



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Efectos del cadmio y el arsénico en la salud

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

GRADO EN FARMACIA

CURSO 2021-2022

Alumno: PABLO PIÑERO SUÁREZ

Tutor: ANTONIO DIEGO LOZANO GORRÍN

Resumen.....	2
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Objetivos.....	3
Materiales y métodos.....	3
Discusión.....	4
(I) Toxicocinética.....	4
(II) Manifestaciones clínicas.....	6
(III) Patologías asociadas.....	8
(IV) Tratamiento.....	9
(V) Legislación vigente.....	9
Conclusión.....	10
Bibliografía.....	12

Resumen

Los metales pesados como el cadmio y el arsénico se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Tras exposiciones prolongadas, estos pueden acumularse en el organismo provocando un amplio espectro de efectos tóxicos. En este trabajo se hace una síntesis sobre sus propiedades y características fundamentales, así como una relación sobre sus efectos en la salud de los humanos. Es de interés informar sobre los efectos negativos que provocan estos dos metales ya que constituyen un riesgo considerable para la salud de la población debido al contacto frecuente en ámbitos laborales o ambientales.

Palabras clave: cadmio, arsénico, ecotoxicología, contaminación, salud

Abstract

Heavy metals such as cadmium and arsenic are widely distributed in nature. These metals can accumulate in body after long exposure causing wide number of toxic effects. In this review, we made a summary about the main properties and fundamental characteristics, as well as a relationship about its effects on human health. It is important to report the negative effects caused by these two metals, because they are an important risk to human health due to frequent contact at industrial work or environmental scenarios.

Key words: cadmium, arsenic, ecotoxicology, pollution, health.

Introducción

El cadmio y el arsénico son dos elementos metálicos pesados que encontramos ampliamente distribuidos por el medioambiente^(1, 2) en el agua, sobre todo en depósitos de aguas residuales; en el aire, en forma de partículas en suspensión como producto de las emisiones industriales de procesos a alta temperatura, fundición de metales y su refinado, quema de carbón u otros combustibles fósiles; y en depósitos naturales de azufre, así como en diversos alimentos como el arroz o el marisco.

Las principales presentaciones el caso del cadmio son en forma de óxidos complejos, sulfuros y carbonatos o en combinación con otros elementos (tales como zinc, plomo o cobre), lo que explica sus múltiples aplicaciones, basadas en sus propiedades electroquímicas tales como la gran resistencia a la corrosión, y que van desde la galvanostegia hasta su uso como estabilizador de plásticos en productos de cloruro de polivinilo (PVC) e incluso como cromóforo en la industria cerámica mediante mezclas cristalinas de sulfoseleniuro (rojo anaranjado), aleaciones con níquel para baterías y componentes automovilísticos como llantas, radiadores o calefactores³. En el caso del arsénico, lo encontramos en compuestos de naturaleza orgánica o inorgánica, principalmente de la forma As (III) y As (V) y actualmente, se emplea en la fabricación de herbicidas, rodenticidas y otros productos de carácter agrícola.

El potencial patológico y carcinogénico de estos dos elementos, y su influencia tanto en la dieta como en el factor ambiental, pone de manifiesto un problema de salud pública actual de gran relevancia, que exige de una minuciosa legislación reguladora, así como de controles de calidad que garanticen la seguridad del agua, aire y alimentos.

Objetivos

Los objetivos del siguiente trabajo, haciendo un repaso de diferentes fuentes bibliográficas actuales sobre la ecotoxicología de los metales pesados, especialmente del cadmio y del arsénico, son los siguientes: (i) estudiar los aspectos generales de su origen y aplicaciones, (ii) exponer sus principales mecanismos toxicocinéticos además de sus manifestaciones clínicas principales (iii) repasar los posibles tratamientos actuales ante sus efectos negativos para la salud, así como la legislación vigente y diferentes métodos de control adecuados para garantizar la salud de la población.

