



Informe de resultados de arsénico en orina dentro del estudio epidemiológico EMBLEMA (Junio/2019)

En este informe se presentan los resultados de las determinaciones de arsénico en orina obtenidas en el seno del estudio EMBLEMA. Los datos que actualmente se aportan son valores brutos preliminares.

Además de los valores medios del arsénico por zona de exposición (minera y no minera), se desagregan los resultados por localidades, tal y como se hizo para el cadmio en sangre y orina y el plomo en sangre (resultados disponibles en www.murciasalud.es/epidemiología). Los resultados presentados en este informe por localidades deben ser tomados con precaución, ya que, por el propio diseño del estudio, los valores obtenidos no representan necesariamente los valores poblacionales para cada una de las localidades. Además, se ha de tener presente el bajo tamaño muestral y el error por comparaciones múltiples que, inevitablemente, conlleva la desagregación por localidades.

En breve, se iniciaran análisis estadísticos más completos que estudiaran asociaciones con las variables de orden sociodemográfico, dietético, de hábitos y del hogar recogidas en el estudio.

Introducción

El estudio epidemiológico EMBLEMA, «Estudio epidemiológico en pueblos de la Sierra Minera de La Unión–Cartagena para valoración de los niveles de exposición interna de metales pesados en las madres y en niños y niñas de 6 a 11 años», se diseñó específicamente para detectar diferencias en las concentraciones de plomo (Pb) en sangre, de cadmio (Cd) en sangre y orina y de arsénico inorgánico (Asi) en orina entre una población de una zona minera y otra población de una zona no minera. Para alcanzar este objetivo se realizó una estrategia de muestreo con base en los niños y niñas escolarizados en los colegios de educación infantil y primaria de las localidades seleccionadas. El diseño del estudio conlleva que las características de los menores seleccionados deban ser los más homogéneas posibles con la finalidad de que, en caso de detectar diferencias, puedan ser en parte atribuibles a vivir en la zona minera o en la zona no minera.



Material y método

El trabajo de campo tuvo lugar entre el 18 de abril y el 11 de julio de 2018. En total, se reclutaron 189 unidades familiares (madre y un/a hijo/a escogido de forma aleatoria) de la zona minera y 175 unidades familiares de la zona no minera.

El proceso de muestreo seguido en la zona minera fue de un muestreo exhaustivo en las localidades de Portmán, El Estrecho de San Ginés y el Llano del Beal; es decir, se invitó al 100% de los menores con edades comprendidas entre los 6 y 11 años que constaban como escolarizados en los colegios de las localidades. En La Unión, el muestreo fue aleatorio simple y el reclutamiento no tuvo lugar hasta que no se completó la primera oleada en la localidades anteriores.

En la zona no minera (de control), el muestreo fue aleatorio entre estratos de emparejamiento por frecuencia de edad y sexo del menor y lugar de nacimiento de la madre en relación con la muestra obtenida de la zona minera.

Se han realizado las determinaciones en muestras de orina obtenidas a primera hora de la mañana. La determinación del arsénico total se ha llevado a cabo mediante ICP-Espectrometría de masas. La determinación de especies As (III), As (V), ácido dimetilarsénico (DMA) y ácido monometilarsénico (MMA) se ha realizado mediante cromatografía líquida (HPLC) acoplada a ICP-Espectrometría de masas. El límite de detección (LD) establecido es de 1 µg/L.

Para calcular las estimaciones del arsénico total y sus especies en orina se han empleado métodos estadísticos para datos censurados por la izquierda (Kaplan-Meier y estimación por máxima verosimilitud para datos censurados por la izquierda y bajo un modelo lognormal) cuando el número de participantes con resultados por debajo del límite de detección fue superior al 15%¹. En el caso de que este porcentaje fuese inferior se ha sustituido el valor perdido por LD/2.

Se han excluido del análisis los casos en los que la concentración de creatinina en orina fue menor de 30 mg/dL o superior a 300 mg/dL, como se hace habitualmente en los estudios

¹ EPA Quality Staff U. Data Quality Assessment: Statistical Methods for Practitioners EPA QA/G-9S [Internet]. 2006. Available from: www.epa.gov/quality



sobre metales al considerar la orina demasiado diluida o concentrada para obtener valores comparables.

Resultados

1 Arsénico total

Menores

Del total de la población infantil que participó en el estudio, se dispone de datos sobre el arsénico total en orina en 189 de 194 menores procedentes de la zona minera, y de 174 de 183 de la zona no minera. Sólo dos menores presentaron valores por debajo del límite de detección, uno por zona.

