dolor abdominal, diarrea esporádica, estomatitis y también, anorexia.^{1,2,4}
- **Alteraciones respiratorias:** se pueden observar cuadros de bronquitis obstructiva a repetición, bronquitis, tos crónica. Rosenberg y col. hallaron niños con fibrosis pulmonar en Antofagasta, Chile.⁵
- **Alteraciones en el sistema nervioso:** la intoxicación crónica puede generar cuadros de encefalopatía con convulsiones y coma. Pueden presentarse deficiencias en el aprendi-

zaje, en el comportamiento y en el coeficiente intelectual.¹⁸

El posible mecanismo de estas alteraciones podría estar desencadenado por el aumento de la toxicidad oxidativa y las modificaciones en la neurotransmisión, como cambios en las concentraciones de acetilcolina, DOPA, serotonina y noradrenalina.

Las polineuritis son mixtas, tanto sensitivas como motoras, y suelen comenzar a manifestarse en zonas distales de los miembros; son simétricas y progresan hacia la extremidad proximal.^{1,4,19,20}

DIAGNÓSTICO

Se basa en tres pilares fundamentalmente:

- **Epidemiológicos y ambientales:** es bien conocida la distribución geográfica de las áreas cuyas aguas subterráneas tienen mayor concentración de As que la permitida para el consumo humano, pero muchas de ellas se utilizan para este fin.
- **Clínico:** las lesiones cutáneas son características de la exposición crónica y pueden ser éstas las únicas manifestaciones en una primera instancia por la cual consulta el paciente.
- **Criterios diagnósticos de exposición crónica al As:**
 1. Al menos 6 meses continuos de exposición a concentraciones de arsénico mayores de 50 µg/L de agua o altos niveles de exposición provenientes del aire.
 2. Lesiones dermatológicas características de arsenismo.
 3. Manifestaciones no carcinogénicas: debilidad, problemas pulmonares crónicos, fibrosis portal no cirrótica o hígado con hipertensión portal o sin ella, neuropatía periférica, enfermedad vascular periférica, edemas de pies/manos.
 4. Cáncer: enfermedad de Bowen, carcinomas espinocelular y basocelular, y en otras zonas (pulmón, vejiga, uréter, uretra entre otras localizaciones no expuestas).
 5. Concentraciones de arsénico en pelos y uñas superiores a 1 mg/kg y 1,08 mg/kg, respectivamente o nivel de arsénico en orina, por encima de 50 µg/L (considerando que no se han ingerido mariscos).¹³
- **Determinaciones de laboratorio:** los biomarcadores más comúnmente empleados para evaluar la exposición al As son: el As total en pelos, uñas; As en sangre y As total urinario (AsTotU) o los metabolitos por especie en orina. Como determinaciones toxicológicas, la medición de AsTotU en orina de 24 h refleja la expo-

sición reciente a este elemento, en los últimos 1-2 días ya que ésta es la principal ruta de eliminación de todas las especies del As.^{21,22} La semivida del As inorgánico en seres humanos es de alrededor de 4 días.

Se debería sugerir no ingerir pescados o mariscos cuando deba recolectarse una muestra de orina para la determinación de AsTotU, dado que la arsenobetaína podría ser un contribuyente importante en la cuantificación.²³

La determinación en una muestra de orina aislada sólo sería útil en los casos de intoxicaciones agudas.

La determinación de As total en pelo y uñas puede utilizarse para pesquisar niveles de arsénico por exposiciones pasadas y que tuvieron lugar en los últimos 6-12 meses, pues son los lugares donde se deposita y elimina (puede persistir por meses aún después que la concentración en orina se normaliza). El arsénico se encuentra normalmente en pelos y uñas en mayores concentraciones que en otras partes del cuerpo; hecho que ha sido explicado por la alta concentración de queratina en estos tejidos.²⁴

La concentración de AsTotU no informa sobre el modo en que el As ha sido incorporado al organismo. Un examen más refinado es la medición de los niveles de As In, así como el ácido monometilarsónico (MMA) y el ácido dimetilarsónico (DMA), especies presentes en orina.^{7,13,25} La determinación en sangre es muy variable y no es útil para la valoración de la intoxicación crónica ya que el As interactúa rápidamente con otros tejidos.

