



Universidad  
Nacional  
de Córdoba



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ESCUELA DE POSGRADO**

**“CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LESIONES CANCERIZABLES DE LA  
MUCOSA BUCAL EN PACIENTES DE ZONAS DE HIDROARSENICISMO  
CRONICO REGIONAL ENDEMICO (H.A.C.R.E.)”**

TESISTA:

**OD. VICTORIANO CARRICA**

DIRECTOR:

**PROF. DR. HECTOR LANFRANCHI**

CONSEJERO DE TESIS:

**PROF. DR. HECTOR GENDELMAN**

**CÓRDOBA, 1999**



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-  
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LESIONES  
CANCERIZABLES DE LA MUCOSA BUCAL  
EN PACIENTES DE ZONAS DE HIDROARSENICISMO  
CRONICO REGIONAL ENDEMICO (H.A.C.R.E.)**

Trabajo de Tesis  
para optar al título de  
**Doctor en Odontología**

Tesista:  
**VICTORIANO CARRICA**

Director de Tesis:  
**Prof. Dr. HECTOR LANFRANCHI**

Consejero de Tesis:  
**Prof. Dr. HECTOR GENDELMAN**

T  
D65  
C234

8245

Este trabajo de investigación fue apoyado por el Superior Gobierno de la  
Provincia de Córdoba (Ley 7943/0/90) y subsidiado por: Facultad de  
Odontología (U.N.C.), CONICOR y SECITECOR.

## **Comisión de Tesis**

- ◆ Dr. OMAR GANI
- ◆ Dra. MARIA ELENA SAMAR de AVILA
- ◆ Dra. PERLA KRUPNIK de HIDALGO
- ◆ Dr. RICARDO BACHUR
- ◆ Dr. LUIS JOSE BATTELLINO
- ◆ Dra. ELISA DIONISIO de CABALIER

## **Dedicatorias**

- A mis hijos: Juan Cruz  
Victoriano Andres  
María Florencia  
María Fernanda
- A mi mujer: Dorita
- A mis padres y hermanos

## **AGRADECIMIENTO**

- A mi director de tesis, Prof. Dr. Héctor Lanfranchi, quien me acompañó desde los primeros pasos en Estomatología, brindándome además su invaluable amistad.
- Al Prof. Dr. Héctor Gendelman, porque siempre fue para mí más que un profesor y un consejero de tesis.
- A la Facultad de Odontología, porque a ella le debo lo que soy como profesional.
- A mis compañeros de cátedra, por su aliento y colaboración.
- A los Dres. Alfredo Romanutti y Lincoln Urquiza, por su invaluable colaboración en los trabajos de campo realizados en los Dptos. Colón e Ischilín
- A los Dres. Jorge Recchia, Omar Huais y Eugenio Albin, por su gran ayuda en la tarea realizada en el Dpto. Unión.
- Al Senado y a la Cámara de Diputados de la Pcia de Cba, por haber sancionado con fuerza de Ley (N° 7943/90) la realización de este trabajo de investigación.
- A la Facultad de odontología (U.N.C.), SECyT (U.N.C.), CONICOR y SECITECOR, por su apoyo económico.
- A las autoridades de la CNEA, por su colaboración.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



Córdoba, 1 de Diciembre de 1989

Señores Miembros de la  
Honorable Comisión de Doctorado  
Facultad de Odontología  
Universidad Nacional de Córdoba  
S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D:

De mi mayor consideración:

Me dirijo a Uds. y por vuestro intermedio al H.C.D. a fin de manifestar expresamente conocer y aceptar el cargo de Director de Tesis para el que fuera propuesto por el Od. Victoriano Carrica y sugerir al Profesor Dr. Héctor Gendelman como Consejero del mismo.

Sin otro particular les saluda

atentamente.

  
Dr. HECTOR LANFRANCHI TIZEIRA  
PROF. ASOCIADO INTERINO



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

CORDOBA, Diciembre 1 de 1989

Señores Miembros de la  
Honorable Comisión de Doctorado  
Facultad de Odontología  
Universidad Nacional de Córdoba  
S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D:

De mi mayor consideración:

El que suscribe Dr. Héctor Gendelman,  
Profesor Titular de dedicación exclusiva de la Cátedra de Anatomía  
Patológica "A" de la Facultad de Odontología de la Universidad  
Nacional de Córdoba, declara conocer y aceptar el cargo de consejero  
de Tesis del Odontólogo Victoriano Carrica.-

Sin otro particular aprovecho la  
oportunidad para saludarles con distinguida consideración.-



  
Dr. HÉCTOR GENDELMAN  
PROFESOR TITULAR





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



CORDOBA, 18 de diciembre de 1989

Señores Miembros de la  
Honorable Comisión de Doctorado  
Presente

De mi mayor consideración:

El que suscribe Profesor Doctor Héctor Gendelman Titular de la Cátedra de Anatomía Patológica "A" expresa que autoriza al Odontólogo Victoriano Carrica, a utilizar la infraestructura de la Cátedra de Anatomía Patológica a los efectos de realizar los trabajos concernientes a su tesis doctoral.

Sin otro particular saludo a Uds. muy atentamente.



A

  
DR. HÉCTOR GENDELMAN  
PROFESOR TITULAR

CORDOBA, 27 DIC 1989

MINISTERIO DE ASUNTOS SOCIALES

VISTO: El Expediente N° 0086-75782/88, donde la Universidad Nacional de Córdoba -Facultad de Odontología- solicita apoyo al Proyecto "INFLUENCIA DEL HIDROARSENICISMO CRONICO REGIONAL ENDEMICO (HACRE) EN LESIONES PRECANCEROSAS DE LA CAVIDAD BUCAL".

Y CONSIDERANDO:

Que el Ministerio de Asuntos Sociales impulsa la suscripción de un convenio con la Universidad Nacional de Córdoba (Facultad de Odontología) tendiente a institucionalizar la cooperación de la Provincia en la investigación de determinada patología regional (Bell Ville, Justiniano Posse y Zona de Influencia).

Que de las contancias obrantes en autos, se advierte que el Sr. Decano de la Facultad supra referenciada, solicita colaboración al Ministerio de Asuntos Sociales, a los efectos del traslado y estadía de los profesionales que bajo la dependencia del Profesor Dr. Héctor Gendelman, Titular de la Cátedra de Anatomía Patológica "A", profundizarán el estudio titulado "INFLUENCIA DEL HIDROARSENICISMO CRONICO REGIONAL ENDEMICO EN LESIONES PRECANCEROSAS DE LA CAVIDAD BUCAL".

Que en virtud de las cláusulas tercera y séptima del Contrato en cuestión, se corrió traslado de la iniciativa de que se trata al señor Ministro de Salud, procediendo, por tanto, signe también el instrumento legal a formalizarse en mérito de la participación que, de distintas reparticiones técnicas y Establecimientos se preven, en su estructura Institucional.

Que asimismo, corresponde elevar los antecedentes a la Honorable Legislatura para cumplimentar lo normado en el inciso 2 del Artículo 110 de la Carta Fundamental.

Por ello, lo dictaminado por Departamento Jurídico del Ministerio de Asuntos Sociales bajo N° 838/88 y por Fiscalía de Estado bajo N° 620/89 y conforme la prescripción contenida en el inciso 4 del Artículo 144 de la Constitución Provincial.

- III -

6438

JUAN JOSÉ HERENCIA  
AG. DEL INSTRUMENTO FOTOCOPIACION  
E.S. COPIA

27 DIC 1989

EL GOBERNADOR DE LA PROVINCIA  
D E C R E T A :

Artículo 1°.- APRUEBASE el convenio celebrado el 26 de abril de 1989 entre el Ministerio de Asuntos Sociales y la Universidad Nacional de Córdoba-Facultad de Odontología-, a los fines de desarrollar conjuntamente un Programa de Investigación titulado "INFLUENCIA DEL HIDROARSENICISMO / CRONICO REGIONAL ENDEMIICO EN LESIONES PRECANCEROSAS DE LA CAVIDAD BUCAL", en virtud de la patología regional que afecta a la Ciudad de Bell Ville, a la localidad de Justiniano Posse y Zona de influencia, el que, compuesto de UNA (1) foja útil, / como Anexo I, integra el presente dispositivo legal.

Artículo 2°.- ELEVESE el convenio de que se trata a consideración de la Honorable Legislatura, a sus efectos, conforme normativa constitucional.

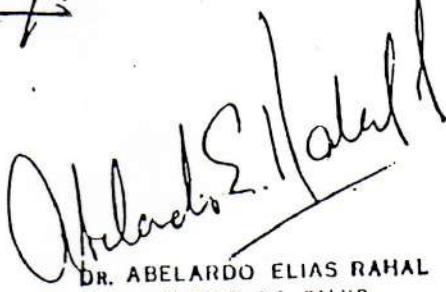
Artículo 3°.- EL presente Decreto será refrendado por los señores Ministros de Salud y de Asuntos Sociales.

Artículo 4°.- PROTOCOLICÉSE, comuníquese, publíquese en el / Boletín Oficial y archívese.-

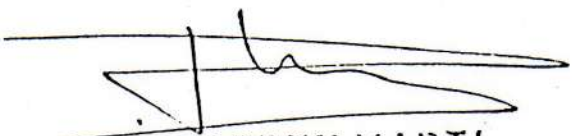
DECRETO


  
DR. MARIO PAUL NEGRI  
VICEGOBERNADOR DE LA  
PROVINCIA DE CÓRDOBA  
A CARGO DEL PODER EJECUTIVO

NRO. 6438  
sbde.-

  
DR. ABELARDO ELIAS RAHAL  
MINISTRO DE SALUD

Dpto. Despacho	
Nº DE ORDEN	431
MINISTERIO DE ASUNTOS SOCIALES	
GOBERNACION	
Nº DE DECRETO	6438
FECHA	27/12/89

  
DR. RUBEN MARTI  
MINISTRO DE ASUNTOS SOCIALES

  
MARTHA MONICA R. de MORENO  
JEFE DEPARTAMENTO DESPACHO -  
Ministerio de Asuntos Sociales

JUAN JOSE HERENCIA/  
AJC DEPARTAMENTO PROTOCOLIZACIONES  
ES COPIA

# El Senado y Cámara de Diputados de la Provincia de Córdoba,

Sancionan con fuerza de

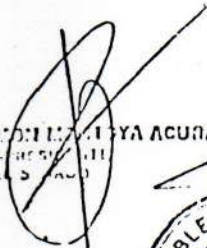
Ley: 7943





**ARTICULO 1.-** APRUEBASE el Convenio suscripto con fecha 24 de A-  
bril de 1989 entre el Ministerio de Asuntos  
Sociales y la Universidad Nacional de Córdoba -Facultad de  
Odontología- y ratificado por el Poder Ejecutivo Provincial,  
mediante Decreto Nº 643B de fecha 27 de Diciembre de 1989, por el  
cual se pretende desarrollar conjuntamente un Programa de  
Investigación titulado "INFLUENCIA DEL HIDROARSENICISMO CRONICO  
REGIONAL ENDEMICO EN LESIONES PRECANCEROSAS DE LA CAVIDAD BUCAL",  
en virtud de la patologia regional que afecta a la ciudad de Bell  
Ville, a la localidad de Justiniano Posse y zona de influencia,  
que como Anexo I, integra la presente Ley y forma parte de la  
misma.

**ARTICULO 2.-** COMUNIQUESE al Poder Ejecutivo.-

DADA EN LA SALA DE SESIONES DE ESTA HONORABLE ASAMBLEA LEGISLATIVA,  
EN CORDOBA. A LOS CATORCE DIAS DEL MES DE AGOSTO DEL AÑO MIL  
NOVECIENTOS NOVENTA.-----

  
FERNANDO RAMÓN DE LA HAYA ACUÑA  
VICEPRESIDENTE DE  
LA CÁMARA

  
ELVIO FRANCISCO MOLANO  
PRESIDENTE DE  
LA CÁMARA DE DIPUTADOS DE LA PCIA. DE CBA.

  
DIONISIO CENDOYA  
SECRETARIO II. SENADO

  
WALTER O. NAGUSI  
SECRETARIO I. CÁMARA  
M. CÁMARA DE DIPUTADOS DE LA PCIA. DE CBA.

  
JUAN JOSÉ HERENCIA  
DEPARTAMENTO DE RELACIONES  
EXTERNA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

SECRETARIA DE EXTENSION  
UNIVERSITARIA

CERTIFICADO

Por cuanto VICTORIANO CARRICA

ha participado como B E C A R I O

en el

SISTEMAS DE BECAS EXTENSION,  
desarrollando el Proyecto INFLUENCIAS DEL HIDROARSENICISMO CRONICO REGIO  
NAL ENDEMICO EN LESIONES PRECANCEROSAS DE LA  
CAVIDAD BUCAL

cuyas características constan al pie, se le otorga el presente

CERTIFICADO

Becario: Victoriano Carrica

Categoría Perfeccionamiento

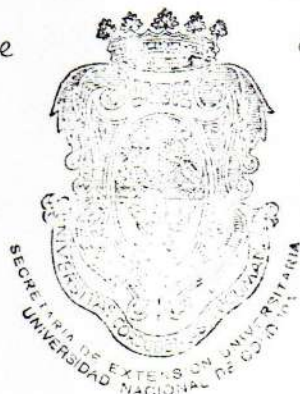
Director de la beca: Dr. Héctor Gendelman

Unidad Académica: Facultad de Odontología

Período de duración de la Beca: 1° de Enero al 31 de Diciembre de 1989

N° de Resolución Rectoral de adjudicación de la Beca: 24/89.

Dado en la Secretaría de Extensión Universitaria, Córdoba, República Argentina 30 de  
octubre de 1991.-



Dr. ALFREDO J. MARÓN  
SECRETARIO  
EXTENSION UNIVERSITARIA



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
SECRETARIA DE CIENCIA Y TECNOLOGIA



**VISTO:**

El acuerdo firmado por el Laboratorio de Hemoderivados y la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba, convalidado / por Resolución Rectoral 2058/92 y

**CONSIDERANDO:**

La presentación de varias propuestas en el área salud, que encuadran dentro de lo explicitado en dicho acuerdo.

EL SECRETARIO DE CIENCIA Y TECNOLOGIA  
DE LA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
RESUELVE:

**Art. 1º:** Otorgar con cargo de rendir cuenta los montos que se detallan a continuación a las siguientes propuestas:

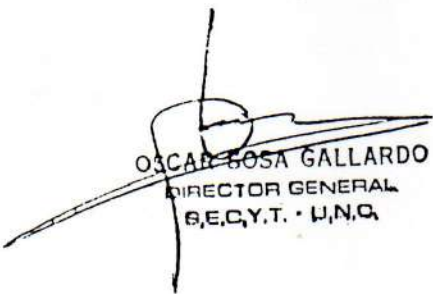
- a) "Influencia del Hidroarsenicismo crónico regional endémico (IIACRE) en lesiones precancerosas de la cavidad bucal" - Facultad de Odontología - Responsable: Dr. Héctor GENDELMAN  
Monto otorgado: \$ 600.-
- b) "Producción de Biomasa Celular en Planta de Fermentación para uso en Vacunas / animales - Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales - Responsable: Dr. Rubén D. GONZALEZ  
Monto otorgado: \$ 6.400.-
- c) "Proyecto-Instituto de Virología" - Facultad de Ciencias Médicas - Responsable: Dra. Marta ZAPATA  
Monto otorgado: \$ 3.000.-

lo que hace un total de \$ 10.000.-

**Art. 2º:** Dedúzcase este gasto de los fondos depositados por el Laboratorio de Hemoderivados en la cuenta de esta Secretaría en virtud del acuerdo antes citado.

**Art. 3º:** Comuníquese.

DADA EN LA SECRETARIA DE CIENCIA Y TECNOLOGIA A LOS DIECISIETE DIAS DEL MES DE DICIEMBRE DE MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y DOS.-----

  
OSCAR BOSA GALLARDO  
DIRECTOR GENERAL  
S.E.C.Y.T. - U.N.C.

  
PROF. DR. ING. CARLOS A. PRATO  
SECRETARIO DE CIENCIA Y TECNOLOGIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA



Consejo de Investigaciones  
Científicas y Tecnológicas de la  
Provincia de Córdoba

Nota N°: 359/94

Córdoba, 23 de Septiembre de 1994

Señor

GENDELMAN, Héctor  
LANFRANCHI TIZEIRA, Héctor  
Presente  
-----

Ref.: Res. N°: 1083/94

Me dirijo a usted con referencia al subsidio para proyecto de investigación y desarrollo que este Consejo le otorgara oportunamente, cuyo título y número se indica al pie.

El Directorio analizó los informes académicos presentados y los dictámenes que sobre ellos realizaron las Comisiones Asesoras.

Me es muy grato comunicarle, que de acuerdo con la resolución que se indica en el epígrafe, resultó aprobado el informe correspondiente al Proyecto que Ud. dirige.

Sin otro particular, saludo a usted muy atentamente.

Cdor. FELIX CESAR LEON  
SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Subsidio Nro.: 2741/93

TITULO : Determinación del nivel de arsenico en lesiones bucales de pacientes provenientes de zona con hidroarsenicismo, mediante acelerador lineal de partículas (Tandar).



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Certifico que los estudios anatomopatológicos realizados para el trabajo de tesis doctoral del Odontólogo Victoriano Carrica, titulado "*Contribución al estudio de lesiones precancerosas de la mucosa bucal en pacientes de zonas de hidroarsenicismo crónico regional endémico(HACRE)*", fueron realizadas por el doctorando en la Cátedra "A" de Anatomía Patológica bajo mi supervisión. Diciembre de 1996.



  
Dr. HECTOR GENDELMAN  
PROFESOR TITULAR



**MINISTERIO DE SALUD**

HOSPITAL REFERENTE DE AREA  
VICENTE AGÜERO

ESPAÑA 121 JESUS MARIA CBA.

CERTIFICO: que el Dr. VICTORIANO CARRICA ha asistido al Servicio de Odontología de este nosocomio desde el día 15 de Mayo de 1992 al 10 de Agosto de 1995 con el objeto de estudiar pacientes con lesiones de la mucosa bucal en marco del Proyecto de Investigación: Contribución al estudio de lesiones cancerizables de la cavidad bucal, en pacientes de zonas con hidroarsenicismo crónico regional endémico (H.A.C.R.E.), en los Dptos. Coíon e Ischilin. Ley N° 7943/90.

Se expide el presente a los diecisiete días del mes de Julio de 1998.



*[Signature]*  
DR. RUBEN J. RIVADERO  
COORDINADOR SANITARIO  
a/c DIRECCION HOSPITAL  
REFERENTE DE AREA YTE. AGÜERO

*[Signature]*  
SECRETARIA ADMINISTRATIVA  
SERVICIO DE ODONTOLOGIA

Cordoba 29/08/98

Es copia fiel del original que tengo  
ante mi. Escritura

C. O. D. U.  
CIRCULO ODONTOLÓGICO Dpto. Unión  
Eje. 9 de Julio 431 T.E 26812  
2650 BELL VILLE



CONSTE POR LA PRESENTE QUE EL DR. VICTORIANO CARRICA , VISITO  
DIVERSAS LOCALIDADES DEL DEPARTAMENTO UNION EN EL PERIODO  
COMPRENDIDO ENTRE EL 01 DE SEPTIEMBRE DE 1989 Y EL 01 DE JUNIO DE  
1992 CON EL OBJETO DE ESTUDIAR PACIENTES CON LESIONES EN LA  
MUCOSA DE LA CAVIDAD BUCAL EN EL MARCO DEL PROYECTO DE  
INVESTIGACION : " CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LESIONES  
CANCERIZABLES EN LA CAVIDAD BUCAL EN PACIENTES DE ZONAS CON  
HIDROARSENICISMO CRONICO REGIONAL ENDEMICO ( H.A.C.R.E.)

A PEDIDO DEL INTERESADO , SE EXTIENDE LA PRESENTE  
CONSTANCIA A LOS CINCO DIAS DEL MES DE OCTUBRE DE MIL NOVECIENTOS  
NOVENTA Y OCHO .

POR CIRCULO ODONTOLÓGICO DEL DEPARTAMENTO UNION



  
OMAR HUAIS  
Secretario general  
C.O.D.U.

  
MAURICIO PEIRETTI  
PRESIDENTE  
C.O.D.U.

## INDICE

RESUMEN .....	2
INTRODUCCION .....	3
ANTECEDENTES .....	6
Metabolismo .....	6
Acción Deletérea del As y sus compuestos .....	8
Acción del As sobre la piel y demás tejidos epiteliales ..	11
Carcinogénesis arsenical .....	14
Carcterísticas geológicas de las zonas arsenicales en la República Argentina .....	19
Manifestaciones Clínicas del HACRE ,.....	29
Neoplasias bucales y arsenicismo crónico .....	32
OBJETIVOS .....	41
MATERIALES Y METODOS .....	42
RESULTADOS .....	48
DISCUSION .....	91
CONCLUSIONES .....	99
ANEXOS .....	101
BIBLIOGRAFIA .....	105

## RESUMEN

Estudios previos han mostrado una elevada prevalencia de lesiones cancerizables como así también de cáncer cutáneo en áreas arsenicales. El propósito de este trabajo es comparar la prevalencia de leucoplasia, liquen plano y queratosis en pacientes que han bebido agua con elevado contenido de arsénico (más de 130 p.p.m.) por más de 10 años. Con esa finalidad nosotros estudiamos 304 pacientes con lesiones orales que residían en zonas rurales con similares características climáticas y socioeconómicas. Los pacientes fueron divididos en dos grupos iguales: grupo de área arsenical (AS) y grupo del área no arsenical (NAS). Ambos grupos demostraron poseer las mismas características en lo referente a edad, sexo, raza y consumo de tabaco y alcohol. Los examinadores usaron el mismo criterio para estudiar todos los pacientes. Es necesario enfatizar que se observaron cantidades similares de lesiones estomatológicas en ambos grupos, 255 en AS y 249 en NAS. Sin embargo, en AS la prevalencia de leucoplasia fue del 17,6%, el liquen plano fue del 10,2% y la prevalencia de queratosis fue del 4,3%, vs. 3,6%, 1,6% y 1,6%, respectivamente, en NAS. Los diagnósticos clínicos dudosos fueron confirmados por estudios histopatológicos. Las diferencias fueron significativas ( $p < 0,05$ ) de acuerdo con  $\chi^2$  (chi [ji] cuadrado). Estos resultados demostraron que el envenenamiento crónico con arsénico en agua de bebida puede producir un incremento de las lesiones cancerizables de la mucosa oral.

## SUMMARY

Previous studies have shown a high prevalence of precancerous injuries as well as skin cancer in arsenical areas. The purpose of this report is to compare the prevalence of leuko-plakia, lichen planus and keratosis in patients who have drunk water which contains a high content of As (more than 130 ppm) for more than ten years. Thus, we studied 304 patients with oral lesions residing in rural zones with similar climatic and socio economic features. Said patients were divided into two equal groups: arsenical area group (AS) and non-arsenical area group (NAS). Both groups demonstrated the same characteristics with regard to age, sex, race and tobacco and alcohol consumption. The examiners used the same criteria to study all the patients. It must be emphasized that similar quantities of stomatologic injuries were observed in both groups: 255 in AS and 248 in NAS. However, in AS, leukoplakia prevalence was 17.6%, lichen planus was 10.2%, and keratosis prevalence was 4.3% vs. 3.6%, 1.6% and 1.6% respectively, in NAS. The difficult clinical diagnosis cases were confirmed by histopathological study. These differences were significant, ( $p < 0,05$ ) according to chi square. The above results demonstrate that chronic poisoning with As in drinkable water might produce an increase of pre-cancerous injuries in oral mucosa.

## INTRODUCCIÓN

En algunos lugares de la República Argentina el consumo de agua de pozo con gran contenido arsenical produce manifestaciones dermatológicas y viscerales que se denominan *HACRE* (*hidroarsenicismo crónico regional endémico*). Esta enfermedad tiene características propias que difieren, tomadas en su totalidad, de otras intoxicaciones agudas, subagudas y crónicas descritas en la literatura científica. En ella se destaca la ausencia de manifestaciones tóxicas generales y en cuanto a las cutáneas, son características las queratodermias palmoplantares, y las epiteliomatosis múltiples, particularmente los epiteliomas de Bowen y basocelulares pagetoides localizados con predilección en la región dorsal. (63).

La primera observación de la relación entre el As y el cáncer de piel fue puesta de manifiesto en 1829 por Ayrton Paris en Cornwall, Inglaterra. En nuestro país las manifestaciones patológicas fueron observadas a principios de este siglo y hasta el año 1913 eran conocidas como “*enfermedad de Bell Ville*”, ciudad donde se había detectado el mayor número de enfermos. Pero ese año, Ayerza describió acabadamente la enfermedad, producida por las aguas de consumo de nuestro medio rural, a la que llamó hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) en una comunicación a la Academia de Medicina de Buenos Aires. (106).

A partir de entonces, los trabajos de investigación se multiplicaron, dándose a conocer en revistas especializadas como “*La Semana Médica*”, “*Revista Médica de Rosario*”, “*Prensa Médica Argentina*”, “*Archivo Argentino de Dermatología*” y “*Boletín*

*de la Academia Nacional de Medicina*"; y en Córdoba, en la "Revista de la Facultad de Medicina", "Revista de la Universidad Nacional de Córdoba" y "Acta Médica de Córdoba" y en otras publicaciones de nuestro país. (106-145). En la década de 1970 se recopiló la información existente sobre el tema, se la ordenó y se proyectaron y desarrollaron diversas investigaciones ecotoxicológicas y clínicas. En dicha recopilación se hace mención de los últimos trabajos del Prof. Emilio Astolfi y sus colaboradores, quienes publicaron un revisión sobre la relación entre el contenido de As del agua de bebida y el cáncer de piel en la República Argentina (7), y una excelente y completa obra sobre el HACRE, incluyendo el enfoque médico, toxicológico y el mecanismo de acción de los compuestos arsenicales, la sintomatología de la intoxicación, el estudio epidemiológico, los aspectos bioquímicos y metabólicos, así como los estudios inmunológicos y anatómo-patológicos y una extensa revisión bibliográfica que confirmó lo que el empirismo popular ya había descubierto: *el HACRE era causado por el agua de consumo proveniente de la primera napa subterránea.*

Estos conceptos produjeron un avance en el campo científico, pero la complejidad de los factores que inciden en el desarrollo de esta patología, no ha permitido eliminar el problema generado por el alto contenido arsenical del agua de consumo.

Entre estos factores concurrentes existe, la imposibilidad o dificultad de un gran número de personas, residentes en zonas de HACRE, de proveerse de agua por otros medios alternativos. Algunas ciudades y pequeñas poblaciones han solucionado el problema con acueductos o con pozos muy profundos; pero persiste el inconveniente, fundamentalmente para los pobladores de zonas rurales, quienes, si bien en algunos

casos disponen de agua de aljibe, en otros deben ingerir agua arsenical, ya sea directamente o a través de los alimentos que ellos mismos producen.

Por este motivo el HACRE es un problema que mantiene su vigencia, más aún teniendo en cuenta que por la extensión de las zonas afectadas, que abarcan amplios sectores de la provincia de Chaco, Formosa, Córdoba, Salta, Tucumán, La Rioja, Santiago del Estero, Santa Fe, Mendoza y La Pampa y por la densidad poblacional de dichas regiones, la Argentina es, después de Estados Unidos de América, el segundo país del mundo, en cantidad de habitantes, expuestos al consumo de agua contaminada con niveles elevados de As. (31-32).

En el año 1989, en su visita a la Argentina en carácter de Asesor de la Organización Mundial de la Salud sobre Patología Bucal, Pindborg requirió información sobre las manifestaciones bucales del HACRE y no le pudimos responder. Ante la falta de un conocimiento profundo de dichas manifestaciones, surgió la inquietud y la necesidad de investigarlas, orientándolas hacia las patologías preneoplásicas. La acción del HACRE sobre la mucosa bucal ha sido poco estudiada, existiendo sólo la referencia de algunos casos clínicos y estudios realizados por Suárez y Biagini. (24).

Esta inquietud nos fue transmitida por el Prof. Dr. Héctor Lanfranchi y el Prof. Dr. Héctor Gendelman, quienes nos motivaron a investigar si la variable *As* tiene gravitación sobre las lesiones cancerizables de la mucosa oral, dado que se acepta, en general, que dicha contaminación provoca lesiones queratóticas y precancerosas, particularmente en piel, actuando como un factor condicionante en la incidencia de carcinomas cutáneos. (20-24-27-29-30-137-139-140-166).