La media geométrica para la concentración de As total en orina en la zona minera fue de 27.73 $\mu\text{g/L}$ (IC al 95%: 24.18 a 31.79 $\mu\text{g/L}$) y para la zona no minera de 34.54 $\mu\text{g/L}$ (IC al 95%: 29.95 a 39.84 $\mu\text{g/L}$). El p-valor para la diferencia entre zonas fue de 0.03. La figura 1 muestra además la media, la mediana y el percentil 95 para la distribución de los valores de arsénico total en orina en las muestras de madres y niños/as por zona minera y no minera.

Arsénico total			
Niños/as		Madres	
Zona Minera	Zona No Minera	Zona Minera	Zona No Minera
Media 44.94 $\mu\text{g/L}$	Media 53.23 $\mu\text{g/L}$	Media 81.94 $\mu\text{g/L}$	Media 65.42 $\mu\text{g/L}$
Mediana 25.90 $\mu\text{g/L}$ 95% tienen < 163.07 $\mu\text{g/L}$	Mediana 31.94 $\mu\text{g/L}$ 95% tienen < 170.80 $\mu\text{g/L}$	Mediana 39.36 $\mu\text{g/L}$ 95% tienen < 246.00 $\mu\text{g/L}$	Mediana 44.53 $\mu\text{g/L}$ 95% tienen < 216.4 $\mu\text{g/L}$

Fig 1 Media, mediana y percentil 95 para la concentración de Arsénico total en orina según zona y en niños y niñas y sus madres. Estudio EMBLEMA



Madres

Del total de madres que participaron en el estudio, se dispone de resultados para la concentración de arsénico total en 186 de 189 madres de la zona minera y 172 de 181 de la zona no minera.

El arsénico total no fue detectable en 3 madres (2 de la zona minera y 1 de la zona no minera). La media geométrica fue de 41.63 $\mu\text{g/L}$ en la zona minera (IC al 95%: 35.54 a 48.76 $\mu\text{g/L}$) y de 39.57 $\mu\text{g/L}$ en la zona no minera (IC al 95%: 33.57 a 46.64 $\mu\text{g/L}$), $p = 0.663$.

La figura 1 muestra la media y el percentil 95 de la distribución de los valores muestrales.

2 Arsénico (III) – Arsenito

Menores

El 100% de los menores de ambas zonas presentaron concentraciones de arsenito por debajo del límite de detección situado en 1 $\mu\text{g/L}$.

Madres

El 100% de las madres de ambas zonas presentaron concentraciones de arsenito por debajo del límite de detección.

3 Arsénico (V) – Arseniato

Menores

El 100% de los menores de ambas zonas presentaron una concentración de arseniato en orina por debajo del límite de detección situado en 1 $\mu\text{g/L}$.

Madres

El 100% de las madres en ambas zonas presentaron una concentración de arseniato en orina por debajo del límite de detección.



MMA			
Niños/as		Madres	
Zona Minera	Zona No Minera	Zona Minera	Zona No Minera
Media < LD	Media < LD	Media < LD	Media < LD
Mediana < LD 95% tienen < LD	Mediana < LD 95% tienen < 6.30	Mediana < LD 95% tienen < LD	Mediana < LD 95% tienen < 8.30 µg/L

Fig 2 Media, mediana y percentil 95 para la concentración de MMA en orina según zona en niños y niñas y sus madres. Estudio EMBLEMA

4 Ácido monometilarsénico

Menores

El ácido monometilarsénico estuvo disponible para su análisis en las muestras de orina de 189 y 174 menores de ambas zonas. El porcentaje de resultados por encima del límite de detección fue 2.65% en la zona minera y del 7.47% en la zona no minera ($p = 0.061$). La figura 2 muestra los valores para las estimaciones que se pueden calcular dado el porcentaje de no detectados.

Madres

Se dispuso de la concentración de monometilarsénico (MMA) en 186 madres de la zona minera y 172 de la zona no minera. El porcentaje de muestras por encima del límite de detección fue del 1.07% en la zona minera y del 8.7% en la zona no minera ($p = 0.002$). La figura 2 muestra el percentil 95 de la distribución.



DMA			
Niños/as		Madres	
Zona Minera	Zona No Minera	Zona Minera	Zona No Minera
Media 4.03 µg/L	Media 7.30 µg/L	Media 6.26 µg/L	Media 6.91 µg/L
Mediana < LD 95% tienen < 14.30 µg/L	Mediana 4.00 µg/L 95% tienen < 23.50 µg/L	Mediana < LD 95% tienen < 25.30 µg/L	Mediana 2.85 µg/L 95% tienen < 22.05 µg/L

Fig 3 Media, mediana y percentil 95 para la concentración de DMA en orina según zona y en niños y niñas y sus madres. Estudio EMBLEMA

5 Ácido dimetilarsénico.