Materiales y métodos

Para la realización del siguiente trabajo se ha llevado a cabo un detallado análisis de artículos científicos previa recolección gracias a la búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos, añadiendo la información más relevante de cada uno para completar esta memoria de la manera más clara y concisa posible.

Entre las principales bases de datos consultadas se encuentran: AESAN, NIH, PUBMED, ATSDR, WHO, EUR-Lex y AEMPS.

Discusión

La frecuente exposición en diversos ámbitos laborales y cotidianos a los metales pesados supone un importante riesgo para la salud. Entre más peligrosos encontramos elementos de gran interés toxicológico como el plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio.

El cadmio se introduce en el medio ambiente mediante fuentes naturales y antropogénicas de diferente índole. Al margen de la fusión que presenta con elementos como Zn, Pb y Cu, podemos encontrarlo en emisiones volcánicas, así como en la quema de combustibles fósiles y de biomasa y en rocas fosfato, principalmente extraídas para usos fertilizantes ⁴. Por otro lado, el factor humano también ha dejado huella, con un significativo aumento en la producción mundial en los últimos años tanto de este metal, (incrementándose desde 18.800 a 19.900 toneladas entre los años 2004 a 2007), como de las baterías de níquel-cadmio ⁵.

El arsénico, principalmente en su presentación inorgánica, se encuentra de forma natural en el medio repartido por el suelo terrestre y en muchos tipos de rocas, especialmente en las minerales que contienen cobre o plomo. Esto explica su alta presencia en aguas de origen mineral, lo que provoca arsenicismo hídrico, que ha sido catalogado como endemismo en países como la India, Canadá, México o Argentina ⁶. También lo podemos encontrar en la atmósfera como forma de polvo fino, producto de la función industrial de dichas rocas y liberado a través de conductos aéreos ⁷.

(I) Toxicocinética

La acumulación de cadmio en adultos depende principalmente de la inhalación, pues es la vía principal de ingreso ⁸, tanto en ambientes laborales como en no laborales en el caso de los fumadores y puede alcanzar valores de 40 miligramos, dependiendo de la zona geográfica y hábitos tabáquicos ⁹. Esta exposición al cadmio por tabaco es actualmente una preocupación seria para la salud. Un cigarrillo contiene entre 1-2 μg de Cd, y dada una absorción pulmonar del 10%, fumar una cajetilla equivale a 1mg de cadmio al año ⁵. Los consumidores de tabaco natural también podrían estar expuestos a concentraciones significativas de arsénico inorgánico, ya que las plantas del tabaco absorben este elemento presente en su forma natural en el suelo ¹⁰. En lo relativo a ambientes laborales, la absorción de cadmio inhalado dependerá de diversos factores tales como el tipo de compuesto, así como su tiempo de retención en el pulmón y tamaño de las partículas.

La alimentación es, en ambientes no laborales, otra ruta muy importante de ingesta de cadmio, y la principal del arsénico, con valores de absorción gastrointestinal de alrededor del 50% en el caso del cadmio, y hasta un 95% en el caso del arsénico trivalente ⁷. Ambos metales pueden ser absorbidos por algunas plantas como el arroz (bien es conocido el caso del ITAI-ITAI en Japón, registrada como la mayor intoxicación alimentaria por cadmio del siglo XX) y en marisco de manera predominante bajo la forma

de compuestos orgánicos no especialmente tóxicos de arsénico (arsenobetaina y arsenocolina). Si son mayores los efectos negativos en concentraciones altas en piensos y determinados alimentos cárnicos y vegetales.

Encontramos las mayores diferencias en lo relacionado a la vida media, larga de unos 15 años si hablamos de cadmio, mientras que en arsénico es de aproximadamente 10-30 horas dependiendo de su naturaleza orgánica o inorgánica.