## **ANTECEDENTES**

### **Metabolismo**

El organismo humano utiliza diversas vías para absorber los compuestos arsenicales, entre las que se ha comprobado fehacientemente a la respiratoria, sobre todo en los obreros de fundiciones y en las poblaciones más próximas a éstas por la acción dispersora de los vientos. (34-42-58-67-113).

En una hora es posible comprobar la presencia de arsenicales en hígado y bazo de ratas y hámsteres, en cuyas tráqueas se ha instilado compuestos arsenicales utilizando la vía respiratoria. (109). La vía digestiva tiene relación con la solubilidad de los compuestos. Sólo es posible recuperar en heces el 3.5% y 6% de los compuestos inorgánicos trivalentes y pentavalentes respectivamente; los orgánicos son pobremente absorbidos y se excretan casi en su totalidad por heces. (23-58-66-114-125). La carne de pescado y otros productos de mar tienen altas concentraciones de arsenicales orgánicos, pero su evaluación en estudios metabólicos indica que son menos peligrosos que otras formas arsenicales y, por el contrario, dichos alimentos son beneficiosos para la nutrición humana. (15-131).

Parece que algunos arsenicales son absorbidos a través de la piel, pero se desconoce si el tenor de absorción transcutáneo es suficiente para producir enfermedad en aquellos individuos que se bañan con agua de pozo contaminada. En pruebas reali-



zadas con ratas sumergidas en soluciones arsenicales se comprobó la absorción a través de piel sana. (66).

Las formas aniónicas del arsénico pasan a través de la placenta de los mamíferos produciendo diversos efectos teratogénicos, como malformaciones, deformidades, agenesias, etc. (90).

Respecto al metabolismo de los compuestos arsenicales, los inorgánicos son metilados antes de ser excretados, proceso éste que reduce su toxicidad. Los trivalentes sufren una metilación directa, en cambio, los pentavalentes son reducidos a compuestos trivalentes antes de ser metilados y excretados (recordemos que son diez veces más tóxicos que los pentavalentes). (91-132).

Bettley y O'Shea (23) publicaron que los niveles sanguíneos y de excreción urinaria son menores en sujetos con carcinomas arsenicales que en controles sanos, lo que sugiere un aumento de la capacidad de almacenamiento en algunos individuos. Este comportamiento metabólico individual puede ser un factor importante en la carcinogénesis. Dichos autores también hacen referencia a la coincidencia que hay en diversas publicaciones de otros investigadores, quienes afirman que el contenido de arsénico es mayor en la piel de aspecto normal de pacientes con lesiones arsénico dependientes o carcinomas arsenicales, que en la piel de controles sanos, aún después de varios años de haber cesado la ingesta de arsénico, cualquiera fuera su naturaleza. A este respecto también son coincidentes los trabajos de autores argentinos como Biagini (28) y Bertola (21).



## **Acción Deletérea del Arsénico y sus Compuestos**

La acción deletérea del As y sus compuestos es diversa. Dada la gran vecindad entre el As y el P<sup>1</sup> (ambos forman parte del grupo V de la tabla periódica), sus sales, los arseniatos y fosfatos, poseen un alto grado de similitud; y ocurre que el primero puede tomar el lugar del segundo o competir por los sitios de ubicación molecular e interferir algunos procesos biológicos. En la segunda fase de la glucólisis que incluye los distintos pasos de óxido-reducción y de fosforilación en que se regenera el ATP a partir del ADP, las enzimas intervinientes pueden utilizar arseniatos en lugar de fosfatos, dando lugar a la formación de compuestos (arsenil-ADP) de poca estabilidad en sistemas acuosos como los organismos vivos, impidiendo que la acción de la enzima dehidrogenasa (de manera no hidrolítica) se traduzca en la formación de compuestos fosforados de elevada energía. Esta acción deletérea se produce aún en concentraciones de As muy bajas, interfiriendo con la fosforilación oxidativa mitocondrial, lo que pone en evidencia la alta sensibilidad de esta organela a la toxicidad del arsénico. (6-7-42-84-85-90-101-161-162).

Dentro de las interacciones de los compuestos del As con componentes celulares, sin duda las más importantes son las que tienen lugar en los grupos sulfhidrilos de proteínas y cofactores, siendo más susceptibles las que tienen los dos grupos SH (ditiol) vecinos. Por esta razón, desde hace tiempo, se sabe que el As tiene efecto inhibitorio sobre más de 140 enzimas. (42). Una de las más importantes es la inhibición de la piruvato oxidasa, debido a la combinación del As con el ácido lipoico (105), que tiene dos grupos sulfhidrilos vecinos, formando un anillo muy estable con el As y que es

---

<sup>1</sup> P = fósforo.

responsable de los efectos tóxicos agudos del As y sus compuestos (60-80-89-121), pero que su tratamiento excede los límites de este trabajo. Otros efectos importantes, aunque con menor susceptibilidad o consecuencia, es la inhibición de las enzimas del ciclo de Krebs (9-42), la glucólisis, el metabolismo de los lípidos, el metabolismo de aminoácidos y proteínas. Desde el punto de vista de los efectos a largo plazo del As y sus derivados, interesa particularmente la acción sobre las ADN polimerasas I y II, la inhibición de la síntesis del ADN y ARN, la acción mitótica, etc. (42-90-134).

El As ha demostrado ser co-mutagénico en estudios efectuados en humanos y en ensayos experimentales con animales, entendiéndose por mutación a la modificación de las secuencias de las bases púricas y/o pirimídicas que constituyen el ácido desoxirribonucleico (90).

Los estudios realizados sobre el modo de acción de cocarcinógenos y promotores tumorales sobre levaduras y animales de experimentación, permiten sustentar la hipótesis de que la mutagénesis es el mecanismo por el cual las sustancias químicas inducen malignidades, y que los cocarcinógenos modifican el proceso por aumento de la mutagenicidad, mientras que el efecto de los promotores tumorales es por aumento de la frecuencia espontánea de la recombinación. (57).

Las evidencias epidemiológicas y experimentales sugieren que el As es, probablemente, un cocarcinógeno y no un carcinógeno primario. (164). A este respecto es interesante notar que sus compuestos pentavalentes suprimen los factores de resistencia del huésped y podrían ayudar a la sobrevivencia de tumores surgidos de otros agentes, mediante el proceso de inhibición de la reparación del ADN. (90). Estos conceptos están

avalados por una serie de trabajos de experimentación citados en la literatura científica, en los que el As potencia la acción de diversos agentes genotóxicos primarios. (12-13-62-68-76-78-87-88-92-93-94-107-123-124-134-136-144-148-153-155-158).

Yu-Hsin (162) estudió las alteraciones progresivas de la expresión de las queratinas celulares en el proceso de arsenicismo crónico. La epidermis normal contiene tres queratinas básicas, K1, K2 y K5 y cuatro queratinas ácidas, K10, K11, y K14, y una pequeña cantidad de K15. Las queratinas K5 y K14 se hallan en mayor cantidad en células basales. En respuesta a una razón de diferenciación terminal aún desconocida, las células epidérmicas suprabasales producen dos queratinas básicas adicionales, K1 y K2, y dos queratinas ácidas, K10 y K11. Cuando las células epidérmicas sufren hiperproliferación, inducen la producción de una queratina ácida, K16, y una básica, K6; sin embargo, normalmente estas queratinas no están expresadas. Estas comprobaciones fueron realizadas en dos geles dimensionales electroforéticos de poliacrilamida. Ambas queratinas, K6 y K16 están usualmente co-expresadas bajo condiciones hiperproliferativas. La expresión de K16 en piel no afectada de pacientes con arsenicismo crónico sugiere, sin embargo, que se halla en status hiperproliferativo. Es interesante aclarar que la expresión de K16 en piel no afectada, seguida de la expresión de K6, se observa en estados de malignidad más avanzados, como la enfermedad de Bowen y K17 en los carcinomas de células escamosas y de células basales. Estudiando la progresión del arsenicismo crónico, en controles normales, piel no afectada, enfermedad de Bowen, carcinomas de células escamosas y de células basales, se observó una tendencia de K1 y K2 (especialmente K1) a desaparecer progresivamente,

comenzando por los componentes más básicos y dejando sólo las formas más ácidas. El As inhibe la fosforilación oxidativa (101) mediante un efecto competitivo con el fosfato, y por lo tanto, compite con el fosfato en las queratinas celulares (especialmente las de alto peso molecular, como son K1 y K2). El rol de la fosforilación permanece todavía oscuro. El progresivo daño de la fosforilación de las moléculas de queratina de alto peso molecular, especialmente K1 en el proceso de arsenicismo crónico, provee un modelo adecuado de estudio de la significación biológica de la fosforilación en los filamentos intermedios durante la carcinogénesis química del arsénico (129).

### **Acción del As sobre la piel y demás tejidos epiteliales**

Los hallazgos más comunes localizados en la piel de pacientes con exposición prolongada al As son las queratosis arsenicales, la hiperpigmentación y las neoplasias. (1-7-14-33-75-127-140).

Las queratosis benignas de palma de las manos y planta de los pies son la localización y manifestación clínica más frecuente. Pueden tener el color de la piel normal o ser amarillentas; se presentan como pápulas puntiformes que pueden crecer y hacerse nodulares o coalescer y hacerse verrugosas. Su tamaño varía desde 0,2 a 1 cm de diámetro.

Además de la localización palmoplantar se las puede encontrar en otros sitios de las extremidades, como eminencia tenar, bordes laterales de las palmas de las manos, superficies dorsal y lateral de los dedos de las manos, planta de los pies, talones y dedos

de los pies. También se las puede hallar en el tronco y otras áreas no protegidas del sol, con aspecto de placas discretas, de superficie plana, hiperpigmentadas, rugosas o finamente descamativas. Pueden ser halladas en el 80% de los individuos con exposición arsenical crónica luego de largo períodos de latencia, cuya distribución por edades se ha observado que, conforme aumenta la edad, se aumenta la proporción de individuos afectados. (2). Los hallazgos histológicos corroboran el diagnóstico, pero no son patognomónicos. La mayoría de las lesiones son morfológicamente benignas, no muestran atipia celular, sin evidencia de degeneración elastoidótica en la dermis superior, consistente con desarrollo de carcinomas intraepidérmicos del tipo de la enfermedad de Bowen, que es el carcinoma cutáneo más asociado a la exposición arsenical, con un período de latencia entre el comienzo de la exposición y la aparición de las lesiones cutáneas de, aproximadamente, 10 años.

Numerosos investigadores han estudiado la relación entre la presencia de la enfermedad de Bowen en áreas protegidas de la piel y la aparición de carcinomas viscerales, implicando al As como causa común. Aunque algunos sugieren una relación significativa entre la enfermedad de Bowen en dichas áreas protegidas del sol y el incremento del riesgo de malignidades viscerales (46-86-119) otros no lo consideran así. (4).

La melanosis, con su característico aspecto de “gotas de lluvia” o “piel de ofidio”, es otra expresión cutánea del envenenamiento arsenical crónico. A veces es difícil de reconocer por su aspecto difuso, sobre todo en pacientes de piel bronceada. Otras veces puede simular la enfermedad de Addison y ha sido descrita como producida por depósitos de As o aumento de la melanina. (1).

Otros efectos crónicos del As sobre la piel son las neoplasias: enfermedad de Bowen, como ya fue descrita, y carcinomas basocelulares y espinocelulares múltiples (81). El carcinoma espinocelular puede nacer sobre queratosis arsenicales, enfermedad de Bowen o piel sana. Los nacidos sobre enfermedad de Bowen son más agresivos que los nacidos sobre queratosis arsenicales. A su vez los arsenicales son más agresivos que los inducidos por la luz solar. Los carcinomas basocelulares son también, a menudo, múltiples, y se los halla más frecuentemente en el tronco, siendo la forma superficial nodular la más común, y algunos pueden presentar tipos mixtos baso-espinocelulares. Llama la atención, en este punto, la coincidencia de las publicaciones sobre la incidencia aumentada de neoplasias epiteliales viscerales, cuya frecuencia es difícil de determinar. La localización más frecuente es el pulmón, mucosa oral y lengua, esófago, estómago, hígado y el resto del tracto intestinal y urinario. En el sistema génito-urinario se han descrito lesiones en el riñón, uréteres, vejiga y próstata. Otras localizaciones menos frecuentes son las mamas y el páncreas. (1).

Para Shannon y Strayers (128), las lesiones cutáneas se producen según un patrón característico de distribución, y son, generalmente, múltiples. En el caso del As ingerido como medicamento, los investigadores publican dosis-repuesta entre la cantidad de As ingerida y la frecuencia de aparición de lesiones cutáneas múltiples. En cambio para el As ingerido en agua de bebida y el tiempo que debe transcurrir para que se exprese en lesiones cutáneas, hay más controversias entre las opiniones.

## **Carcinogénesis Arsenical**

Según la International Association for Research on Cancer (IARC), el arsénico y los compuestos arsenicales son carcinogénicos para el ser humano; esto se basa en la evidencia proveniente de: estudios que muestran un incremento de cáncer de piel en pacientes tratados con arsénico inorgánico trivalente, de cáncer de piel (y posiblemente de otros) por la ingesta de agua de consumo conteniendo altas concentraciones de arsénico, y de cáncer, sobre todo de pulmón, por exposición ocupacional a compuestos de arsénico inorgánico en fundiciones de cobre y en minas. (13-72-110).

En 1888, Sir Jonathan Hutchinson relató claramente el desarrollo de queratosis y cáncer de piel en pacientes que ingirieron solución de Fowler u otros medicamentos que contienen compuestos arsenicales, con fines terapéuticos, (36-45-73-100-118-157), por agua de consumo contaminada natural o artificialmente (11-67-70-132-152), o por productos agrícolas contaminados con pesticidas con As. (75-96-142).

Esto se afirma aún más por la evidencia epidemiológicas que indica un aumento en la prevalencia de cáncer de piel en pacientes tratados con solución de Fowler por períodos que varían de dos semanas a doce años, con un promedio de 250 mg. As/mes; siendo la prevalencia de cáncer de piel en un grupo de 142 pacientes, del 11%. (46).

En Taiwán, estudios realizados en áreas endémicas de arsenicismo crónico por agua contaminada con As, indican la presencia de 238 cánceres de piel en 153 pacientes. El 18,54% de la población del área presentaba manifestaciones cutáneas (hiper-



queratosis e hiperpigmentación), y el 10% de los mayores de 60 años presentaba alguna variedad de cáncer de piel. (130).

En 1968, Tseng (146), basándose en el examen de más de 40.000 habitantes de áreas en las que el agua de consumo estaba contaminada con un promedio de 0,5 a 0,6 mg. As/litro, obtuvo una tasa de incidencia de cáncer de piel de 10.6/1.000; mientras que no observó cáncer de piel en un grupo control de 7.500 personas que bebían agua con menos de 17 mg de As por litro de agua.

Tanto las comunicaciones sobre casos clínicos como los estudios epidemiológicos indican que los cánceres de piel que se presentan en pacientes con arsenicismo crónico suelen ser múltiples, y su tipo varía según cada informe, siendo los más frecuentes los carcinomas in situ (enfermedad de Bowen), y los carcinomas basocelulares, seguidos por los carcinomas espinocelulares y formas combinadas. (67-130).

El As y sus compuestos pueden causar también cánceres internos (119), como, por ejemplo, leucemia (83-116), cáncer de mama y colon (73) y tejidos linfáticos (58), pero, fundamentalmente, de pulmón, ya sea la exposición al As por ingesta o por inhalación. (13). A pesar de que varios estudios no detectaron asociación entre inhalación de As e incremento de riesgo de cáncer de pulmón, la mayoría de los estudios realizados han encontrado un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en poblaciones expuestas, (58-133); aunque es común el hecho de que los estudios sean limitados, ya sea por exposición a otros factores carcinógenos, o por exposición a As por vía oral. (58-67).

El origen del As inhalado es fundamentalmente ocupacional, produciéndose sobre todo en minería y en refinerías de cobre, por lo que no sólo han sido afectados los trabajadores, sino también la población vecina a la fuente de gases con As. (67, 110).

En Moselle, Alemania, se encontró cáncer de pulmón en 108 de 163 vitivinicultores. Si bien estas personas ingerían gran cantidad de vino contaminado con As proveniente de pesticidas, no puede ser excluida la posibilidad de que, al menos en parte, la inhalación de pesticidas arsenicales haya sido la causa. (96).

La ingesta de agua contaminada con As es también un factor muy importante en el cáncer de pulmón y de otros cánceres internos. (103-108).

En la provincia de Córdoba, Argentina, examinados los registros de mortalidad para todas las muertes ocurridas entre 1949 y 1959 en áreas con elevados niveles de As en aguas de consumo humano (promedio de 600 mg As/l), la mortalidad por todos los cánceres fue del 24% sobre el total de defunciones, lo cual resultó considerablemente mayor que el 15% de muertes por cáncer sobre la totalidad de muertes en toda la provincia. (20). Esta evidencia sugestiva se confirma por estudios realizados en Taiwán.

En 1986, Chen (48) observó una dosis-respuesta positiva entre la exposición a aguas de pozos artesianos contaminados con As, y prevalencia de cáncer de vejiga, pulmón o hígado; en una relación, para los que han usado dicha agua durante 40 años o más, de 3.90, 3.39 y 2.67 respectivamente, comparado con aquéllos que nunca usaron dicha agua.



En 1992, Smith (132) estableció una clara dosis-respuesta, ya que al variar la concentración de As en el agua ingerida de 170 a 470 y a 800 mg. As/l, la relación de las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón fue de 1.8, 3.3 y 4.5 para los varones y de 2.8, 4.3 y 8.8 para las mujeres, utilizando la mortalidad por cáncer de pulmón en la población taiwanesa general como comparación.

Algunos autores han notado que el angiosarcoma hepático, neoplasia sumamente rara en la población general, ocurría con mucha frecuencia en personas tratadas con solución de Fowler (115-118) y en vitivinicultores en Moselle. (96). La bajísima frecuencia de este tumor hace que, aun un pequeño aumento en su incidencia relacionada al As, sea sumamente significativo.

La estimación de riesgo de contraer cáncer por envenenamiento arsenical fue calculada sobre los datos estadísticos obtenidos en Taiwán, en uno de cada 1.000 individuos que ingieran 0.2 mg.As/l de agua/día. (97-132).

Hsueh (69) hace referencia a que la función hepática y el estado nutricional pueden afectar el metabolismo del As inorgánico y el desarrollo subsecuente de cáncer de piel. Lu y Chen (95) hallan, por otra parte, prevalencia de antígeno de superficie de hepatitis B en el área endémica de Taiwán.

Es importante, a este respecto, tener en cuenta el trabajo de Enwonwu y Meeks (56) quienes, en una revisión bibliográfica, subrayan los roles compartidos y de gran importancia de los factores dieta/nutrición en la ya largamente vinculación establecida entre el consumo de tabaco y alcohol con el cáncer oral. Maier y Weidner (98) hallan aumento en la incidencia de cáncer laríngeo asociados al consumo de tabaco y alcohol.

De todas maneras esto no altera la conclusión que la exposición crónica de As está asociada a mayor riesgo de cáncer. (29-38-49-77-104-111-135-147-150-151).

Algunos estudios sobre modelos animales han producido evidencia sobre la relación positiva entre As y cáncer de pulmón. En la mayoría de estos estudios, los animales fueron expuestos a As por instilación intratraqueal y luego observados por el resto de sus vidas. (58). Los animales estudiados, fundamentalmente ratas y hámsteres, desarrollaron tumores benignos de pulmón, pero no cáncer de pulmón (109). La implantación intraestomacal de trióxido de As en 18 ratas produjo el desarrollo de adenocarcinomas secretantes en dos de ellas y de adenocarcinomas mucoquísticos en una (82). La exposición a As por vía oral en animales para inducir tumores no ha arrojado conclusiones. (53-58).

Sin embargo, esta limitada evidencia de carcinogenicidad del As en animales, tampoco refuta en modo alguno la asociación positiva entre exposición a As y cáncer, que ha sido observada en humanos. (36-72).

Existe una gran coincidencia en la literatura mundial sobre la localización de las neoplasias de origen arsenical. La mayoría de las publicaciones son consistentes con el siguiente orden (66):

- 1°. Piel
- 2°. Pulmón
- 3°. Otras localizaciones

Respecto a esta última, son numerosas las publicaciones que citan cáncer en pacientes con arsenicismo crónico en la cavidad bucal (22-27-51-66-67-73-100-142) dándole algunas de ellas, el carácter de “ más frecuentes ”. (1).

## **Características Geológicas de las Zonas Arsenicales de la República Argentina**

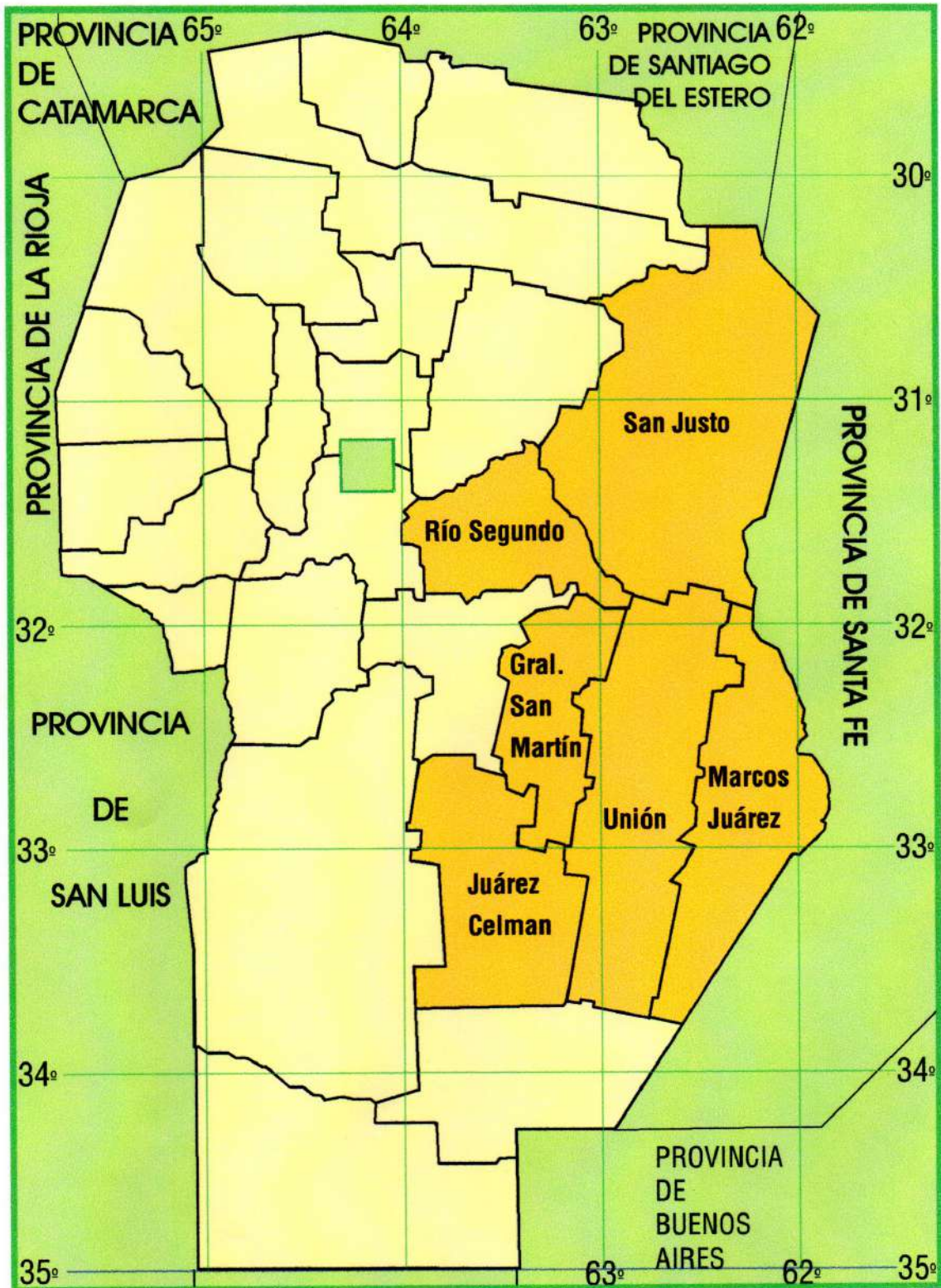
Extensas regiones de nuestro país, que por las características generales de su suelo y su clima poseen excelentes aptitudes agropecuarias, sufren limitaciones en cuanto a su aprovechamiento debido, principalmente, a la calidad del recurso hídrico disponible. (Figura 1). En el caso de la llanura sudoriental de la provincia de Córdoba, esos problemas se manifiestan con mucha intensidad, por tratarse de un área con gran desarrollo agropecuario e importante densidad de población. (Figura 2). En esta región, a la elevada salinidad de ciertos acuíferos, se le suma una contaminación natural con arsénico, acompañada generalmente por elevados contenidos de flúor y vanadio.

Si bien en nuestro país las aguas contaminadas con As se hallan en regiones muy extensas, el presente trabajo se realizó en la zona más afectada por esta contaminación, situada entre los 61° 45' y 63° de longitud oeste y entre los 32° 20' y 33° de latitud sur. (Figura 3). La Ruta Nacional N° 9 atraviesa el área citada entre las localidades de Gral. Roca y Ballesteros, a lo largo de aproximadamente 100 Km. Por el norte llega hasta la ruta Cintra - Noetinger -Saira y por el sur hasta la Ruta Provincial N° 6. Esta zona forma parte de la extensa provincia geológica denominada “llanura chaco-pampeana” y de la parte de ésta denominada “pampa hundida” (106).

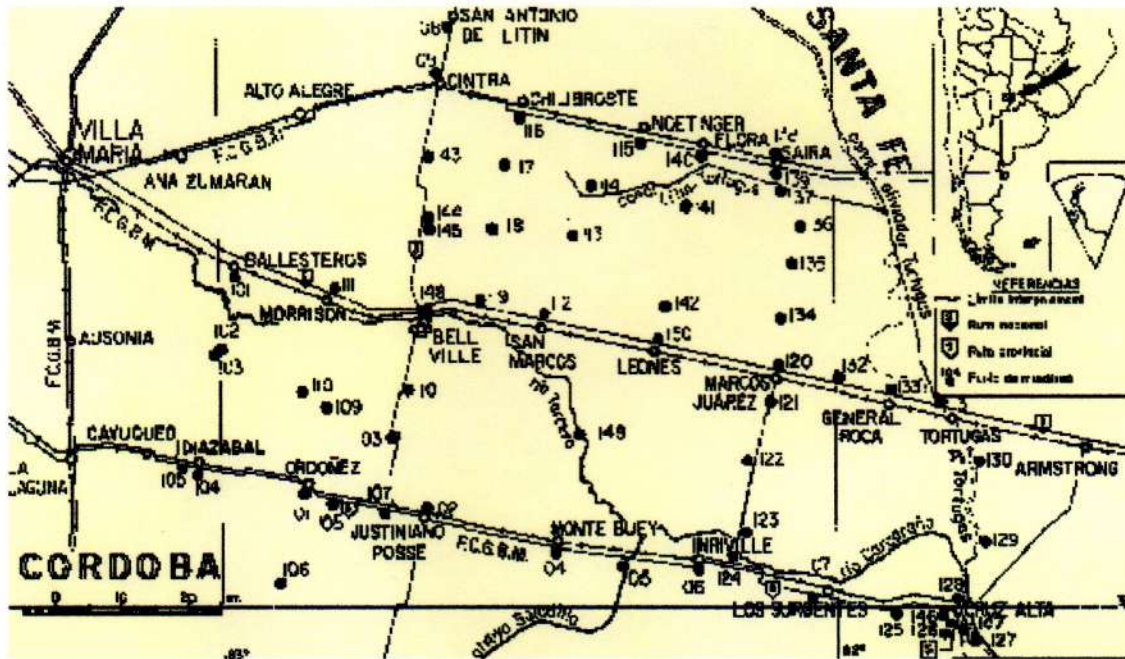
**Figura 1:** Distribución de Zonas con Agua con Alto Contenido Arsenical en la República Argentina. (Establecida por Obras Sanitarias de la Nación, Rep. Argentina)



Figura 2: Áreas Arsenicales de la Provincia de Córdoba



**Figura 3:** Áreas del Sudeste de la Provincia de Córdoba donde se realizó el presente Trabajo



Su red de avenamiento fue determinada en la configuración de la planicie y constituye un sistema desarrollado en el pleistoceno, que permite en líneas generales que el escurrimiento de aguas subterráneas observe el mismo sentido que las superficiales (Figura 4).