Menores

El ácido dimetilarsénico estuvo disponible para su análisis en 189 y 174 menores de ambas zonas. El porcentaje de resultados por encima del límite de detección fue del 40.74% en la zona minera y del 61.49% en la zona no minera ($p < 0.001$).

La media geométrica para la concentración de DMA en la zona minera fue de 0.81 µg/L (IC al 95%: 0.49 a 1.13 µg/L) y de 2.25 µg/L (IC al 95%: 1.64 a 3.10 µg/L) en la zona no minera ($p < 0.0001$). La figura 3 muestra las estimaciones de Kaplan-Meier para la media y el P95.

Madres

En 186 madres de la zona minera y en 172 de la zona no minera se pudo obtener resultado para el ácido dimetilarsénico (DMA). El porcentaje de muestras con una concentración superior al límite de detección fue del 46.24% en la zona minera y del 56.98% en la zona no minera ($p = 0.054$).

La media geométrica para la concentración de DMA fue de 1.14 µg/L (IC al 95%: 0.79 a 1.64 µg/L) en la zona minera y de 1.77 µg/L (IC al 95%: 1.24 a 2.53 µg/L) en la zona no minera, p



= 0.074. La figura 3 muestra la media de la distribución y el P95 estimados mediante Kaplan – Meier.

6 Arsénico inorgánico

Menores

Tanto en la literatura científica, como en los resultados de laboratorio y de investigación, para dar una estimación aproximada de la concentración total de arsénico inorgánico se suma la concentración obtenida de las concentraciones de As(III), As(V), MMA y DMA.

El porcentaje de menores con concentraciones por encima del LD (LD = 4 µg/L) fue del 22.11% en la zona minera y del 24.71% en la zona no minera (p = 0.354). La media geométrica para la concentración de As inorgánico fue de 1.46 µg/L (IC al 95%: 1.05 a 2.01 µg/L) y de 1.81 µg/L (IC al 95%: 1.34 a 2.45 µg/L) entre ambas zonas, respectivamente (p < 0.001).

La figura 4 muestra la media aritmética y el percentil 95 de la distribución para ambas zonas.

Arsénico inorgánico (AIII+AV+MMA+DMA)			
Niños/as		Madres	
Zona Minera	Zona No Minera	Zona Minera	Zona No Minera
Media 4.88 µg/L	Media 5.97 µg/L	Media 5.64 µg/L	Media 5.67 µg/L
Mediana < LD 95% tienen < 8.20 µg/L	Mediana < LD 95% tienen < 9.43 µg/L	Mediana < LD 95% tienen < 9.05 µg/L	Mediana < LD 95% tienen < 8.80 µg/L

Fig 4 Media, mediana y percentil 95 para la concentración de arsénico inorgánico (AS-III, AS-V, MMA y DMA) en orina según zona en niños y niñas y sus madres. Estudio EMBLEMA



Madres

El porcentaje de madres con concentración de As inorgánico detectable en orina fue del 21.51% en la zona minera y del 20.93% en la zona no minera ($p = 0.997$). La media geométrica para la concentración de As inorgánico fue de 1.35 $\mu\text{g/L}$ (IC al 95%: 0.94 a 1.95 $\mu\text{g/L}$) en la zona minera y de 1.36 $\mu\text{g/L}$ (IC al 95%: 0.93 a 1.97 $\mu\text{g/L}$) en la zona no minera. El p-valor de la diferencia fue de 0.992.

La figura 4 muestra la media aritmética y el percentil 95 para las madres.

Resultados por localidades

A continuación se presentan por localidades los valores medios y el percentil 95 del arsénico total, MMA y DMA, con sus respectivos intervalos de confianza en menores (tablas 1-3) y madres (tablas 4-6)

Tabla 1 Mediana y Percentil 90 por localidad de la concentración de arsénico total ($\mu\text{g/L}$) en los niños y niñas. Estudio EMBLEMA