La mayoría de la fracción acumulada en el organismo se deposita en el hígado y los riñones. Las principales vías de excreción son la renal, y en menor cantidad con la bilis⁹, aunque en muy pequeñas porciones también pueden eliminarse por sudor, pelo y faneras⁶. El Cd no absorbido se excreta en su mayor parte mediante las heces.

Una vez en el torrente circulatorio, encontramos valores en torno al 0,06% del contenido corporal de Cd cuya mayoría (entre el 90-95%) se encuentra en los hematíes unido a las metalotioneínas, proteínas de bajo peso molecular ricas en grupos SH⁶ que actúan como transportadores formando el complejo cadmio-metalotioneína (Cd-MT). Estas metaloproteínas actúan sinérgicamente también con diversos metales pesados tales como Zn, Cu, Pb, Hg, As¹².

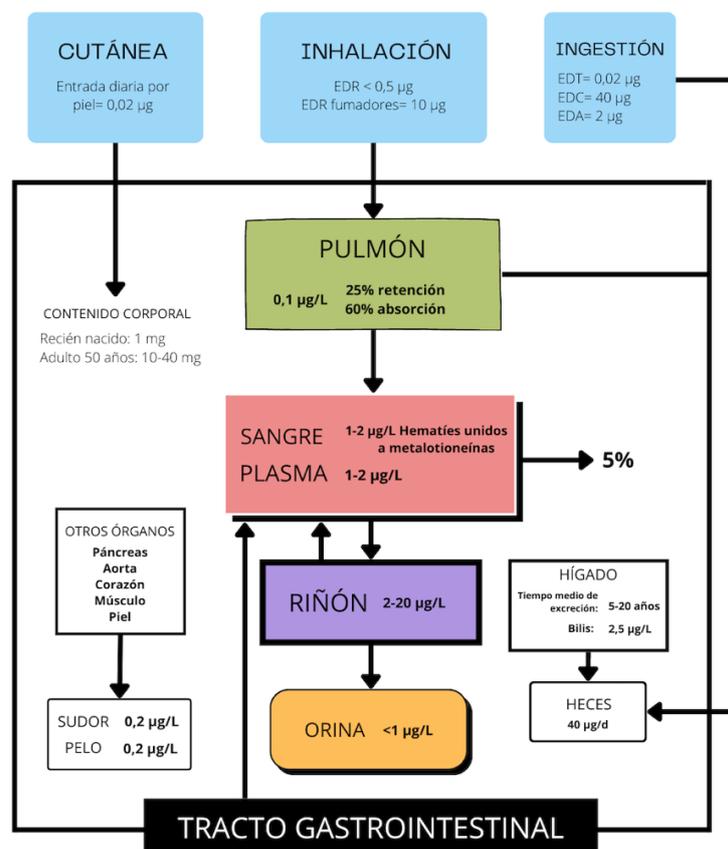
El aclaramiento sanguíneo del Cd es rápido acumulándose principalmente en el riñón y alcanzando valores entre 7,4 y 8,8 mg en adultos no expuestos (30-50% del contenido corporal) con incrementos variables sujetos a la edad. La concentración en corteza renal es superior a la del riñón en sí, aunque su capacidad de almacenamiento está limitada a 300 µg/g. El hígado en adultos no expuestos alcanza concentraciones de 2,5 mg de promedio. Por el contrario, el arsénico ingerido sufre pronta eliminación, aunque a largo plazo, se acumulan en huesos y los músculos. Una vez absorbido sufre un proceso de metilación, cambiando a una forma orgánica mucho menos tóxica que la modalidad inorgánica ya que la mayor parte de esta es eliminada por la orina principalmente en la forma de ácido cacodílico (R₂AsOH); y en menor medida como ácido monometilarsónico y el mencionado arsénico inorgánico.

