



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

**Efectos toxicológicos del arsénico en el arroz, *Oryza sativa* L.**

Trabajo de titulación previo a  
la obtención del título de:  
Bioquímico Farmacéutico

Autoras:

Samantha Michelle Arteaga Heredia

CI: 010570061-1

Correo electrónico: ahmichelle@hotmail.com

Diana Valeria Calle Rivas

CI: 030270586-8

Correo electrónico: Valitaklle98@hotmail.com

Directora:

Dra. Ruth Eugenia Rosas Castro, Mgt.

CI: 010159875-3

Asesora:

Dra. Silvana Patricia Donoso Moscoso, Mgt.

CI: 010259056-9

**Cuenca-Ecuador**

16-julio-2021



## RESUMEN

El arsénico es un metaloide distribuido en toda la naturaleza, y la principal fuente de exposición humana es el agua y los alimentos. En el arroz se ha evidenciado concentraciones considerables de arsénico en algunas regiones del mundo, donde la forma inorgánica es la más tóxica para el ser humano, por lo que, el objetivo general de esta investigación fue establecer los efectos toxicológicos en la salud humana por la ingesta de arroz (*Oryza sativa L.*) contaminado con arsénico mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en el periodo 2010 – 2020. La metodología aplicada fue un estudio de casos de tipo descriptivo, explicativo e integrativo con la búsqueda en bases digitales como PubMed, y otras fuentes que permitió la selección final de 55 artículos. El análisis estadístico contribuyó a la interpretación de los resultados, donde el 61,5% de la población de estudio indicó que sí existen efectos toxicológicos en la salud tras el consumo de arroz contaminado con arsénico; pues los riesgos para la salud fueron las principales consecuencias crónicas que incluye el riesgo de cáncer. Además, se registró la forma arsenical más común (As-i), y el método analítico (HPLC-ICP-MS) más empleado para la especiación. A la vez, se distinguió los principales factores edafoclimáticos y el biomarcador de mayor empleo para evaluar la exposición a arsénico. Ante esto, es importante el monitoreo de aguas subterráneas empleadas para el riego de arrozales; así como el cumplimiento de normativas vigentes que garanticen la inocuidad y seguridad alimentaria en la población humana.

**Palabras clave:** Arsénico. Arroz (*Oryza sativa*). Especiación. Efectos toxicológicos



## ABSTRACT

Arsenic is a metalloid present in all nature, and the main source of human exposure is water and food. It has been evidenced considerable concentrations of arsenic in rice in some regions of the world, where inorganic forms are highly toxic for humans. Due to this fact, the aim of this research was to identify the toxicological effects on human health by the ingestion of contaminated rice (*Oryza sativa L.*) through the deep analysis of current literature, namely scientific articles published between 2010 - 2020. The applied methodology is descriptive, explanatory and integrative by means of a case study. The research was conducted in digital databases such as PubMed, among others that allowed the final selection of 55 articles. The statistical analysis contributed to the interpretation of the results, where 61.5% of the corpus indicated that there are toxicological effects on human health due to the consumption of arsenic-contaminated rice. The main chronic consequence includes the risk of cancer. Findings show that the most common arsenical form registered was (As-i), and the most used analytical method for speciation was liquid chromatography (HPLC-ICP-MS). The main edaphoclimatic factors and the most widely used biomarker to evaluate arsenic exposure were identified, too. Hence, it is important to monitor groundwater used for irrigation of rice fields; as well as the compliance with current sanitary regulations that guarantee food safety and security for human consumption.

**Key words:** Arsenic. Rice (*Oryza sativa*). Speciation. Toxicological effects



## ÍNDICE GENERAL

<b>RESUMEN .....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>ÍNDICE GENERAL .....</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>8</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>9</b>
<b>ÍNDICE DE ANEXOS.....</b>	<b>10</b>
<b>CLÁUSULAS .....</b>	<b>11</b>
<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>15</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
Objetivo general .....	19
Objetivos específicos .....	19
<b>1 MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>20</b>
<b>1.1 Generalidades del arsénico.....</b>	<b>20</b>
1.2.1 Exposición ocupacional.....	21
1.2.2 Exposición ambiental o no ocupacional .....	22
1.2.3 Exposición a través del agua .....	22
1.2.4 Exposición a través de los alimentos.....	23
1.2.5 Exposición a través del aire .....	24
1.2.6 Exposición a través del suelo .....	24
<b>1.3 Generalidades del arroz.....</b>	<b>25</b>
1.3.1 Origen y taxonomía del arroz .....	26
1.3.2 Morfología de la planta .....	26
<i>1.3.2.1 Raíz .....</i>	<i>26</i>
<i>1.3.2.2 El tallo.....</i>	<i>28</i>



1.3.2.3 Hojas .....	28
1.3.2.4 Inflorescencia.....	29
1.3.2.5 Flores .....	29
1.3.2.6 Grano .....	30
1.3.3 Fases del desarrollo de la planta del arroz .....	30
1.3.4 Requerimientos edafoclimáticos del cultivo del arroz .....	32
1.3.4.1 Clima.....	32
1.3.4.2 Radiación solar.....	32
1.3.4.3 Temperatura.....	32
1.3.4.4 Agua .....	32
1.3.4.5 Suelo y pH.....	33
1.3.5 Cultivo y cosecha del arroz .....	33
<b>1.4 Exposición del arsénico en el arroz.....</b>	<b>34</b>
<b>1.5 Biodisponibilidad y biogeoquímica del arsénico en el arroz .....</b>	<b>34</b>
1.5.1 Biodisponibilidad del arsénico en el arroz .....	34
1.5.2 Biogeoquímica del arsénico en el arroz.....	36
1.5.2.1 Captación y transporte del arsénico en la planta de arroz .....	36
1.5.2.2 Captación de especies de arsénico inorgánico.....	36
1.5.2.3 Captación de especies de arsénico orgánico.....	38
1.5.2.4 Efectos tóxicos del arsénico en la planta de arroz. ....	39
<b>1.6 Toxicocinética del Arsénico .....</b>	<b>40</b>
1.6.2 Distribución .....	41
1.6.3 Metabolismo.....	41
1.6.3.1 Metabolismo del arsénico inorgánico .....	41
1.6.3.2 Metabolismo del arsénico orgánico .....	42



1.6.4 Excreción.....	42
<b>1.7 Toxicodinamia del Arsénico .....</b>	<b>42</b>
1.7.1 Mecanismos de acción moleculares y efectos subcelulares y celulares. ....	43
1.7.2 Efectos en tejidos, órganos y sistemas afectados por el arsénico .....	45
<b>1.8 Intoxicación aguda y crónica por arsénico .....</b>	<b>46</b>
1.8.1 Intoxicación aguda.....	46
1.8.2 Intoxicación crónica .....	48
<b>1.9 Biomarcadores de la exposición al arsénico.....</b>	<b>49</b>
<b>1.10 Metodología para la cuantificación del arsénico. ....</b>	<b>50</b>
1.10.1 Análisis del arsénico total.....	51
1.10.2 Especiación de arsénico y cuantificación de especies.....	52
<b>2 METODOLOGÍA .....</b>	<b>53</b>
<b>2.1 Tipo de estudio.....</b>	<b>53</b>
<b>2.2 Relación de variables .....</b>	<b>53</b>
<b>2.3 Población de estudio.....</b>	<b>53</b>
<b>2.4 Estrategias de búsqueda .....</b>	<b>54</b>
<b>2.5 Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>54</b>
2.5.1 Criterios de inclusión.....	54
2.5.2 Criterios de exclusión .....	55
<b>2.6 Selección y validación de artículos científicos .....</b>	<b>55</b>
<b>2.7 Registro y revisión de datos.....</b>	<b>55</b>
<b>2.8 Análisis de datos e interpretación de resultados. ....</b>	<b>56</b>
<b>3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>57</b>
<b>3.1 Resultados .....</b>	<b>57</b>
3.1.1 Características de la población de estudio.....	57



3.1.2 Interpretación de resultados.....	59
3.1.2.1 <i>Análisis de los efectos toxicológicos en la salud humana por la ingesta de arroz contaminado con arsénico</i> .....	59
3.1.2.2 <i>Análisis de la forma arsenical más común en el arroz y sus productos derivados y el método empleado para su especiación</i> .....	61
3.1.2.3 <i>Análisis de los factores edafoclimáticos implicados en la bioaccesibilidad del arsénico en el arroz</i> .....	64
3.1.2.4 <i>Análisis del biomarcador más empleado para evaluar la exposición al arsénico, tras el consumo de arroz y derivados</i> .....	65
<b>3.2 Discusión</b> .....	66
3.2.1 Efectos toxicológicos en la salud humana.....	66
3.2.2 Forma arsenical y método de especiación. ....	67
3.2.3 Factores edafoclimáticos .....	70
3.2.4 Biomarcadores .....	71
<b>4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	74
<b>4.1 Conclusiones</b> .....	74
<b>4.2 Recomendaciones</b> .....	75
<b>BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS</b> .....	76
<b>ANEXOS</b> .....	91



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Compuestos de arsénico de relevancia ambiental y humana .....	20
<b>Tabla 2.</b> Fases del crecimiento y desarrollo de la planta del arroz con sus respectivas etapas y descripciones.....	31
<b>Tabla 3.</b> Signos y síntomas de la intoxicación aguda por arsénico.....	47
<b>Tabla 4.</b> Signos y síntomas de la intoxicación crónica por arsénico .....	48
<b>Tabla 5.</b> Valores de referencia de arsénico en sangre en la población de diferentes países .....	49
<b>Tabla 6.</b> Fortalezas y debilidades de diferentes enfoques analíticos para medir el arsénico total .....	50
<b>Tabla 7.</b> Relación de variables .....	53
<b>Tabla 8.</b> Resultado de la búsqueda en la base de datos PubMed, y otras fuentes de información.....	57





## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Ciclo y posible exposición humana al arsénico en el medio ambiente .....	25
<b>Figura 2.</b> A. Partes de una semilla joven germinada en la oscuridad. B. Corte transversal de una raíz de arroz .....	27
<b>Figura 3.</b> Partes vegetativas del arroz .....	28
<b>Figura 4.</b> Estructura de la panícula y espiguillas del arroz .....	29
<b>Figura 5.</b> Sección transversal del grano de arroz .....	30
<b>Figura 6.</b> Formación de la placa de hierro y restricción de arsénico en el suelo de las raíces de arroz .....	35
<b>Figura 7.</b> Captación de arsenito a través de la vía de transporte de silicio en las raíces del arroz .....	37
<b>Figura 8.</b> Representación esquemática de la absorción, metabolismo y distribución del arsénico en el arroz .....	38
<b>Figura 9.</b> Consecuencias de la toxicidad del arsénico en plantas .....	39
<b>Figura 10.</b> Representación esquemática de los efectos tóxicos inducidos por el arsénico en los humanos.....	40
<b>Figura 11.</b> Reacciones catalizadas por el complejo piruvato deshidrogenasa (PDHc) e inhibición provocada por el arsenito.....	43
<b>Figura 12.</b> Esquema de la incorporación de fosfato (arriba) o arsenato (abajo) en el pasaje de gliceraldehído 3-fosfato a 3-fosfoglicerato de la glucólisis .....	44
<b>Figura 13.</b> Efectos toxicológicos .....	59
<b>Figura 14.</b> Efectos toxicológicos en la salud humana.....	60
<b>Figura 15.</b> Medidas de riesgo de cáncer .....	61
<b>Figura 16.</b> Especiación de arsénico en el arroz.....	62
<b>Figura 17.</b> Especiación de arsénico en derivados del arroz .....	62
<b>Figura 18.</b> Método de especiación de arsénico .....	63
<b>Figura 19.</b> Factores edafoclimáticos .....	64
<b>Figura 20.</b> Biomarcadores de la exposición al arsénico.....	65



## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Abreviaturas, siglas y glosario .....	91
<b>Anexo 2.</b> Plantilla de validación de JBI para estudios de cohorte.....	94
<b>Anexo 3.</b> Plantilla de validación de CASP para estudios de casos y controles.....	95
<b>Anexo 4.</b> Plantilla de validación de JBI para estudios transversales .....	99
<b>Anexo 5.</b> Plantilla de validación de CONSORT para estudios experimentales .....	100
<b>Anexo 6.</b> Autoras en el proceso de revisión y validación de artículos .....	101
<b>Anexo 7.</b> Scripts Rstudio .....	101
<b>Anexo 8.</b> Efectos toxicológicos .....	102
<b>Anexo 9.</b> Forma arsenical y método de especiación .....	109
<b>Anexo 10.</b> Factores edafoclimáticos.....	115
<b>Anexo 11.</b> Biomarcadores .....	117



## CLÁUSULAS

### Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Yo, Samantha Michelle Arteaga Heredia en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación Efectos toxicológicos del arsénico en el arroz, *Oryza sativa* L., de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 16 de julio de 2021

Samantha Michelle Arteaga Heredia

C.I: 010570061-1



### Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Yo, Samantha Michelle Arteaga Heredia autora del trabajo de titulación Efectos toxicológicos del arsénico en el arroz, *Oryza sativa L.*, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 16 de julio de 2021

---

Samantha Michelle Arteaga Heredia

C.I: 010570061-1



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio  
Institucional

Yo, Diana Valeria Calle Rivas en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación Efectos toxicológicos del arsénico en el arroz, *Oryza sativa L.*, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 16 de julio de 2021

Diana Valeria Calle Rivas

C.I: 030270586-8



### Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Yo, Diana Valeria Calle Rivas autora del trabajo de titulación Efectos toxicológicos del arsénico en el arroz, *Oryza sativa L.*, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 16 de julio de 2021

---

Diana Valeria Calle Rivas

C.I: 030270586-8



## DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mis padres, Nube y Joselito, seres maravillosos que me han  
brindado su amor y apoyo incondicional en cada paso de mi vida.

A mis hermanos Dayana y David, quienes me otorgan mucha felicidad.

A mis familiares, en especial a mi abuelita Lucy y a mi tía Marce, por sus consejos y su  
gran cariño.

A mi tutora de Tesis, la Dra. Ruth Rosas, por ser una excelente maestra en todo el  
sentido de la palabra.

A Michelle y Eduardo, que siempre me animan y sacan una sonrisa en momentos  
difíciles.

A mi compañera de Tesis, Valeria, por brindarme su amistad tanto a nivel personal y  
académico.

**Samantha Michelle Arteaga Heredia.**



## DEDICATORIA

El presente trabajo quiero dedicarlo a Dios, por brindarme salud y sabiduría en este  
proceso de formación profesional.

A mis padres Mery y Enrique, quienes han inculcado en mí su ejemplo de esfuerzo y  
valentía ante las adversidades. Su amor infinito y apoyo incondicional han sido la base  
para hacer realidad mis sueños.

A mis hermanos Catalina, Xavier y Ricardo, que a pesar de nuestras diferencias han  
sido partícipes de mis logros.

A mi sobrino Matías, su felicidad y amor real me inspiran a ser mejor persona cada día.  
A mi tutora de Tesis, la Dra. Ruth Rosas, por aportar sus valiosos conocimientos, por su  
dedicación y paciencia en cada una de las actividades realizadas.

A mi amiga y compañera de Tesis, Samantha, a todos mis amigos y docentes con los  
que he compartido durante mi carrera universitaria, pues sin duda han hecho de este  
proceso una experiencia enriquecedora e inolvidable.

**Diana Valeria Calle Rivas.**





## AGRADECIMIENTOS

Al estar próximas a culminar una de las etapas más importantes de nuestras vidas, expresamos nuestro sincero agradecimiento en primer lugar a Dios, por bendecirnos con la vida, a nuestros padres por hacer de nosotros seres de bien, capaces de asumir responsabilidades y enfrentar retos, a nuestros hermanos, familiares y amigos, por su cariño y apoyo incondicional. Así mismo, agradecer a nuestra directora, Dra. Ruth Rosas C., así como también a nuestra asesora Dra. Silvana Donoso, por compartir su tiempo y sus valiosos conocimientos para el desarrollo y culminación de esta tesis. Finalmente, a la docente Maricela Cajamarca por colaborarnos con sus conocimientos en inglés.



## INTRODUCCIÓN

El arsénico (As) es un metaloide natural que puede estar presente en: aire, agua, suelo y alimentos, ya sea en su forma orgánica e inorgánica. Esta última resulta la más tóxica para el hombre, pues la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, 2012), clasifica al arsénico inorgánico (As-i) como un carcinógeno humano (Codex Alimentarius, 2017).

La exposición a As-i ha sido descrita en numerosos países, y en la actualidad se estima que afecta a 200 millones de personas, donde el agua y los alimentos son las principales fuentes de exposición (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2017). Dentro de los alimentos, son notables las concentraciones de As en aquellos de origen terrestre, como el arroz, cereal considerado el principal alimento para más del 50% de la población mundial (Kögel-Knabner *et al.*, 2010). Así, en países del Sudeste asiático el consumo medio de arroz puede llegar a superar los 500 g/persona/día, mientras que Sudamérica, es la segunda región en importancia después de Asia, con un consumo medio de 80 g/persona/día (Meharg & Zhao, 2012; Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO], 2018).

Los arrozales pueden contener As de origen natural (suelo), del agua utilizada durante el cultivo (riego, preparación de plaguicidas) o de otras fuentes relacionadas con actividades antropogénicas, como la minería y la fundición (Codex Alimentarius, 2017). El As es captado por las raíces de la planta de arroz mediante dos mecanismos importantes: el primero es a través de los transportadores de fosfato, puesto que los arsenatos son análogos a los fosfatos; el segundo es mediante los canales de las acuaporinas, por medio de estas son tomados los arsenitos (análogo al ácido silícico). De este modo es como el As absorbido por las plantas de arroz, se acumula en la paja y el grano, el mismo que, al ser incorporado mediante la dieta puede ocasionar problemas en la salud de los consumidores (Kumarathilaka *et al.*, 2018; Abedi & Mojiri, 2020).

La mayoría de estudios que evalúan el impacto de la presencia de As en el arroz, ya sea en el cultivo o como producto comercializado provienen de países desarrollados, mientras



que, en países en desarrollo, como Ecuador la información sobre este tema es escasa, pues los estudios en el país sobre dicho metaloide se enfocan principalmente a su presencia en agua destinada al consumo humano, a esto se suma la inexistencia de normativas que regulen su contenido en los alimentos.

En consecuencia, al ser el Ecuador uno de los países con mayor consumo de arroz en Sudamérica, con un consumo per cápita de 123 g/día (FAO, 2018); es necesario realizar más estudios que permitan comprender el impacto en la salud de la exposición al As por el consumo de arroz y sus productos derivados. Esto permitirá garantizar la seguridad e inocuidad de este alimento, con el fin de prevenir intoxicaciones crónicas en la población ecuatoriana. Además, comprender los factores que influyen en la presencia de As en las plantaciones de arroz, permitirá adoptar políticas públicas que mitiguen los puntos claves de este problema, y de esta forma reducir o eliminar el efecto de intoxicación por As.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Establecer los efectos toxicológicos en la salud humana por la ingesta de arroz (*Oryza sativa L.*) contaminado con arsénico mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos referidos al tema, publicados en el periodo 2010 - 2020.

### Objetivos específicos

1. Registrar la forma arsenical más común presente en el arroz y sus productos derivados, así como el principal método analítico para su especiación.
2. Distinguir los principales factores edafoclimáticos implicados en la bioaccesibilidad de arsénico en la planta de arroz.
3. Determinar el principal biomarcador de empleo en la exposición a arsénico tras la ingesta de arroz y sus derivados contaminado con dicho metaloide.



## 1 MARCO TEÓRICO

### 1.1 Generalidades del arsénico

El As es un elemento químico, de número atómico, 33 y peso atómico, 74,92 que presenta propiedades fisicoquímicas intermedias entre un metal y no metal, por lo que comúnmente se denomina metaloide o semimetal. Pertenece al grupo VA de la tabla periódica, y puede existir en cuatro estados de oxidación: -3, 0, +3 y +5. El arsenito (As (III)) y el arsenato (As (V)), son las formas predominantes en condiciones reductoras y oxigenadas, respectivamente; asimismo el As III resulta ser más tóxico que el As V (IARC, 2012; Hong *et al.*, 2014).

En la corteza terrestre, el As es el vigésimo elemento ubicuo más común que se emite al medio ambiente tanto de fuentes naturales como antropogénicas. De manera natural, el As se libera en la corteza terrestre como resultado de la actividad volcánica y erosión de rocas, mientras que las fuentes antropogénicas principales constituyen las industrias agrícolas, mineras y de la fundición de metales (IARC, 2012; Comité Científico Noruego para la Alimentación y el Medio Ambiente [VKM], 2016).

Desde el punto de vista biológico y toxicológico, existen tres grupos principales de compuestos de As: arsénico inorgánico, As-i (una mezcla variable de As (III) y As (V)), arsénico orgánico, As-o y el gas arsina. La suma de As-i y As-o constituyen el arsénico total, As-t (Ver tabla 1) (IARC, 2012).

**Tabla 1.** Compuestos de arsénico de relevancia ambiental y humana

	<b>Estado de oxidación trivalente (III)</b>	<b>Estado de oxidación pentavalente (V)</b>
<b>Especies inorgánicas (As-i)</b>	<b>Arsenito (<math>\text{AsO}_3^-</math>)</b> <b>Arsenito de sodio (<math>\text{NaAsO}_2</math>)</b> <b>Tricloruro de arsénico (<math>\text{AsCl}_3</math>)</b>	<b>Arsenato <math>\text{O=As(O-)}_3</math></b> <b>Ácido arsénico (<math>\text{H}_3\text{AsO}_4</math>)</b> <b>Arsenato de plomo (<math>\text{PbAsHO}_4</math>)</b>



	<b>Trióxido de arsénico (<math>\text{As}_2\text{O}_3</math>)</b>	<b>Arsenato de calcio (<math>\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2</math>)</b> <b>Pentóxido de arsénico (<math>\text{As}_2\text{O}_5</math>)</b>
<b>Especies orgánicas (As-o)</b>	<b>Ácido monometilarsonioso (MMA)</b> $(\text{CH}_3\text{As}(\text{O}-)_2)$ <b>Ácido dimetilarsinioso (DMA(III))</b> $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}$	<b>Ácido monometilarsónico (MMA)</b> $(\text{CH}_3\text{AsO}(\text{O}-)_2)$ <b>Ácido dimetilarsínico (DMA)</b> $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}(\text{O}-)$ <b>Ácido arsanílico</b> $(\text{C}_3\text{H}_4)_2\text{AsNO}_3$ <b>Óxido de trimetilarsina (TMAO)</b> $(\text{CH}_3)_3\text{AsO}$ $(\text{CH}_3)_3\text{As}+\text{CH}_2\text{COO}-$ <b>Arsenobetaina (AB)</b> $(\text{CH}_3)_3\text{As}+\text{CH}_2 \text{H}_2\text{COO}-$

Fuente: elaboración propia con base en datos de Hughes *et al.* (2011); Hong *et al.* (2014).