Nicoli (106) realizó un estudio geoquímico en el área señalada en la figura 4 en septiembre de 1982, donde se tomaron 50 muestras de agua de la capa freática (aguas superficiales y acuíferos semisurgentes). La mayor parte de los puntos de muestreo



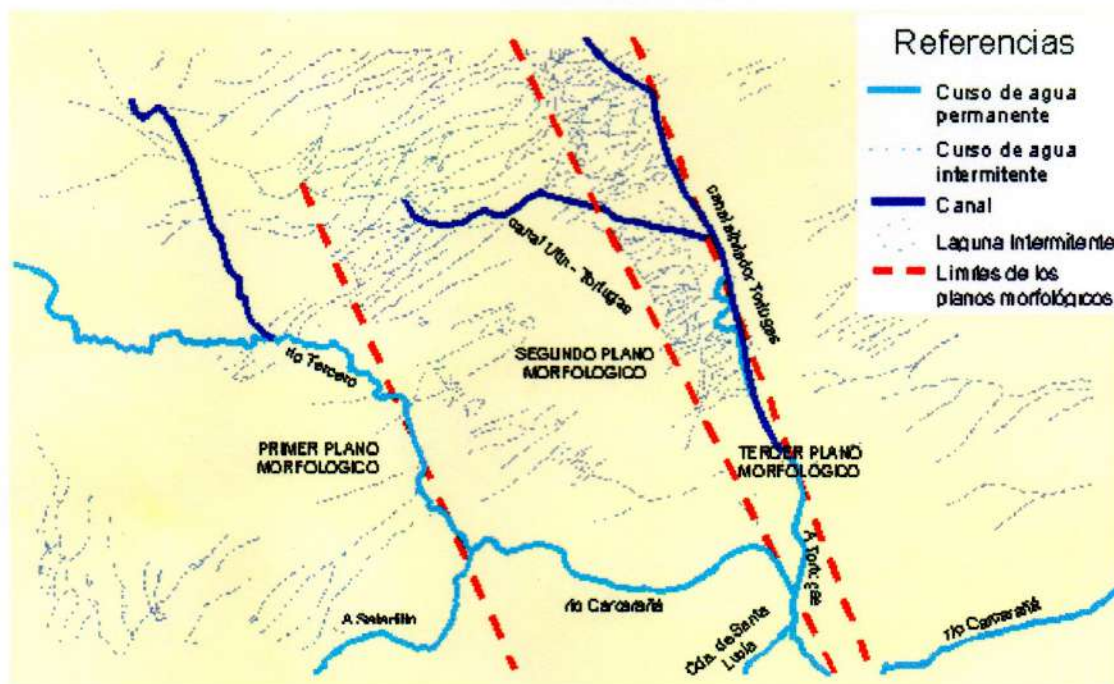
fueron pozos abiertos<sup>2</sup> (pozos de balde) con una bomba o molino de viento instalado (Figura 5). La profundidad de la capa freática<sup>3</sup> presentaba variaciones entre los distintos puntos de muestreo entre 2 y 22 mts., pero generalmente estaba comprendida entre 3 y 8 mts, en el 70% de los pozos. Los resultados analíticos de este estudio se expresan en la *Tabla 1* donde se consignan los valores mínimos, máximos y medios para cada parámetro o componente analizado. En lo relativo al As, se puede concluir que se comprobó la contaminación natural de las aguas estudiadas, registrándose un valor mínimo de 18.7 mg/l y un máximo de 3.810 mg/l, con una media de 418 mg/l, valor que supera ampliamente el máximo tolerado por las normas de Obras Sanitarias de la Nación. Más del 72% de las muestras analizadas excede ese límite.

---

<sup>2</sup> El pozo abierto o pozo de balde al que se hace referencia, es el llamado "pozo artesiano", que, por lo general, es muy hondo, en el que el agua se eleva en virtud de las leyes hidrostáticas, desde capas muy profundas a otras mucho más elevadas y aún, algunas veces, sobre el nivel del suelo; se les ha dado el calificativo de "artesianos" por ser en Artois (antigua provincia del norte de Francia), el lugar donde primero se construyeron, en Europa, pozos de esta clase. (78).

<sup>3</sup> Freático (del griego, Phear, phrístos, pozo). Dícese de las aguas acumuladas en el subsuelo sobre una capa impermeable y que pueden aprovecharse por medio del pozo. Dícese de la capa del subsuelo que contiene estas aguas. (126).

**Figura 4:** Red de Drenaje y Planos Morfológicos del Área donde se realizó el Estudio.



**Figura 5:** Típica bomba operable manualmente instalada en pozo artesiano. Este tipo de sistema de extracción de agua de la primera napa freática, es de uso masivo en la zona rural de la provincia de Córdoba.



**Tabla 1: AGUAS SUBTERRÁNEAS DE LA LLANURA SUDORIENTAL DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA.** Valor máximo, mínimo y medio de los parámetros fisicoquímicos, aniones, cationes, CO<sub>2</sub> y oligoelementos analizados<sup>4</sup>

Parámetro	Valor mínimo	Valor máximo	Media
Temp. (°C)	15,4	21,3	18,1
pH "in situ"	7,0	8,3	7,80
pH en laboratorio	7,7	8,76	8,13
Cond. Específica "in situ" ( mho/cm)	659,0	13.400,0	4.044,0
Cond. Específica en laboratorio ( μho/cm)	845,0	12.989,0	4.184,0
Residuo a 105° C (g/l)	0,556	10,780	3,530
Residuo a 180° C (g/l)	0,524	10,672	3,436
Li <sup>+</sup>	0,02	0,25	0,09
Na <sup>+</sup>	67,0	3.320,0	1.034,0
K <sup>+</sup>	7,41	102,5	35,88
Mg <sup>2+</sup>	0,11	253,7	39,41
Ca <sup>2+</sup>	3,94	343,3	50,51
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	200,0	1.512,0	624,9
SO <sub>4</sub> <sup>2/4</sup>	71,1	4.250,0	1.083,0
Cl <sup>-</sup>	46,8	3.362,0	675,9
Dureza en CaCO <sub>3</sub>	17,3	1.092,0	290,8
Co <sub>2</sub>	1,3	24,0	8,6
As	18,7	3.810	418
F	256	6.290	1.649
V	<9	1.715	457
U	<1.9	166	42,5
Se	0,356	24,2	4,45
Sb	0,31	29,2	3,99
Mo	<5,9	6.280	292

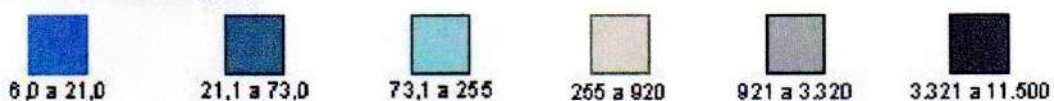
4 Aniones, cationes, dureza en CaCO<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub> en mg/l; oligoelementos en μg/l.

La Comisión Nacional de Investigaciones Espaciales llevó a cabo un procesamiento digital interactivo de la información de la imagen del satélite Landsat II, de órbita 244 y cuadro 083, del 24 de julio de 1981. En el mapa de distribución geográfica del As, elaborado a partir de los impresos obtenidos mediante la unidad periférica, se observó que las mayores anomalías positivas se presentan en el tercio occidental del área donde se desarrolló el presente trabajo de investigación, y los valores máximos se localizaban en un área próxima a la localidad de Ordóñez. (Figura 6).

**Figura 6:** Distribución Geográfica de los Contenidos de Arsénico en las Aguas Subterráneas del Área. Mapa obtenido mediante la Unidad Periférica de Impresión de Puntos del Sistema de Procesamiento Digital de Imágenes.



Referencias: As ( $\mu\text{g/l}$ )



*Es importante destacar que la Organización Mundial de la Salud recomienda como límite máximo de cantidad de As permitido en el agua de bebida un 0,05 ppm, y la norma de Obras Sanitarias de la Nación es de 0,120 ppm. (6-37-42).*

## **Manifestaciones clínicas del HACRE**

La ingestión durante años de As o sus sales, provenientes del agua de bebida obtenida de pozos, en su mayoría de la primera napa, además del aporte no despreciable de los alimentos producidos en las mismas regiones, que lo contienen en una proporción mayor que la normal, lesiona principalmente la piel, debido a una intoxicación característica: el HACRE.

Las primeras manifestaciones clínicas se evidencian entre la pubertad y la edad adulta, pero pueden existir casos en los que la aparición de los síntomas se produce en edad escolar, lo cual fue mencionado inclusive en las primeras comunicaciones sobre el HACRE en la sesión extraordinaria del Círculo Médico de Rosario del día 15 de octubre de 1917. (3).

Según Astolfi, (7), se deben tener en cuenta que, coexistiendo o no con la expresión cutánea de la enfermedad, se pueden hallar otras manifestaciones extracutáneas que, con fines didácticos, se pueden ordenar de la siguiente manera:

- 1)** Lesiones cutáneas
- 2)** Lesiones extracutáneas no cancerígenas
- 3)** Lesiones cancerígenas viscerales

### **1) Lesiones cutáneas**

Guardando cierto orden relativo en relación al tiempo de exposición, pero pudiendo imbricarse entre sí, se describen a nivel cutáneo, cuatro períodos sintomáticos:

- a) Primario o inicial: hiperhidrosis
- b) Secundario: hiperqueratosis
- c) Terciario: melanodermia
- d) Cuaternario: complicaciones (6-7)

**a) Período primario:** los primeros síntomas aparecen largo tiempo después de residir el sujeto en la zona endémica, sin importar la edad del paciente. (6). La primera manifestación es la hiperhidrosis, un aumento de sudoración, que puede ser tan intensa que ocasiona la maceración con descamación de la piel. Se localiza primero en la palma de las manos y luego en la planta de los pies. Es precedida y acompañada de rubicundez, prurito y sensación de fuerte ardor, que obliga a poner las manos en agua fresca. Tiempo después aparece una descamación furfurácea en los dedos y la región palmar, pudiendo existir manifestaciones disestésicas. (8).

**b) Período secundario:** Hiperqueratosis de las mismas zonas. Después de los fenómenos antedichos, la palma de las manos y la planta de los pies presentan un engrosamiento difuso de la epidermis o queratosis difusa. (63). Luego se van agregando tapones córneos, rugosos y negruzcos con asiento predilecto a nivel de los poros sudoríparos, configurando una queratosis circunscripta . (3). Los clavos hiperqueratósicos son más comunes en los bordes de las manos, en la cara lateral de los dedos y en el trayecto de los flexores. A veces pueden hallarse en las muñecas y cara interna de los antebrazos. La marcha se hace penosa por causa del dolor punzante que ocasiona el peso del cuerpo sobre la planta de los pies, y la presión de las manos sobre



los objetos duros produce fuertes dolores. Estas lesiones van acompañadas generalmente de la hiperhidrosis del período primario. (8-50). En la zona de pliegues palmares y plantares se producen fisuras y erosiones que secundariamente pueden infectarse. (5). En este estado la marcha y el trabajo manual son casi imposibles. Las lesiones son generalmente distribuidas en forma simétrica, pudiendo comprender otras áreas del cuerpo. (7).

c) **Período terciario:** la melanodermia es muy típica, adoptando por lo general la disposición en gotas de lluvia, al mostrar un sembrado de leucodermias lenticulares. (5-7-25). Su tinte varía entre el gris pizarra y el negro, localizándose habitualmente en las regiones no expuestas del tórax, o en las partes normalmente más pigmentadas, o en aquellas que son sometidas a fricción o presión, o sobre dermatosis preexistente (137-138). De tal manera esta melanodermia se presenta afectando el cuello, sobre todo en su base, avanzando sobre la horquilla esternal, las fosas supraclaviculares y los bordes y huecos de las axilas. Los brazos y antebrazos, así como el tronco, están totalmente invadidos por la melanodermia. En el abdomen, la localización es preferentemente en la parte baja y flancos, extendiéndose a las regiones inguinocrurales y esfumándose sobre los muslos. Las partes normalmente pigmentadas como las mamas se cargan intensamente, respetándose la cara y las manos. El examen histológico evidencia una acumulación de melanina en la capa basal de la epidermis, así como en la capa espinosa suprayacente y en los melanocitos constatándose frecuentemente atrofia de la epidermis y anexos cutáneos. El intervalo entre la primera exposición y la aparición de la pigmentación es variable de un paciente a otro, y en

ocasiones no se evidencia. (7). En algunas oportunidades la melanodermia puede ser más visible en el tronco, en el que alternan zonas hiperpigmentadas de color sepia con puntos acrómicos formando lo que se denomina “piel de ofidio” o “huevo de tero” . En este período el cabello puede volverse ralo, fino, quebradizo y seco. Las uñas se engrosan y pueden quebrarse (8). Su mecanismo de producción ha dado origen a varias teorías, según algunos autores se trataría de una oxidación de la promelanina y otros opinan que se trata de una probable intervención neuroendócrina a cargo del simpático con la acción antagónica que la suprarrenal ejerce sobre la hormona melanoestimulante de la hipófisis. Más recientemente se admite que la melanodermia arsenical resulta de la unión de los grupos sulfhidrilos de la piel y el As, con la consiguiente falta de inhibición normal de éstos sobre la actividad de la tirosinasa. Se favorece así la acción de esta enzima sobre la tiroxina (fenilalanina) para formar dopa (dihidroxifenilalanina), sustancia que se transforma por autooxidación en indolquinona, que al polimerizarse forma melanina. (7).

**d) Período cuaternario:** El cáncer cutáneo constituye uno de los más temidos. Este es uno de los pocos cánceres de etiología conocida, llamándosele también cáncer de Jonathan Hutchinson, por ser él quien primero sostuvo la relación entre el As y el cáncer de piel en pacientes tratados con arsénico medicamentoso. (7).

En el HACRE todas las formas clínicas e histopatológicas de epitelomas pueden ser observadas, aún en un mismo paciente, predominando los enfermos que tienen más de un carcinoma (137). En 1972, Tello revisó las estadísticas de su propia experiencia sobre epitelomas cutáneos en pacientes con HACRE, encontrando que sobre 243 pacientes, 91 tenían un solo carcinoma, mientras que los 152 restantes tenían más

de uno, llegando a contarse 1029 lesiones de aspecto clínico de carcinomas espinocelulares, basocelulares, mixtos, epiteliomatosis superficial, enfermedad de Bowen, lesiones bowenoides y queratosis o queratomas arsenicales.

Según Besuschio (22), en un estudio epidemiológico retrospectivo de pacientes hospitalizados en zonas de HACRE entre los años 1949 y 1958 con datos obtenidos del Registro General de Patología, sobre un total de 688 casos de cáncer registrados, 100 de ellos se ubicaron en piel (16,42%). De éstos, 78 fueron carcinomas espinocelulares, 43 (55,1%) se originaron en partes cubiertas de la piel, mientras que de los 22 carcinomas basocelulares, 7 (31,8%) lo hicieron en zonas cubiertas. Esto contrasta con lo visto normalmente en la población de otras zonas, donde los carcinomas basocelulares predominan en las áreas expuestas de la piel. De estos datos surge también una diferencia entre las características de los cánceres arsenicales medicamentosos, que son, predominantemente espinocelulares; mientras que en los producidos por el HACRE hay un ligero predominio de los basocelulares sobre los espinocelulares. Esta diferencia quizás sea debida a que mientras las preparaciones medicamentosas contienen compuestos arsenicales bien definidos, en el HACRE, además del As y sus sales ingresan al organismo otras sustancias como el vanadio y el flúor, frecuentemente contenidos en el agua de bebidas (5). Sin embargo, las estadísticas presentadas por Besuschio en 1979 presentan una contradicción sobre la frecuencia relativa de los distintos tipos de cáncer de piel, con un 78% de carcinomas espinocelulares, contra un 22% de carcinomas basocelulares. La causa de esto quizás se deba a que los datos fueron obtenidos a través de un estudio transversal retrospectivo, en el que no se realizó una valoración precisa del

factor causal, por lo tanto no se puede inferir que dichos porcentajes sean atribuibles a la acción del arsénico. También es posible que, debido a la mayor tasa de mortalidad que producen los carcinomas espinocelulares respecto de los basocelulares, éstos últimos no hayan sido registrados en su totalidad por no ser causa de muerte. Los epitelomas del HACRE se inician sobre queratomas, queratodermias o melanodermias; o sobre piel clínicamente normal, aunque según los datos de los Dres. Tello, Abulafia y Ferraris, esta piel aparentemente sana, histológicamente presenta alteraciones constantes y suficientes distinguibles de la piel normal, por lo que esta piel arsenical constituiría un verdadero precáncer (137-139).

## **2) *Lesiones Extracutáneas no Cancerígenas***

Pueden presentarse en forma aislada o concomitantemente con las lesiones dérmicas descritas. Algunas de estas lesiones fueron descritas en las primeras comunicaciones de la enfermedad, realizada en la sesión extraordinaria del Círculo Médico de Rosario del 15 de octubre de 1917, y, si bien se basan sólo en la presentación de algunos casos clínicos, son muy descriptivas de la enfermedad. Uno de los pacientes, de 25 años de edad, no alcohólico, tenía cirrosis hepática, con hepato y esplenomegalia y ascitis. Otro paciente, de 12 años de edad, tenía marcada cianosis en dedos, uñas, manos y orejas, la cual desaparecía y aparecía bruscamente. En cara, cuello y tórax se le observaron fenómenos de vasodilatación en algunos sitios, que alternaban con palidez en otros. Las percepciones sensoriales de cualquier naturaleza y sobre todo al frío, le provocaban cambios bruscos en la circulación de toda la piel, con una vasoconstricción

tan intensa que la lengua se llegaba a poner azulada. Una tercer paciente, de 7 años de edad, presentaba alteraciones similares en pies, con intenso dolor. En dicho lugar y en cara, nariz y manos, también se observó cianosis alternando con lividez. Este paciente presentaba alteraciones dérmicas como hiperqueratosis y melanodermia. Esto no sólo pone en evidencia que el HACRE puede afectar a los niños aún a temprana edad, sino que también marca que, concomitantemente con las manifestaciones dermatológicas, se presentan, desde un primer momento, alteraciones en el sistema circulatorio. (3-37-67-71-102-120-160-165). Un año después, Ayerza (8) publicó sus observaciones, encontrando alteraciones en sistema nervioso, y señala las manifestaciones de paraplejía tóxica, atrofia muscular y polineuritis. En cuanto al sistema arterial relata no haber encontrado lesiones en los grandes vasos, pero sí en el sistema arterial periférico, con cianosis, enfriamiento, ulceraciones y dolor en dedos de pies, que repentinamente se tornan de una coloración blanca. Estos espasmos vasculares llegan hasta la gangrena, de manera similar al síndrome de Reynaud. El hígado puede presentar cirrosis, que no retrocede ante la medicación sino al alejar al enfermo de la región contaminada. El corazón puede presentar asistolia general que puede llevar a la muerte o curar si se elimina la causa.

En nuestro país las investigaciones y publicaciones de casos clínicos sobre lesiones extracutáneas no cancerígenas en pacientes con HACRE no son abundantes, pero a nivel mundial se ha señalado que la exposición arsenical en sus distintas formas produce efectos cardiovasculares, hepatorreñales, neurológicos, respiratorios,

hematopoyéticos, así como también trastornos teratogénicos y alteraciones mutagénicas. (7-65).

### 3) *Lesiones Cancerígenas Viscerales*

Además de los carcinomas del tejido dérmico, es posible que el HACRE favorezca la aparición del cáncer visceral. Al respecto existe un trabajo de Bergoglio (20) que compara las causas de defunciones en regiones de la Provincia de Córdoba, netamente arsenicales, con las de toda la Provincia de Córdoba, ocurridas entre 1949 y 1959. Entre 2.355 defunciones de la zona arsenical, 556 ocurrieron por cánceres localizados en distintas partes del cuerpo, correspondiendo el 1.2% a la cavidad bucal y faríngea. Es de destacar que mientras en la zona arsenical la mortalidad por cáncer constituyó el 23.84% del total de defunciones, llegando en algunas localidades al 34.89%, en la provincia de Córdoba el porcentaje de mortalidad por cáncer sobre la totalidad de las causas es del 15%, lo cual resulta muy significativo. También es importante destacar que dentro de la mortalidad producida por neoplasias malignas en toda la provincia de Córdoba; las muertes por cáncer de pulmón y cáncer de piel poseen una mayor prevalencia en las zonas arsenicales.

En lo referente al cáncer visceral, la mayoría de los autores admite que los compuestos arsenicales inorgánicos son los que tienen mayor acción cancerígena, sin embargo, el relevamiento incompleto de causas de muerte, la inapropiada comparación de grupos, la intervención de otros factores cancerígenos ambientales y la susceptibilidad individual, no permiten establecer en forma precisa en qué medida la



intoxicación crónica con As por el agua de consumo aumenta la susceptibilidad de desarrollar cáncer visceral en los pobladores de zonas de HACRE. (7-22-25-26-141).

## **Neoplasias Bucales y Arsenicismo Crónico**

Son numerosas las publicaciones de la literatura científica mundial sobre este tema.

Thiers (142), al investigar sobre siete casos de vitivinicultores de Beaujolais y Bas-Maconnais con envenenamiento crónico por tratar sus viñas con insecticidas arsenicales, observó cuadros clínicos típicos de esta enfermedad, entre los que figura un enfermo grave con amputación de antebrazo y epiteloma de base de lengua.

Hindmarsh y Mc Curdy (66), en su minuciosa revisión bibliográfica de la toxicidad del arsénico, concluyen estableciendo que la carcinogénesis arsenical puede ordenarse de acuerdo a su frecuencia en:

- a) Cáncer de piel
- b) Cáncer de pulmón
- c) Otras neoplasias

Estas últimas incluyen tumores de estómago, mucosa oral, esófago, vejiga urinaria, glándula mamaria, linfomas y leucemias.

Hotta (67), al describir los aspectos clínicos de la intoxicación arsenical crónica producida por contaminación ambiental y ocupacional en y alrededor de una refinera en

el distrito de Toroku, Miyazaki, Japón, cita la cavidad oral como uno de los sitios de localización del carcinoma espinocelular vinculado al arsenicismo crónico.

Minkowitz (100) presenta un caso de un joven de 21 años que comienza una carcinomatosis múltiple vinculada a la ingesta de solución de Fowler (1% de As 203) entre los 7 y 10 años de edad prescrita por el médico familiar para el tratamiento de la corea de Sydenham. El paciente presentó inicialmente una úlcera carcinomatosa de borde posterior de lengua, cuyo diagnóstico histológico fue carcinoma espinocelular bien diferenciado, y que luego de 15 años de seguimiento, murió por metástasis generalizada. Alain (1) considera que las neoplasias internas asociadas a la exposición arsenical, tienen una incidencia aumentada de los cánceres epiteliales viscerales, cuya frecuencia de localización es: pulmón, boca (mucosa oral y lengua), esófago, estómago, hígado, tracto gastrointestinal y urinario, etc.

Besuschio (22), en su revisión epidemiológica de la asociación entre As y cáncer en Argentina, realizada en 1979, concluye diciendo que la lista de cánceres arsenicales extra-cutáneos, principalmente de membranas mucosas, es larga, pero usualmente no confirmada por biopsias (estómago, lengua, mucosa oral, mucosa de vejiga, uretral, uretral esofágica, bronquial, etc.). Los cánceres de mucosa oral, lengua, esófago y tracto gastrointestinal, para este autor, superan los valores medios de incidencia.

Biagini (24) en su trabajo sobre "Hidroarsenicismo crónico y leucoplasias", estudia un grupo de 300 pacientes, con los mismos hábitos y costumbres, todos hombres con una edad por encima de los 35 años, provenientes de las zonas Este y Sudeste de la Provincia de Córdoba. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de 100 hombres cada



uno. El primero de zonas con agua de alto contenido arsenical y con manifestaciones clínicas de intoxicación arsenical crónica. El segundo proveniente de zonas con agua de alto contenido arsenical y sin manifestaciones clínicas de intoxicación arsenical crónica; y el tercero proveniente de zonas sin contenido arsenical y, por lo tanto, sin manifestaciones clínicas de intoxicación. En el primer grupo se halló un número significativo de leucoplasias, 23%, siendo las localizaciones más frecuentes, la boca, los labios, retrocomisuras, lengua y encía. Cinco enfermos, con localización de leucoplasias en labios, presentaban además, cánceres espinocelulares confirmados por estudios anátomo-patológico y dos enfermos de este mismo grupo, a los 2 y 5 años respectivamente, fueron operados de cáncer de laringe. En el segundo grupo, a pesar de tratarse de pacientes provenientes de zonas arsenicales, las leucoplasias fueron menos frecuentes, 17% con un solo caso de epiteloma espinocelular y sin cáncer de laringe. En el tercer grupo se observaron 8 leucoplasias, sin cáncer de labio y laringe. Las demás causas capaces de producir leucoplasias, como hábitos de fumar, irritaciones locales, carencias alimenticias, hipercolesterolemia, etc. guardaban proporción en los tres grupos, por lo que el autor concluye afirmando que el As, en aguas de consumo en una proporción mayor que la normal, puede ser una causa más de leucoplasia.

Como antecedente debemos destacar la experiencia del Prof. Osvaldo Suárez, titular de la Cátedra de O.R.L. de la Facultad de Medicina de la U.N.C., quien nos ofrece un material muy rico y numeroso para ilustrarnos sobre cómo el As es capaz de asentar en mucosa y hacer en ella lo mismo que en piel, es decir, comportarse creando estados pre-cancerosos que con el tiempo evolucionan a neoplasias de localizaciones varias en

mucosa buco-laríngeo-bronquial. Suárez dice que, en un 60% de los pacientes arsenicales, encontró *“un cambio de coloración de las mucosas; leucoplasias con gran frecuencia; proliferaciones, estados prepapilomatosos, mucosas más engrosadas, despulidas, con pigmentaciones, laringes sucias, granuladas con pérdida de su color natural”*. En su trabajo sobre *“Lesiones pre-cancerosas y cáncer laríngeo”*, Suárez (24) observa en los pacientes arsenicales *“una voz disfónica, dura, la que avanza lenta y paulatinamente, sin que el paciente se dé cuenta de ello. Agrega que, evidentemente, hay por los arsenicales, lesiones clínicas en la mucosa laríngea”*.

## **OBJETIVOS**

- 1) Estudiar la prevalencia de lesiones cancerizables de la mucosa oral en pacientes del área endémica arsenical del sudeste de la Provincia de Córdoba.
- 2) Realizar un estudio comparativo entre la prevalencia de las lesiones cancerizables de la mucosa oral de individuos del área endémica o arsenical (AS) con las de un grupo de pacientes provenientes de un área no endémica (NAS), similar en cuanto a las condiciones experimentales.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se estudiaron 304 pacientes en zonas rurales de la Provincia de Córdoba, República Argentina, con características climáticas y socioeconómicas similares. De ellos, 152 (49 mujeres y 103 hombres con un rango de edad de 10 a 92 años) constituían el grupo problema y pertenecían al área endémica o arsenical (AS) del sudeste de la Provincia de Córdoba (Bell Ville, Justiniano Posse, Ordóñez, Cintra, San Antonio de Litín y Chilibroste) y zonas rurales de influencia; los otros 152 pacientes (53 mujeres y 99 hombres con un rango de edad de 8 a 81 años) pertenecían al área no arsenical (NAS) de la zona Sanitaria N° 1 (Jesús María, Colonia Caroya, Deán Funes e Ischilín) y zonas rurales de influencia, que pasará a designarse como grupo control. Ambos grupos reunían similares características en cuanto a edad, sexo y raza, incluyendo en las anamnesis la variable consumo de tabaco y alcohol sin criterio de selección.

Para los dos grupos se utilizó la siguiente metodología:

- 1) Selección de pacientes con lesiones estomatológicas, consumidores de agua con As durante 10 años o más en la zona As (no debiendo obviamente reunir esta condición en la zona NAS). Para lograr este objetivo se procedió al dictado previo de cursos y conferencias en entidades que agrupan a odontólogos de ambas zonas (AS y NAS) con la finalidad de adiestrarlos en la búsqueda de lesiones de la mucosa oral en los pacientes que concurren a los distintos centros asistenciales de las áreas visitadas. El propósito fue realizar una búsqueda de las personas afectadas a fin de incluirlas en el

trabajo de investigación. El examen clínico y la anamnesis de los pacientes fueron realizados en hospitales, dispensarios y círculos odontológicos.

2) Anamnesis para confeccionar la Historia Clínica diseñada especialmente para este estudio y orientada a recabar los datos necesarios para alcanzar los objetivos propuestos. (Figura 7).

3) Concomitantemente con la confección de la Historia Clínica se practicó la inspección bucal con técnica sistematizada.

La inspección fue realizada a ambos grupos por igual con el siguiente procedimiento:

A boca cerrada: examen de piel y semimucosa de ambos labios y comisuras.