Podría ser de alguna utilidad en los casos de intoxicación aguda.^{5,13}

TRATAMIENTO

- 1. Preventivo:** la exposición a aguas contaminadas es, sin duda alguna, el primer factor que debe reducirse para evitar el HACRE; por lo tanto, es necesario que las autoridades continúen realizando acciones para ofrecer a la población "aguas saludables", libres de agentes contaminantes para el consumo humano, el abrevamiento y para el riego de cultivos.⁵

Desde el punto de vista técnico, existen diferentes respuestas a esta problemática:

Alternativas tecnológicas para el tratamiento de las aguas contaminadas:

Cuando estamos en presencia de fuentes de agua con contenidos de As superiores a los permitidos para el consumo de agua se pue-

den adoptar las siguientes medidas técnicas:

- Provisión de agua a través de acueductos: esto implica transportar el agua desde fuentes aptas para su posterior tratamiento local; es una transferencia de una cuenca a otra, por lo cual hay que tener en cuenta el manejo de los residuos líquidos que esto genere.
 - Perforación del suelo a distintas profundidades, a fin de encontrar napas con menor contenido de As. Este sistema es el que se desarrolla en General Pico, La Pampa.
 - Abatimiento del As con diferentes técnicas de remoción, como coagulación/floculación/decantación/filtración; ósmosis inversa con la utilización de membranas; intercambio iónico, vaporización a través de los rayos solares, condensando los vapores producidos y sales.³⁻⁵
- 2. De sostén:** a pesar de la alta toxicidad del As y su potencial desenlace fatal, no existe terapia medicamentosa para esta intoxicación. Es por ello que el tratamiento de soporte puede ayudar a reducir algunos de los síntomas que presentan los pacientes.
 - La dieta rica en proteínas puede aumentar la depuración del AsIn al incrementar la metilación.
 - Para el tratamiento de los síntomas de neuropatía periférica pueden utilizarse antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, para disminuir el dolor.
 - Frente a síntomas gastrointestinales se pueden administrar bloqueantes de los receptores H₂, que pueden asociarse con fármacos proquinéticos o sin ellos. En caso de vómitos esofágicos se puede intentar su esclerosis.
 - La enfermedad vascular periférica asociada a gangrena es difícil de tratar a causa del intenso dolor. Agentes farmacológicos como la pentoxifilina y bloqueantes del calcio tienen un efecto limitado.
 - El selenio, con efecto antioxidante, antagoniza algunos de los efectos del As en los sistemas biológicos. Este elemento ofrecería un potencial efecto terapéutico en los casos de HACRE.
 - Existen diferentes terapéuticas para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas.¹³

CONCLUSIONES

El HACRE es una enfermedad prevenible. Las autoridades deben asegurar la provisión de agua segura.

Debe continuar el desarrollo de programas de educación para la salud de modo de poder dis-

minuir la exposición y sensibilizar a las comunidades expuestas sobre estilos de vida saludables.

Se deben diseñar estrategias para prevenir la aparición de los efectos carcinogénicos a largo plazo.

Los logros obtenidos actualmente, como la disminución de los niveles permitidos de As en aguas de consumo humano acordes con los estándares internacionales, son un avance significativo en esta materia.

Como existen en nuestro país extensas áreas con aguas con niveles de As mayores a los permitidos y visto que muchas de estas poblaciones utilizan esta agua para consumo, es necesario que los organismos gubernamentales continúen trabajando para proteger a toda la población de esas zonas y, en especial, a los niños, que son más vulnerables a los efectos de las sustancias tóxicas.