Además, existen otros compuestos de As-o, como es el trimetilarsoniopropionato (TMAP), la arsenocolina (AC), los arsenolípidos y los arsenoazúcares dimetilados (Hughes *et al.*, 2011).

## 1.2 Fuentes de exposición humana

Existen dos rutas de exposición al As: la ocupacional y la ambiental o no ocupacional. Esta última se caracteriza porque no existe intervención humana significativa y tiene un punto de vista diferente a la ocupacional (Morales *et al.*, 2014).

### 1.2.1 Exposición ocupacional

Las actividades del hombre a nivel laboral u ocupacional emiten As al medio ambiente. Como contaminantes ambientales se consideran: la minería, metalurgia (aleación con otros metales, fundiciones de metales no ferrosos), agricultura, fabricación y utilización de algunos pesticidas, plantas de energía movidas por la quema de combustibles fósiles o



por energía geotérmica, de ese modo todas ellas y otras fuentes antropogénicas, son las mayores contaminadoras de agua, aire y suelo (Ver figura 1) (Morán *et al.*, 2011; IARC, 2012; Morales *et al.*, 2014).

En cuanto a la vigilancia sanitaria, la ausencia de normas de seguridad laboral, condiciones inseguras y ausencia de capacitación al trabajador condicionan a un mayor riesgo de intoxicación (Ministerio de Salud del Perú [MINSA], 2011).

### 1.2.2 Exposición ambiental o no ocupacional

Entre las fuentes de exposición no ocupacionales, los alimentos constituyen la vía principal para la mayoría de personas, pero para aquellos individuos que viven en regiones con concentraciones naturalmente elevadas de As en agua subterránea, el agua potable es la fuente principal. Las formas minoritarias de exposición corresponden, aire y suelo (Ver Figura 1) (IARC, 2012; VKM, 2016).

### 1.2.3 Exposición a través del agua

El As proveniente tanto de fuentes naturales como antropogénicas, se transporta en el medio ambiente de manera principal a través del agua. La forma y la concentración de este metaloide depende de varios factores, entre ellos, el estado de oxidación del agua (por ejemplo, en condiciones reductoras como las que se encuentran en aguas de pozos profundos, los arsenitos son los compuestos mayoritarios), el grado de actividad biológica (que se asocia con la transformación de As-i a ácidos de arsénico metilado), el tipo de fuente de agua (por ejemplo, agua dulce superficial versus agua subterránea) y la cercanía de la fuente de agua a formaciones geológicas ricas en As y fuentes antropogénicas (IARC, 2012).

En fuentes superficiales de agua dulce, como ríos y lagos, la concentración de As suele ser inferior a 10 µg/L, pero puede llegar a 5 mg/L cerca de fuentes antropogénicas. En el agua de mar y el agua subterránea en mar abierto la concentración de As oscila entre 1 y



2  $\mu\text{g/L}$ , e incluso alcanza los 3  $\text{mg/L}$  de As en aguas subterráneas cercanas a áreas con rocas volcánicas y depósitos de minerales de sulfuro (IARC, 2012).

Actualmente la OMS establece un límite máximo de 10  $\mu\text{g/L}$  de As en el agua destinada al consumo humano, sin embargo, se estima que 200 millones de personas en todo el mundo están expuestas a una concentración de As superior a la recomendada. La mayoría de esta población expuesta vive en países del sur de Asia, pero también se han registrado altas concentraciones de As en países de América Latina como Argentina, Bolivia y Chile (IARC, 2012; George *et al.*, 2014; OMS, 2017).

#### 1.2.4 Exposición a través de los alimentos

Los alimentos constituyen la fuente de exposición a As más importante en personas que no están expuestas ocupacionalmente, ni a través del agua potable. La concentración total de As en los alimentos se ve influenciada por diferentes factores como: tipo de alimento (por ejemplo, mariscos versus cereales), condiciones de cultivo (por ejemplo: tipo de suelo, agua de riego, pesticidas a base de As) y técnicas empleadas en su procesamiento (IARC, 2012; Nurchi *et al.*, 2020).

Se ha evidenciado la presencia de As total en alimentos de origen marino y terrestre. Los alimentos de origen terrestre, contienen principalmente As-i, y ciertos cereales, como el arroz, presenta concentraciones de As, que pueden llegar hasta 0,4  $\mu\text{g/kg}$  de peso seco. A nivel marino se encuentran mayoritariamente organoarsénicos, donde la AB es la forma arsenical predominante, compuesto considerado no tóxico para el humano. Otros compuestos orgánicos como la AC y los arseniazúcares se encuentran principalmente en los camarones y algas marinas, respectivamente (Hughes *et al.*, 2011; Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria [EFSA], 2014; Nurchi *et al.*, 2020).



### 1.2.5 Exposición a través del aire

La exposición a As a través del aire es generalmente muy baja, en comparación con la presente en los alimentos y el agua. Este metaloide se emite a la atmósfera a partir de fuentes naturales, como la actividad volcánica (contribuyente natural más importante) y antropogénicas, las cuales provienen de la extracción y fundición de metales, la quema de combustibles y el uso de plaguicidas a base de As (IARC, 2012).

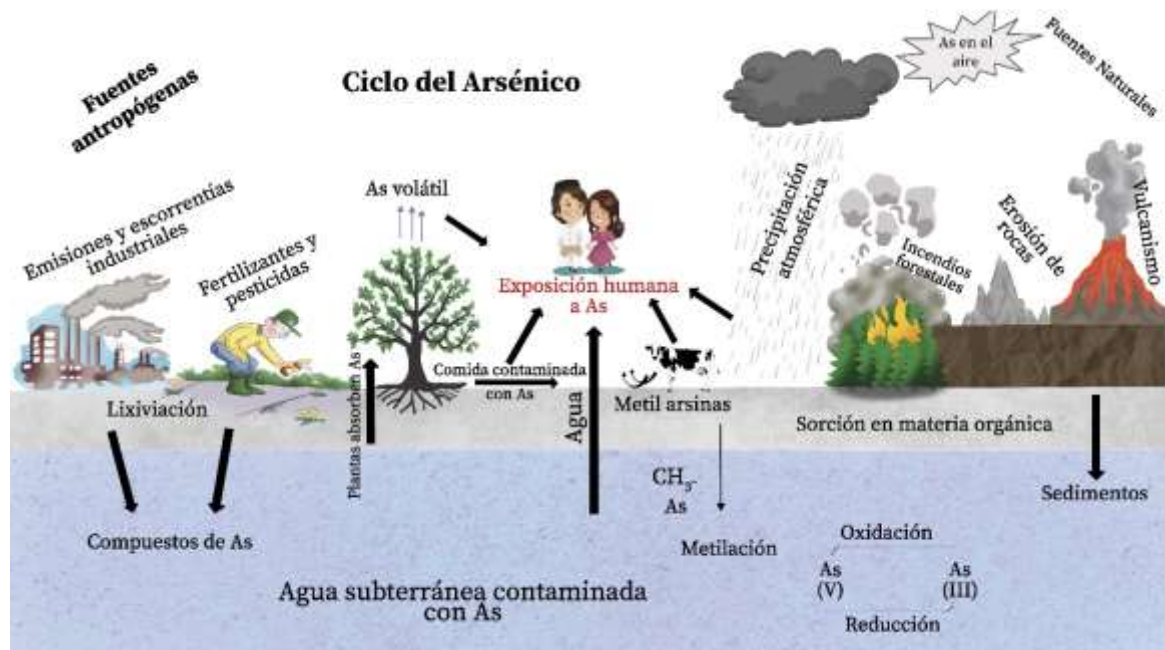
A pesar de que las concentraciones de As atmosférico registradas son considerablemente más bajas que las comparadas con los medios acuáticos y terrestres, la OMS (2006) establece un límite máximo de  $6 \text{ ng/m}^3$  de As en el aire, esto debido a evidencias empíricas que sugieren un riesgo de daño pulmonar a dosis de exposición superiores a lo establecido (Fernández *et al.*, 2017).

### 1.2.6 Exposición a través del suelo

Los niveles de As presentes en suelos y sedimentos, provienen de fuentes naturales y antropogénicas. A pesar de ser una fuente minoritaria de exposición, las concentraciones de As oscilan entre 1 y  $40 \text{ ug/kg}$ , e incluso en algunas zonas, estos valores puedan encontrarse elevados, debido principalmente a depósitos naturales de As con minerales como la esferopirita, o en sitios expuestos a pesticidas y conservantes de la madera (Peralta-Videa *et al.*, 2009; IARC, 2012; Falco *et al.*, 2012).

Los depósitos de As, no suponen un riesgo ambiental, por sí solo, pues el verdadero peligro es la capacidad de movilización de este metaloide a través del suelo. Los factores a considerar son: el pH, el potencial redox del suelo (Eh) y la proporción existente con otros metales presentes como los silicatos (Fernández *et al.*, 2017).





**Figura 1.** Ciclo y posible exposición humana al arsénico en el medio ambiente. Fuente: adaptado de Meharg y Zhao (2012).

### 1.3 Generalidades del arroz

El arroz (*Oryza sativa* L.), constituye una fuente importante de nutrición e ingesta calórica, por lo que es considerado un alimento básico de alrededor de tres mil millones de personas, donde Asia es la región representativa con el 90%, pues su consumo y población creciente contribuyen a su producción (Chauhan *et al.*, 2017; Costa de Oliveira *et al.*, 2020; FAO 2020).

Según la FAO (2020), cuatro fueron los cultivos individuales que representaron la mitad de la producción mundial en el 2018; entre ellos, la caña de azúcar (21%), maíz (13%), arroz (9%) y trigo (8%). Respecto al arroz, este es cultivado en al menos 114 países del mundo, y en el año 2018 su producción fue equivalente a 800 millones de toneladas (mt); los mayores productores fueron: China (214.08 mt), India (172.58 mt) e Indonesia (83.04 mt).



### 1.3.1 Origen y taxonomía del arroz

El nombre científico del arroz es *Oryza sativa* L, especie perteneciente a la familia Poaceae (Gramineae), subfamilia Bambusoideae, tribu Oryzeae y género Oryza (Chauhan *et al.*, 2017). El género Oryza incluye dos especies utilizadas para el consumo humano: *O. sativa* L., originaria del sudeste asiático, que se cultiva en todo el mundo, y *O. glaberrima* Steud, proveniente de África, cuyo cultivo se da en algunos países occidentales de este continente (Rimache, 2008; Chauhan *et al.*, 2017; Tan & Norhaizan, 2020).