A boca abierta y evertiendo ambos labios se inspeccionaron las mucosas labiales y fondo de surco vestibular en su parte anterior. Posteriormente, con ayuda del espejo bucal, bajalengua, o bien dedos, se examinaron ambas mucosas yugales en toda su extensión, el resto del surco vestibular y, con visión indirecta el espacio retromolar.

A continuación, traccionando la lengua, se inspeccionaron el dorso en su tercio anterior y medio y, con ayuda de un espejo, el tercio posterior y la V lingual.

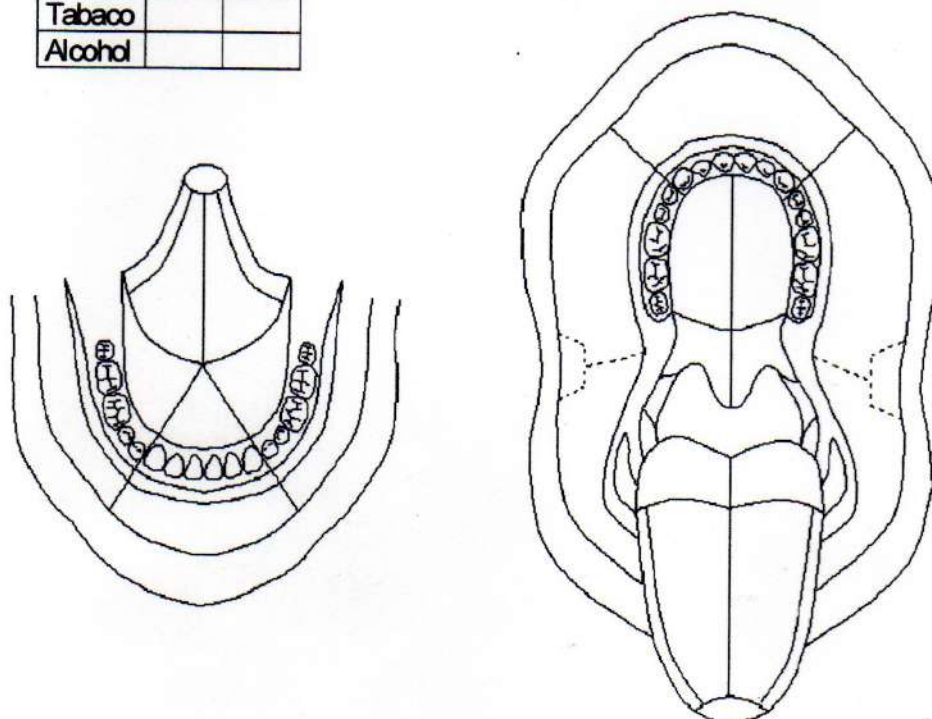
Llevando la lengua hacia las comisuras se observaron ambos bordes y papilas foliadas. Haciendo que el paciente toque su paladar con la punta de la lengua se observó la cara ventral de la misma y el piso de la boca. El paladar duro y el blando y la región amigdalina se observaron con visión directa e indirecta, colocando un espejo grande sobre la lengua. Las encías superior e inferior se estudiaron con visión directa e indirecta con ayuda del espejo bucal de acuerdo con cada zona en cuestión, (vestibular, palatina o lingual).

Figura 7: Proyecto de Investigación: "Contribución al Estudio de Lesiones Cancerizables de la Mucosa Bucal en Pacientes de Zonas de Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico. (H.A.C.R.E.)

Esquema de localización

SUBSIDIO SECyT (UNC) 9/89  
 SUBSIDIO CONICOR 1339/89  
 SUBSIDIO SECTECOR 029/90  
 LEY 7943/90 Sup. Gobierno de la Prov. de Córdoba

	SI	NO
Tabaco		
Alcohol		



U. N. C. FACULTAD DE ODONTOLOGIA DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA BUCAL CATEDRAS DE: ANATOMIA PATOLOGICA "A" ESTOMATOLOGIA CLINICA "A"				Zona	H. CL. N°		
				/			
				Cama	Día	Mes	Año
OBRA SOCIAL:				ESTADO CIVIL:			
APELLIDO Y NOMBRES:				SEXO:			
NACIMIENTO: DIA		MES	AÑO	NACIONALIDAD:		DOC. IDENT.:	
DOMICILIO:				LOC.:		TEL.:	
Derivado por:				Profesional actuante:			
Antecedentes hereditarios:							
Antecedentes personales:							
Enfermedad actual:							
Fecha	Grado	Diagnóstico	Tiempo de Evolución	Localización	Fecha	Histopatología	N°

4) Se realizó documentación iconográfica de los casos más representativos.

5) Toma de biopsia y estudio anátomo-patológico para el diagnóstico de certeza de las lesiones cancerizables. Para ello hubo un entrenamiento personal en la observación minuciosa de los casos biopsiados.

6) En el laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología U.N.C. se utilizó la técnica de rutina que consistió en la fijación en formol de pH7, inclusión en parafina, cortes con micrótopo de deslizamiento (Leitz) y coloración con hematoxilina y eosina.

7) Diagnóstico de certeza.

8) Indicación del tratamiento más adecuado para cada caso en particular.

9) Aún cuando no corresponde a los objetivos de este trabajo, consideramos importante consignar que, mientras duró la experiencia en el terreno, se pudo controlar la evolución de una proporción significativa de pacientes.

10) Determinación del As en el agua de bebida y en algunas biopsias representativas, elegidas al azar, utilizando el método Pixe mediante el acelerador de neutrones de la CNEA.

11) Evaluación o análisis estadístico de los resultados: se realizó un análisis univariado, un análisis multivariado y se confeccionaron tablas y figuras con los resultados obtenidos. El valor de p adoptado como límite para considerar diferencias o asociaciones con significación estadística fue 0,05 ( $p < 0,05$ ). En el análisis univariado de los porcentajes, riesgos relativos (RR) y razón de desigualdades (RD) (ODDS

RATIOS) se indican con el respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En el análisis prospectivo (zona arsenical vs no arsenical) se estimó RR, mientras que en el retrospectivo (lesiones cancerizables vs no cancerizables) se estimó razón de desigualdades (RD). Excepto para edad, las comparaciones entre grupos se efectuaron mediante la prueba exacta de Fisher de 2 colas para tablas de 2x2. Todos los cálculos se efectuaron mediante el software Instat 2.0. Cuando los eventos observados fueron menos de 5, los intervalos de confianza del 95% para los porcentajes se calcularon aproximadamente mediante la fórmula:

$$IC95 = 100 \cdot (p * [p \cdot (1 - p) / N])$$

donde p es la proporción observada y N = tamaño del grupo.

En el análisis multivariado se efectuó regresión lineal logística multivariada, mediante el software Statistix 4.1, las variables fueron:

Z: zona      E: edad      F: sexo femenino      A: alcohol      T: tabaco

P: lesiones cancerizables      L: leucoplasia      Q: liquen atípico

Edad se utilizó como variable cuantitativa. Todas las otras variables son dicotómicas: 1 = Si; 0 = No.

Cuanto más pequeña la desviación y más cercano a 1 es su "p", mejor es el modelo.

La ponderación por edad, zona o tabaco resultó en modelos no satisfactorios (alta desviación y  $p < 0,01$ ) en todos los casos, por lo que sus resultados no se refieren.

Mujeres: 102      Varones: 202

Las figuras representan los resultados de la regresión lineal logística múltiple de los 304 individuos. Son figuras en barras horizontales, donde la R.D. y sus intervalos de





confianza del 95% se representan en escala logarítmica. Cada barra representa el IC95% y la línea en su mitad la R.D. La línea vertical que atraviesa el gráfico indica R.D. = 1

## RESULTADOS

El total de lesiones estomatológicas analizadas en los pacientes de ambas zonas fue similar y constituye una variedad importante de lesiones, la mayoría de ellas no cancerizables. Muchas están citadas individualmente (*Tablas 2 y 3*) y las demás bajo la denominación “otras”, por tratarse de un grupo muy numeroso de lesiones que sería tedioso enumerar y que no hace a la esencia de este trabajo.

Dentro del grupo de lesiones de origen traumático o irritativo, se observaron numerosos casos en la zona NAS (22 pseudopapilomas y 15 hiperplasias paraprotéticas), no siendo así en la zona AS (5 pseudopapilomas y 2 hiperplasias paraprotéticas). Esta diferencia entre ambas zonas no se puede explicar, pero también excede los motivos de este trabajo. Sí es importante recalcar que la diversidad de lesiones fue mayor en la zona NAS.

Las candidasis halladas fueron muy numerosas, todas del tipo superficial. Tienen su importancia por la diversidad de aspectos clínicos que presentaron. Pudimos ver casos crónicos, leucoplasiformes y vegetantes que plantearon la necesidad de realizar diagnósticos diferenciales, a veces no sencillos, a los que se les realizó la prueba terapéutica y observación de los resultados en la siguiente visita a la zona respectiva. Las formas halladas más frecuentes fueron: la comisural, retrocomisural, lingual a focos múltiples y palatina. No hubo diferencias clínicas sustanciales entre las candidasis de los pacientes de ambas zonas. No vimos otros tipos de micosis orales.

**TABLA 2: Distribución de las lesiones orales halladas en 152 pacientes estudiados en el área arsenical.**

<i>Lesiones cancerizables</i>	<i>Nº</i>
<i>Leucoplasia</i>	<i>45</i>
<i>Líquen atípico</i>	<i>26</i>
<i>Queratosis labial</i>	<i>11</i>
<i>Subtotal</i>	<i>82</i>
<i>Lesiones no cancerizables</i>	
<i>Candidiasis crónica</i>	<i>39</i>
<i>Líquen típico</i>	<i>6</i>
<i>Pseudopapiloma</i>	<i>5</i>
<i>Cicatriz</i>	<i>3</i>
<i>Lesiones traumáticas</i>	<i>3</i>
<i>Angioma</i>	<i>2</i>
<i>Hiperplasia paraprotética</i>	<i>2</i>
<i>Lengua geográfica</i>	<i>2</i>
<i>Palatitis subplaca</i>	<i>2</i>
<i>Puntos de Fordyce</i>	<i>2</i>
<i>Varicosidades</i>	<i>2</i>
<i>Afta vulgar</i>	<i>1</i>
<i>Condiloma acuminado</i>	<i>1</i>
<i>Granuloma piógeno</i>	<i>1</i>
<i>Hemoflictenosis</i>	<i>1</i>
<i>Herpes secundario intrabucal</i>	<i>1</i>
<i>Hiperplasia gingival generalizada</i>	<i>1</i>
<i>Lupus eritematoso crónico</i>	<i>1</i>
<i>Melanosis reaccional</i>	<i>1</i>
<i>Palatitis nicotínica</i>	<i>1</i>
<i>Síndrome de Peutz-Jeghers</i>	<i>1</i>
<i>Otras</i>	<i>95</i>
<i>Subtotal</i>	<i>173</i>
<i>Total</i>	<i>255</i>

**TABLA 3: Distribución de las lesiones orales halladas en 152 pacientes estudiados en la zona no arsenical.**

<b>Lesiones cancerizables</b>	<b>Nº</b>
<i>Leucoplasia</i>	9
<i>Liquen atípico</i>	4
<i>Queratosis labial</i>	4
<b>Subtotal</b>	<b>17</b>
<b>Lesiones no cancerizables</b>	
<i>Candidiasis crónica</i>	70
<i>Pseudopapiloma</i>	22
<i>Queratosis reaccional</i>	16
<i>Hiperplasia paraprotética</i>	15
<i>Angioma</i>	8
<i>Liquen típico</i>	7
<i>Mucocele</i>	7
<i>Varicosidades</i>	7
<i>Epulis</i>	6
<i>Leucoedema</i>	6
<i>Melanoplaquia</i>	5
<i>Lengua geográfica</i>	4
<i>Condiloma acuminado</i>	3
<i>Hipotrofia de papilas filiformes</i>	3
<i>Mucosa mordiscada</i>	3
<i>Palatitis nicotínica</i>	3
<i>Granuloma piógeno</i>	2
<i>Herpes secundario intrabucal</i>	2
<i>Verruga filiforme</i>	2
<i>Absceso de piso de boca</i>	1
<i>Candidiasis aguda</i>	1
<i>Eritema polimorfo</i>	1
<i>Linfangioma</i>	1
<i>Neurofibroma</i>	1
<i>Ránula</i>	1
<i>Sialadenitis crónica</i>	1
<i>Úlcera tuberculosa</i>	1
<i>Verruga vulgar</i>	1
<i>Otras</i>	31
<b>Subtotal</b>	<b>231</b>
<b>Total</b>	<b>248</b>

Las leucoplasias se presentaron como las lesiones cancerizables más frecuentes en los pacientes de ambas zonas (45 en zona AS y 9 en zona NAS) (Figuras 8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18). Si bien el aspecto clínico y su localización no difirió sustancialmente en ambos grupos estudiados, sí fueron lesiones más exuberantes en los pacientes de la zona AS. En ocasiones los pacientes las describieron como lesiones crónicas, persistentes durante meses o años, a veces con brotes evolutivos o complicaciones secundarias (presumiblemente producto de microtraumatismos o infección por candida albicans), sobretodo cuando se localizaron en mucosa retrocomisural. Se manifestaron en individuos fumadores y no fumadores como lesiones diversas que no desaparecieron luego de suprimir factores irritativos locales, tarea realizada por nosotros o encomendada a los odontólogos de los servicios que visitábamos en los distintos viajes a las zonas respectivas. Las lesiones se presentaron blancas o blanco-amarillentas, pero exentas de leucoedema y en individuos de mediana edad o ancianos; con espesor variable y de textura áspera. Su delimitación era precisa en casi todo el contorno y difusa sólo en algunos sectores (esta característica fue constante en la localización labial inferior, con límite definido y mayor espesor hacia la mucosa y difuso y más delgada hacia la piel del labio). En algunos casos, y especialmente cuando la localización de la leucoplasia era retrocomisural, la lesión tenía un aspecto moteado, es decir se alternaban zonas blancas con zonas rojas, lo cual se prestó a duda diagnóstica con las leucoplasias infectadas con candida. Dada la similitud clínica e histológica de ambas lesiones, fue necesario seguir atentamente su evolución, luego de establecer el tratamiento adecuado, para recién poder establecer su diagnóstico definitivo. (Figura 19).



**Figura 8:** En el labio inferior, en la unión del tercio medio con el tercio externo, lado izquierdo, con localización en semimucosa de características atróficas, con desdibujamiento del límite semimucoso-cutáneo, se puede observar una lesión circunscrita, de forma irregular, con límites definidos, de color blanquecino opaco, de aspecto seco y áspera al tacto. Vista con detenimiento es posible distinguir áreas parqueteadas y otras con elementos papulosos. Semiología es una queratosis e histológicamente es una leucoplasia grado II.



**Figura 9:** En el labio inferior, zona media, se observa una lesión blanca, de aspecto seco, áspera al tacto, con límites difusos y sin relieve hacia adelante pero algo elevado y definido hacia atrás, que semiológicamente es mancha y queratosis e histológicamente es leucoplasia grado I y II de Grinspan-Abulafia. El resto de la semimucosa se observa atrófica, descamativa y con lesiones secas de diverso espesor y tamaño, con aspecto de queratosis solares y/o arsenicales. En general el labio se presenta aumentado de volumen, flácido, evertido (labio en balcón), con exposición de la mucosa, la que se observa atrófica y con áreas leucoplasiformes. Se puede advertir también compromiso de la semimucosa por la piel y borramiento de la línea de Klein.



**Figura 10:** En mucosa retrocomisural se observa una lesión de forma triangular de base anterior y vértice posterior. La lesión se eleva sobre la mucosa, con una superficie irregular, de color blanco seco por falta de leucoedema. Luego de un leve estrangulamiento, en el que no tiene cuerpo sino que es sólo mácula, se dirige hacia atrás, siguiendo la línea interoclusal, zona en la que también toma un aspecto irregular. Puede observarse en la comisura un perfil verrugoso, característica que también está presente en los sectores más posteriores. Sus límites son bastante definidos. **Diagnóstico:** leucoplasia grado III de Grinspan-Abulafia.



**Figura 11:** Lesión de ubicación retrocomisural con características clínicas similares a las figuras 8 y 9 pero que tiene menor espesor. Su aspecto es seco y el paciente expresó percibir sensación de aspereza al tacto con la lengua. **Diagnóstico:** Leucoplasia grado I con tendencia a evolucionar a grado II.

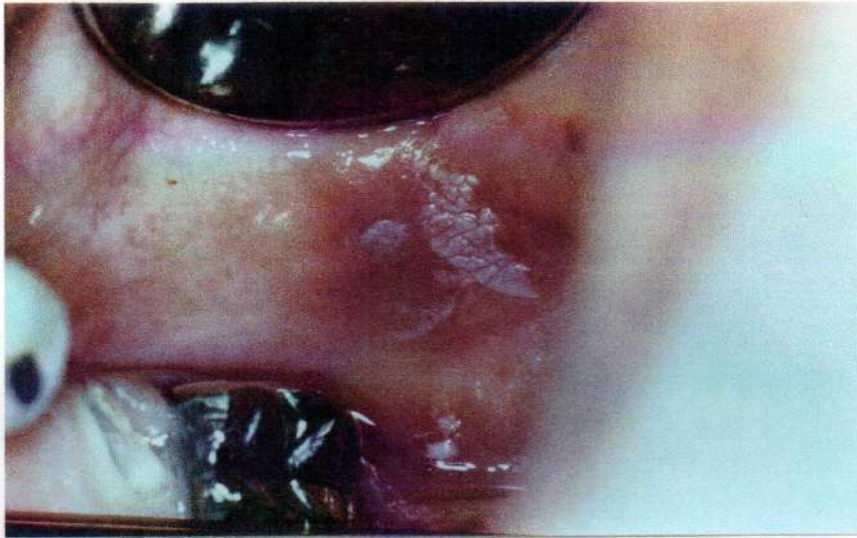


**Figura 12:** Lesión de límites precisos, ubicada parte en mucosa y parte en semimucosa de labio inferior, de color blanco nacarado. El epitelio semimucoso se presenta atrófico y con moderada invasión de la piel, especialmente en la zona de la lesión descrita. **Diagnóstico:** Leucoplasia grado II.

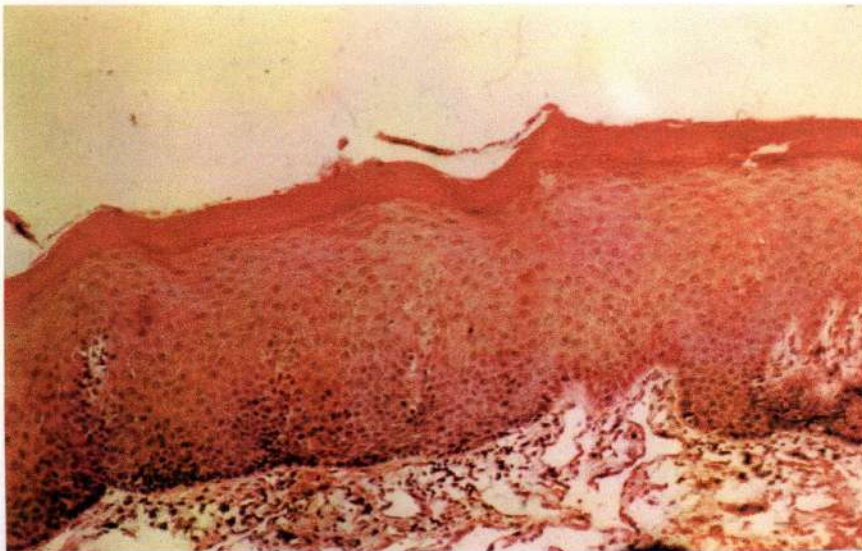


**Figura 13:** En el tercio anterior de la mucosa yugal se observa una lesión de aspecto queratótico, es decir que posee un engrosamiento marcado del epitelio, de color blanco amarillento, que, en la mayoría de su extensión, se eleva sobre la mucosa. Su aspecto es seco por ausencia de leucoedema y su disposición es de embañosado o parqueteado. **Diagnóstico:** Leucoplasia grado II.

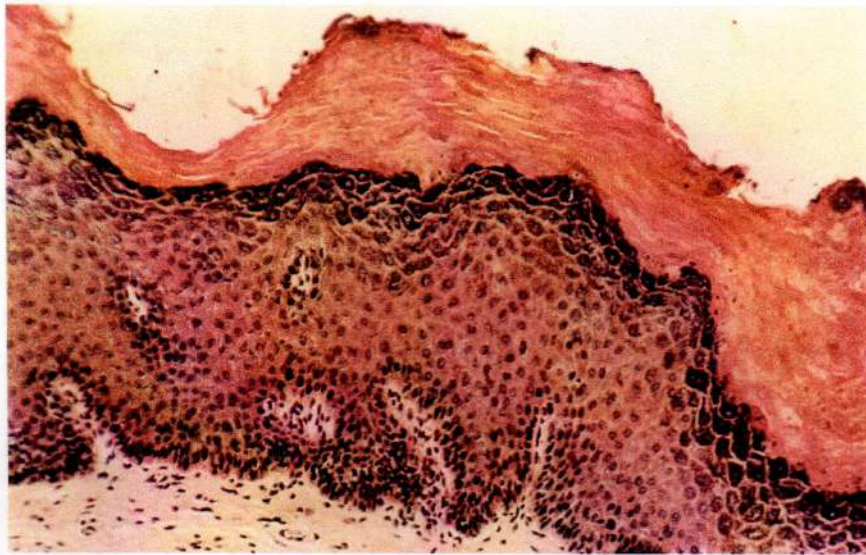




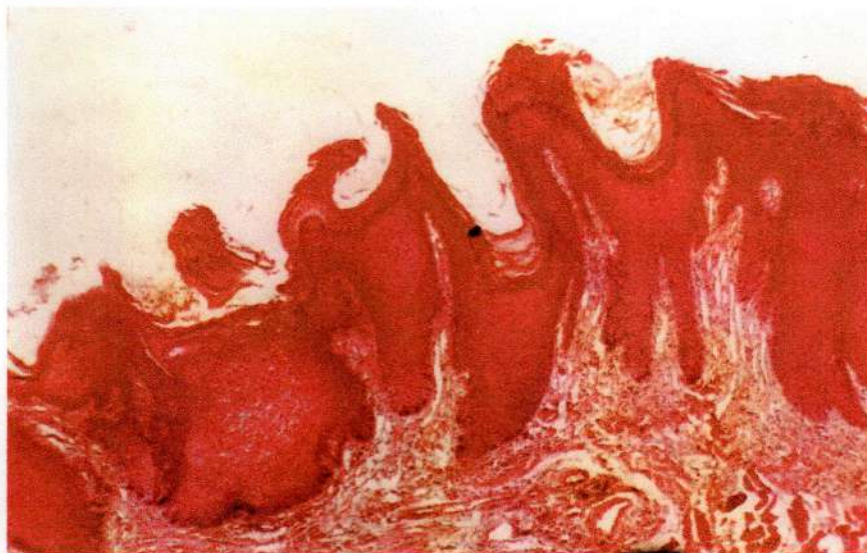
**Figura 14:** En el tercio posterior de la mucosa yugal se observa una lesión blanca, queratótica, dispuesta en "parquet". La lesión permite apreciar, a la palpación, el aumento de espesor de la mucosa en una área de límites precisos. **Diagnóstico:** Leucoplasia grado II.



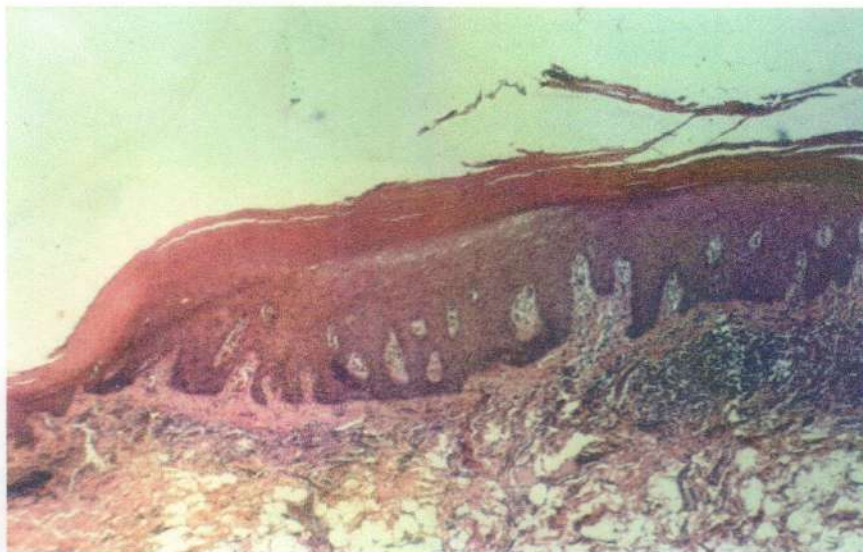
**Figura 15:** Leucoplasia de mucosa yugal. 40X H.E. Se observa en el epitelio de revestimiento una hiperqueratosis basada en una moderada ortoqueratosis, acantosis del cuerpo mucoso de Malpighi, con conservación o ligera tendencia al alargamiento de las proyecciones epiteliales interpapilares. En el corion se ve escaso infiltrado inflamatorio próximo a los vasos sanguíneos del plexo subpapilar. La capa de células basales se encuentra con algún grado de pigmentación melánica. **Diagnóstico:** leucoplasia grado I de Grinspan-Abulafia.



**Figura 16:** Leucoplasia de mucosa yugal. 60X H.E. Se observa en el epitelio mucoso una acentuada hiperqueratosis basada en una hiperortoqueratosis, marcada granulosis y acantopapilomatosis, con hiperplasia evidente de las proyecciones epiteliales interpapilares, en las que se observa duplicación de la capa de células basales y acentuado hiperchromatismo nuclear. En el corion se visualizan escasísimas células inflamatorias y escasos capilares sanguíneos. **Diagnóstico:** leucoplasia grado II de Grinspan-Abulafia con displasia leve.



**Figura 17:** Leucoplasia de mucosa yugal 40X H.E. Se observa un epitelio de revestimiento francamente irregular de aspecto verrugoso, proyectado irregularmente hacia la superficie, así como también con sus proyecciones epiteliales interpapilares (red de crestas) como digitaciones. Hacia el corion se observa hiperqueratosis del tipo hiperortoqueratosis, granulosis y acantopapilomatosis. En el corion se ve escaso infiltrado inflamatorio. **Diagnóstico:** leucoplasia grado III de Grinspan-Abulafia, también conocida como leucoplasia verrugosa. (Biopsia de la lesión de la Figura 10).



**Figura 18:** Biopsia de mucosa yugal 40X H.E. En la mitad derecha del preparado se observa un epitelio de revestimiento con acantopapilomatosis (simil serrucho), hiperqueratosis basada en hiperparaqueratosis y, esencialmente, un importante infiltrado crónico linfocitario yuxtaepitelial; cuadro que diagnosticamos como líquen queratótico. En la mitad izquierda ha desaparecido sustancialmente el infiltrado inflamatorio del corion, el epitelio de revestimiento conserva su acantopapilomatosis, con proyecciones epiteliales interpapilares confluentes en la profundidad y un engrosamiento sustancial de la capa superficial basada en una hiperparaqueratosis más acentuada. **Diagnóstico:** leucoplasia secundaria a líquen con franca tendencia a la atrofia en el extremo izquierdo.



**Figura 19:** En la mucosa yugal retrocomisural de un paciente fumador, se puede observar una lesión de aspecto moteado (se alternan áreas rojas con zonas blancas a manera de parches) que se dispone en sentido anteroposterior, en la que se puede distinguir una depresión lineal que parte de la comisura. La lesión fue tratada con antimicóticos y se transformó en una lesión homogénea blanca. **Diagnóstico:** Leucoplasia grado I infectada con *Candida albicans*.

El liquen bucal se observó en varios de los pacientes estudiados (26 casos en zonas AS y 4 casos en zona NAS). La clásica descripción del dibujo blanquecino arboriforme en el tercio posterior de la mucosa yugal fue solo uno de los aspectos clínicos de los múltiples que esta afección presentó como erosiones, escleroatrofias, leucoplasiformes y queratóticas. Estas últimas se presentaron sobre todo en los pacientes fumadores, pero siempre se hallaba, sin embargo, la lesión típica en alguna parte de la mucosa oral. Para este estudio, por tratarse de lesiones cancerizables, sólo se tuvieron en cuenta los líquenes atípicos. (Figuras 20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32).