La exposición a metales pesados juega un papel clave en la salud de mujeres en estado de gravidez, ya que la mayoría de estos son capaces de atravesar la barrera placentaria e incluso de provocar complicaciones en el feto. El arsénico es considerado un importante factor de riesgo de abortos espontáneos ya que es capaz de atravesar la barrera placentaria y alcanzar concentraciones significativas en el cordón umbilical, similares a las que se pueden encontrar en la sangre materna de gestantes expuestas. Sin embargo, cuando hablamos del complejo Cd-MT encontramos también una importante acumulación en la placenta durante el embarazo, pero que paradójicamente actúa como protector del paso de cadmio al feto, del cual actualmente no hay evidencias claras de intoxicación por este metal. La leche materna se ve contaminada en ambos casos llegando a alcanzar concentraciones de 1 µg/L.

Los efectos tóxicos de Cd y As en períodos gestacionales se ven evidenciados por el alto potencial teratogénico de estas sustancias, dando pie a un significativo aumento de malformaciones congénitas. Diversos estudios actuales en ratas albinas adultas

expuestas a ingestas crónicas sobre el cadmio han demostrado que dicho potencial teratógeno provoca daño estructural y funcional en órganos diana tales como hígado, útero y órganos adyacentes, así como diversas alteraciones vasculares ¹³. Asimismo, el arsénico, contribuye también en la disfunción de estos órganos sumado a bajo peso del recién nacido, abortos, problemas sobre la reproducción y aumento en el riesgo de desarrollar tumores malignos. En la actualidad, existen evidencias científicas del aumento de mortalidad por cáncer de pulmón en adultos jóvenes y de mediana edad tras haber sido expuestos a arsénico en el útero, lo que denota una hipersensibilidad a carcinogénesis por este metaloide durante desarrollo embrionario ⁷.

Esquema representativo sobre absorción, distribución y excreción del cadmio en el ser humano:



(II) Manifestaciones clínicas

El amplio espectro de efectos tóxicos de cadmio y arsénico abarca una gran variedad de sintomatología inducidas por intoxicación ya sea directa o indirectamente. En el siguiente cuadro se repasan las principales manifestaciones clínicas identificativas por vía inhalada, por vía ingestada y algunos síntomas específicos atendiendo a cada elemento por separado.

Inhalación	<p>Cuadro sintomático no muy definido en etapas iniciales y que tarda varias horas en aparecer.</p> <p>Pueden provocar muerte por insuficiencia respiratoria o por hepatonecrosis en casos graves.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Alteraciones digestivas - Dolor torácico - Disnea - Edema agudo de pulmón - Irritación de la mucosa respiratoria - Anemia y albuminuria - Anuria - Irritación tópica y ocular 	
Ingestión	<p>Esta vía provoca el cuadro clínico más variable, por lo que lo dividiremos en los dos metales</p>	Cadmio (concentraciones de alrededor de 15ppm)	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas y vómitos - Dolores abdominales - Cefalea - Diarrea intensa - Anemia - Insuficiencia renal
		Arsénico	<p>EFFECTOS RENALES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necrosis - Degeneración tubular <p>EFFECTOS SOBRE LA PIEL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperqueratosis - Líneas de Mees-Aldrich <p>EFFECTOS CARDIOPULMONARES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Miopatías - Prolongación del intervalo QT - Taquicardias - Hipotensión - Edema pulmonar <p>EFFECTOS NEUROLÓGICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Delirio - Encefalopatías - Convulsiones - Debilidad muscular - Parálisis - Desorientación - Coma <p>EFFECTOS SANGUÍNEOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Leucopenia - Eosinofilia <p>EFFECTOS HEPÁTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis
Específicas	<p>Manifestaciones clínicas específicas de cada metal.</p>	Cadmio	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre por humos metálicos - Osteoporosis y osteomalacia (Itai-Itai)
		Arsénico	<ul style="list-style-type: none"> - Líneas de Mees-Aldrich - Pancitopenia - Rabdomiólisis - Aplasia medular