A la vez, la especie *O. sativa* L. se diferencia aún más en subespecies o razas ecogeográficas que se clasifican en tres categorías: indica (granos delgados y planos), japónica (granos cortos y redondeados) y javanica (granos gruesos y anchos) (Rimache, 2008; Costa de Oliveira *et al.*, 2020; Tan & Norhaizan, 2020).

### 1.3.2 Morfología de la planta

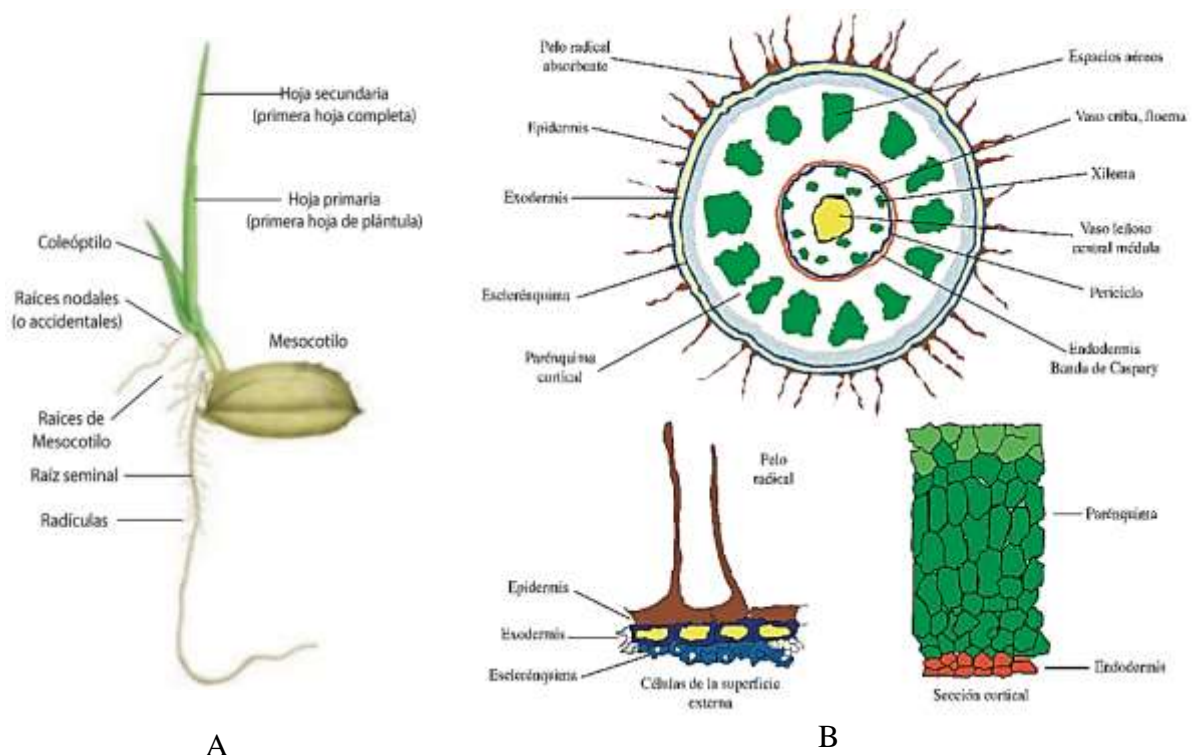
En las descripciones más recientes se especifica que la altura del arroz cambia no sólo por su variedad, sino por condiciones ambientales, con un valor aproximado entre 0,4 m a más de 5 m de alto (Maclean *et al.*, 2002; Rimache, 2008; Global Rice Science Partnership [GRiSP], 2013).

#### 1.3.2.1 Raíz

El crecimiento de la raíz está influenciado por la genética, el medio en el que se desarrolla, así como la fertilización de nitrógeno. En el desarrollo de la planta del arroz, existen dos clases de raíces: las raíces seminales o temporales y las ramificadas o adventicias. Las primeras son poco ramificadas, viven por escaso tiempo, tras la germinación son reemplazadas por las raíces adventicias, las cuales brotan de los nudos subterráneos de los tallos jóvenes, son blancas, cortas y gruesas en estadios iniciales de crecimiento (Ver figura 2A). A medida que crecen, se alargan, se adelgazan y se ramifican abundantemente. Cuando están maduras, se vuelven flácidas, fibrosas, emiten raíces secundarias y

producen pelos radicales (Degiovanni *et al.*, 2010; Federación Nacional de Arroceros [Fedearroz], 2016).

Las raíces están protegidas por una masa de células llamada coleorriza (cofia), cuya función favorece la penetración de la raíz en el suelo. A la vez, las estructuras de la raíz son: epidermis, exodermis, esclerénquima parénquima cortical y cilindro vascular (conecta las raíces al tallo). Esta última estructura se agrupa en: endodermis, periciclo, floema, xilema y la médula (Ver figura 2B) (Degiovanni *et al.*, 2010; Fedearroz, 2016).



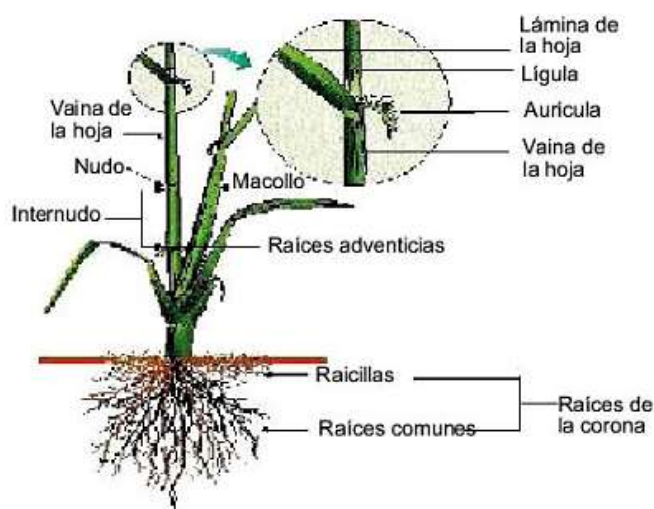
**Figura 2.** A. Partes de una semilla joven germinada en la oscuridad. B. Corte transversal de una raíz de arroz. Fuente: adaptado de Degiovanni *et al.* (2010); GriSP (2013).

### 1.3.2.2 El tallo

El tallo se forma de nudos y entrenudos alternados que varían entre 13 a 16, donde los 4 o 5 superiores están separados por entrenudos largos. El nudo posee hoja y yema, la cual da lugar a una macolla (vástago o retoño), que se encuentra entre el nudo y la base de la vaina de la hoja (Ver figura 3). De la estructura de los entrenudos es importante resaltar los haces vasculares, compuestos principalmente por floema y xilema (Degiovanni *et al.*, 2010; GRiSP, 2013; Fedearroz, 2016).

### 1.3.2.3 Hojas

Según Rimache (2008); Degiovanni *et al.* (2010); Fedearroz (2016), las hojas son alternas y producidas en dos hileras a lo largo del tallo, una en cada nudo, por lo que el número de hojas producidas en un eje es igual al número de nudos. La primera hoja que aparece es la envainante o coleóptilo. La segunda hoja que sale por una ranura lateral del coleóptilo es de tamaño reducido y casi no presenta lámina. Las hojas restantes son normales, excepto la última o de “bandera” (contiene a la panícula, ver figura 3) que presenta una leve modificación. La hoja normal está formada por: vaina, lámina, lígula y aurícula (Ver figura 3).



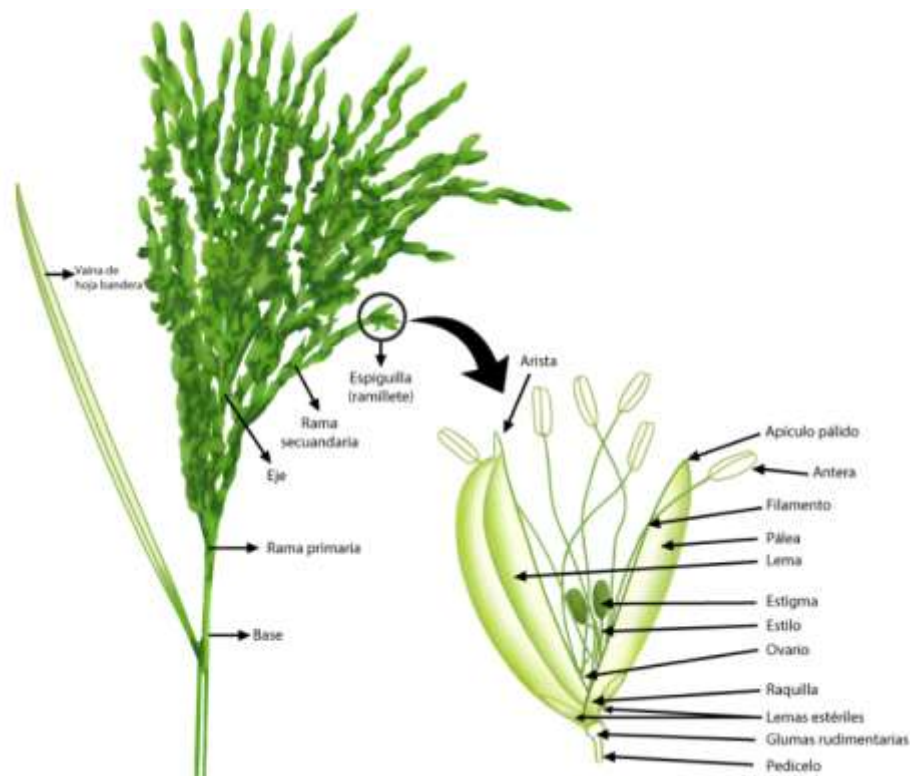
**Figura 3.** Partes vegetativas del arroz. Fuente: (FAO, 2003).

#### 1.3.2.4 Inflorescencia

Es una panícula, más o menos rala, muy ramificada y que porta espiguillas que se componen de tres flores. Las dos flores inferiores son estériles, comparadas a las lemmas, y únicamente la flor terminal es fértil; de la cual se forma el grano (Ver figura 4) (Degiovanni *et al.*, 2010; Fedearroz, 2016).

#### 1.3.2.5 Flores

Las flores del arroz presentan seis filamentos de estambres, anteras, polen y pistilo. Esta última estructura guarda al ovario, estilo, estigma, y los lodículos cuyo hinchamiento ayuda a la apertura floral (Ver figura 4). La floración debe ocurrir en un período muy corto (30 días) para que la maduración sea homogénea (Rimache, 2008; Degiovanni *et al.*, 2010; Fedearroz, 2016).