La salud ambiental infantil representa un desafío del nuevo milenio y los profesionales de la salud cumplen un papel fundamental frente a las amenazas ambientales, como la que representa la intoxicación crónica con arsénico. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallejo N. Arsénico. En: Astolfi, E. Toxicología de Pregrado. 2ª Ed. Buenos Aires: López; 1985: Pág.218-224.
2. Dreisbach R. Manual de Toxicología Clínica: prevención, diagnóstico y tratamiento. 7º ed. Manual Moderno 2003. Págs.224-227.
3. Cortés AS, Pino ZP, Atalah E, Jara M. Exposición a arsénico ambiental en niños de Antofagasta, II región, Chile. Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Facultad de Ciencias de Salud; Universidad de Antofagasta; Chile. [Acceso: 28-5-09] [Disponible en: <http://www.cepis.ops.org/bvsacd/arsénico/Arsenic2004/theme2/paper2.12.pdf>].
4. Viccelio P. Emergency Toxicology. 2º ed. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998. Págs.384-387.
5. La problemática del arsénico en aguas subterráneas. Proyecto UNESCO sobre prevención del hidroarsenismo crónico regional endémico a través del control del contenido de As en el agua de bebida. Ministerio de Planificación Federal, Inversión Pública y Servicios. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Argentina. 2004-2005.
6. Torres Vega A, García Vargas GG. Intoxicaciones. Asociación Mexicana de Toxicología, A.C. México: Mc Graw Hill; 2004. Págs.291- 296.
7. OMS. Guidelines for drinking water-quality. 2ª ed. Recomendaciones. Génova, 1993; 1:Págs.41-42. [Disponible en: http://www.who.int/water_sanitation_health/GDWQ/chemical_arsenicum.htm].
8. US EPA US. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) on arsenic. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati OH 1993. [Acceso: 16-6-09] [Disponible en: <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/arsenic.html>].
9. Código alimentario argentino. Capítulo XII: Bebidas hídricas, agua y agua gasificada. Artículos 982 al 1079. Ley 18.284. Decreto 2126/71. Actualizado a junio 2007.
10. Olivares OR. Mapa de arsénico de la RA y su análisis mediante GIS. 2007. [Acceso: 22-5-09] [Disponible en: <http://www.redagua.org/advf/documentos/4731d9673e29b.ppt>].
11. Fariás SS, Casa VA, Vázquez C, et al. Natural contamination with arsenic and other trace elements in ground waters of Argentine Pampean Plain. *Sci Total Environ* 2003;309:187-199.
12. Hall M, Gamble M, Slavkovich V, et al. Determinants of arsenic metabolism: blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamine and homocysteine concentration in maternal-newborn pairs. *Environ Health Perspect* 2007;115(10):1503-9.
13. Mazumder D, Guha N. Revised Draft-June 2000. Chapter 4: Diagnosis and treatment of chronic arsenic poisoning. Institute of Post Graduate Medical Education and Research, 244, Acharya JC. Bose Road, Calcutta 700 020. [Acceso: 22-5-09] [Disponible en: http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/arsenicun4.pdf/1-7].
14. IARC. En: IARC Monograph on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans Vol. 50, pharmaceutical Drugs, 47-63, IARC, Lyon. Francia 1980. [Acceso: 16-6-09] [Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol-23/arsenic.html>].
15. OMS. International Agency of Research in Cancer (IARC). Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC monographs. Suppl. 7 p100 Ginebra. Suiza. 1987.
16. Rosenberg HG. Systemic arterial disease and chronic arsenism in infants. *Arch Pathol* 1974;97(6):360-365.
17. Díaz-Villaseñor A, Burns AL, Hiriart M, et al. Arsenic-induced alteration in the expression of genes related to type 2 diabetes mellitus. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;225(2):123-33.
18. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, et al. Water arsenic exposure and intellectual function in 6 year-old children in Arai-hazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2007;115(2):285-289.
19. Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, et al. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin Country, Shanxi Province, China. *Environ Health Perspect* 2007;115(4):643-647.
20. Mazumder DN, Das Gupta J, Sandra A, et al. Chronic arsenic toxicity in West Bengal. The worst calamity in the world. *J Indian Med Assoc* 1998;96(1):4-7,18.
21. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single dose of sodium arsenite monomethyl arsonate or dimethyl arsenite in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48(1):71-79.
22. Shapiro HA. Arsenic content of human hair and nails. Its interpretation. *J Forensic Med* 1967;14(2):65-71.
23. Spotlight on arsenic. June 2008. [Acceso: 22-5-09]; [Disponible en: www.cdc.gov/exposurereport/pdf/factsheet_arsenic.pdf]
24. US EPA Special report on ingested inorganic arsenic. Skin cancer, nutritional essentiality. [Acceso: 12-6-09] [Disponible en: http://www.epa.gov/publications/pdfs/EPA_625_3-87_013.pdf].
25. Sandra AM. Review of coagulation technology for removal of arsenic: case of Chile. *J Health Popul Nutr* 2006;24(3):267-72.