(III) Patologías asociadas

Una de las principales manifestaciones clínicas de intoxicación por cadmio ambiental es la osteomalacia, producida por una alteración en el metabolismo del calcio y la vitamina D, que origina dolores de intensidad variable e incluso fracturas en determinados huesos, acompañada además del osteoporosis y daño renal. Las afecciones renales también son muy comunes y están caracterizadas por una importante disfunción glomerular, lo que provoca presencia de proteínas de bajo peso molecular en la orina, así como de calcio por reabsorción tubular anómala. Estas alteraciones en el aclaramiento renal dan lugar a diversos desajustes bioquímicos, tales como incrementos en los niveles de urea (y por tanto de ácido úrico), así como de creatinina ⁹. Las afecciones por arsénico provocan además de este cuadro clínico, necrosis y daño epitelial en los tubos urinarios ¹⁴.

Se han descrito casos de exposición a cadmio que desarrollan irritación en las vías respiratorias que normalmente cursan con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis. Normalmente, estas patologías se ven agudizadas en consumidores habituales de tabaco. Además, diversos estudios actuales han expuesto también cuadros de hipertensión arterial y daño en las paredes arteriales por exposición laboral a este metal, aunque la relación causal aún es una incógnita, pues las investigaciones han sido poco concluyentes. Si es son más evidentes afecciones como miocardiopatía congestiva, taquicardia y prolongación del intervalo QT en ingestión de altas cantidades de arsénico, o pequeñas vasodilataciones y gangrena en las extremidades en exposiciones más leves.

Otras manifestaciones menos frecuentes también han sido descritas e incluyen patologías como anosmia, afecciones neurológicas como delirio, desorientación, encefalopatías y parálisis, también coloración amarilla de dientes y caries, anemia, leucocitosis, enfermedades gastrointestinales, pérdida de peso e hipotrofia testicular ⁹.

Si bien este cuadro clínico anteriormente descrito es de naturaleza muy variada, los metales pesados también tienen una relación muy directa con el cáncer. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado al cadmio y al arsénico como agentes de la categoría 1, al ser potencialmente cancerígenos para los humanos, dando lugar a tumores en piel, pulmón, vejiga y riñones. A pesar de que estos últimos solamente han sido relacionados como probables y apenas se conocen los factores que desencadenan la enfermedad, si se conoce más en profundidad sobre los cánceres de piel, que se localizan en zonas de hiperqueratosis previa inducida por el metal y son invasivos o metastásicos atendiendo a si se desarrollan en células basales o escamosas. Pueden brotar usualmente en palmas de las manos o plantas de los pies y a menudo se asocian con tumores internos en vejiga y pulmón en mayor medida y también en próstata, hígado y riñón en menor medida ¹⁵.

(IV) Tratamiento

Las intoxicaciones por los metales pesados suelen tener tratamientos puramente sintomatológicos. No existe un tratamiento eficaz para la toxicidad por cadmio más allá de evitar la exposición, no obstante, se le puede indicar vitamina D a los pacientes que padecen de osteomalacia. Se ha propuesto en determinadas ocasiones el uso de EDTA como agente quelante, pero sigue siendo muy cuestionable. Se conoce que compuestos como el dimercaprol están contraindicados porque los quelatos son nefrotóxicos.

Por el contrario, en intoxicaciones con arsénico se recomienda el uso del 2-3-dimercapto-1-propanosulfonato (DMPS) o del ácido meso 2, 3-dimer-captosuccínico (DMSA). Antiguamente el dimercaprol (2, 3 dimercaptopropanol, también conocido como BAL), era el agente quelante más recomendado para tratar la intoxicación con arsénico, pero los dos compuestos mencionados primeramente son más solubles en el agua que el BAL, y se pueden administrar por vía oral.