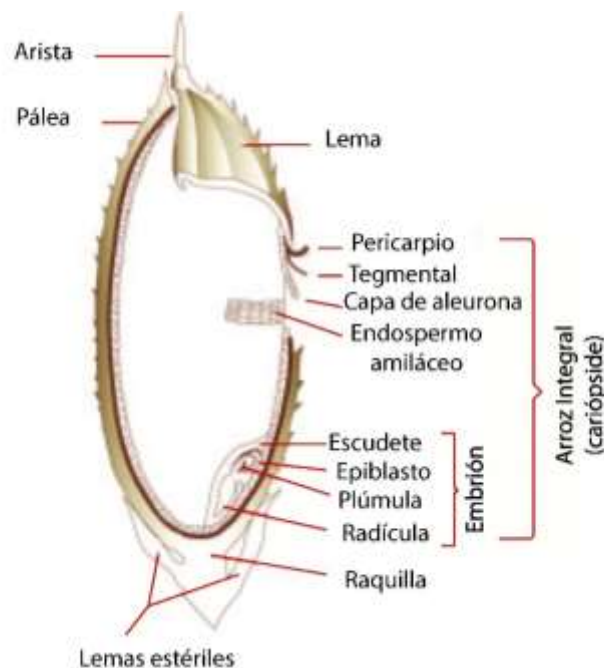


**Figura 4.** Estructura de la panícula y espiguillas del arroz. Fuente: adaptado de GRiSP (2013).

### 1.3.2.6 Grano

El grano (semilla) del arroz, consiste en un ovario maduro, seco e indehisciente que está formado por la cariósida (fruta verdadera) y la cáscara (gluma). El grano tiene un peso entre 10 a 45 miligramos (mg), con un valor de humedad del 0%, y el peso promedio de la cáscara es equivalente al 20% del total del grano (GRiSP, 2013; Fedearroz, 2016).

Las estructuras asociadas al grano son: gluma (lemma fértil, pálea, arista, lemmas estériles y raquilla, unida al pedicelo), pericarpio (endocarpio, mesocarpio y exocarpio), endospermo (rico en almidón), tegumento, aleurona (rica en proteínas) y el embrión, el cual consta de plúmula y radícula (Ver figura 5) (Fedearroz, 2016).



**Figura 5.** Sección transversal del grano de arroz. Fuente: adaptado de GRiSP (2013).

### 1.3.3 Fases del desarrollo de la planta del arroz

El crecimiento y desarrollo de la planta del arroz consta de 3 fases, vegetativa, reproductiva y de maduración, las cuales se subdividen en diferentes etapas descritas en la tabla 2 (GRiSP, 2013).





**Tabla 2.** Fases del crecimiento y desarrollo de la planta del arroz con sus respectivas etapas y descripciones

<b>Fase</b>	<b>Etapas</b>	<b>Descripción</b>
Fase vegetativa	Germinación	Desde la siembra hasta la emergencia del coleóptilo de la semilla
	Plántula	Desde la emergencia del coleóptilo hasta la aparición de la quinta hoja (contar como primera hoja la primera hoja sin lámina)
	Macollaje	Desde la aparición del primer macollo hasta la iniciación de la panoja
Fase reproductiva	Elongación y engrosamiento de la vaina	Desde la iniciación de la panoja hasta su completo desarrollo dentro de la vaina de la hoja bandera
	Espigazón	Desde la aparición de la punta de la panoja fuera de la vaina de la hoja bandera hasta más de 90% de emergencia de la panoja
	Floración	Desde la primera floración hasta que se completa la floración de la panoja
Fase de maduración	Estado lechoso	El cariósido desde estado acuoso a lechoso
	Estado pastoso	El cariósido desde estado de masa blanda a dura
	Maduración	Maduración de más del 80% de las espiguillas en la panoja. El cariósido está completamente desarrollado en tamaño, duro y sin tonalidades verdosas

Fuente: FAO (2003); Rimache (2008).



#### 1.3.4 Requerimientos edafoclimáticos del cultivo del arroz

La ecología del arroz presenta los siguientes factores que influyen en el crecimiento y desarrollo de la planta:

##### *1.3.4.1 Clima*

El arroz es cultivado en climas tropicales y subtropicales, de los cuales el clima húmedo tropical es el representante a nivel mundial de la mayor producción. Además, se puede cultivar en climas templados, mediterráneos y regiones húmedas de los subtrópicos (Rimache 2008; Ministerio de Agricultura [MINAG], 2013).

##### *1.3.4.2 Radiación solar*

Los rayos solares constituyen una fuente de energía utilizada durante la fotosíntesis. Los índices de radiación varían de acuerdo a la zona geográfica, así estos son más altos en la Costa que en la Selva, pues en esta zona disminuye debido a las precipitaciones (Rimache, 2008; MINAG, 2013; Fedearroz, 2016).

Las fases finales de crecimiento de la planta requieren de mayor luminosidad que la fase vegetativa para un mayor rendimiento. Por otra parte, el exceso de luminosidad puede originar resultados negativos en la fisiología de la planta, mientras que el sombreamiento ocasiona pérdidas que exceden el 50% en las diferentes fases (Rimache, 2008; Fedearroz, 2016).

##### *1.3.4.3 Temperatura*

La temperatura, es un factor importante en el cultivo del arroz, pues este cereal para germinar requiere una temperatura mínima de 10 a 13 °C, aunque lo ideal está entre 30 a 35 °C. Cultivos con valores por encima de 40 °C no germinan (MINAG, 2013).

##### *1.3.4.4 Agua*

Degiovanni *et al.* (2010) indica que, en el cultivo del arroz el agua es un factor relevante, en donde cumple las siguientes funciones: cambiar características físicas plantares, modificar propiedades fisicoquímicas y nutricionales del suelo y limitar el crecimiento de malezas.





Además, el aporte adecuado de agua permite el desarrollo de actividades fisiológicas (reacciones enzimáticas, transporte y acumulación de iones en el citosol), y evita condiciones de estrés hídrico, el cual puede generar cambios en la planta, como es el caso de las raíces, que presentan variaciones en cuanto a la habilidad de penetración, espesor, entre otras (Fedearroz, 2013; Pérez, 2017).

#### 1.3.4.5 Suelo y pH

El arroz es cultivado en una amplia variedad de suelos, los cuales presentan diferentes gamas en cuanto a su textura, que puede ir desde arenosa a arcillosa, donde el suelo modelo para los arrozales es aquel que presenta una textura fina y media (MINAG, 2013). Asimismo, el arroz tolera bien suelos en los que el rango de pH oscila entre 4,0 a 8,4; sin embargo, la planta se desarrolla mejor cuando la acidez de los suelos no baja de pH 5,0 ni supera un pH de 6,5. Además, el cultivo de arroz bajo condiciones de salinidad, permite obtener buenos rendimientos del grano (Degiovanni *et al.*, 2010; MINAG, 2013).

#### 1.3.5 Cultivo y cosecha del arroz

El cultivo del arroz se da en los seis continentes del mundo, que excluye únicamente a la Antártida (Sreenivasulu, 2019). Se trata de una planta hidrofílica que requiere grandes cantidades de agua para crecer, así su cultivo se desarrolla bajo condiciones de inundación (anaerobiosis) y no inundación (aerobiosis). La forma más común de cultivo es la primera, por el mayor rendimiento, sin embargo, este disminuye en condiciones aeróbicas, debido a que la mayoría de la parte biótica como nematodos compiten con los nutrientes (Meharg & Zhao, 2012; Bakhat *et al.*, 2017).

El cultivo inicia con la preparación del suelo, paso inicial para obtener un rendimiento elevado y sostenibilidad agrícola. Luego, se escoge una semilla apta para la estructura del suelo y se procede a la siembra. La siembra puede ser directa o por trasplante (semilleros) que exigen labranza convencional (arado y rastra) y fangueo (Instituto Nacional de Investigaciones Agropecuarias [INIAP], 2018, Pérez & Rodríguez, 2018).

En cuanto al riego, la lámina de agua es menor a 10 cm, la misma que 15 días anteriores a la cosecha se drena. Al finalizar la siembra, cuando el 95% de los granos presentan color pajizo, se inicia la cosecha, la cual sucede entre los 110-133 días con una humedad (20-25%) de acuerdo a la época y la zona de cultivo (INIAP, 2018; Pérez & Rodríguez, 2018).

#### **1.4 Exposición del arsénico en el arroz.**

El grano de arroz tiene un contenido de As aproximadamente 10 veces mayor que los demás cereales básicos de la dieta (trigo y cebada), por lo que constituye un importante contribuyente dietético a la ingesta de As, y, de hecho, puede ser la fuente dominante en lugares donde se ha disminuido mediante mitigación la presencia de As en fuentes de agua (Meharg & Zhao, 2012).

Además, según Meharg y Zhao (2012), la elevación antropogénica de As en el grano de arroz se debe a tres escenarios principales de contaminación:

- Riego de arrozales con agua subterránea contaminada con altas concentraciones de As.
- Contaminación de los arrozales por la actividad industrial y minera.
- Cultivo de arroz en suelos previamente tratados con plaguicidas arsenicales.

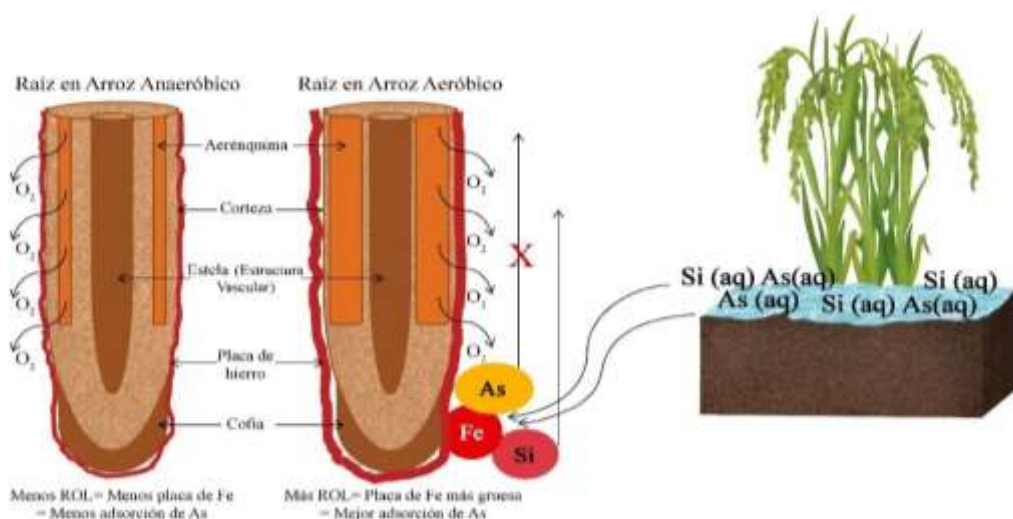
#### **1.5 Biodisponibilidad y biogeoquímica del arsénico en el arroz**

##### **1.5.1 Biodisponibilidad del arsénico en el arroz**

Los cambios en los regímenes de la gestión del agua que se producen durante el cultivo del arroz (inundación y no inundación) pueden alterar el potencial redox (Eh) de los sistemas de agua y del suelo de cultivo (Ver figura 6). Durante las condiciones de inundación, el agua reemplaza la fase gaseosa de la matriz del suelo, lo que conduce a una rápida disminución del Eh (+ 700 mV a ~ -300 mV) debido al agotamiento de varios

aceptores de electrones u oxidantes. De esta manera es como la inundación tiene un gran impacto en los ciclos biogeoquímicos de los elementos principales y traza, al influir en las reacciones de reducción-oxidación (redox) (Meharg & Zhao, 2012; Kumarathilaka *et al.*, 2018). Después de que el  $O_2$  se agota en la etapa de inundación, se produce la reducción del nitrato, el cual se consume en unos días. Posterior a la reducción del nitrato, se reducen los óxidos de manganeso y luego los óxidos/hidróxidos de hierro (su reducción indica el desarrollo de condiciones anóxicas) (Meharg & Zhao, 2012).