Localidad	N	Mediana	IC95% Inferior	IC95% Superior	Percentil 90	IC95% Inferior	IC95% Superior
Portmán	37	33.38	20.75	42.55	89.20	55.53	216.21
El Estrecho de San Ginés	11	36.00	23.28	78.45	81.10	72.58	No estimable
Llano del Beal	21	26.59	18.70	37.56	52.66	39.98	No estimable
La Unión	120	23.95	19.36	29.72	115.25	67.66	192.66
La Puebla	10	23.18	15.89	78.66	144.50	29.25	No estimable
El Albuñón	39	21.90	17.59	31.11	84.22	45.98	186.42
Pozo Estrecho	55	37.70	29.11	55.36	120.50	93.50	251.08
La Palma	70	40.90	29.42	45.69	109.90	86.92	218.42

Tabla 2 Mediana y Percentil 90 por localidad de la concentración de MMA ($\mu\text{g/L}$) en los niños y niñas. Estudio EMBLEMA

Localidad	N	Mediana	IC95% Inferior	IC95% Superior	Percentil 90	IC95% Inferior	IC95% Superior
Portmán	37	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD
El Estrecho de San Ginés	11	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	No estimable
Llano del Beal	21	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	No estimable
La Unión	120	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD
La Puebla	10	< LD	< LD	< LD	3.50	< LD	No estimable
El Albuñón	39	< LD	< LD	< LD	4.30	< LD	6.26
Pozo Estrecho	55	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD
La Palma	70	< LD	< LD	< LD	10.65	< LD	13.90



Tabla 3 Mediana y Percentil 90 por localidad de la concentración de DMA ($\mu\text{g/L}$) en los niños y niñas. Estudio EMBLEMA

Localidad	N	Mediana	IC95% Inferior	IC95% Superior	Percentil 90	IC95% Inferior	IC95% Superior
<i>Portmán</i>	37	< LD	< LD	< LD	13.90	6.85	30.09
<i>El Estrecho de San Ginés</i>	11	< LD	< LD	6.92	8.20	1.58	No estimable
<i>Llano del Beal</i>	21	< LD	< LD	< LD	6.80	< LD	No estimable
<i>La Unión</i>	120	< LD	< LD	3.00	11.20	8.43	14.96
<i>La Puebla</i>	10	< LD	< LD	14.92	19.20	2.06	No estimable
<i>El Albuñón</i>	39	5.90	< LD	8.96	19.20	11.90	47.84
<i>Pozo Estrecho</i>	55	4.00	2.77	7.46	17.00	11.81	23.97
<i>La Palma</i>	70	3.95	1.58	6.12	15.95	12.00	23.77

Tabla 4 Mediana y Percentil 90 por localidad de la concentración de As i (As-III, As-V, MMA, DMA) ($\mu\text{g/L}$) en los niños y niñas. Estudio EMBLEMA

Localidad	N	Mediana	IC95% Inferior	IC95% Superior	Percentil 90	IC95% Inferior	IC95% Superior
<i>Portmán</i>	37	< LD	< LD	< LD	5.40	< LD	7.79
<i>El Estrecho de San Ginés</i>	11	< LD	< LD	4.69	6.40	< LD	No estimable
<i>Llano del Beal</i>	21	< LD	< LD	< LD	6.80	< LD	No estimable
<i>La Unión</i>	120	< LD	< LD	< LD	8.00	6.33	8.42
<i>La Puebla</i>	10	< LD	< LD	< LD	5.00	< LD	No estimable
<i>El Albuñón</i>	39	< LD	< LD	< LD	8.90	7.16	47.48
<i>Pozo Estrecho</i>	55	< LD	< LD	< LD	7.90	6.24	9.88
<i>La Palma</i>	70	< LD	< LD	< LD	6.90	4.96	9.79

Tabla 5 Mediana y Percentil 90 por localidad de la concentración de arsénico total ($\mu\text{g/L}$) en las madres. Estudio EMBLEMA

Localidad	N	Mediana	IC95% Inferior	IC95% Superior	Percentil 90	IC95% Inferior	IC95% Superior
<i>Portmán</i>	36	54.61	33.01	90.33	181.00	120.07	302.20
<i>El Estrecho de San Ginés</i>	10	41.36	24.08	77.66	87.50	62.12	No estimable
<i>Llano del Beal</i>	20	26.09	20.17	42.87	81.56	50.00	No estimable
<i>La Unión</i>	120	40.56	33.71	56.74	172.74	124.79	294.87
<i>La Puebla</i>	11	48.50	17.86	100.27	124.00	75.97	No estimable
<i>El Albuñón</i>	39	20.50	18.36	51.12	110.00	85.07	676.20
<i>Pozo Estrecho</i>	56	44.32	29.00	57.94	160.64	110.00	236.81
<i>La Palma</i>	66	47.21	41.55	58.95	135.00	84.35	209.65