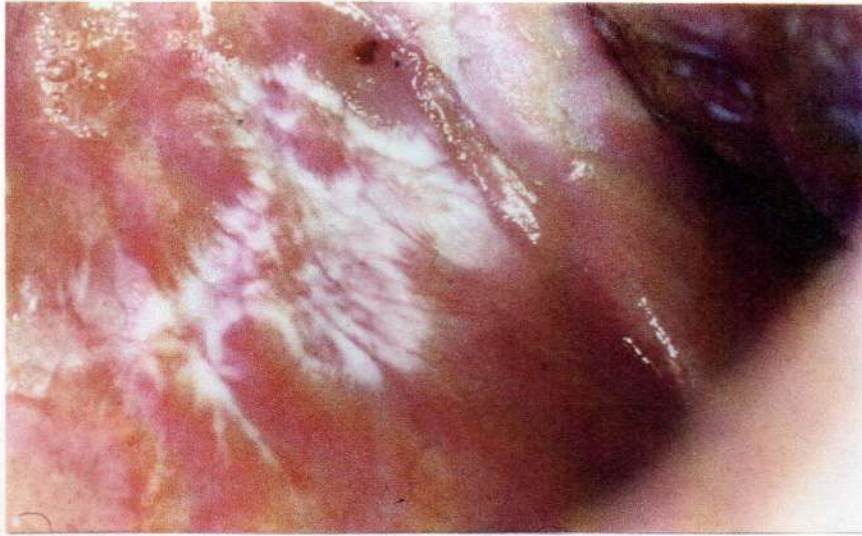
**Figura 20:** En la semimucosa del labio inferior se observa una lesión blanca, levemente elevada (posee cuerpo), de forma irregular y límites precisos, localizada en la línea media. Hacia el lado derecho se continúa con una lesión roja, de características atróficas, en cuyo interior se pueden ver pequeñas lesiones blancas muy tenues y manchas blancas lineales que se dirigen hacia la comisura. En general el labio se presenta plano, con moderada flacidez y signos de compromiso de la semimucosa por la piel, en un individuo de sexo masculino de mediana edad. En ambas mucosas yugales, zona posterior, se presentaban en este individuo lesiones de liquen típico. **Diagnóstico:** liquen queratótico y atrófico de labio inferior.



**Figura 21:** En el labio inferior se observan lesiones queratóticas, elevadas y lesiones más planas blanco grisáceas, donde, además, se puede distinguir una tonalidad violácea. La disposición es irregular, caprichosa, con áreas atróficas de color rojo, con tendencia a la erosión. Estas lesiones se localizan en un labio plano, evertido, flácido, con gran demarcación de los surcos transversales a la semimucosa y desdibujamiento de sus límites hacia la piel y la mucosa. Este tipo de lesiones se hallaban en otros sitios de la mucosa oral, concomitantemente con lesiones de líquen típico. **Diagnóstico:** Líquen queratótico del labio.



**Figura 22:** En el borde de la lengua, en casi toda su extensión, se observan lesiones elevadas de aspecto vegetante con un límite preciso entre estas lesiones y la mucosa vecina. Las lesiones no son verdaderas vegetaciones ya que no están recubiertas por tejido epitelial. **Diagnóstico:** Líquen vegetante de lengua.



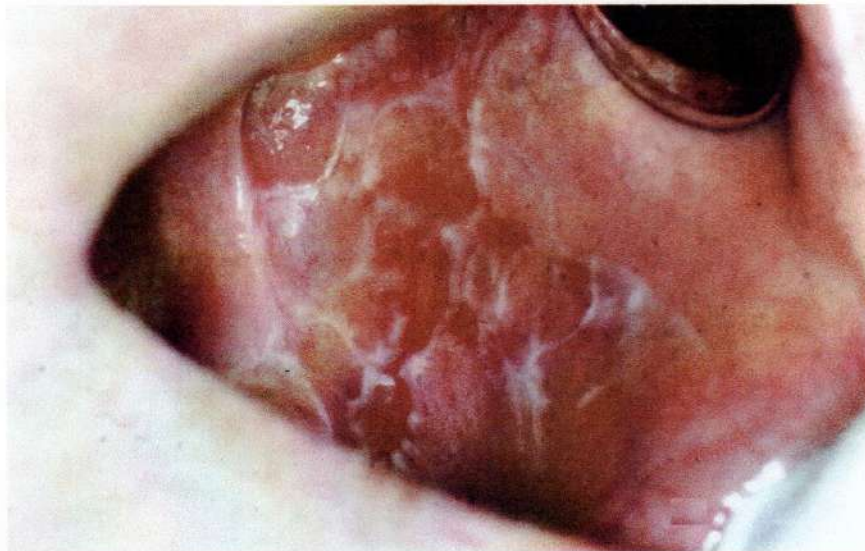
**Figura 23:** En la mucosa yugal se pueden ver lesiones blancas irregulares que semejan un dibujo de encaje, con disposición caprichosa y bastante extendidas. A la palpación estas lesiones tenían cuerpo. Por delante de éstas se observan sectores de lesiones blancas de aspecto parqueteado, con diagnóstico clínico de leucoplasia secundaria a líquen. **Diagnóstico:** Líquen queratótico de mucosa yugal.



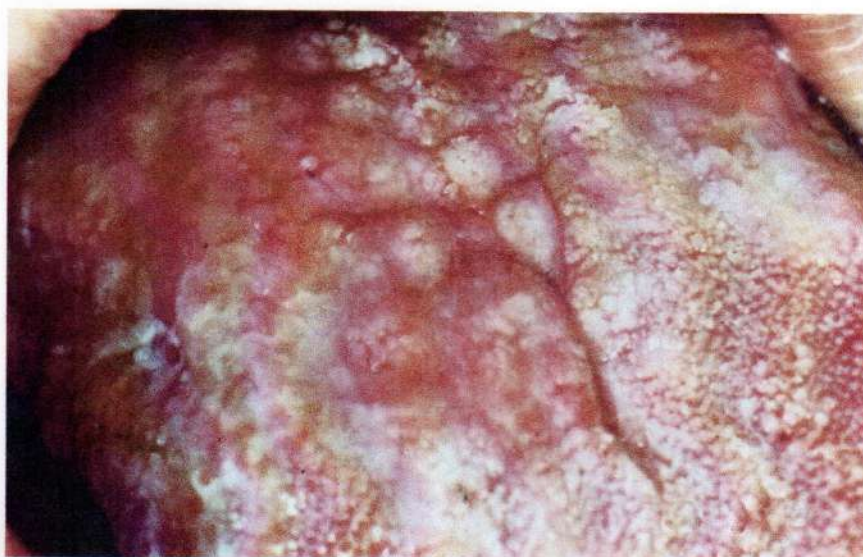
**Figura 24:** Erosión que ocupa el borde de la lengua en su zona media. Hacia atrás de la misma se puede ver una zona roja atrófica, y hacia adelante y arriba, lesiones blancas palpables. Su diagnóstico clínico fue sencillo, ya que el paciente presentaba lesiones blancas en forma de red en mucosas yugales. **Diagnóstico:** Líquen erosivo y queratótico de lengua.



**Figura 25:** En el dorso de la lengua se observan lesiones blancas que por su homogeneidad recuerdan más a una leucoplasia, pero su tono azulino y el dibujo de lúquen típico en otras zonas de la boca hacen el *diagnóstico* de lúquen queratótico de lengua.



**Figura 26:** En la mucosa yugal se pueden ver manchas blanquecinas muy extendidas, con aspecto de red o malla. A la palpación las lesiones denotaban cierta elevación sobre la mucosa adyacente, la que se presentaba atrófica.  
**Diagnóstico:** Lúquen atípico de mucosa yugal (atrófico y queratótico).

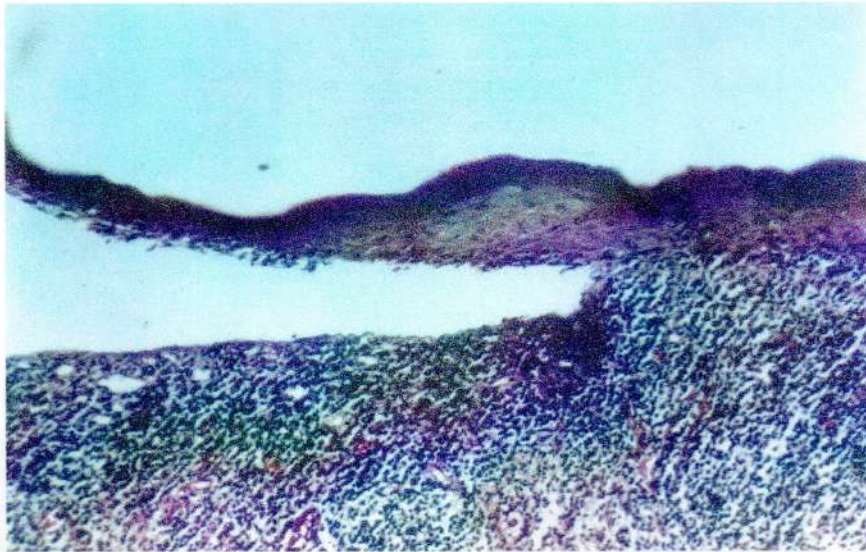


**Figura 27:** Lesiones diversas que ocupan casi todo el dorso lingual. La mayoría está constituida por lesiones rojas atróficas. En sectores pueden distinguirse áreas blanquecinas de marcado aspecto leucoplasiforme; sin embargo la histología se correspondió con líquen. **Diagnóstico:** Líquen atrófico y queratótico de lengua.



**Figura 28:** En la mucosa yugal se observa una lesión blanca lineal, que sigue una dirección antero posterior describiendo una "S", de disposición caprichosa. En el sector anterior se pueden distinguir manchas rojas eritematosas, con tendencia erosiva y una pequeña erosión de forma oval. **Diagnóstico:** Líquen atrófico y erosivo de mucosa yugal.





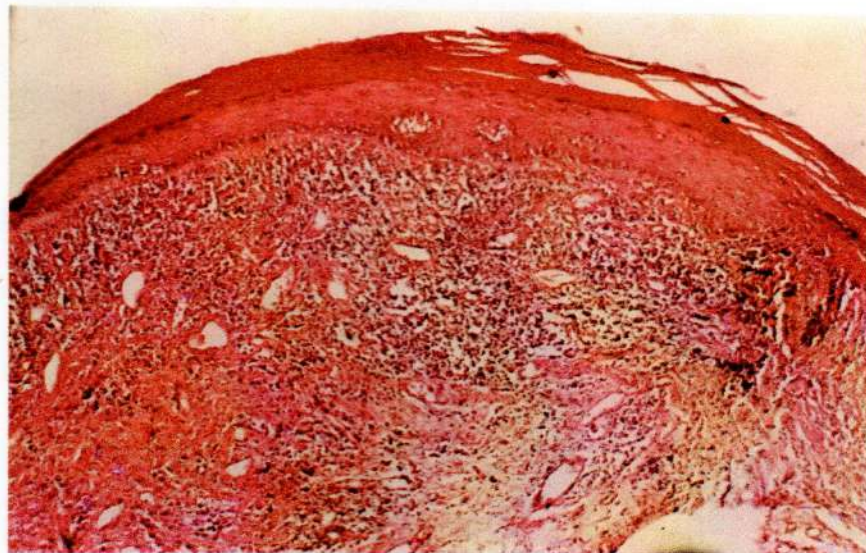
**Figura 29:** Lesión de mucosa yugal coloreada con H.E. y a 40X en la que se observa un epitelio adelgazado, paraqueratótico que en un sector subepitelial con forma de ampolla (espacio claro que se observa en la ilustración) descansando sobre un tejido conectivo con un importante infiltrado mononuclear yuxtaepitelial que acompaña al desprendimiento generado por la ampolla, destacándose la microvasculatura. **Diagnóstico:** líquen ampollar.



**Figura 30:** Lesión de mucosa yugal obtenida del sector enfrentado a los molares coloreada con H.E. y a 40X, en la que se observa un epitelio hiperqueratinizado con importante acantosis y displasia de leve a moderada, y a nivel de las papilas coriónicas un adelgazamiento epitelial que reduce este tejido a 3 ó 4 hileras de células conformando una erosión que es característica en este tipo de lesiones. En el corion se observa un importante infiltrado mononuclear yuxtaepitelial. **Diagnóstico:** líquen erosivo.



**Figura 31:** Biopsia obtenida de una lesión blanca de borde lateral de la lengua coloreada con H.E. y observada a 40 aumentos, que ilustra una ulceración (pérdida de continuidad del epitelio) flanqueada en los bordes por epitelio pavimentoso estratificado paraqueratinizado con infiltrado yuxtaepitelial de células mononucleadas. En el sector de la ulceración se observa entre escasa y moderada cantidad de células inflamatorias y una importante microvasculatura. **Diagnóstico:** líquen ulceroso.



**Figura 32:** Biopsia de labio 40X H.E. Se observa un epitelio mucoso con características atróficas, disminuido de espesor, con una superficie lisa recubierta por hiperqueratosis del tipo hiperortoqueratosis, con algo de pigmentación melánica en la capa basal, la cual se presenta plana, sin las digitaciones (simil serrucho) que se observan en el líquen típico. Alcanza a observarse cambio hidrópico o vacuolar en las células de la capa basal, lo cual está estrechamente vinculado con un infiltrado linfocitario yuxtaepitelial. Nótese el importante patrón vascular que presenta esta patología. **Diagnóstico:** líquen queratótico.

Las queratosis labiales halladas, aunque no produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de las zonas estudiadas, constituyen un grupo de casos interesante. Si bien la queratosis labial de origen actínico es, en general, la más importante como lesión cancerizable, por su frecuencia, dentro de las queratosis del labio, las de origen arsenical que se hallan en los pacientes que han bebido por muchos años agua contaminada con arsénico son también muy cancerizables y su diagnóstico diferencial con las actínicas no es sencillo, pues generalmente coexisten ambas causas productoras, potenciándose recíprocamente. En nuestra observación las queratosis halladas en los pacientes de la zona AS fueron más numerosas (11 casos vs 4 casos en la zona NAS) y sensiblemente más grandes, tomando en ocasiones el aspecto clínico de acantoqueratoma espinocelular (Figuras 33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43). A este respecto es bueno mencionar el caso de una paciente de sexo femenino proveniente de la zona AS, de 59 años de edad, que vivió desde la infancia en la zona rural de Villa María, Provincia de Córdoba, bebiendo agua de pozo artesiano. Había tenido un cáncer espinocelular de tuberosidad del maxilar lado derecho en el año 1991, cuyo tratamiento fue quirúrgico con buenos resultados. En el año 1994 se presentó otro carcinoma de reducido tamaño que le fue extirpado con éxito, aunque en la Historia Clínica no se precisa su localización. En el año 1996 desarrolló un carcinoma de encía de maxilar superior tratado con cirugía y quimioterapia, que le dejó una comunicación bucosinusal como secuela (Figura 44) y una importante xerostomía. Posteriormente se le practica una mandibulectomía subtotal del lado derecho, según datos extraídos de la historia clínica, que produce posteriormente una fibrosis de los músculos masticadores

homolaterales, que disminuyen severamente la apertura bucal. Cabe destacar que en la historia clínica también hay datos de biopsias de lesiones cancerizables de naturaleza queratótica. En el mes de octubre de 1997 la paciente se presenta a nuestra consulta con una lesión erosiva con un borde sospechoso y una queratosis del labio inferior (Figura 45) que son eliminados quirúrgicamente y cuyos estudios anatomopatológicos se presentan en Figura 46. En noviembre de 1997 la paciente presentó una nueva queratosis del labio inferior (Figuras 47-48) que también fue eliminada quirúrgicamente y cuyo estudio anatomopatológico se puede ver en Figura 49. Durante el año 1998 desarrolló una nueva lesión neoplásica en mucosa yugal derecha que fue tratada quirúrgicamente y con radioterapia, con aparentes resultados favorables, pero que disminuyeron aún más su ya deteriorada calidad de vida. En la actualidad, octubre de 1999, la paciente presenta una lesión próxima al pilar anterior derecho, cuyo diagnóstico clínico es compatible con neoplasia maligna de estirpe epitelial. En la piel de la espalda, región interescapular, presenta lesiones del tipo de los carcinomas bowenoides, propios de los pacientes con HACRE (Figuras 50-51), cuyo diagnóstico clínico fue realizado por el Dr. David Grinspan.

Teniendo en cuenta que en la literatura mundial hay numerosas citas que hacen referencia a la característica que tienen los arsenicales de producir en el ser humano numerosas neoplasias, coexistentes o sucesivas, (22-46-48-49-81-100-104-135-137-141); y que en opinión del Prof. Suárez, el As hace en las mucosas de la laringe lo mismo que en la piel (24), cabe plantearse si éste no es un caso de carcinomatosis múltiple de localización bucal en un paciente con HACRE.

Otro caso digno de comentar, que nos fue derivado de San José de Las Salinas al Hospital Vicente Agüero de la localidad de Jesús María, es el de un hombre de 64 años de edad, hachero de profesión, alcohólico crónico, que presentaba una lesión muy rara denominada queilitis glandular profunda o apostematosa (Figura 52), que ya tenía un carcinoma espinocelular en la mucosa labial. Afortunadamente, no presentaba adenopatías palpables en el cuello y fue derivado al Comité de Tumores del mencionado hospital. Allí recibió un tratamiento cuya evolución fue buena, por lo menos durante el tiempo en que pudimos hacerle un seguimiento (un año).



**Figura 33:** Se pueden observar en la figura múltiples lesiones, de diversa altura y tonalidades que van del amarillo claro al marrón oscuro, de forma irregular, caprichosa, que involucran piel y semimucosa. Nótese que las lesiones tienen un espesor mayor hacia la mucosa del labio que hacia la piel (esta característica siempre se repite en las lesiones que asientan en el labio y cursan con aumento de la queratinización). El resto del labio se presenta atrófico, leucoplasiforme, con lesiones descamativas de diverso tamaño y disposición, que tienden a coalescer insinuando el comienzo de lesiones como las descriptas. **Diagnóstico:** queratosis de labio.



**Figura 34:** Dorso de las manos del paciente de la figura 33, donde se puede ver una piel seca, áspera, rígida por pérdida de la elasticidad, con lesiones queratóticas difusas, extensas, y lesiones más circunscriptas, elevadas, de diversa tonalidad, algunas de color gris pizarra, tal como son descritas en pacientes con severo hidroarsenismo crónico regional endémico. Paciente residente desde la infancia en la zona rural de Justiniano Posee, Provincia de Córdoba.



**Figura 35:** Queratosis de labio; 100X H.E. Se observa un epitelio semimucoso fuertemente queratinizado con importantes proyecciones epiteliales interpapilares con acentuada duplicación de la capa de células basales e hiperchromatismo nuclear del tercio inferior y parte del tercio medio; un importante infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario se observa en el corion subyacente. El **diagnóstico** es: queratosis labial con displasia leve a moderada. (Biopsia del labio de la Figura 33).



**Figura 36:** En la zona media de la semimucosa del labio inferior se puede observar una lesión de forma oval, cuyo eje mayor es transversal; de color amarillento, seca, áspera, que a la palpación se presenta consistente pero sin involucrar tejidos subyacentes. A la inspección se presenta formada por múltiples escamas que tienden a quedar adheridas, formando una callosidad. El resto del labio se presenta hipotónico, con cierta eversión, cubierto por un epitelio atrófico, descamativo y con desdibujamiento de la línea de Klein y del límite semimucoso-cutáneo.  
**Diagnóstico:** queratosis de labio.



**Figura 37:** En el labio inferior de un individuo de sexo masculino en el que se puede notar cierto aplanamiento y pérdida del límite cutáneo semimucoso se observan múltiples lesiones escamosas secas sobre un epitelio con tendencia atrófica. En la zona central y hacia el lado izquierdo del paciente, se observan lesiones amarronadas secas, ásperas al tacto, que tienden a coalescer con lesiones vecinas de la misma naturaleza. **Diagnóstico:** Queilitis exfoliativa y queratosis labial. Este paciente residía desde la infancia, en la zona rural de Cintra, provincia de Córdoba.

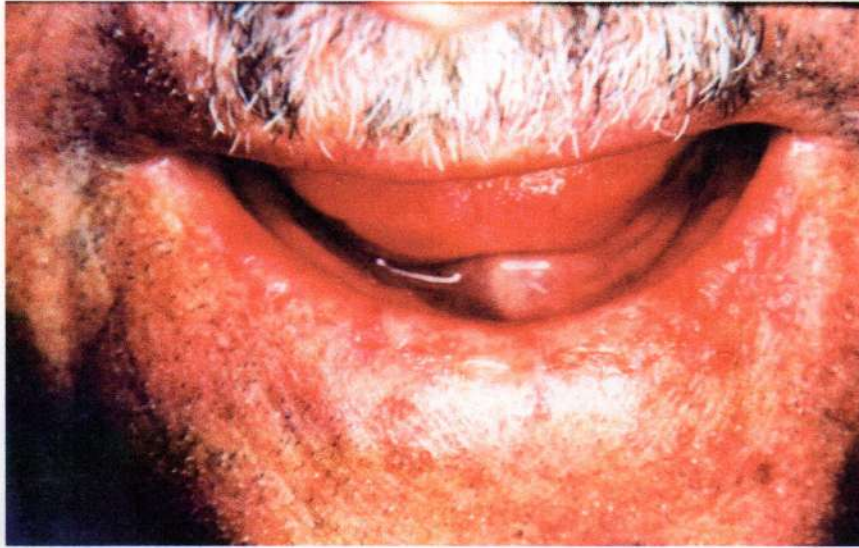


**Figura 38:** Palma de la mano del paciente de la figura anterior, que se presenta seca, áspera, con múltiples lesiones descamativas en su región central y con aspecto de queratosis pequeñas más hacia la periferia. (Lesiones cutáneas típicas de HACRE).



**Figura 39:** Lesión con aspecto de placa rojiza localizada en la piel de la espalda del paciente de la figura anterior; sus límites son precisos, con un ribete saliente. En la zona más superior se puede ver un área atrófica salpicada de escamocostras pequeñas. Nótese los puntos pigmentados negruzcos, característicos de esta entidad.  
**Diagnóstico:** carcinoma basocelular pagetoide.





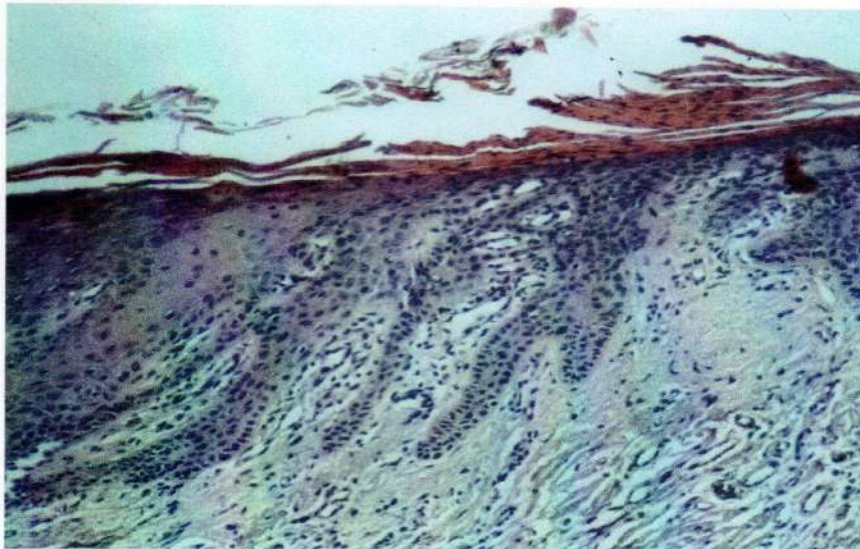
**Figura 40:** Vista panorámica del labio inferior de un individuo de sexo masculino con envenenamiento arsenical crónico, oriundo de la zona rural de Bell Ville, Provincia de Córdoba. El labio se presenta seco, atrófico, hipotónico, con pérdida de sus límites hacia piel y mucosa, casi con desaparición de la semimucosa por avance cutáneo. Nótese áreas leucoplasiformes, descamativas y otras amarillentas con tendencia a la queratosis.



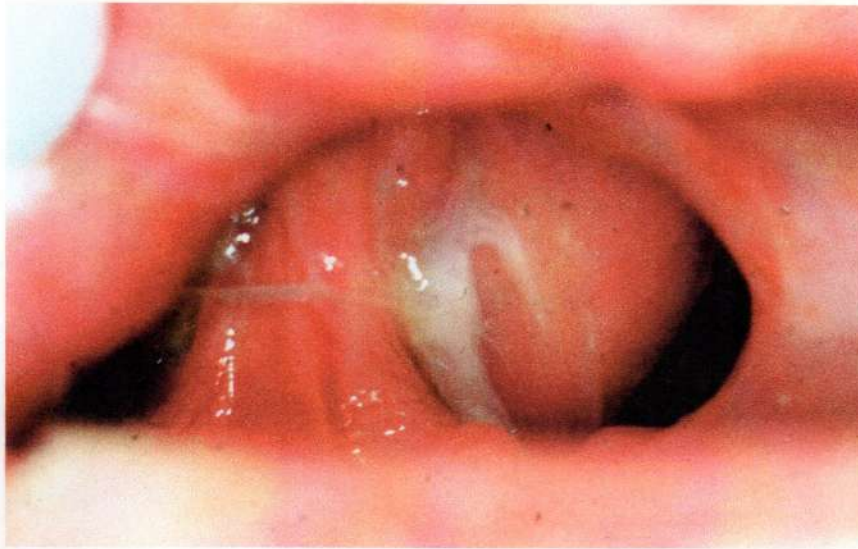
**Figura 41:** Vista en detalle de la figura anterior, donde se puede observar la similitud entre piel y semimucosa. Ambas están secas, atróficas, en parte casi erosivas, con cambios vasculoatróficos, descamativas en algunas áreas y con tendencia a la agrupación de escamas en otras, en la que su color es amarillento. Las lesiones están bien adheridas, difíciles de desprender, y cuando se lo hace dejan un lecho sangrante. **Diagnóstico:** queilitis descamativa crónica y queratosis labial.



**Figura 42:** Dorso de la muñeca del paciente de las figuras 40 y 41. Nótese las características similares con la semimucosa, con zonas atróficas rojizas, con cambios vasculoatróficos, con placas queratóticas bien adheridas, elevadas, ásperas, secas y de diversos tamaños.



**Figura 43:** Queratosis labial con atrofia: 100X H.E. Epitelio semimucoso del labio inferior con tendencia a la atrofia, recubierto por una capa queratinizada, basada en hiperparaqueratosis con hiperplasia de las proyecciones epiteliales interpapilares, con fuerte hiper cromatismo nuclear, que penetra a la manera de dedos de guante en el corion, donde se observa una zona con elastoidosis. Se trata de queratosis labial con displasia moderada. (Biopsia del labio de las figuras 40 y 41).



**Figura 44:** Por una apertura bucal muy disminuida se puede ver, en el sector posterior de la cavidad oral, la zona del pilar anterior derecho y parte de la mucosa yugal. Nótese la mucosidad que proviene del seno maxilar homolateral, producto de una comunicación bucosinusal por tratamiento quirúrgico de un carcinoma espinocelular de la tuberosidad del maxilar.



**Figura 45:** En la semimucosa del labio inferior, en la proximidad de la comisura derecha, se puede observar una lesión de color rojo, erosiva, con un borde muy poco elevado, que se dispone cerca del límite con la piel. Más hacia la línea media se pueden ver múltiples escamas, secas, simulando colgajos parcialmente adheridos, que tienden a coalescer iniciando una queratosis labial. Hacia la línea media se puede ver una lesión erosiva fácilmente sangrante, de forma redondeada y límites precisos. El labio en general se presenta atrófico, leucoplasiforme y con desdibujamiento del límite semimucoso cutáneo. **Diagnóstico:** queilitis erosiva y descamativa crónica y queratosis labial.



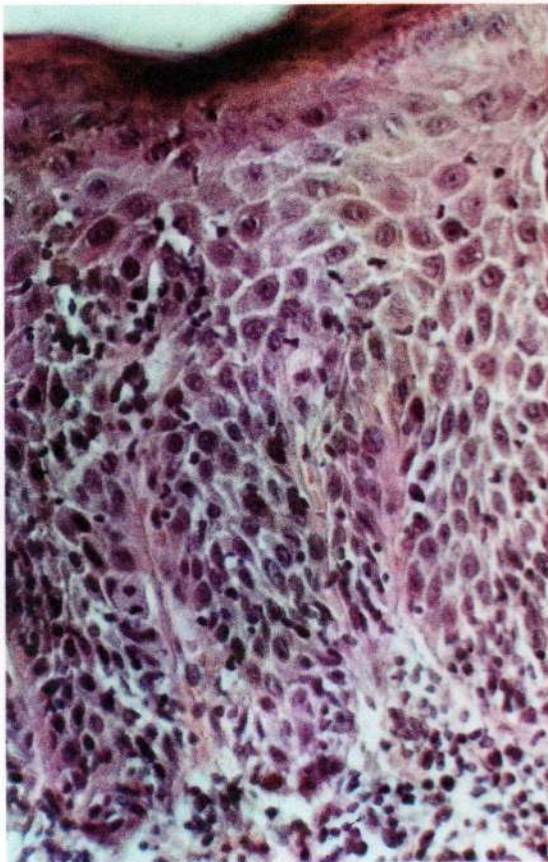
**Figura 46:** 40X H.E. En semimucosa de labio se observa una proliferación neoplásica de tejido epitelial que hace microinvasión en el corion, el cual se presenta con un importante infiltrado crónico inespecífico y, más hacia la profundidad, un sector de elastoidosis que representa un cambio típico, sobre todo en el labio inferior. **Diagnóstico:** carcinoma microinvasor.