En condiciones de oxidación (condiciones de no inundación), el As (V) tiene una alta afinidad por los oxihidróxidos de hierro ( $FeOOH$ ) y los óxidos de manganeso lo que lo hace relativamente inmóvil en suelos, mientras que el As (III) tiene una menor afinidad por estas fases sólidas, lo que lo hace más móvil (Ver figura 6). En condiciones muy reducidas, el As puede precipitarse como minerales sulfurados como la arsenopirita (Meharg & Zhao, 2012).



**Figura 6.** Formación de la placa de hierro y restricción de arsénico en el suelo de las raíces de arroz. Fuente: adaptado de Srivastava (2020).



### 1.5.2 Biogeoquímica del arsénico en el arroz

#### 1.5.2.1 Captación y transporte del arsénico en la planta de arroz

Entre los cultivos de cereales, el arroz (*Oryza sativa* L.) es bien conocido por su eficiencia en la absorción y acumulación de As, que se produce a través de la vía suelo-agua-arroz. La captación de este metaloide se realiza a través de diferentes mecanismos como la vía del fosfato y la vía del ácido silícico y sus respectivos transportadores (Gupta & Chatterjee, 2017; Srivastava, 2020).

La mayor parte de la planta que se expone a As son las raíces, y debido a la translocación de este metaloide, su acumulación varía de la raíz a otras partes de la planta. La acumulación de As en la variedad *Oryza sativa* se encuentra en el siguiente orden: raíz> tallo basal> tallo mediano> tallo apical> hojas> granos (Srivastava, 2020).

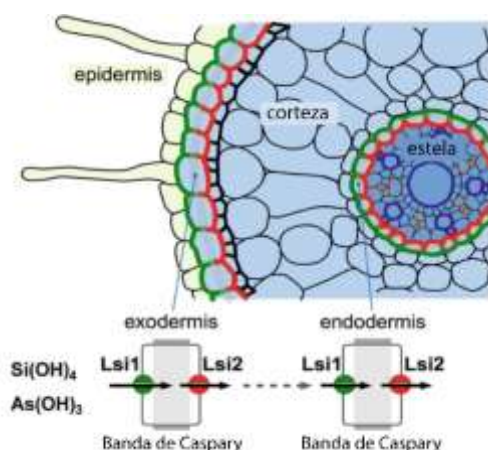
#### 1.5.2.2 Captación de especies de arsénico inorgánico

##### – Arsenito

El As (III), la especie predominante de As en condiciones anaeróbicas (etapa de inundación), es adquirido por la planta a través de proteínas intrínsecas similares a la nodulina 26 (NIP), denominados colectivamente como canales de acuaporina, específicamente OsNIP1 (Lsi1) y OsNIP2 (Lsi2). Lsi1, se expresa mayoritariamente en el lado distal de las membranas plasmáticas de las células de la exodermis y endodermis de la raíz del arroz, y actúa como un canal bidireccional al liberar el As (III) captado en la rizosfera. Por su parte, Lsi2 a diferencia de Lsi1 se localiza en el lado proximal de dichas células (Ver figura 7) (Bakhat *et al.*, 2017; Kumarathilaka *et al.*, 2018; Srivastava, 2020).

En las células de la raíz del arroz, el As (III) utiliza este sistema transportador descrito debido a su similitud con el ácido silícico, pues ambos presentan un  $pK_a$  alto (9.3 y 9.2 para ácido silícico y ácido arsénico, respectivamente) y una estructura tetraédrica molecular de tamaño similar (Bakhat *et al.*, 2017; Kumarathilaka *et al.*, 2018).

Después de la absorción del As (III) por las células de la raíz, parte de este es liberado a la rizosfera (proceso mediado por Lsi1), mientras que lo restante pasa al xilema a través de Lsi2 (medio de transporte a los brotes y granos) o se combina con péptidos ricos en grupos tiol (-SH) como el glutatión (GSH) y fitoquinoquelatinas (PC) para formar complejos. Después de ser formado el complejo As (III)-SH, este es transportado a vacuolas para su secuestro (Ver figura 8). El pH favorable en estos organelos (aproximadamente 5,5) puede proporcionar una condición ideal para la estabilidad del complejo As (III)-SH, y de esta forma se genera un alivio de la translocación de As (III) en el grano de arroz (Batista *et al.*, 2014; Gupta & Chatterjee, 2017; Bakhat *et al.*, 2017; Kumarathilaka *et al.*, 2018).



**Figura 7.** Captación de arsenito a través de la vía de transporte de silicio en las raíces del arroz. Fuente: adaptado de Meharg y Zhao (2012).

#### – Arsenato

El As (V), la especie mayoritaria en condiciones no inundadas (aeróbicas u oxidantes), ingresa a las raíces de la planta de arroz a través de transportadores de fosfato (PHT), principalmente de tipo PHT1 (transportador de fosfato 1), dicho de otro modo, el As (V) compite con el fósforo inorgánico (Pi) por el mismo transportador de absorción, esto debido a la similitud en sus propiedades físicas y químicas (Ver figura 8) (Hasanuzzaman *et al.*, 2018; Kumarathilaka *et al.*, 2018).

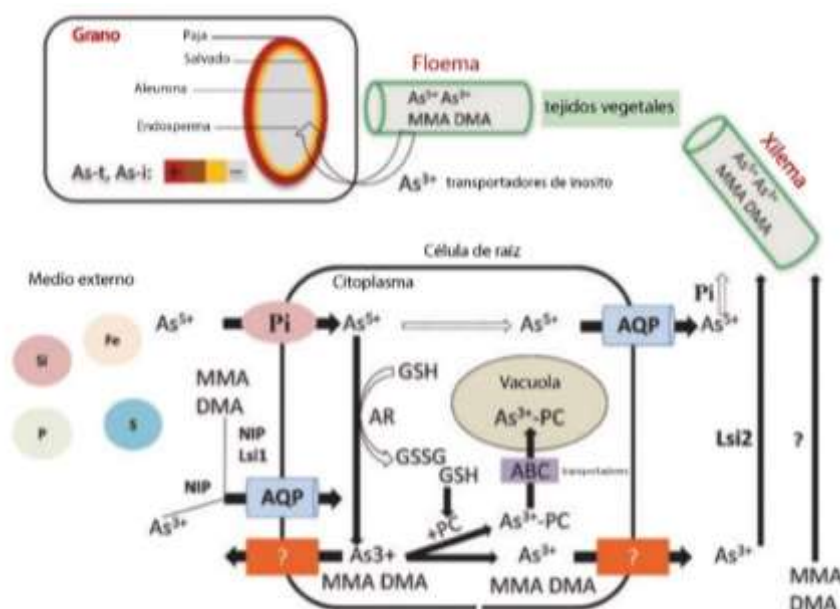
Después de la absorción del As (V), este se reduce a As (III) o compuestos orgánicos menos tóxicos como DMA y MMA. Este proceso tiene lugar en todos los tejidos del ápice

de la raíz, y está mediado por la acción de la enzima arsenato reductasa (V), utilizando GSH como reductor (Ver figura 8). El As (III), producto de esta reacción de reducción puede ser liberado al ambiente externo o tomar las rutas descritas anteriormente (Gupta & Chatterjee, 2017; Kumarathilaka *et al.*, 2018).

### 1.5.2.3 Captación de especies de arsénico orgánico

Las formas orgánicas de As, como MMA y DMA se encuentran en una proporción traza en el suelo y suelen derivar de pesticidas y herbicidas arsenicales o pueden provenir de la rizosfera en donde los microorganismos median los procesos de metilación, esto debido a que la planta de arroz como tal no es capaz de metilar el As-i (Hasanuzzaman *et al.*, 2018; Kumarathilaka *et al.*, 2018). La absorción de estas especies metiladas es menor que la de las especies de As-i, pero su translocación al grano es mayor (Srivastava, 2020).

Actualmente, existe escasa información sobre el mecanismo por el cual los compuestos orgánicos de As son absorbidos. Sin embargo, se ha propuesto que Lsi1 media la absorción de MMA y DMA en plantas de arroz (Ver figura 8) (Hasanuzzaman *et al.*, 2018; Kumarathilaka *et al.*, 2018).

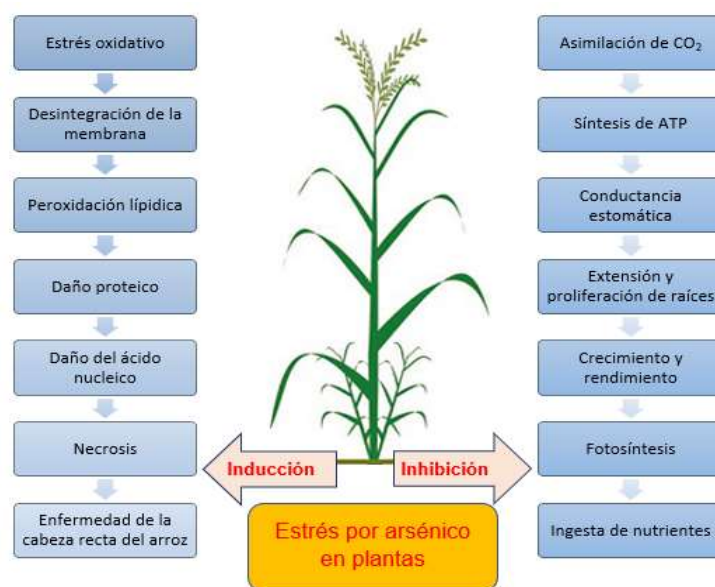


**Figura 8.** Representación esquemática de la absorción, metabolismo y distribución del arsénico en el arroz. Fuente: adaptado de Costa de Oliveira *et al.* (2020).

En resumen, se determina que las especies de As que ingresan dentro de la planta de arroz, experimentan: metabolismo, complejación, transporte simplástico (moléculas se mueven hacia el interior del citoplasma), localización sub-celular, transporte por el xilema a los brotes y al grano, y de forma inversa a través del floema durante el llenado del grano (Meharg & Zhao, 2012).

#### 1.5.2.4 Efectos tóxicos del arsénico en la planta de arroz.

La presencia de As en las plantas de arroz obstaculiza su crecimiento, y reduce el rendimiento de grano de este cereal, todo ello debido a los efectos tóxicos de este metaloide en las plantas, entre ellos se incluyen: reducción de la amplitud de la raíz, necrosis, achicamiento de las partes de la planta, clorosis de las hojas, transpiración reducida, procesos metabólicos afectados; entre otros (Ver figura 9). Además de los efectos tóxicos, se observan síntomas de fitotoxicidad por la contaminación de As, estos son: crecimiento atrofiado, quemaduras y manchas marrones foliares (Meharg & Zhao, 2012; Srivastava, 2020).