(V) Legislación vigente

Los límites máximos de cadmio, arsénico, plomo y mercurio en determinados alimentos están regulados por la Unión Europea mediante el Reglamento 1881/2006 y son revisados regularmente conforme a diversos estudios científicos. Esta regulación a nivel legal es una de las medidas más eficaces para reducir la exposición de la población a estos contaminantes por vía ingestada. Además, la Comisión Europea publicó la Recomendación 2014/193/UE sobre a la reducción de cadmio en los cultivos y productos alimenticios mediante medidas de control y sus respectivos seguimientos periódicos para agricultores y operadores de empresas alimentarias ¹.

No está tan claro para el arsénico, del cual no se ha podido establecer un punto de referencia toxicológico debido a la falta de información sobre la exposición total de arsénico inorgánico ingerido mediante alimentos, ya que por el momento solo se conoce con exactitud la concentración mínima tóxica (CMT) de este elemento en el agua apta para el consumo humano. Por tanto, la AESAN explica lo siguiente:

“Las aproximaciones han llevado a hacer una estimación a la baja del punto de referencia toxicológico del arsénico inorgánico y, por lo tanto, a sobreestimar el riesgo. Por ello, tanto EFSA como JECFA han adoptado el enfoque del margen de exposición (MOE), que es el ratio entre la dosis a la cual no se observan efectos adversos (NOAEL) dividido entre el nivel de exposición real a esa sustancia a través de la dieta.”

Por último, destacamos en el marco legal la Recomendación (UE) 2018/464 relativa al control de metales y yodo en las algas marinas, las plantas halófilas y los productos a base de algas marinas; en la que se recomendó llevar a cabo un control de la presencia de arsénico, cadmio, yodo, plomo y mercurio durante los años 2018, 2019 y 2020, así como se establecieron los límites máximos de ingesta de cada uno de estos.

A nivel nacional, existen algunas recomendaciones de consumo relativas a crustáceos para reducir la exposición a cadmio enfocadas a consumidores habituales de este marisco, publicadas por la propia AECOSAN ². Por otra parte, los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano se encuentran recogidos en el Real Decreto 140/2003, del 7 de febrero.

Conclusión

En la actualidad, los metales pesados suponen un importante problema de salud pública ya que están muy presentes en nuestro medio y toda la población está expuesta en mayor o menor grado. Si bien es cierto que la perspectiva de la Unión Europea concluye en que el futuro es alentador, ya que las presiones gubernamentales sanitarias y medioambientales han reducido los porcentajes de producción de estos metales en los últimos años, es necesario seguir trabajando en la regulación y la toma de medidas alimentarias y ambientales para prevenir grandes exposiciones a estas sustancias que puedan ser perjudiciales.

La importante disminución en el uso de fertilizantes fosfatados, así como la legislación y las restricciones estatales orientadas al tratamiento de aguas para eliminar el arsenicismo hídrico, son dos de las principales medidas de contención para la reducción ambiental de cadmio y arsénico, y que hoy en día ayudan en gran medida a proteger a la población de sus efectos tóxicos. No obstante, este control no es el mismo en países con alta industrialización y una legislación casi inexistente en materia ambiental, por lo que se debería tener mayor consideración en tratar de revertir estas situaciones, prestando servicios de monitorización de poblaciones perjudicadas ambientalmente por estos elementos con el fin de garantizar su control sanitario.

Los metales pesados también han dado de que hablar en los medios de comunicación durante los últimos años. Un claro ejemplo fue el retiro de dos productos de bisutería infantil por parte de la compañía FAF Inc. en el año 2010 o la sonora retirada del mercado de 13,1 millones de vasos de Shrek por la multinacional americana Mc Donald's en Estados Unidos y Canadá ese mismo año, ambos por presencia de cadmio en sus pinturas. No es el único caso que ha involucrado a la Comisión para la Seguridad de los Productos de Consumo de los Estados Unidos (CPSC) en casos mediáticos sobre metales pesados, pues ya en el año 2007, fueron retirados varios productos por la empresa de juguetería Mattel, al contener niveles de plomo muy por encima de los valores seguros.