**Figura 47:** En labio inferior se observa una lesión de naturaleza degenerativa, no inflamatoria, bien localizada, que se destaca como una acumulación circunscripta de escamas, semejante a una callosidad cutánea rodeada de un rodete blanquecino leucoplasiforme, áspera al tacto y dura a la palpación, pero que no infiltra los tejidos subyacentes. Hacia la comisura se ve el labio deprimido (producto de la eliminación quirúrgica de una lesión previa), sin límites precisos, atrófico, con múltiples escamas amarillentas que aparentan el inicio de otra lesión similar a la descrita. En dirección a la línea media se observan características similares. **Diagnóstico:** queratosis labial.



**Figura 48:** Otra visión de la lesión de la figura anterior en la que se ponen en evidencia la característica atrófica de los labios y el perfil de la lesión, con aspecto de acantoqueratoma, en cuyo límite anterior se ve con claridad el borde o rodete leucoplasiforme. A la palpación no se detectaba infiltración de tejidos subyacentes.



**Figura 49:** Queilitis crónica con cuerno cutáneo, 250X H.E. Sector epitelial de la queilitis crónica inespecífica de la figura 47 y 48 que ilustra las lesiones intraepiteliales moderadas (o severas) en algunos sectores, característico de las displasias epiteliales. En el corion se observa un importante infiltrado inflamatorio crónico, algunas de cuyas células alcanzan a transmigrar el epitelio (exocitosis). No se observa invasión neoplásica. **Diagnóstico:** displasia moderada.



***Figuras 50 y 51:*** Vista panorámica y con detalle de placas rojas del tipo de los carcinomas bowenoides, de tamaño diverso, no induradas, cubiertas por escamocostras, que asientan en la piel de la espalda.

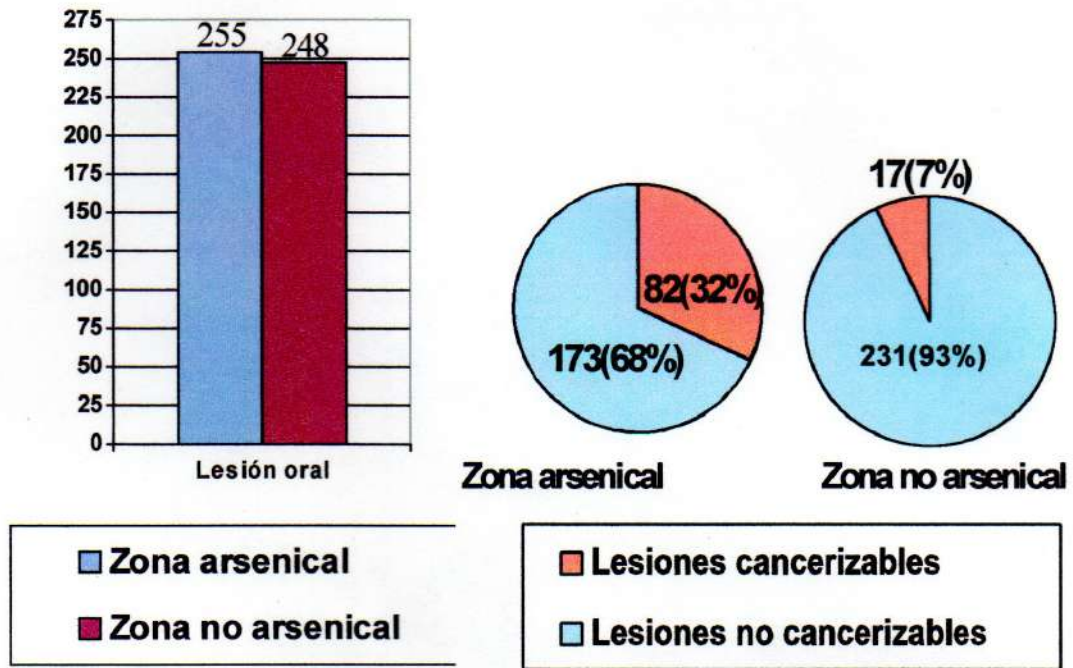


**Figura 52:** En el labio inferior se puede ver una gran destrucción de tejido con trayectos fistulosos que se evidencian por las múltiples bocas de fistulas transcutáneas y transmucosas; las primeras con costras de pus desecado y las segundas con saliva de aspecto lechoso por su contenido purulento. Este paciente ya presentaba un carcinoma espinocelular en la mucosa labial. **Diagnóstico:** Queilitis glandular profunda o apostematosa y carcinoma espinocelular de labio inferior.

Se realizó el tratamiento estadístico de los resultados obtenidos mediante análisis univariado y multivariado presentados en tablas y figuras.

En el análisis global de los resultados se puede observar un dato de relevancia y es que en ambos grupos de individuos estudiados, se halló similar cantidad de lesiones estomatológicas, pero en el grupo de pacientes residentes en áreas arsenicales la cantidad de lesiones cancerizables fue varias veces superior que en el grupo de pacientes residentes en zonas no arsenicales o grupo control. (Tablas 2 y 3, y Figura 53).

Figura 53: Distribución de lesiones orales en la población de áreas arsenicales y no arsenicales.



También se hallaron pacientes con neoplasias malignas en ambas zonas estudiadas (Tabla 4 y Figuras 52-54-55).



**TABLA 4: Distribución de las lesiones orales malignas halladas en las zonas arsenical y no arsenical de la Provincia de Córdoba sobre 304 pacientes estudiados.**

<i>Zona arsenical</i>	<i>Nº</i>	<i>Zona no arsenical</i>	<i>Nº</i>
<i>Carcinoma espinocelular invasor</i>	<i>3</i>	<i>Carcinoma espinocelular invasor</i>	<i>2</i>
<i>Carcinoma espinocelular microinvasor</i>	<i>1</i>	<i>Papilomatosis oral florida</i>	<i>1</i>
<i>Enfermedad de Wegener</i>	<i>1</i>	<i>Tumor mucoepidermoide</i>	<i>1</i>
<i>Total</i>	<i>5</i>	<i>Total</i>	<i>4</i>



**Figura 54:** Gran úlcera carcinomatosa que involucra importantes sectores de cara y cuello en un paciente en estado terminal internado en el Hospital Regional de la ciudad de Bell Ville. La lesión inicial fue un carcinoma espinocelular del piso de la boca que destruyó la mandíbula y fistulizó a piel. Se pueden observar lesiones úlcerovegetantes, sumamente destructivas con grandes zonas necróticas y malolientes. **Diagnóstico:** carcinoma espinocelular primitivo de piso de boca.



**Figura 55:** Tumor úlcerovegetante del borde izquierdo de la lengua que ocupa los tercios anterior y medio de la misma; invade la cara ventral y piso de boca, fijando la lengua e impidiendo su protrusión. Nótese la sepsis oral, el mal estado de las piezas dentarias y la disminución de la apertura bucal por el trismus. En el sector anterior de la mucosa lingual se pueden ver lesiones blancas lineales y queratóticas compatibles con diagnóstico clínico de liquen bucal. En el cuello se palpaban nódulos linfáticos importantes, duros e indoloros y no adheridos a planos vecinos. Diagnóstico: carcinoma espinocelular de borde lingual. (Paciente internado en el Hospital Regional de Bell Ville).

En el análisis univariado se tomaron las variables sexo, edad, lesiones cancerizables, leucoplasia, liquen atípico y queratosis labial. Respecto a las variables sexo y lesiones cancerizables las diferencias entre la zona AS y la NAS no fueron estadísticamente significativas (Tabla 5).

**TABLA 5 Distribución del sexo femenino en la zona arsenical vs. zona no arsenical y de lesiones cancerizables vs. Lesiones no cancerizables.**

Variable dependiente	N° de casos	%	Intervalo de confianza <sup>-</sup>	p	RD(OR)-
Zona arsenical	49	32,2	( 24,9 – 40,2 )	NS®	
Zona no arsenical	53	34,8	( 24,9 – 40,2 )		
Lesiones cancerizables	26	26,8	( 18,3 – 36,7 )	NS	0,6(0,4-1,1)
Lesiones no cancerizables	76	36,7	( 30,3 – 43,6 )		

- Intervalo de confianza de 95 %.

- RD(OR): razón de desigualdades u odds ratio.

® NS: no significativo.

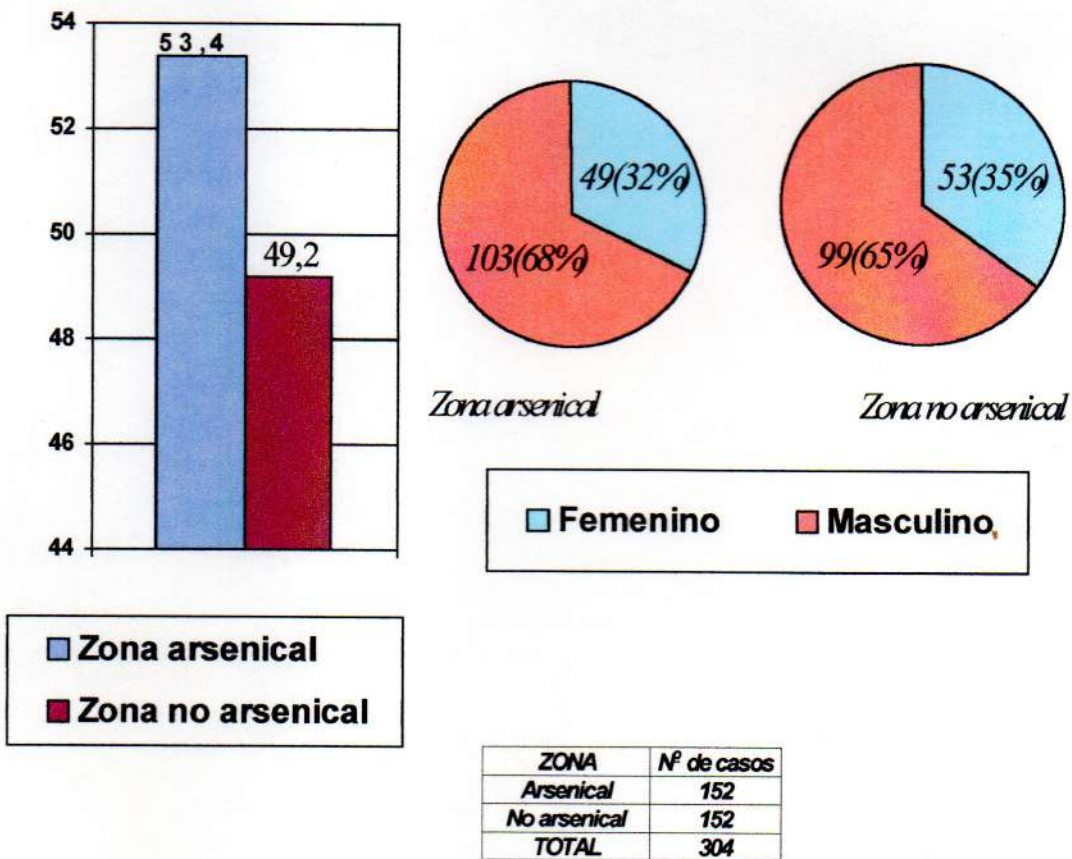
En la relativo a la variable edad, las comparaciones entre los grupos se efectuaron mediante la prueba de Student, con la correlación para variancias desiguales. Años ± ES (Error Estandar). Comparando el promedio de edad de los pacientes estudiados, en la zona arsenical con el de los pacientes de la zona no arsenical, la diferencia entre ambos fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ); y comparando el promedio de edad de los pacientes con lesiones cancerizables con el promedio de edad de los pacientes con lesiones no cancerizables, la diferencia también fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) (Tabla 6). La distribución de la población estudiada en las áreas arsenicales y no arsenicales, teniendo en cuenta las variables edad y sexo, también pueden observarse en la Figura 56.

**TABLA 6: Análisis de la variable independiente edad respecto a las zonas estudiadas y al tipo de lesiones halladas.**

Variable dependiente	%	E.S.*	p
Zona arsenical	53,4	± 1,1	<0,05
Zona no arsenical	49,2	± 1,5	
Lesiones cancerizables	54,9	± 1,3	<0,01
Lesiones no cancerizables	49,6	± 1,3	

\* ES: error estandar.

**Figura 56: Distribución de la población en áreas arsenicales y no arsenicales según edad y sexo**



Al comparar la cantidad total de lesiones cancerizables de los individuos de la zona arsenical con la de los individuos de la zona no arsenical, puede comprobarse una diferencia estadísticamente muy significativa entre ambos grupos ( $p < 0,0001$ ). El grupo de pacientes del área arsenical superó por más de cuatro veces al grupo de pacientes de la zona control, en cantidad de lesiones cancerizables (Tabla 7).

**TABLA 7: Distribución de las lesiones cancerizables halladas en la zona arsenical y no arsenical.**

Zona estudiada	Valor hallado	%	Intervalo de confianza <sup>↖</sup>	p	RR-
Zona arsenical	82	52,6	( 44,4 – 60,8 )	<0,0001	4,7 ( 2,9 – 7,5 )
Zona no arsenical	17	11,2	( 6,6 – 17,3 )		

↖ Intervalo de confianza de 95 %.

- RR: riesgo relativo.

En el estudio comparativo de las variables leucoplasia, líquen atípico y queratosis labial de los pacientes de zonas arsenicales con los pacientes de zonas no arsenicales, se pudo comprobar, en el caso de la leucoplasia y el líquen atípico, diferencias estadísticamente muy significativas entre ambos grupos ( $p < 0,0001$ ), no siendo así para las queratosis labiales ( $p < 0,11$ ) (Tabla 8).

**TABLA 8: Estudio comparativo de las variables dependientes leucoplasia, líquen atípico y queratosis labial en zona arsenical y no arsenical.**

Lesión cancerizable	Zona estudiada	Frecuencia relativa	%	Intervalo de confianza <sup>†</sup>	p	RR-
Leucoplasia	Arsenical	45	29,6	(22,5-37,5)	<0,0001	5(2,5-9,9)
	No arsenical	9	6,9	(2,7-10,9)		
L í q u e n atípico	Arsenical	26	17,1	(11,5-24,1)	<0,0001	6,5(2,3-18,2)
	No arsenical	4	2,6	(0,8-4,4)		
Queratosis labial	Arsenical	11	7,2	(3,7-12,6)	NS®	2,7(0,9-8,4)
	No arsenical	4	2,6	(0,8-4,4)		

\*El total de casos estudiados fue 304 pacientes: 152 en área arsenical y 152 en área no arsenical.

† Intervalo de confianza de 95 %.

– RR: riesgo relativo.

® NS: no significativo.

En el análisis univariado de las lesiones cancerizables consideradas en su totalidad, y su relación con el hábito de fumar, se pudo comprobar que la diferencia entre fumadores y no fumadores fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabla 9). Pero en el análisis univariado de la leucoplasia, el líquen atípico y la queratosis labial, tomadas individualmente en relación con el hábito de fumar, la diferencia entre fumadores y no fumadores, para el caso de la leucoplasia fue estadísticamente muy significativa ( $p < 0,0001$ ), para el líquen atípico fue significativo ( $p < 0,01$ ) y para la queratosis labial fue

estadísticamente no significativa (Tabla 10). Esto confirma, una vez más, la capacidad que tiene el hábito de fumar de modificar la mucosa oral, produciendo lesiones cancerizables como la leucoplasia y la variedad queratótica de los líquenes atípicos.

**TABLA 9: Relación de las lesiones cancerizables con el hábito de fumar.**

Variable independiente	Frecuencia relativa	%	Intervalo de confianza <sup>∩</sup>	p	RD—
Entre fumadores	44/108	40,7	(31,4-50,6)	<0,05	1,86 (1,1-3,1)
Entre no fumadores	53/196	27,0	(20,9-33,9)		

∩ Intervalo de confianza de 95 %.

— Razón de desigualdades.

**TABLA 10: Relación de las variables dependientes leucoplasia, líquen atípico y queratosis labial con el hábito de fumar.**

Variable dependiente	Variable independiente	Frecuencia relativa <sup>⊖</sup>	%	Intervalo de confianza <sup>–</sup>	p	RD <sup>⊗</sup>
Leucoplasia	Entre fumadores	35/108	32,4	(23,7-42,1)	<0,0001	4,47 (2,40-8,32)
	Entre no fumadores	19/196	9,7	(5,9-14,7)		
Líquén atípico	Entre fumadores	4/108	3,7	(1,6-5,8)	<0,01	0,252 (0,085-0,741)
	Entre no fumadores	19/196	13,3	(8,9-18,8)		
Queratosis labial	Entre fumadores	7/108	6,5	(2,6-12,9)	NS <sup>⊖</sup>	
	Entre no fumadores	8/196	3,9	(1,7-7,6)		

⊖ Total de casos estudiados: 304.

– Intervalo de confianza 95%.

⊗ RD: razón de desigualdades.

⊖ NS: no significativa.

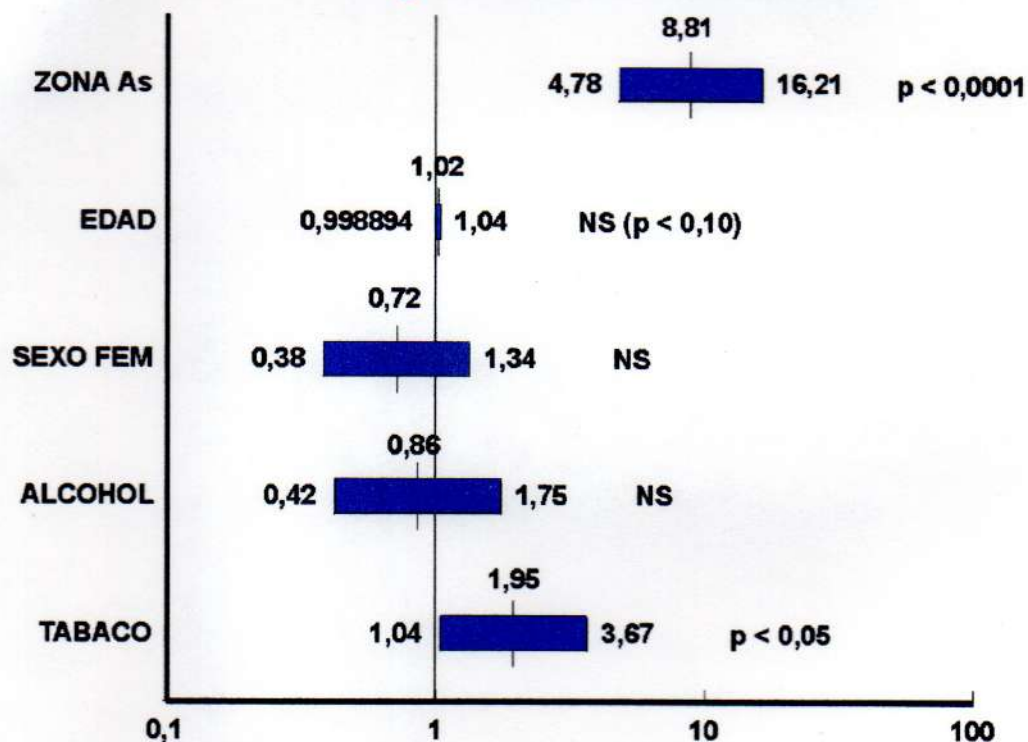
En los análisis multivariados, se encontró asociación entre las lesiones cancerizables, consideradas en su totalidad (Figura 57) y la leucoplasia en particular (Figura 58) con la zona arsenical y el hábito de fumar. En el caso de los líquenes atípicos, se encontró asociación sólo con la zona arsenical (Figura 59).

Los resultados del método Pixe en la determinación del nivel de As en agua de pozos artesianos y 6 biopsias de tumores malignos de pacientes de ambas zonas en estudio mediante acelerador de partículas (TANDAR) fueron los siguientes: en un caso de carcinoma espinocelular de la cavidad oral de un paciente de la zona endémica se



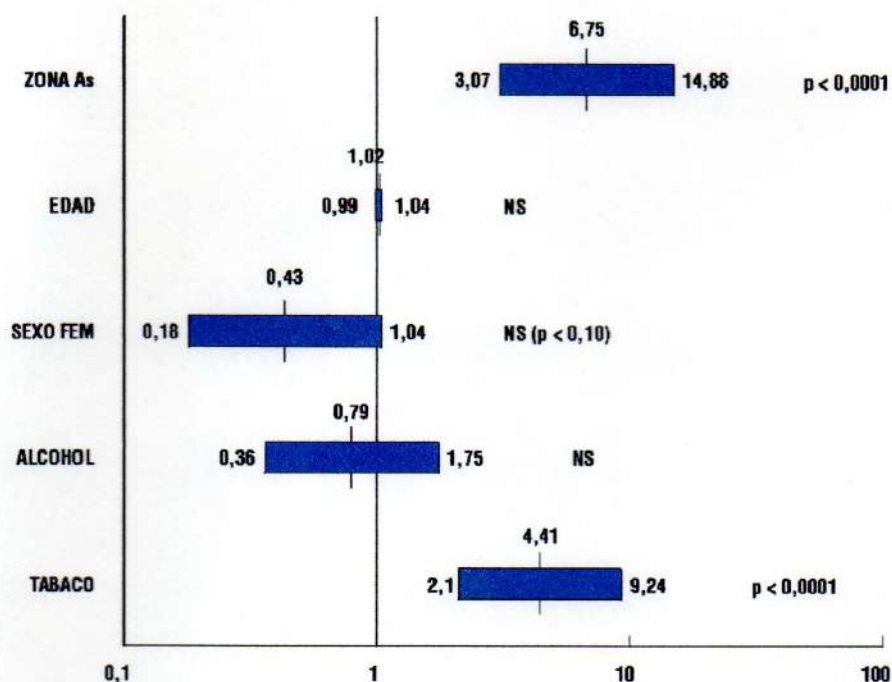
observó, mediante el espectro Pixe, la presencia de picos  $K_{\alpha}$  y  $K_{\beta}$  alrededor del canal 400 que demuestra la presencia de As en el tumor (Figura 60). En los otros 5 casos no se detectó presencia de As en los cortes estudiados.

Figura 57: LESIONES CANCERIZABLES



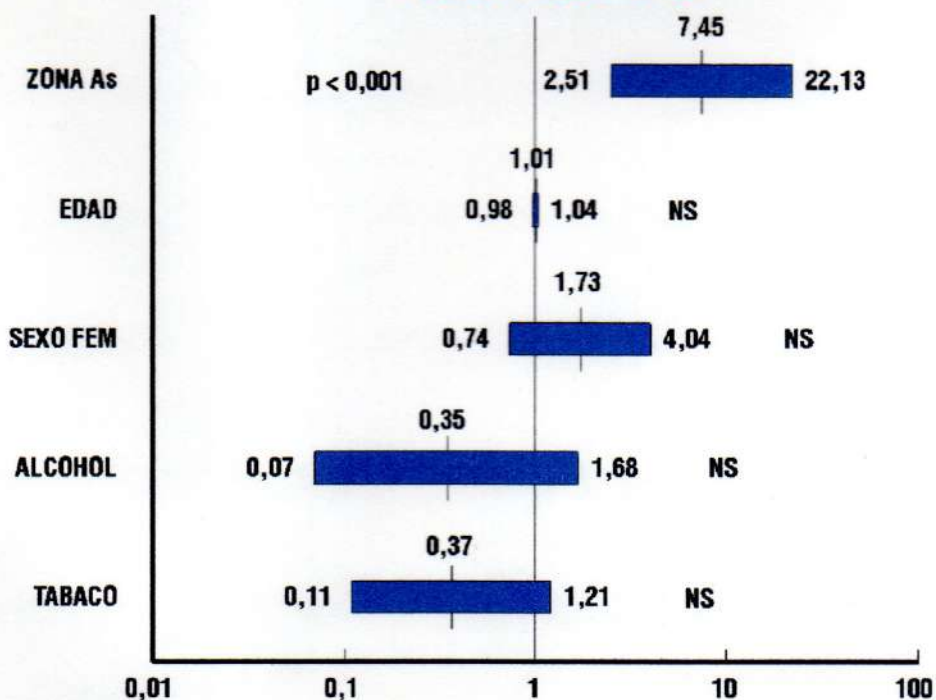
La razón de desigualdades (RD) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) se representan en escala logarítmica. Cada barra representa el IC95% y la línea en su mitad, la RD. La línea vertical que atraviesa la figura indica RD = 1.

Figura 58: LEUCOPLASIA



La razón de desigualdades (RD) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) se representan en escala logarítmica. Cada barra representa el IC95% y la línea en su mitad, la RD. La línea vertical que atraviesa la figura indica RD = 1.

Figura 59: LIQUEN ATIPICO



La razón de desigualdades (RD) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) se representan en escala logarítmica. Cada barra representa el IC95% y la línea en su mitad, la RD. La línea vertical que atraviesa la figura indica RD = 1.

En las Figuras 61 y 62 se puede observar el espectro Pixe del agua de zona arsenical en donde los picos  $K_{\alpha}$  y  $K_{\beta}$  de As se encuentran expresados entre 10 y 12 de la escala, y demuestran la presencia de As en el agua estudiada.

Figura 60: Espectro Pixe de Tumor Maligno de Cavidad Bucal. Los picos  $K_{\alpha}$  y  $K_{\beta}$  de As se encuentran ubicados sobre el canal 400.

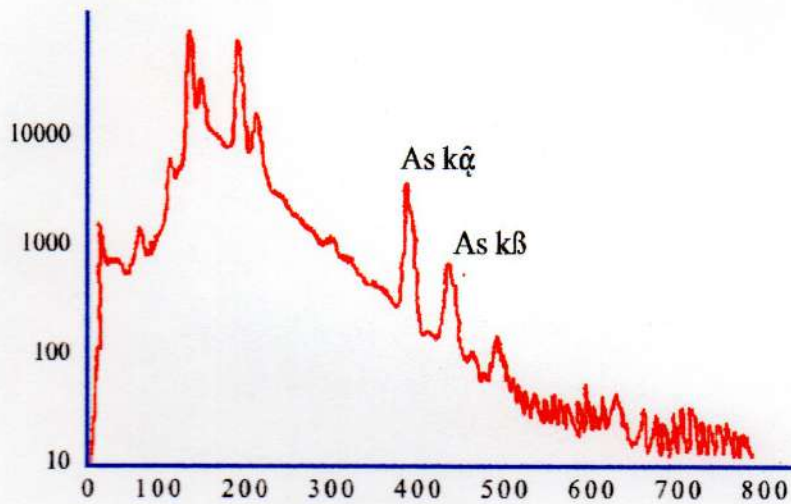


Figura 61: Espectro Pixe de agua de Zona arsenical de la Pcia. de Córdoba. Los picos  $K_{\alpha}$  y  $K_{\beta}$  de As están expresados entre la posición 10 y 12. Agua concentrada de 10 ml.