**Figura 9.** Consecuencias de la toxicidad del arsénico en plantas. Fuente: adaptado de Srivastava *et al.* (2019).

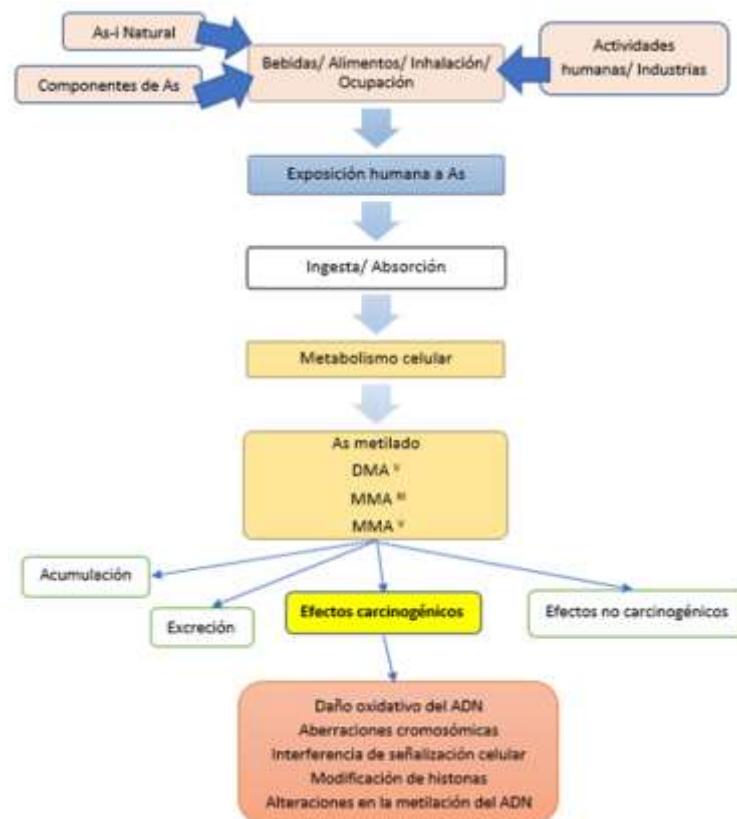


## 1.6 Toxicocinética del Arsénico

La toxicidad de las especies de As depende de la forma química, así el As-i resulta más tóxico que los compuestos de As-o, pues la exposición prolongada a As-i se ha asociado con efectos perjudiciales para la salud. El ser humano está expuesto a As a través de diferentes vías como la digestiva, respiratoria y la piel (VKM, 2016; Srivastava, 2020).

### 1.6.1 Absorción

La absorción de las diferentes formas de As se da en el tracto gastrointestinal. De las formas inorgánicas el As (III) se absorbe con mayor rapidez que el As (V) (Srivastava, 2020). Además, Fares y Singh (2020), señalaron que la piel y el tracto respiratorio son otras vías de absorción (Ver figura 10).



**Figura 10.** Representación esquemática de los efectos tóxicos inducidos por el arsénico en los humanos. Fuente: adaptado de Fares y Singh (2020).





### 1.6.2 Distribución

Después de la absorción en el tracto gastrointestinal, el As y sus compuestos llegan al torrente sanguíneo, en donde circulan unidos a proteínas plasmáticas, y se distribuyen a través de la sangre en todo el organismo, especialmente en riñón, pulmón, vejiga urinaria, piel e hígado (MINSA, 2011; Molin *et al.*, 2015; Srivastava, 2020).

Luego de la exposición a As, dicho metaloide se transloca a cabello, piel y uñas, esto debido a la alta afinidad de los compuestos arsenicales trivalentes por los grupos sulfhidrilo (-SH) presentes en las proteínas de estos tejidos. Por su parte el As (V), al mostrar similitud química con el grupo fosfato, presenta afinidad por huesos y dientes (MINSA, 2011; Molin *et al.*, 2015; Srivastava, 2020).

### 1.6.3 Metabolismo

#### 1.6.3.1 Metabolismo del arsénico inorgánico

En el metabolismo del As-i se encuentran involucrados dos procesos básicos:

- Reacciones de óxido-reducción que interconvierten As (III) y As (V).
- Reacciones de metilación que convierten el As (III) en MMA y DMA (Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU [FDA], 2016a).

El metabolismo de este metaloide, empieza con el ingreso de As (V) a la célula, el cual se reduce enzimáticamente a As (III), esta forma arsenical a su vez se biotransforma en el hígado por una metilación oxidativa en MMA (V). MMA (V) es reducido enzimáticamente a MMA (III), al mismo que mediante una reacción de oxidación se adiciona un grupo metilo que da como resultado DMA (V). No está claro hasta qué punto DMA (V) es más reducido a DMA (III) *in vivo*, ya que DMA (III) es inestable y difícil de medir (Drobna *et al.*, 2009).



En el proceso descrito, la metilación de As es catalizada por la enzima arsénico 3-metil transferasa (AS3MT) y como donante de grupo metilo participa S-adenosil metionina (Drobna *et al.*, 2009).

#### 1.6.3.2 Metabolismo del arsénico orgánico

Entre los compuestos de As orgánico, la AB no sufre una biotransformación, por lo que se excreta como tal. Mientras que los arsenozúcares y arsenolípidos se metabolizan a DMA. De esta manera el DMA no solo se origina de la bioconversión del As-i, sino también del metabolismo de estos organoarsénicos (Molin *et al.*, 2015; FDA, 2016a).

#### 1.6.4 Excreción

La principal vía de excreción de As en humanos es la urinaria. El riñón elimina rápida y completamente el As (V) y el As-o, mientras que el As (III) tiene una tasa de excreción lenta lo cual puede contribuir al aumento de su toxicidad. Por otra parte, la excreción de compuestos arsenicales orgánicos ingeridos como: MMA, DMA y AB, se produce sin cambios en la orina, esto debido a un metabolismo limitado por su dificultad para ingresar a la célula. Otras rutas excretoras de As, pero en menor medida constituyen: heces, sudor, piel (descamación), cabello y uñas (MINSA, 2011; FDA, 2016a; Kuivenhoven & Mason, 2020).

### 1.7 Toxicodinamia del Arsénico

En la actualidad existen varios mecanismos de acción que según Olmos y Ridolfi (2018), son los responsables de los efectos adversos y tóxicos del As. Las diferentes líneas de investigación analizan las acciones de los compuestos de As a nivel molecular, subcelular, celular, tisular, orgánico y sistémico. En base a aquello, la toxicodinamia se organiza en tres niveles:

- Mecanismos de acción moleculares y efectos subcelulares y celulares.
- Efectos en tejidos, órganos y sistemas y los mecanismos de acción involucrados.

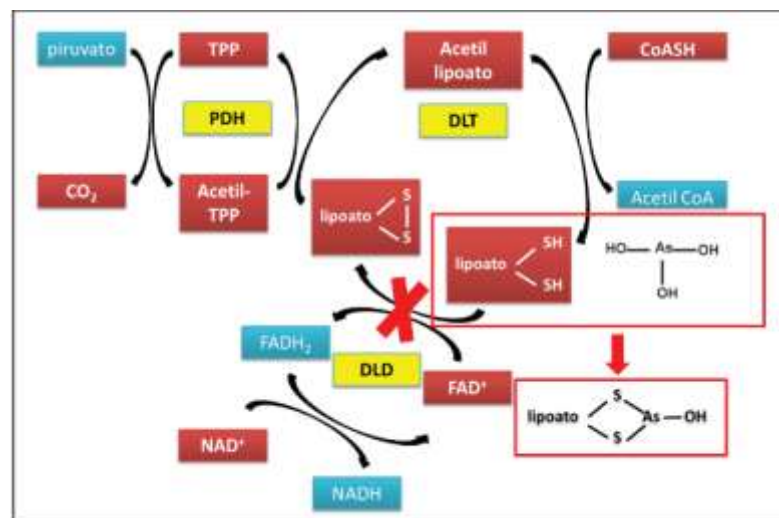
- Mecanismos de acción asociados a carcinogénesis

### 1.7.1 Mecanismos de acción moleculares y efectos subcelulares y celulares.

- Unión a grupos sulfhidrilo

Actualmente se sabe que el As (III) y los compuestos arsenicales trivalentes metilados se unen al ácido lipoico, una molécula con grupos sulfhidrilos vecinales, que participa del complejo piruvato deshidrogenasa (PDHc) como cofactor enzimático. De esta forma se interrumpe la producción de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), acetil coenzima A (ACoA) y flavina adenina dinucleótido reducido (FADH<sub>2</sub>) (Ver figura 11). La ACoA es un intermediario del ciclo de Krebs y el NADH y el FADH<sub>2</sub> son utilizados en la vía de la fosforilación oxidativa para la producción de adenosina trifosfato (ATP). La inhibición del PDHc interrumpe el ciclo de Krebs y la producción de ATP que lleva al daño y a la muerte celular (Olmos & Ridolfi, 2018).

Además, a través de la unión a grupos sulfhidrilo, el As (III) y los intermediarios metabólicos trivalentes del As, inhiben alrededor de 200 proteínas y enzimas. Entre ellas: glutatión reductasa, la tioredoxina, la tioredoxina reductasa, las ADN ligasas, las enzimas reparadoras de ADN y el piruvato kinasa (Olmos & Ridolfi, 2018).

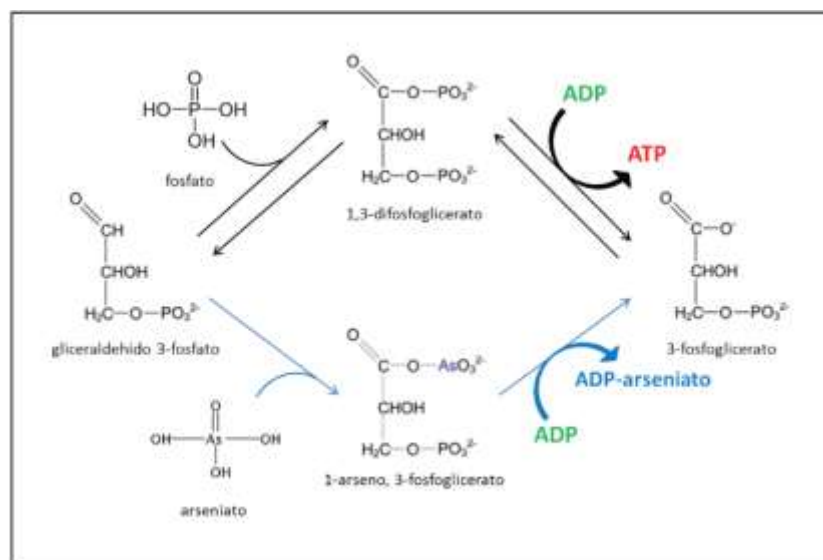


**Figura 11.** Reacciones catalizadas por el complejo piruvato deshidrogenasa (PDHc) e inhibición provocada por el arsenito. Fuente: Olmos y Ridolfi (2018).

– Sustitución del grupo fosfato

El ácido arsénico ( $\text{H}_3\text{AsO}_4$ ) y el ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) presentan una estructura química y constante de disociación similares, razón por la cual el As (V) puede sustituir al fosfato en muchas reacciones bioquímicas. En estas reacciones, el As (V) se une a grupos hidroxilo que forman ésteres de arsenato, los cuales son lábiles y fácilmente hidrolizables, debido a que la unión éster formada por el As (V) presenta una mayor longitud que la formada por el fosfato (Olmos & Ridolfi, 2018).

El As (V) desacopla la formación de ATP *in vitro* por un mecanismo que se conoce como arsenolisis, el mismo que puede ocurrir en el proceso de glucólisis y en la fosforilación oxidativa. En la glucólisis, el As (V) forma el 1-arseno, 3-fosfoglicerato (Ver figura 12) y en la fosforilación oxidativa el ADP-arsenato por unión a la adenosina difosfato (ADP) (Olmos & Ridolfi, 2018).