Tabla 6 Mediana y Percentil 90 por localidad de la concentración de MMA ($\mu\text{g/L}$) en las madres.
Estudio EMBLEMA

Localidad	N	Mediana	IC95% Inferior	IC95% Superior	Percentil 90	IC95% Inferior	IC95% Superior
<i>Portmán</i>	36	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD
<i>El Estrecho de San Ginés</i>	10	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	No estimable
<i>Llano del Beal</i>	20	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	No estimable
<i>La Unión</i>	120	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD
<i>La Puebla</i>	11	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	No estimable
<i>El Albuñón</i>	39	< LD	< LD	< LD	5.90	< LD	8.23
<i>Pozo Estrecho</i>	56	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	5.14
<i>La Palma</i>	66	< LD	< LD	< LD	11.50	< LD	14.62

Tabla 7 Mediana y Percentil 90 por localidad de la concentración de DMA ($\mu\text{g/L}$) en las madres.
Estudio EMBLEMA

Localidad	N	Mediana	IC95% Inferior	IC95% Superior	Percentil 90	IC95% Inferior	IC95% Superior
<i>Portmán</i>	36	< LD	< LD	< LD	13.60	7.01	30.96
<i>El Estrecho de San Ginés</i>	10	< LD	< LD	< LD	7.00	< LD	No estimable
<i>Llano del Beal</i>	20	< LD	< LD	3.56	15.40	5.24	No estimable
<i>La Unión</i>	120	3.40	< LD	5.32	19.60	12.83	28.00
<i>La Puebla</i>	11	< LD	< LD	10.73	10.80	1.88	No estimable
<i>El Albuñón</i>	39	< LD	< LD	6.86	22.05	12.75	39.94
<i>Pozo Estrecho</i>	56	4.25	< LD	8.25	15.20	12.45	21.08
<i>La Palma</i>	66	4.85	2.25	7.05	17.40	12.70	34.84

Tabla 8 Mediana y Percentil 90 por localidad de la concentración de As i (As-III, As-V, MMA, DMA) ($\mu\text{g/L}$) en las madres. Estudio EMBLEMA

Localidad	N	Mediana	IC95% Inferior	IC95% Superior	Percentil 90	IC95% Inferior	IC95% Superior
<i>Portmán</i>	36	< LD	< LD	< LD	6.60	< LD	8.97
<i>El Estrecho de San Ginés</i>	10	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	No estimable
<i>Llano del Beal</i>	20	< LD	< LD	< LD	5.50	< LD	No estimable
<i>La Unión</i>	120	< LD	< LD	< LD	7.25	6.10	9.90
<i>La Puebla</i>	11	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	No estimable
<i>El Albuñón</i>	39	< LD	< LD	< LD	7.40	< LD	38.23
<i>Pozo Estrecho</i>	56	< LD	< LD	< LD	8.50	5.10	9.07
<i>La Palma</i>	66	< LD	< LD	< LD	7.11	6.50	47.80



Conclusiones

- En ausencia de exposición laboral, la principal fuente de exposición al arsénico para la población general española es la dieta.
- Se considera que el arsénico orgánico no produce efectos en salud, por lo que para valorar una exposición potencialmente tóxica al arsénico han de estudiarse sus formas inorgánicas.
- El arsénico inorgánico (As-III y As-V) no es detectable en ningún individuo de nuestro estudio. Tampoco son detectables el DMA en aproximadamente la mitad de la muestra y el MMA en más del 90%.
- No existe un valor de referencia de exposición al arsénico para la población general aceptado universalmente.
- Las comparaciones deben realizarse con poblaciones con tipos de dieta similares y que no excluyan a participantes por el consumo elevado de determinados alimentos.
- En Valencia en el año 2010² se estudió una población de menores de entre 6-11 años, encontrándose valores para el percentil 95 similares al estudio EMBLEMA tanto para el arsénico total como para el inorgánico.
- En definitiva, dados los valores y la diferencia observada, las concentraciones de arsénico y especies son similares entre ambas zonas, tanto en la población infantil como en las madres.

El presente informe de resultados de arsénico en orina dentro del estudio epidemiológico EMBLEMA por localidades ha sido elaborado por personal técnico del equipo de investigación del Estudio EMBLEMA.

² Yusà V, Pérez R, Sánchez A, Pardo O, Roca M. Exposure and risk assessment to arsenic species in Spanish children using biomonitoring. *Sci Total Environ*. 2018 Jul 1;628–629:302–9.