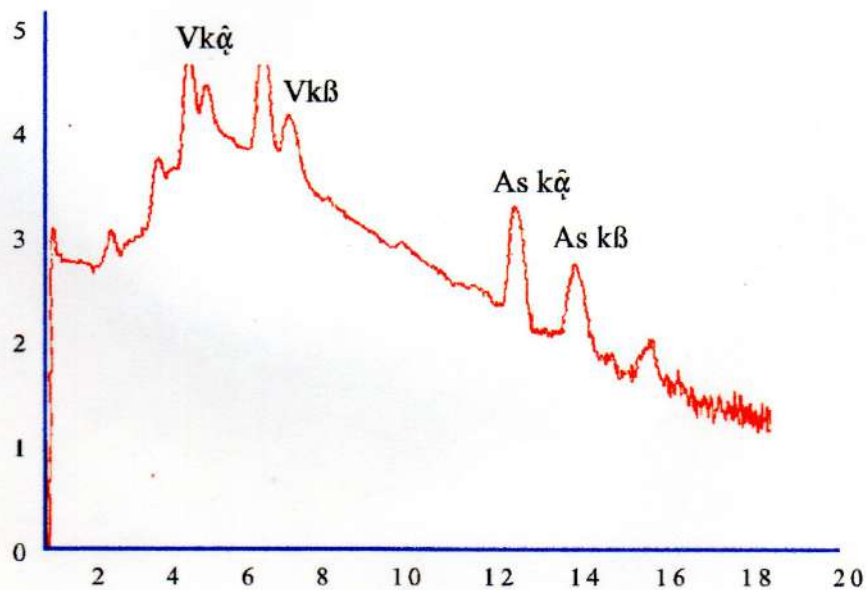
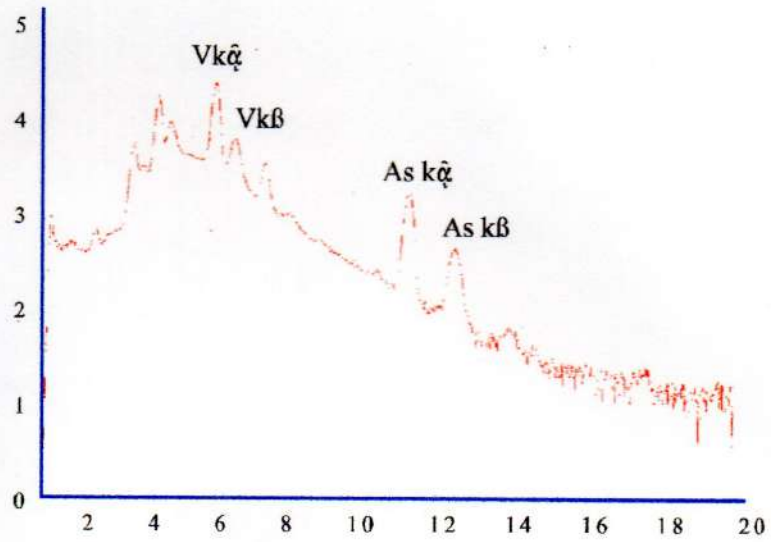


Figura 62: Espectro Pixe de agua de Zona arsenical de la Pcia. de Córdoba. Los picos  $K\alpha$  y  $K\beta$  de As están expresados entre la posición 10 y 12. Agua concentrada de 20 ml.



## DISCUSION

Es numerosa la literatura científica mundial que relaciona al As y sus compuestos con patologías dermatológicas preneoplásicas y neoplásicas (4-51-67-130-142), así como con cánceres viscerales y leucemias (48-67-73-83-119). Son también numerosas las publicaciones en las que se cita a la localización bucal de neoplasias en enfermos que sufren de intoxicación crónica arsenical (24-51-66-67-73-100-142), dándole algunas de ellas, a esta localización, el segundo lugar de frecuencia (1).

Por el contrario, no sucede igual con las investigaciones sobre la acción de este tóxico biológico y su relación con lesiones orales, en particular las cancerizables (leucoplasia, líquenes atípicos, queratosis) y, menos aún, relacionando la edad, sexo y consumo de tabaco y alcohol.

Sin embargo, investigadores argentinos hicieron publicaciones sobre el tema, pero sin realizar un enfoque comparativo como en el presente trabajo.

Tello (140), en su trabajo "*Histología de la piel clínicamente normal en el Hidroarsenicismo crónico regional endémico*" se interroga sobre el porqué en esta entidad las lesiones carcinomatosas son múltiples, con más frecuencia que en otros individuos, y porqué en esta condición la mayoría de los carcinomas están localizados en las regiones de la piel no expuestas a la luz solar. Varios autores han dado respuesta a estos interrogantes.

Ferraris (140) concluye que "*la piel objetivamente normal de la zona interescapular o del tercio superior de la cara interna del muslo, histológicamente muestra alteraciones morfológicas que permiten diferenciarla de la piel normal*".

Torres (140) estudió 50 casos de piel clínicamente normal tomada de la zona interescapular y del tercio superior de la cara interna de los muslos en pacientes con evidencia de HACRE. La mayoría de los cambios epidérmicos fueron:

- a) Hiperqueratosis
- b) Tendencia a la atrofia del estrato de Malpighi (ocasionalmente acantosis)
- c) Degeneración hidrópica de las células basales.

Los cambios dérmicos fueron:

- a) Elastosis de la dermis superior
- b) Moderado infiltrado perivascular con linfocitos y células plasmáticas.

Con estos estudios los autores consideran que los carcinomas que se desarrollan en el HACRE no sólo lo hacen sobre queratosis arsenicales como se creía, sino también sobre piel clínicamente normal, pero con alteraciones microscópicas particulares que, en esencia, la hacen “una piel precancerosa”; es de destacar que ninguno hizo referencia a las mucosas.

Biagini (24) realizó un estudio sobre tres grupos de 100 individuos cada uno; dos de ellos provenientes de zonas arsenicales, uno con manifestaciones clínicas de arsenicismo crónico y otro que no presentaba dichas manifestaciones, y el tercer grupo, grupo control, formado por individuos provenientes de zonas no arsenicales. Encontró en el primer grupo un 23% de leucoplasias, siendo las localizaciones en labio, mucosa retrocomisural, lengua y encía, acompañadas, en 5 enfermos, por cánceres espino-

celulares, dos de los cuales, a los 2 y 3 años, fueron operados de cánceres laríngeos. En el segundo grupo, las leucoplasias fueron menos, 17% con un solo cáncer bucal y sin cáncer laríngeo. En el tercer grupo, por último, observó un 3% de leucoplasias sin cánceres de labio y laringe. Consideró además otras causas que pueden producir leucoplasias, como el hábito de fumar y factores irritativos locales vinculados a piezas dentarias, y observó que estas causas estudiadas en los tres grupos de enfermos guardaron cierta relación. Dejó constancia también que, por haber sido realizado su trabajo en el terreno, no le fue posible *“estudiar otras causas de importancia, como ser: sífilis, hipercolesterolemia, carencias alimenticias, hipovitaminosis A, carencias de vitaminas D y E, etc...”*; si bien este trabajo constituye un interesante antecedente en el estudio de las lesiones cancerizables de la mucosa oral en pacientes con arsenicismo crónico, su autor no hace referencia a la presencia de otras lesiones blancas, como los líquenes bucales o las queratosis labiales, ni corroboraciones anatomopatológicas de los diagnósticos clínicos realizados, aún cuando hay lesiones que no requieren ser confirmadas por biopsias. Por último, al no hacerse mención de los líquenes queratóticos y leucoplasias secundarias a líquenes, queda la duda si todas las leucoplasias citadas por Biagini fueron o no primitivas de la mucosa oral y no secundarias a otras lesiones previas, criterio éste del que participa el autor del presente trabajo. Biagini concluye expresando que *“este es un problema que debe estudiarse con gran dedicación, para certificar si el As, en cifras superiores a las normales en aguas de consumo, puede ser un agente etiológico de leucoplasias”*.

Entre los antecedentes de su trabajo, Biagini cita los comentarios de Suárez, quien opina que *“el As es capaz de asentar en mucosas y hacer en ellas lo mismo que en la piel, es decir comportarse creando estados precancerosos que, a la larga, terminan en auténticos cánceres de localizaciones varias en mucosa buco-laríngeo-bronquial. Suárez dice que en un 60% de los pacientes arsenicales encontró “un cambio de coloración de las mucosas, leucoplasias con gran frecuencia, endurecimiento, proliferaciones, estados prepapilomatosos, mucosas más engrosadas, despulidas, con pigmentaciones, laringe sucia, granulosa y que han perdido su color natural”*. Además en su trabajo sobre “Lesiones precancerosas y cáncer laríngeo”, Suárez relata que en los pacientes arsenicales observa *“una voz disfona, dura, la que se produce lenta y paulatinamente, sin que el paciente se dé cuenta de ello”*. Agrega que, evidentemente *“hay en los arsenicales, lesiones clínicas de la mucosa laríngea”*. (24). Pero lamentablemente, en su trabajo citado por Biagini (24), no hace referencia a estudios anatomopatológicos que se hayan realizado para certificar diagnósticos; no menciona la presencia de líquen bucal ni laríngeo, como así tampoco la presencia de queratosis labial ni otros irritantes como tabaco o alcohol. Salvo la cita de *“leucoplasias con gran frecuencia”*, la descripción de las lesiones que se presentan en pacientes arsenicales parece la enumeración de lesiones elementales de las mucosas, más que la descripción de lesiones cancerizables bien identificadas.

Tampoco Grinspan y Biagini (63) en su trabajo referido a las manifestaciones de la intoxicación arsenical por agua de consumo (HACRE) dejan clara su influencia sobre las lesiones cancerizables de la mucosa oral y simplemente mencionan que *“la mucosa*



*bucal se torna rojiza, hay xerostomía y estomatodinia, en ocasiones necrosis y que se pueden producir leucoplasias y carcinomas”*, pero no hacen referencia a otras lesiones cancerizables como el líquen bucal y las queratosis labiales.

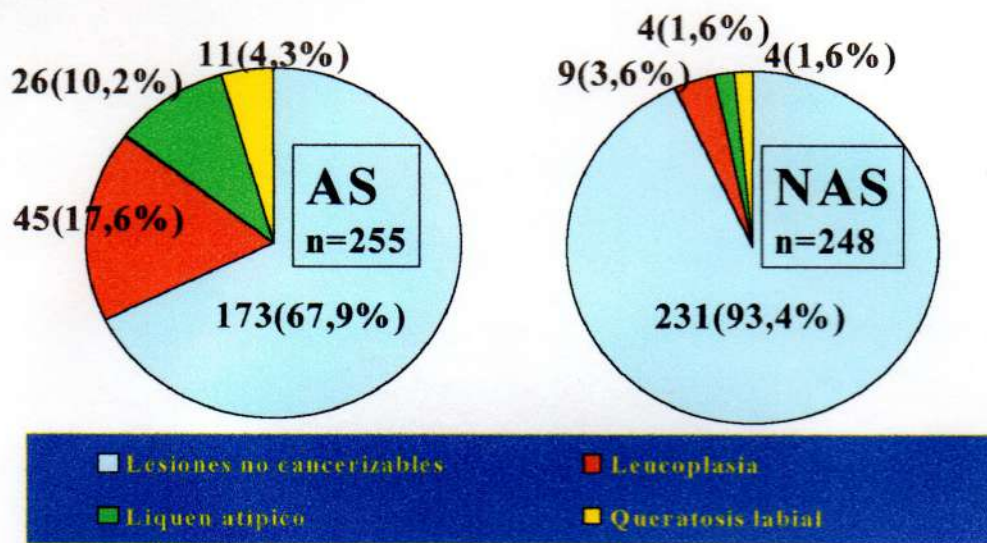
De la literatura científica consultada, referente al estudio de lesiones cancerizables de la mucosa oral en pacientes con hidroarsenicismo crónico regional endémico, se puede inferir que este tipo de pacientes debe ser examinado por estomatólogos clínicos, que tengan un acabado conocimiento de la semiotecnia del examen oral, de las lesiones elementales, de las lesiones cancerizables y sus diagnósticos diferenciales, que posean el criterio clínico suficiente como para poder discernir cuando es necesaria la corroboración anatomopatológica en los casos que ofrecen duda.

En el año 1992 publicamos (41) un estudio comparativo de lesiones cancerizables de la mucosa oral de 150 pacientes de zona rural arsenical, 150 pacientes de zona urbana no arsenical y 80 pacientes de zona rural no arsenical, en el que hallamos un marcado aumento de lesiones cancerizables orales en los pacientes provenientes de zonas arsenicales del sudeste cordobés. Pero este trabajo, si bien constituye un antecedente de importancia, no permite elaborar conclusiones definitivas, ya que al ser sólo 80 los pacientes de la zona rural no arsenical comparados con los otros dos grupos de 150 pacientes, cada uno carece de suficiente representatividad como grupo control.

En nuestras observaciones, complementadas con exámenes estomatológicos sistematizados, encontramos sobre el total de lesiones orales de los pacientes del área arsenical, 17,6% de leucoplasias (45 casos, discriminados de los líquenes), 10,2% de líquenes atípicos (26 casos) y 4,3% de queratosis labiales (11 casos). En la zona no

arsenical (o de control), considerando también el total de lesiones orales, se hallaron 3,6% de leucoplasias (9 casos, también discriminados de los líquenes), 1,6% de líquenes atípicos (4 casos) y 1,6% de queratosis labiales (4 casos), lo cual constituye una diferencia de prevalencia muy significativa con el grupo anterior. (Figura 63).

Figura 63



A estos resultados se les determinó el valor de p (el que se consideró estadísticamente significativo a partir de  $p < 0,05$ ), los riesgos relativos (RR) y la razón de desigualdades (RD)(ODDS RATIOS [OR]), que se indicaron con el respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%), mientras que otros autores que abordaron esta misma temática sólo se limitaron a determinar porcentajes de prevalencia de leucoplasias. (24).(Figuras 57-58-59).



Estos resultados tienen, además, el valor de una más ajustada caracterización clínica de las lesiones halladas y permite inferir que los pacientes residentes en zonas arsenicales corren más riesgo de contraer lesiones cancerizables orales, lo cual no está citado en la literatura mundial vigente hasta 1997. A excepción de los trabajos de Biagini (24) al mencionar aumento de leucoplasias. Tanto a este trabajo como a la publicación de Biagini (24), sería importante complementarios con estudios relacionados con la etiopatogenia de las lesiones cancerizables, a saber: hipercolesterolemia, carencias nutritivas, hipovitaminosis, diabetes y trastornos circulatorios, anemias, sífilis, defectos inmunitarios y factores psicosomáticos. El estudio de estos factores sistémicos daría una idea más acabada de la influencia del HACRE sobre las lesiones cancerizables de la mucosa oral y su inclusión abre la posibilidad de otro trabajo de investigación. Por último, es de destacar la observación de queratosis labiales importantes en mujeres provenientes de zonas arsenicales, sobre todo teniendo en cuenta que este tipo de queratosis es casi exclusiva del sexo masculino en zonas no endémicas (detalle que tampoco se cita en la literatura); sin embargo, para enunciar conclusiones más precisas se requieren más estudios sobre este tema en particular.

Es importante dejar en claro que, posteriormente a una exhaustiva investigación bibliográfica se pudo comprobar que la literatura científica referida a las lesiones orales en pacientes con HACRE es muy escasa, y que, después de los trabajos de Biagini en el año 1972 (24) y el nuestro de 1992 (41), no se encuentran otras publicaciones sobre el tema.

¿Si la acción mutagénica de carcinógenos, como luz UV y tabaco, es potenciada por la presencia del As, si la acción de este tóxico biológico convierte a la piel arsenical en un “verdadero precáncer” y la induce a adquirir “estados hiperproliferativos”, porque no ha de ocurrir un fenómeno similar en la mucosa oral, dado que ésta, embriológica, estructural y nosológicamente es similar a la piel? (76-78-87-88-111-122-123-144-153-159).

Por todo lo anteriormente expuesto se puede especular que el As y sus compuestos modifican todas las lesiones orales que cursan con aumento de queratinización, exagerando esta condición e induciendo malignidades, habida cuenta que la leucoplasia, el líquen bucal y las queratosis son lesiones cancerizables, aún en pacientes no expuestos a derivados arsenicales.

## CONCLUSIONES

1. No hubo diferencias de sexo estadísticamente significativas entre ambas zonas ni entre Lesiones Cancerizables (LC) y Lesiones No Cancerizables (LNC). Además, el sexo no fue identificado como factor de riesgo independiente en el análisis univariado. Estos datos corroboran la homogeneidad de las poblaciones estudiadas en lo referente al sexo.
2. La edad fue significativamente mayor en LC. Sin embargo no resultó factor de riesgo independiente en el análisis multivariado. Estos datos confirman la importancia de la exposición prolongada al As para el desarrollo de lesiones cancerizables en la zona endémica.
3. El residir en zona arsenical fue el principal factor de riesgo de LC. Este dato es fundamental para corroborar el objetivo planteado en este trabajo, que ha sido determinar el incremento de la prevalencia de lesiones cancerizables en zonas de HACRE.
4. Asociando los puntos 2 y 3 puede explicarse la mayor edad de los pacientes con LC como consecuencia de la mayor exposición de los residentes en zona arsenical.
5. El consumo de tabaco estuvo asociado a lesiones cancerizables en general y a lecoplasis en particular en el análisis univariado. En el análisis multivariado fue identificado como factor de riesgo independiente de lesiones cancerizables en general.
6. En el análisis univariado se encontró una asociación negativa entre tabaquismo y líquen atípico. Este fue más frecuente en mujeres que en varones

[16/102 vs. 14/202;  $P < 0.05$ ; OR: 2,50 (1,17-5,35)]. Tomando en cuenta este hecho y la fuerte asociación entre tabaquismo y leucoplasia, puede explicarse la asociación negativa encontrada. Estos hechos se correlacionan con recientes trabajos de investigación en los que se determinó el valor cuantitativo del consumo de tabaco en relación a las lesiones cancerizables y se demostró que el líquen bucal no tiene asociación directa con el consumo de tabaco, salvo en la variedad queratótica.

7. No se identificó ningún factor de riesgo de queratosis labial. Ello es probablemente debido al escaso número de casos registrados. A pesar de ello se mostró una tendencia clara de aumento de queratosis labiales en zonas arsenicales.
8. El alcoholismo no parece ser un factor de riesgo de lesiones cancerizables. Este resultado se debería probablemente a datos no fidedignos debido al fuerte contenido de segregación social que tiene el alcohólico.

## ANEXO I

### Concepto

El término “precáncer” se remonta a Dubreuilh, quien en el Congreso de Dermatología realizado en Londres en 1896, denominó así a procesos cutáneos con una manifiesta tendencia a la transformación cancerosa. Consideraba como tales al cuerno cutáneo, al queratoma senil, a la queratosis arsenical, a la enfermedad de los desholliadores, a la leucoplasia y al xeroderma pigmentoso. Pero como el término “precáncer” podría dar a entender que las lesiones así llamadas evolucionan irremediamente al cáncer, lo cual no es así, creemos preferible utilizar en lugar “precáncer”, las denominaciones de procesos o lesiones cancerizables, o mejor aún, facultativamente cancerizables. (64).

Al concepto primitivo de Dubreuilh se sumaron otras corrientes de opinión, que podríamos enunciar de la siguiente manera: 1) Concepto estadístico de precáncer; 2) concepto de displasia; 3) Concepto de carcinoma “in situ”; 4) concepto humoral; 5) Concepto inmunológico.

La Escuela Argentina de Estomatología, liderada por Grinspan, considera como proceso precanceroso a lesiones que frecuentemente evolucionan hacia la transformación maligna, es decir, que el nacimiento de un cáncer sobre estas lesiones no es el resultado de una casualidad. Por el contrario, esa aparición es consecuencia de su significativo grado de probabilidad de transformación y no de una simple coincidencia.

Por lo tanto, el concepto de precáncer, en nuestra opinión -que coincide con Grinspan- debe ser estadístico. Dicho autor admite en general que, cuando una lesión

posee 5% o más de probabilidades de transformarse, debe considerarse cancerizable (64). Según Grinspan, en los procesos cancerizables no existen alteraciones histológicas ni cambios clínicos que sugieran que se trata de un precáncer. Sólo el conocimiento de la incidencia significativa de transformación le asigna el calificativo de cancerizable. (9-10-16-17-18-19-35-43-44-47-54-55-61-79-99-156). Por otro lado, Pindborg participa de la idea que se trata de *“tejidos morfológicamente alterados, en los cuales es más probable que se desarrolle un cáncer, que en su contraparte aparentemente sana”*, con la intención de referirse primordialmente a una alteración histológica. (112)

Se ha ordenado a los procesos estadísticamente cancerizables, de acuerdo a su mayor o menor posibilidad de transformarse, en tres grupos, a saber:

- a) Procesos de frecuente transformación maligna: úlcera traumática crónica, queilitis crónica, leucoplasia, queratosis actínicas, líquen rojo plano (atípicos).
- b) Procesos de posible transformación cancerosa: cicatrices de origen no radiante, candidiasis crónica, lupus eritematoso crónico de labio, palatitis nicotínica.
- c) Procesos de excepcional transformación cancerosa: glositis medio losángica, triquinosis, queilitis plasmocitaria.

En el presente trabajo se estudiaron las lesiones cancerizables de más frecuente transformación maligna relacionadas con la expresión de la queratina: leucoplasia, líquen atípico y queratosis labial.



## ANEXO II

### DETERMINACION DEL ARSENICO POR EL METODO PIXE

Desde que se estableció la conexión etiológica entre la presencia del As en la piel en cantidades superiores a la normal y el desarrollo de neoplasias malignas, varios investigadores (40-52-59) consideraron de interés estudiar los valores de As en la piel de individuos con envenenamiento crónico. Tal investigación no es posible por métodos químicos ordinarios, puesto que se requieren grandes cantidades de tejido. Por este motivo, y gracias a la ciencia nuclear, existe, entre otros procedimientos, un método analítico llamado PIXE (Proton-induced X-ray emission): *emisión de rayos X producida por protones*.

El principio de este método es la irradiación de las muestras de tejidos con protones acelerados. Si los protones transfieren su energía a los electrones de los átomos de la muestra, éstos pueden ser ionizados, creando vacíos dentro del volumen del átomo. Cuando los vacíos son llenados con electrones provenientes de volúmenes atómicos externos, se emiten rayos X característicos. Como cada elemento tiene un patrón específico, sus cantidades en la muestra pueden ser determinadas por la intensidad del patrón de la radiación, que es medida por un contador Geiger-Müller. Dado que la sensibilidad del método está en el orden de 1 ppm, se pueden determinar trazas de elementos en áreas de sólo algunos  $\mu\text{m}^2$ . De este modo se logra obtener el promedio de la concentración y la distribución del As dentro de una estructura microscópica.

La ventaja de este método reside en que la presencia del As puede ser demostrada en muestras tan pequeñas como un simple cabello.

El método PIXE fue empleado, en el presente trabajo, para confirmar la presencia del As en el agua de pozos artesianos en Bell Ville y en los especímenes obtenidos por biopsias de lesiones cancerizables en pacientes con HACRE.

## BIBLIOGRAFIA

1. **ALAIN, G.; TOUSIGNANT, J.; ROZENFARB, E.:** "Chronic arsenic toxicity". *Int. J. of Dermat.*, 32:899-901, 1993.
2. **ALBORES, A.; CEBRIAN, M.; TELLEZ, I; VALDEZ, B.:** "Estudio comparativo de hidroarsenicismo crónico en dos comunidades rurales de la región lagunera de México". *Bol. Of. Sanit. Panam.*, 86:196-205, 1979.
3. **ALVAREZ; ARCHIDIACONO; BERLENGIER; BONDONE; FRACASSI:** "Sesión extraordinaria del Círculo Médico de Rosario sobre la nueva enfermedad descubierta en Bell Ville, 15 de octubre de 1917". *Rev. Méd. de Rosario*, 7, 485-499, 1917.
4. **ANDERSEN, S.; NIELSEN, A.; FLEMMING REYMAN:** "Relationship between Bowen disease and internal malignant tumors". *Arch. Dermatol.*, 108:367-370, 1973.
5. **ARGUELLO, R.; FERRARIS, L.; TELLO, E.:** "Consideraciones sobre arsenicismo crónico regional endémico y enfermedad de Bowen." *Rev. Arg. Dermat.*, 26:313-320, 1942.
6. **ASTOLFI, E.:** "Estudio de arsénico en agua de consumo". *Prensa Méd. Argent.*, 58:1342-1343, 1971.
7. **ASTOLFI, E.; BESUSCHIO, S.C.; GARCIA FERNANDEZ, J.C.; GUERRA, C.; MACCAGNO, A.:** "Hidroarsenicismo crónico regional endémico". Editorial de Talleres Gráficos de la Cooperativa General Belgrano, Buenos Aires, 1982.
8. **AYERZA, A.:** "Arsenicismo regional endémico". *Bol. Acad. Nac. Med.*, Año 1, n° 1, pág. 11 y n° 2-3, pág. 25, 1918.
9. **BANOCZY, J.:** "Follow up studies in oral leukoplakia." *J. Maxillofac. Surg.*, 5:69-75, 1977.
10. **BANOCZY, J.; CSIBA, A.:** "Ocurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia." *Oral Surg.*, 42:766-774, 1976.
11. **BARREDA, F.; ALFEIRAN RUIZ, A.; MAAFS MOLINA, E.; ESCOBAR ALFARO, G.:** "Arsenicismo crónico y cáncer de piel." *Dermatol. Rev. Mex.*, 40:185-189, 1996.
12. **BARRETT, J.C.; LAMB, P.B.; WANG, T.C.; LEE, T.C.:** "Mechanisms of arsenic-induced cell transformation". *Biolog. Trace. Elem. Research*, 21:421-429, 1989.
13. **BAUR, X.; MARCZYNSKI, B.; ROZINEK, P.; VOSS, B.:** "Bronchopulmonary precancerous conditions and tumors-risk groups from the occupational medicine viewpoint." *Pneumonologie*, 48:825-834, 1994.
14. **BEANI, J.C.:** "Screening for cutaneous carcinoma." *Bull. Cancer*, 83:755-757, 1996.
15. **BENSON, A.A.; SUMMONS, R.E.:** "Arsenic accumulation in Great Barrier Reef intervertebrates". *Science*, 211:482-483, 1981.

16. **BERDICHEVSKY, R.:** "Lesiones de la mucosa bucal provocadas por aparatos protésicos removibles". Trib. Odontol., 55:168 passim, 1971.
17. **BERDICHEVSKY, R.:** "Erosión-ulceración persistente o recidivante por microtraumatismos (úlceras traumáticas)". Trib. Odontol., 60:271-282, 1976.
18. **BERDICHEVSKY, R.:** "Queilitis exfoliativas. Queilitis fisuradas. Queilitis abrasivas." Trib. Odontol., 60:8-16, 1976.
19. **BERDICHEVSKY, R.:** "Lesiones crónicas estadísticamente precancerosas del labio. Enfoque etiopatogénico". Rev. Agrup. Odontol., Cap Fed, Arg, 21:1298-1300, 1973.
20. **BERGOGLIO, R.:** "Mortalidad por cáncer en zonas de aguas arsenicales de la Provincia de Córdoba, República Argentina". Prensa Méd. Argent., 51:994-998, 1964.
21. **BERTOLA, V.; BIAGINI, R.; MARTIN, A.; MOSQUERA, J.:** "Localización histoquímica del arsénico en piel de pacientes con hidroarsenicismo crónico." Arch. Arg. Dermat., 16:185-189, 1966.
22. **BESUSCHIO, S.C.; PEREZ DESANZO, A.C.; CROCI, M.:** "Epidemiological associations between arsenic and cancer in Argentina". Biolog. Trace. Elem. Research, 2:41-55, 1980.
23. **BETTLEY, F.R.; O'SHEA, J.A.:** "The absorption of arsenic and its relation to carcinoma" Br. J. of Dermat., 92:563-568, 1975.
24. **BIAGINI, R.; CASTOLDI, F.; VAZQUEZ, C.A.; FARJAT, R.E.:** "Hidroarsenicismo crónico y leucoplasia". Arch. Arg. Dermat., 22:53-57, 1972.
25. **BIAGINI, R.:** "Hidroarsenicismo crónico en la República Argentina". Med. Cut. Iberolat., 6:423-432, 1975.
26. **BIAGINI, R.; RIVERO, M.; SALVADOR, M.; CORDOBA, S.:** "Hidroarsenicismo crónico y cáncer de pulmón." Arch. Arg. Dermat., 28:151-158, 1978.
27. **BIAGINI, R.:** "Hidroarsenicismo crónico y muerte por cánceres malignos". Sem. Méd., 812-816, 1972.
28. **BIAGINI, E.R.:** "Localización histoquímica del arsénico en piel de pacientes con hidroarsenicismo crónico". Sem. Med., 28:269-279, 1974.
29. **BIAGINI, R.; SALVADOR, M.:** "Arsenicismo crónico en la Provincia de Salta". Arch. Arg. Dermatol., 33:193-197, 1983.
30. **BIAGINI, E.R.:** "Hidroarsenicismo crónico sin queratosis palmoplantar." Sem. Med., 24:308-311, 1972.
31. **BIAGINI, E.R.:** "Consideraciones actuales sobre el hidroarsenicismo crónico regional endémico (H.A.C.R.E.)". Sem. Med., 28:716-723, 1974.
32. **BIAGINI, E.R.; QUIROGA, G.C.; ELIAS, V.:** "Hidroarsenicismo crónico en Urutaú." Arch. Arg. Dermatol., 26:8-11, 1974.