Es importante resaltar que no existen reglas sobre el control de cadmio en los artículos de uso diario y también el hecho de que ninguna organización internacional se pone de acuerdo en la cantidad de cadmio exacta que provocaría daños a la salud a corto o largo plazo.

Concluimos en que se debe seguir impulsando la educación sanitaria en la población, así como realizando programas de salud fomentando el buen manejo de diversos recursos

tales como el agua con el fin de evitar la contaminación ambiental arsénico y por cadmio. En la misma medida sería muy positivo introducir sistemas de tratamiento hídrico en aguas aptas para el consumo humano, en beneficio de la población más vulnerable, tales como mujeres embarazadas, ancianos o niños.

Bibliografía

1. *Cadmio*. (2021, septiembre). Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/cadmio.htm
2. *Arsénico*. (2021, septiembre). Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/cadmio.htm
3. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos. Servicios de Salud Pública. *Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades*. División de Toxicología y Medicina Ambiental. Resumen de salud pública cadmio 1999;1306-190:1-10
4. Resumen de Salud Pública: Cadmio (Cadmium) | PHS | ATSDR. (1999, julio). *Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades*. https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs5.html
5. Pérez, P. E., & Azcona, M. I. (2012). Los efectos del cadmio en la salud. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 17(3)199-205.
6. Marruecos, L., Nogué, S., & Nolla, J. (1993). *Toxicología clínica*. Springer-Verlag Ibérica.
7. Oyanedel, N. (2015). Exposición laboral a arsénico. Instituto de Salud Pública de Chile, Departamento de Salud Ocupacional. <https://www.ispch.cl/sites/default/files/NotaT%C3%A9cnica%20N%C2%B0%20024%20Exposici%C3%B3n%20Laboral%20a%20Ars%C3%A9nico.pdf>
8. de la Rosa, P. M. (2018). Efectos Toxicológicos: Arsénico. *CLEU León - Visión Criminológica-Criminalística*
9. Ramírez, A. (2013). Toxicología del cadmio. Conceptos actuales para evaluar exposición ambiental u ocupacional con indicadores biológicos. *Anales de la Facultad de Medicina*, 63(1), 51. <https://doi.org/10.15381/anales.v63i1.1477>
10. Arsénico. (2018, 15 febrero). Organización Mundial de la Salud (OMS). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/arsenic#:~:text=Los%20s%C3%ADntomas%20inmediatos%20de%20intoxicaci%C3%B3n,en%20casos%20extremos%2C%20la%20muerte>.
11. La toxicidad del arsénico | ¿Cuál es el destino biológico del arsénico en el cuerpo? | ATSDR en español. (2009). Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). https://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/arsenic/destino_biologico.html#:~:text=La%20vida%20media%20del%20ars%C3%A9nico,excreta%2C%20principalmente%20por%20la%20orina.
12. García, L., Robles-Burgueño, M. R., & Valenzuela-Soto, E. M. (1999). Las metalotioneínas y su relación con la toxicidad del cadmio en los mamíferos. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 5 (2) 113-120, 1999
13. García, M. M., & Hernández, E. M. (2014). Evaluación del riesgo de toxicidad crónica por exposición a cadmio en ratas (*Rattus norvegicus*). *Ciencia e Investigación*, 17(2), 74–79. <https://doi.org/10.15381/ci.v17i2.13593>
14. Suárez Solá, M., González-Delgado, F., González Weller, D., Rubio Armendáriz, C., & Hardisson De La Torre, A. (2004). Análisis, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones arsenicales. *Cuadernos de Medicina Forense*, 35. <https://doi.org/10.4321/s1135-76062004000100001>
15. *¿Qué son los cánceres de piel de células basales y de células escamosas?* (2022). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-de-celulas-basales-y-escamosas/acerca/que-es-cancer-de-piel-de-celulas-basales-y-escamosas.html>