33. **BICKLEY, L.K.; PAPA, C.M.:** "Chronic arsenicism with vitiligo, hyperthyroidism and cancer." *J. Med.*, 86, 377-380, 1989.
34. **BLOT, W.; FRAUMENI, J.F.:** "Arsenical air pollution and lung cancer" *Lancet*, 26:142-144, 1975.
35. **BODINE, R.L.:** "Oral lesions caused by ill-fitting denture". *J. Prosth. Dent.*, 21:580-588, 1969.
36. **BOFFETTA, P.:** "Carcinogenicity of trace elements with reference to evaluations made by the International Agency for Research on Cancer". *Scand. J. Work. Environ. Health.*, 19:67-70, 1993.
37. **BORGOÑO, J.M.; VENTURINO, H.; VICENT, P.:** "Estudio clínico epidemiológico de hidroarsenicismo en la II Región". *Rev. Med. Chile*, 108:1939-1980, 1977.
38. **BROWN, K.G.; POTTERN, L.M.; BOLT, W.J.:** "Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources." *Environ. Res.*, 34:250-261, 1984.
39. **BUCHANAN, W.D.:** "Toxicity of arsenic compounds." Elsevier, London, 28, 1962.
40. **BUNSE, T.; STEIGLEDER, G.K.; HOFERT, M.; GONSIOR, B.:** "PIXE analysis in uninvolved skin of atopic patients and in aged skin". *Acta Derm. Venereol.(Stockh)*, 71:287-290, 1991.
41. **CARRICA, V.; PANICO, R.; TALAVERA, D.; FEMOPASE, F.; GENDELMAN, H.; LANFRANCHI, H.:** "A clinical stomatological study in areas of Endemic chronic regional Hydroarsenicism." *J. Dent. Res.* 71:972, Nº 103, 1992.
42. **CASTRO, J.A.:** "Efectos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos del arsénico." *Acta Bioq. Clin. Latinoam.*, 16:3-17, 1982.
43. **CAWSON, R.A.:** "Leukoplakia and oral cancer." *Proc. Roy. Soc. Med.*, 62:610-614, 1969.
44. **CERNEA, P.; KUFFER, R.; BROCHERIOU, C.:** "Epithélioma sur lichen plan bucal. (A propos de 40 nouvelles observations)". *Actual. Odontostomat., Paris*, 96:473-488, 1971.
45. **CUZICK, J.; SASIENI, P.; EVANS, S.:** "Ingested arsenic, keratoses and bladder cancer." *Am. J. Epidemiol.*, 136, 417-421, 1992.
46. **CUZICK, J.; EVANS, S.; GUILLMAN, M.; PRICE EVANS, D.A.:** "Medicinal arsenic and internal malignancies." *Br. J. Cancer.*, 45:904-911, 1982.
47. **CHAMBERS, L.W.; SPITZER, W.O.:** "A method of estimating risk for occupational factors using multiple data sources: the Newfoundland lip cancer study." *Am. J. Public. Health*, 67:176-179, 1977.
48. **CHEN, C.J.; CHUANG, Y.C.; YOU, S.L.; LIN, T.M.; WU, H.Y.:** "A retrospective study in malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan." *Cancer*, 53:399-405, 1986.

49. **CHEN, C.J.; CHEN, C.W.; WU, M.M.; KUO, T.L.:** "Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water." *Br. J. Cancer*, 66, 888-892, 1992.
50. **DE LOS RIOS, E.H.; ALPEROVICH, V.A.; LOPEZ, C.A.; JUAREZ, M.F.; LUJAN, J.C.; ARCURI, P.B.; ITURBE DE AGUIRRE, L.; ROMANO, M.S.:** "Estudio integral del H.A.C.R.E. en la Provincia de Tucuman." *Rev. Arg. Dermatol.*, 65:243-257, 1984.
51. **DOBSON, R.; YOUNG, M.R.; PINTO, J.:** "Palmar keratoses and cancer." *Arch. Dermatol.*, 92:553-556, 1965.
52. **DOMONKOS, A.N.:** "Neutron activation analysis of arsenic in normal skin, keratoses and epitheliomas." *Arch. Dermatol.*, 80:72-77, 1959.
53. **DONG, J.:** "Effects of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MNNG and B(a)P on epithelia of human fetal tracheae and rat tracheae in organ culture." *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao*, 12:380-384, 1990.
54. **EINHONR, J.; WERSÄLL, J.:** "Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa." *Cancer*, 20:2189-2193, 1967.
55. **ELZAY, R.P.:** "Description of a computadorized tumor recall program for premalignant and aggressive oral lesions." *Oral. Surg.*, 44:903-908, 1977.
56. **ENWONWU, C.O.; MEEKS, V.L.:** "Bionutrition and oral cancer in humans." *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.*, 6:5-17, 1995.
57. **FAHRIG, R.:** "Genetic mode of action of carcinogens and tumor promoters in yeast and mice." *Mol. Gen. Genet.*, 194:1-2, 7-14, 1984.
58. **FAROON, O.M.; WILLIAMS, M.; O'CONNOR, R.:** "A review of the carcinogenicity of chemicals most frequently found at national priorities list sites." *Toxicol. and Ind. Health*, 10:203-230, 1994.
59. **FERGUSON, A.G.; DEWAR, W.A.; HAMILTON, S.:** "Arsenic values in various skin diseases." *Arch. Dermatol.*, 81:97-101, 1960.
60. **FERNANDEZ SOLA, J.; NOGUES, S.; GRAU, J.M.; CASADEMONT, J.; MUNNE, P.:** "Acute arsenical myopathy: morphological description." *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 29:131-136, 1991.
61. **FULLING, H.J.:** "Cancer development in oral lichen planus. A follow-up study of 327 patients." *Arch. Dermatol.*, 108:667-669, 1973.
62. **GONSEBATTI, M.E.; VEGA, L.; SALAZAR, A.M.; MONTERO, R.; GUZMAN, P.; BLAS, J.; DELRAZO, L.M.; GARCIA-VARGAS, G.; ALBORES, A.; CEBRIAN, M.E.; KELSH, M.; OSTROSKY-WEGMAN, P.:** "Citogenetic effects in human exposure to arsenic." *Mutat. Res.*, 386:219-228, 1997.
63. **GRINSPAN, D.; BIAGINI, R.:** "Hidroarsenicismo crónico regional endémico (H.A.C.R.E.). Las manifestaciones de la intoxicación arsenical por aguas de consumo." *Med. Cutan. Ibero. Lat. Am.*, 13:85-109, 1985.

64. **GRINSPAN, D.:** *"Enfermedades de la boca."* Tomo IV, Ed. Mundi SAICyF, Buenos Aires, 1982, págs. 2723-2809.
65. **HALL, D.; BEATTIE, D.; GROSSMAN, S.; CAMPBELL, C.:** *"Multisystem failure of the arsenic poisoned patient."* Dimens. Crit. Care Nurs., 10:151-159, 1991.
66. **HINDMARSH, J.T.; MC CURDY, D.F.:** *"Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity."* Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 23:315-347, 1986.
67. **HOTTA, N.:** *"Clinical aspects of chronic arsenic poisoning due to environmental and occupational pollution in and around a small refining spot."* Jap. J. Constit. Med., Kumamoto, Japan, 53:49-70, 1989.
68. **HSU, Y.H.; LI, S.Y.; CHIOU, H.Y.; YEH, P.M.; LIOU, J.C.; HSUEH, Y.M.; CHANG, S.H.; CHEN, C.J.:** *"Spontaneous and induced sister chromatid exchanges and delayed cell proliferation in peripheral lymphocytes of Bowen's disease patients and matched controls of arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan."* Mutat. Res., 386:241-251, 1997.
69. **HSUEH, Y.M.; CHENG, G.S.; WU, M.M.; YU, H.S.; KUO, T.L.; CHEN, C.J.:** *"Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver diseases and malnutritional status."* Br. J. Cancer, 71:109-114, 1995.
70. **HUANG, Y.Z.; QIAN, X.C.; WANG, G.Q.; GU, Y.L.; WANG, S.Z.; CHENG, Z.H.; XIAO, B.Y.; GANG, Y.M.; WU, J.Y.; KUAN, M.Y.; GUI, Y.F.:** *"Syndrome of endemic arsenism and fluorosis: a clinical study."* Chin. Med. J., 105:586-590, 1992.
71. **CH'I, C.; BLACKWELL, R.Q.:** *"A controled retrospective study of blackfoot disease and endemic peripheral gangrene disease in Taiwan."* Am. J. Epidemiol., 88:7-24, 1968.
72. **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER:** "IARC Monographs", vol 23, suppl. 7, 1987.
73. **JACKSON, R.; GRAINGE, J.W.:** *"Arsenic and cancer."* CMA Journal, 113:396-399, 1975.
74. **JACKSON, W.M. Editores:** *"Diccionario Hispánico Universal"*. Tomo I, pág. 151, Ed. Jackson, Bs. As., 1959.
75. **JAMPEL, R.M.; JERDAN, M.S.:** *"Palmar lesions and a nonhealing ulcer of the ear in former agricultural worker."* Arch. Dermatol., 123:251-256, 1987.
76. **JHA, A.N.; NODITI, M.; NILSSON, R.; NATARAJAN, A.T.:** *"Genotoxic effects of sodium arsenite on human cells."* Mutat. Res., 284:215-221, 1992.
77. **JIN-TANG, DONG; CHUAN-NONG ZHOU; XIAN-MAO LUO.:** *"Induction of preneoplastic lesion by sodium arsenite in human fetal respiratory epithelia in organ culture."* Environ. Res., 68:39-43, 1995.
78. **JIN-TANG DONG; XIAN-MAO LUO:** *"Arsenic-induced DNA-strand breaks associated with DNA protein crosslinking in human fetal lung fibroblasts."* Mutat. Res., 302:97-102, 1993.

79. **JOHNSTON, W.D.; BALLANTYNE, A.J.:** "Prognostic effect of tobacco and alcohol use in patients with oral tongue cancer." *Am. J. Surg.*, 134:444-447, 1977.
80. **JOLLIFFE, O.M.; BUDD, A.J.; GWILT, D.J.:** "Massive acute arsenic poisoning." *Anaesthesia*, 46:288-290, 1991.
81. **JUNGE, J.; MOLL, Y.:** "Multiple palmoplantar keratoses/basaliomas and porocarcinomas after arsenic therapy." *Hautzart*, 46:198-201, 1995.
82. **KATSNELSON, B.A.; NEIZVESTNOVA, E.M.; BLOKHIN, V.A.:** "Induction of stomach cancer by the chronic action of arsenic." *Vopr. Onkol.*, 32:68-73, 1986.
83. **KJELDSBERG, C.; WARD, H.P.:** "Leukemia in arsenic poisoning." *Ann. Internal Medicine*, 77:935-937, 1972.
84. **KNOWLES, F.C.; BENSON, A.A.:** "The biochemistry of arsenic." *Trends. Biochem. Sci.*, 8:178, 1983.
85. **KNOWLES, F.C.:** "Enzymatic reactions involving orthoarsenate: arsenate is competitive with sulfate in the ATP sulfurylase reaction." *Arch. Biochem. Biophys.*, 251:767-770, 1986.
86. **KUO, T.T.; HU, S.; LO, S.K.; CHAN, H.L.:** "p53 expression and proliferative activity in Bowen's disease with or without chronic arsenic exposure." *Hum. Pathol.*, 28:786-790, 1997.
87. **LEE-CHEN, S.F.; YU, C.T.; JAN, K.Y.:** "Effects of arsenite on the DNA repair of UV-irradiated chinese hamsters ovary cells." *Mutagenesis*, 7:51-55, 1992.
88. **LEE, T.C.; LEE, K.C.; TZENG, Y.J.; HUANG, R.Y.; JAN, K.Y.:** "Sodium arsenite potentiates the clastogenicity and mutagenicity of DNA crosslinking agents." *Environ. Mutagen.*, 8:119-128, 1986.
89. **LEIKIN, J.B.; GOLDMAN-LEIKIN, R.E.; EVANS, M.A.; WIENER, S.; HRYHORCZUK, D.O.:** "Immunotherapy in acute arsenic poisoning." *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 29:59-70, 1991.
90. **LEONARD, A.; LAUWERYS, R.R.:** "Carcinogenicity, teratogenicity and mutagenicity of arsenic." *Mutat. Res.*, 75:49-62, 1980.
91. **LÉONARD, A.; BERNARD, A.:** "Biomonitoring exposure to metal compounds with carcinogenic properties." *Environ. Health Perspect.*, 101:127-133, 1933.
92. **LERDA, D.:** "Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals exposed to arsenic in drinking water." *Mutat. Res.*, 312:111-120, 1994.
93. **LI, J.H.; ROSSMAN, T.G.:** "Mechanism of comutagenesis of sodium arsenite with N-Methyl-N-Nitrosurea." *Biol. Trace Elem. Res.*, 21:373-381, 1988.
94. **LI, J.H.; ROSSMAN, T.G.:** "Inhibition of DNA-ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its comutagenesis." *Mol. Toxicol.*, 2:1-9, 1989.



95. LU, J.N.; CHEN, C.J.: "Prevalence of hepatitis B surface antigen carrier status among residents in the endemic area of chronic arsenicism in Taiwan." *Anticancer. Res.*, 11:229-233, 1991.
96. LÜCHTRATH, H.: "The consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle winegrowers. Pathoanatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977." *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 105:173-182, 1983.
97. LUTZ WERNER, K. AND SCHLATTER, J.: "Chemical carcinogens and overnutrition in diet-related cancer." *Carcinogenesis*, 13:2211-2216, 1992.
98. MAIER, H.; WEIDAUER, H.: "Alcohol drinking and tobacco smoking are the chief risk factors of ENT tumors. Increased incidence of mouth, pharyngeal and laryngeal carcinomas." *Fortschr. Med.*, 113:157-160, 1995.
99. MASHBERG, A.: "Erythroplasia vs. Leukoplakia in the diagnosis of early asymptomatic oral squamous carcinoma." *N. Engl. J. Med.*, 297:109-110, 1977.
100. MINKOWITZ, S.: "Multiple carcinomata following ingestion of medicinal arsenic." *Ann. Int. Med.*, 61:296-299, 1964.
101. MITCHELL, R.A.; CHANG, B.F.; HUANG, C.H.; De MASTER, E.G.: "Inhibition of mitochondrial energy-linked functions by arsenate. Evidence for a non hydrolytic mode of inhibitor action." *Biochemistry*, 10:2049-2054, 1971.
102. MORAN, S.; MATURANA, G.; ROSENBERG, H.; CASANEGRA, P.; DUBERNET, J.: "Occlusions coronariennes liées à une intoxication arsenicale chronique." *Arch. Mol. Coeur*, 70<sup>e</sup> année, n° 10, 1115-1120, 1977.
103. MORTON, W.; STARR, G.; POHL, D.; STONER, J.; WAGNER, S.; WESWIG, P.: "Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon." *Cancer*, 37:2523-2532, 1976.
104. MURATA, K.; IWAZAWA, T.; TAKAYAMA, T.; YAMASHITA, K.; OKAGAWA, K.: "Quadruple cancer including Bowen's disease after arsenic injections 40 years earlier: report of a case." *Surg. Today*, 24:1115-1118, 1994.
105. MUTENDA, E.K.; SPARKES, M.J.; DIXON, H.B.: "Arsenite release on enzymatic transformation of arsonomethyl substrate analogues: a potentially lethal synthesis by glycerol-3-phosphate dehydrigenase." *Biochem. J.*, 310:983-988, 1995.
106. NICOLLI, H. B.; O'CONNOR, T.; SURIANO, J.M.; KOUKHARSKY, M.; GOMEZ PERAL, M.A.; BERTINI, L.M.; COHEN, L.M.; CORRADI, L.I.; BALEANI, O.A.; ABRIL, E.G.: "Geoquímica del arsénico y de otros oligoelementos en aguas subterráneas de la llanura sudoriental de la Provincia de Córdoba." *Miscelánea, Acad. Nac. de Ciencias, Cba., Arg.* 71:1-112, 1985.
107. NORDENSON, I.; BECKMAN, L.: "Is the genotoxic effect of arsenic mediated by oxygen free radicals?" *Hum. Hered.*, 41:71-73, 1991.
108. PARK, M.J.; CURRIER, M.: "Arsenic exposures in Mississippi: a review of cases." *South. Med. J.*, 84:461-464, 1991.

109. **PERSHAGEN, G.; NORDBERG, G.; BJÖRKLUND, N.E.:** "Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and/or benzopyrene by the pulmonary route." *Environ. Res.*, 34:227-241, 1984.
110. **PERSHAGEN, G.:** "Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting smelter." *Am. J. Epidemiol.*, 122:684-694, 1985.
111. **PERSHAGEN, G.:** "The carcinogenicity of arsenic." *Environ. Health Perspect.*, 40:93-100, 1981.
112. **PINDBORG, J.J.:** "Oral cancer and precancer." Edit. John Wriqth & Sons, Ltd., Bristol, 1980.
113. **PINTO, S.S.; VARNER, M.O.; NELSON, K.W.; LABBE, A.L.; WHITE, L.D.:** "Arsenic trioxide absorption and excretion in industry." *J. Occup. Med.*, 18:677-680, 1976.
114. **POMROY, C.; CHARBONNEAU, S.M.; Mc COLLOUGH, R.S.; TAM, G.K.H.:** "Human retention studies with As." *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53:550-556, 1980.
115. **POPPER, H.; THOMAS, L.B.; TELLES, N.C.; FALK, H.; SELIKOF, I.J.:** "Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinyl chloride, thorotrast and arsenic." *Am. J. Pathol.*, 92:349-369, 1978.
116. **RAZUKE, W.N.; ANDERSON, C.; PASTUSZAK, W.T.; CONWAY, S.R.; FIRSHEIN, S.I.:** "Arsenic intoxication presenting as a myelodysplastic syndrome: a case report." *Am. J. Hematol.*, 36:291-293, 1991.
117. **REAL ACADEMIA ESPAÑOLA:** *Diccionario de la lengua española*. Ed. Espasa Calpe, Madrid, 1970, p.125.
118. **REGELSON, W.; KIM, U.; OSPINA, J.; HOLLAND, J.F.:** "Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution." *Cancer*, 21:514-522, 1968.
119. **REYMANN, F.; MELLER, R.; NIELSEN, A.:** "Relationship between arsenic intake and internal malignant neoplasms." *Arch. Dermatol.*, 114:378-381, 1978.
120. **ROSENBERG, H.:** "Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants." *Arch. Pathol.*, 97:360-365, 1974.
121. **ROSES, O.E.; RATTAY, P.; SASSONE, A.; VALLE, G.; MINETTI, S.A.; MARTINEZ de MARCO, M.; QUIROGA, P.N.; GARCIA FERNANDEZ, J.C.; VILLAMIL, E.C.; CAMUSSA, N.:** "Mass poisoning by sodium arsenite." *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 29:209-213, 1991.
122. **ROSSMAN, T.G.:** "Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. Coli*." *Mutat. Res.*, 91:207-211, 1981.
123. **ROSSMAN, T.G.; MOLINA, R.:** "The genetic toxicology of metal compounds: II. Enhancement of ultraviolet lighth induced mutagenesis in *Escherichia Coli* WP2." *Environ. Mutagen.*, 8:263-271, 1986.

124. **SAFFIOTTI, U.; BERTOLERO, F.:** "Neoplastic transformation of BALB/3T3 cells by metals and the quest for induction of a metastatic phenotype." *Biol. Trace Elem. Res.*, 21:475-482, 1989.
125. **SATTERLEE, H.S.:** "The arsenic-poisoning epidemic of 1900." *New Engl. J. Med.*, 6:676-684, 1960.
126. **SALVAT EDITORES:** "Enciclopedia Salvat-Diccionario." Tomo VI, p.1464, Ed. Salvat, Bs. As., 1978.
127. **SCHWARTZ, R.A.:** "Premalignant keratinocytic neoplasms." *J. Am. Acad. Dermatol.*, 35:223-242, 1996.
128. **SHANON, R.L.; STRAYERS, D.S.:** "Arsenic-induced skin toxicity." *Hum. Toxicol.*, 8:99-104, 1989.
129. **SHEU, H.M.; KO, S.S.; YU, H.S.:** "Expression of keratin 16 in normal and lesional skin of solitary and multiple Bowen's disease using monoclonal antibody Ks8.12 staining." *J Formos. Med. Assoc.*, 90:1252-1255, 1991.
130. **SHU Y.; HOW, S.W.; LIN, C.S.:** "Arsenical cancer of the skin." *Cancer*, 21:312-338, 1968.
131. **SIEWICKI, T.:** "Tissue relation of arsenic in rats fed with flounder or cacodylic acid." *J. Nutr.*, 111:602-609, 1981.
132. **SMITH, A.H.; HOPENHAYN-RICH, C.; BATES, M.N.; GOEDEN, H.M.; HERTZ-PICCIOTO, I.; DUGGAN, H.M.; WOOD, R.; KOSNETT, M.J.; SMITH, M.T.:** "Cancer risk from arsenic in drinking water." *Environ. Health Perspect.*, 97:259-267, 1992.
133. **STELLMAN, J.; KABAT, G.:** "Arsenical air pollution and lung cancer." *Lancet*, 28:211, 1978.
134. **STÖHRER, G.:** "Arsenic: opportunity for risk assessment." *Arch. Toxicol.*, 65:525-531, 1991.
135. **TANIMOTO, A.; HAMADA, T.; KANESAKI, H.; MATSUNO, K.; KOIDE, O.:** "Multiple primary cancers in a case of chronic arsenic poisoning: an autopsy report." *Sangyo Ika Daigaku Zasshi*, 12:89-99, 1990.
136. **TE-CHANG LEE; TANAKA, N.; LAMB, P.; GILMER, T.M.; BARRETT, J.C.:** "Induction of gene amplification by arsenic." *Science*, 241:79-81, 1988.
137. **TELLO, E.:** "Les epitheliomes d'origine arsenicale." *Rev. Fac. Cs. Med., Cba.*, 20:192-206, 1962.
138. **TELLO, E.:** "Sobre la patogenia del cáncer arsenical." *Rev. Fac. Cs. Med., Cba.*, 19:265-270, 1961.
139. **TELLO, E.:** "Estado actual del problema de los epitelomas hidroarsenicales." *Rev. Fac. Cs. Med., Cba.*, 30:29-38, 1972.

140. TELLO, E.; TORRES, V.(h): "Histopathology of clinically normal skin in chronic endemic regional hydroarsenicism (HACRE)". *Rev. Fac. Cs. Méd., Cba.*, 30:419-421, 1972.
141. TELLO, E.: "Carcinomas of internal organs and their relationship to arsenical drinking water in the Republic of Argentina.". *Med. Cutan. Ibero. Lat. Am.*, 16:497-501, 1988.
142. THIERS, H.; COLOMB, D.; MOULIN, G.; COLIN, L.: "Le cancer cutanéé arsenical des viticulteurs du Beaujolais.". *Ann. Dermat. Syphil.*, Paris, 94:133-158, 1967.
143. TKESHELASHVILI, L.; SHEARMAN, C.W.; ZAKOUR, R.A.; KOPLITZ, R.M.; LOEB, L.A.: "Effects of arsenic, selenium and chromium on the fidelity of DNA synthesis.". *Cancer Res.*, 40:2455-2459, 1980.
144. TOYO OKUI; YOSHISADA FUJIWARA: "Inhibition of human excision DNA repair by inorganic arsenic and the co-mutagenic effect in V79 Chinese hamster cells." *Mutat. Res.*, 172:69-76, 1986.
145. TRELERS, R.A.; LARGHI, A.; PAEZ, J.P.: "El problema sanitario de las aguas destinadas a la bebida humana con contenidos elevados de arsénico, vanadio y flúor." *Fac. Ingen., Univ. Bs. As., Inst. Ingen. Sanitaria Publ.* 4:1-96, 1970.
146. TSENG, W.P.; CHU, H.M.; HOW, S.W.; FONG, J.M.; LIN, C.S.; YEH, S.: "Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan." *J. Natl. Cancer Inst.*, 40:453-463, 1968.
147. TSUDA, T.; BABAZONO, A.; YAMAMOTO, E.; KURUMATANI, M.; MINO, Y.; OGAWA, T.; KISHI, Y.; AOYAMA, H.: "Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years." *Am. J. Epidemiol.*, 141:198-209, 1995.
148. VEGA, L.; GONSEBATT, M.E.; OSTROSKY-WEGMAN, P.: "Aneugenic effect of sodium arsenite on human lymphocytes in vitro: an individual susceptibility effect detected." *Mutat. Res.*, 334:365-373, 1995.
149. VENITT, S.: "Mechanisms of spontaneous human cancers." *Environ. Health Perspect.*, 104:633-637, 1996.
150. VINEIS, P.; SETTINI, L.; SENIORI CONSTANTINI, A.: "Exposure to agricultural chemicals and oncogenic risk." *Med. Lav.*, 81:363-372, 1990.
151. WAALKES, M.P.; COOGAN, T.P.; BARTER, R.A.: "Toxicological principles of metal carcinogenesis with special emphasis of cadmium." *Crit. Rev. Toxicol.*, 22:175-201, 1992.
152. WAGNER, S.L.; MALINER, J.S.; MORTON, W.E.; BRAMAN, R.S.: "Skin cancers and arsenical intoxication from well-water." *Arch. Dermatol.*, 115:1205-1207, 1979.
153. WANG, T.C.; HUANG, J.S.; YANG, V.C.; LAN, H.J.; LIN, C.J.; JAN, K.Y.: "Delay of the excision of UV lighth-induced DNA adducts is involved in the coclastogenicity of UV-lighth plus arsenite." *Int. J. Radiat. Biol.*, 66:367-372, 1994.

154. **WANG, B.J.; LEE, Y.Y.; MAK, C.P.; KAO, H.F.; HSU, M.L.; HSIEN, J.R.:** "Quantitative and morphological changes of Langerhans cells in Bowen's disease from patients with chronic arsenicism." *J. Formos. Med. Assoc.*, 90:1093-1098, 1991.
155. **WIENCKE, J.K.; YAGER, J.W.:** "Specificity of arsenite in potentiating cytogenetic damage induced by the DNA crosslinking agent diepoxybutane." *Environ. Mol. Mutagen.*, 19:195-200, 1992.
156. **WILLIAMS, R.R.; HORN, J.W.:** "Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third Cancer Survey." *J. Natl. Cancer Inst.*, 58:525-547, 1977.
157. **WONG, S.S.; TAN, K.C.; GOH, C.L.:** "Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases." *J. Am Acad. Dermatol.*, 38:179-185, 1998.
158. **YAGER, J.W.; WIENCKE, J.K.:** "Enhancement of chromosomal damage by arsenic: implications for mechanism." *Environ. Health Perspect.*, 101:79-82, 1993.
159. **YANG, J.L.; CHEN, M.F.; WU, C.W.; LEE, T.C.:** "Post-treatment with sodium arsenite alters the mutational spectrum induced by ultraviolet light irradiation in chinese hamster ovary cells." *Environ. Mol. Mutagen.*, 20:156-164, 1992.
160. **YAÑEZ, L.; CARRIZALES, L.; ZANATTA, M.T.; MEJIA, J.J.; BATRES, L.; DIAZ BARRIGA, F.:** "Arsenic-cadmium interaction in rats: toxic effects in the heart and tissue metal shifts." *Toxicology*, 67:227-234, 1991.
161. **YIH, L.H.; HUANG, H.M.; JAN, K.Y.; LEE, T.C.:** "Sodium arsenite induces ATP depletion and mitochondrial damage in He-La cells." *Cell. Biol. Int. Rep.*, 15:253-264, 1991.
162. **YU, H.S.; CHIOU, K.S.; CHEN, G.S.; YANG, R.C.; CHANG, S.F.:** "Progressive alterations of cytokeratin expressions in the process of chronic arsenism." *J. Dermatol.*, 20:741-745, 1993.
163. **YU, H.S.; CHEN, G.S.; SHEU, H.M.; KAO, J.S.; CHANG, K.L.; YU, C.L.:** "Alterations of skin-associated lymphoid tissue in the carcinogenesis of arsenical skin cancer." *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China, B.*, 16:17-22, 1992.
164. **YU, H.S.; CHANG, K.L.; WANG, C.M.; YU, C.L.:** "Alterations of mitogenic responses of mononuclear cells by arsenic in arsenical skin cancers." *J. Dermatol.*, 19:710-714, 1992.
165. **ZALDIVAR, R.:** "A morbid condition involving cardiovascular, bronchopulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure." *Zbl. Bakt. Hyg.*, 170:44-56, 1980.
166. **ZINNY, M.; VIVALDO, J.C.:** "Arsenicismo crónico regional endémico producido por las aguas de consumo." Aniceto López, Editor, Buenos Aires, 1942.