**Figura 12.** Esquema de la incorporación de fosfato (arriba) o arsenato (abajo) en el pasaje de gliceraldehído 3-fosfato a 3-fosfoglicerato de la glucólisis. Fuente: Olmos y Ridolfi (2018).

- Generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y de nitrógeno (ERN).

Las ERO resultantes de la acción del As identificadas en estudios *in vitro* e *in vivo* son: anión superóxido, radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno, entre otras. El mecanismo de producción de ERO por parte del As no está totalmente establecido, sin embargo, se considera que podría tratarse de un mecanismo directo, en el que el As (III) o sus intermediarios metabólicos inducen la peroxidación lipídica, o inhiben la actividad de enzimas como glutatión reductasa y la tioredoxina reductasa, las cuales son parte de la defensa que tiene la célula contra el daño oxidativo (Olmos & Ridolfi, 2018).

Otro mecanismo que se postula para la formación de ERO es a través de la liberación de hierro (Fe) de la ferritina. Por este mecanismo actúa el DMA (III) y DMA (V) (Olmos & Ridolfi, 2018).

#### 1.7.2 Efectos en tejidos, órganos y sistemas afectados por el arsénico

- Efectos sobre la piel

Las lesiones de la piel son las manifestaciones más conocidas de la exposición crónica a As; dentro de los tipos de lesiones cutáneas predominantes están: la queratosis, hiperpigmentación y neoplasias. Los mecanismos por los cuales éstas se originan, continúan en investigación (Olmos & Ridolfi, 2018).

- Efectos sobre el sistema cardiovascular

El incremento en la producción de ERO y ERN, debido a la exposición crónica a As, constituye uno de los mecanismos responsables de la aparición de efectos cardiovasculares, pues el aumento de estas especies estimula a la enzima oxidasa de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), presente en la membrana plasmática de las células endoteliales y las adyacentes del músculo liso vascular. Este desbalance redox provoca disfunción endotelial, la cual es el marcador de efecto temprano de patologías como la aterosclerosis, la hipertensión o la enfermedad vascular periférica (Olmos & Ridolfi, 2018; Srivastava, 2020).

- Efectos sobre el metabolismo de la glucosa

La arsenolisis y la formación del ADP-arsenato retardan el metabolismo de la glucosa, impiden la obtención de energía e interfieren con la secreción de insulina (ATP-dependiente). Además, la afinidad del As (III) por los grupos sulfhidrilo induce la formación de enlaces covalentes con grupos disulfuro presentes en la insulina, receptores de insulina, transportador de glucosa y enzimas que participan en el metabolismo de la glucosa. En personas expuestas de forma crónica al As, todas estas acciones pueden favorecer el desarrollo de diabetes mellitus (Singh *et al.*, 2011; Olmos & Ridolfi, 2018).

- Hepatotoxicidad

El hígado es uno de los principales órganos afectados por la toxicidad del As, esto debido a que el As (III) aumenta la producción de ERO, lo que induce la peroxidación lipídica y el daño celular en el tejido hepático. El estrés oxidativo crónico conlleva finalmente a la apoptosis de los hepatocitos (Singh *et al.*, 2011; Srivastava, 2020).

- Nefrotoxicidad

El As en su paso por el riñón para su eliminación resulta tóxico para las células renales, capilares, glomérulos y túbulo. Esto se manifiesta con una disfunción renal aguda caracterizada por la necrosis tubular y aumento de los niveles séricos de nitrógeno ureico y creatinina. El estrés oxidativo es uno de los mecanismos propuestos responsables de dicha toxicidad (Singh *et al.*, 2011; Srivastava, 2020).

## **1.8 Intoxicación aguda y crónica por arsénico**

### **1.8.1 Intoxicación aguda**

Es la consecuencia de la absorción de alto contenido de As en un tiempo corto, ya sea de manera accidental o suicida (Ver tabla 3).

**Tabla 3.** Signos y síntomas de la intoxicación aguda por arsénico

Vía	Órgano/sistema afectado	Signos y/o síntomas
Digestiva	Gastrointestinales	El cuadro es conocido como “cólera arsenical” que se presenta entre la 1- 12 horas de ingestión, acompañado de dolor abdominal de tipo cólico, náuseas, vómitos, diarrea riciforme, hemorrágica o coleriforme (similar a cólera); algunas veces aliento oleáceo y queilitis urente (inflamación de labios con dolor tipo quemazón).
	Cardiovasculares	Hipotensión y en casos más graves shock hipovolémico por deshidratación y vasodilatación generalizada. Asimismo, puede presentarse disminución de la contractilidad miocárdica y arritmias.
	Hepáticos	Elevación de enzimas hepáticas y en casos graves necrosis hepática.
	Neurológicos	Letargia, delirio, convulsiones y coma. Además, puede aparecer polineuropatía sensitivo-motora (secuela).
	Renales	Oliguria, glomerulopatías, tubulopatías, necrosis tubular aguda e insuficiencia renal.
Local	Piel	Irritación, aparición de vesículas o desprendimiento.
	Pulmonar	Irritación de las vías respiratorias, disnea, tos, cianosis y edema pulmonar.

Fuente: adaptado de MINSA (2011); Morán *et al.* (2011); Gianuzzi (2018)

Finalmente, el fallecimiento se produce por un fallo multiorgánico y las manifestaciones clínicas de una intoxicación fulminante cursan con la aparición de síntomas



cardiopulmonares: colapso circulatorio, respiración superficial, estupor y, ocasionalmente, convulsiones (MINSA, 2011; Morán *et al.*, 2011; Gianuzzi, 2018).

### 1.8.2 Intoxicación crónica

Es el resultado de la absorción de pequeñas cantidades de As en un largo período de tiempo, cuyas consecuencias son manifestaciones clínicas multisistémicas que se indican en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Signos y síntomas de la intoxicación crónica por arsénico

<b>Órgano/sistema afectado</b>	<b>Signos y/o síntomas</b>
Lesiones dérmicas	Incluyen eritema, pápulas, vesículas, úlceras, hiperqueratosis palmo-plantar, verrugas, hiperpigmentación (melanodermia arsenical), estrías blancas en las uñas, (denominadas líneas de Mees) e hiperqueratosis que se manifiesta en forma de “gotas de lluvia”.
Lesiones de mucosas	El As es irritante de las vías respiratorias altas, puede ocasionar ulceración y perforación del tabique nasal, además resulta ser cancerígeno pulmonar.
Trastornos gastrointestinales	La sintomatología es similar a la intoxicación aguda. Además, se han descrito alteraciones degenerativas hepáticas que pueden evolucionar cirrosis. El As también es considerado un cancerígeno hepático.
Trastornos cardiovasculares	Lesiones vasculares y periféricas.
Trastornos del sistema nervioso	Las alteraciones neurológicas se manifiestan en forma de una polineuropatía sensitivo-motora que afecta a las extremidades inferiores.



Trastornos hematológicos	Hipoplasia de tipo medular
--------------------------	----------------------------

Fuente: adaptado de MINSA (2011); Morán *et al.* (2011); Gianuzzi (2018).

### 1.9 Biomarcadores de la exposición al arsénico

#### – Sangre

La Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades ATSDR (2007), refiere una concentración de As inferior a 1 µg/L en individuos poco expuestos a este metaloide. En la tabla 5, se resume las poblaciones y los valores de referencia de As en sangre, los mismos que varían entre los diferentes países y la exposición a As. Además, la determinación de este metaloide en sangre es útil únicamente para evaluar casos de toxicidad aguda potencial, más no la crónica (Fares & Singh, 2020).

**Tabla 5.** Valores de referencia de arsénico en sangre en la población de diferentes países

Población	Valores de referencia
Niños canadienses de 6 a 9 años	1,4 µg/L
Canadienses de 20 a 79 años	2,0 µg/L
Brasileña de 18 a 65 años	9,87 µg/L
Italiana de 18 a 65 años	5,32 µg/L

Fuente: Fares y Singh (2020).

#### – Orina

La ATSDR (2007) recomendó un nivel de As inferior a 100 µg/L en muestras de orina de personas poco expuestas. Sin embargo, la concentración de As total varía según la población, así los valores referenciales de la población canadiense, alemana, belga y coreana son de 27, 15, 48,8 y 106,1 µg/L, respectivamente (Fares & Singh, 2020).



– Cabello y uñas

La ATSDR (2007) al igual que la OMS, refieren un nivel máximo de As de 1 µg/g en muestras de cabello y uñas (Fares & Singh, 2020).

### 1.10 Metodología para la cuantificación del arsénico.

Para la cuantificación del As se puede emplear diferentes sistemas de detección; así mismo para la calificación y cuantificación de especies de As, existen una variedad de técnicas, las cuales se muestra de forma resumida en la tabla 6.

**Tabla 6.** Fortalezas y debilidades de diferentes enfoques analíticos para medir el arsénico total

<b>Técnica</b>	<b>Costo relativo</b>	<b>Infraestructura requisito</b>	<b>Experiencia del usuario</b>	<b>Instrumental LOD (µg/ L)</b>	<b>Interferencia analítica</b>
ICP-MS	Alto	Alto	Alto	~0.1	Limitada y controlable
ICP-OES	Moderado	Alto	Alto	~5	Menor
HG-AAS	Bajo	Moderado	Bajo	~1	Considerable
GF-AAS	Moderado	Moderado	Moderado	~10	Limitada y controlable
HG-AFS	Bajo	Bajo	Bajo	~0.1	Considerable
NAA	Muy alto	Muy alto	Alto	-	Menor



ICP-MS: Plasma acoplado inductivamente- Espectroscopia de masas

ICP-OES: Plasma acoplado inductivamente- Espectroscopia de emisión óptica

HG-AAS: Generación de hidruros- Espectroscopia de absorción atómica

GF-AAS: Horno de grafito- Espectroscopia de absorción atómica

HG-AFS: Generación de hidruros- Espectroscopia de fluorescencia atómica

NAA: Análisis de activación de neutrones

Fuente: Meharg y Zhao (2012).

#### 1.10.1 Análisis del arsénico total

##### – Digestión del grano

El procedimiento de digestión para las técnicas que lo requieren es sencillo. En el caso del grano de arroz, al ser una matriz relativamente simple, la digestión se logra de manera fácil mediante calentamiento con ácido nítrico (variantes: ácido nítrico y peróxido de hidrógeno, o ácido nítrico y ácido perclórico) en microondas o mediante técnicas de bloque de calentamiento. La eficacia del proceso de digestión se puede verificar mediante el empleo de materiales de referencia certificados. Además, se debe considerar que los niveles de As en el arroz son generalmente bajos, por lo que se debe usar reactivos de alta pureza, y agua desionizada de alta calidad (Meharg & Zhao, 2012).

Otro punto importante a considerar en la digestión del grano de arroz, es una dilución típica de 100, con el fin de convertir el grano sólido en un digerido. Los ácidos empleados en la digestión deben diluirse para funcionar en la mayoría de los instrumentos, se debe considerar la viscosidad y corrosión (Meharg & Zhao, 2012).

##### – Análisis del arsénico total

Todos los métodos descritos en la tabla 6, pueden ser usados para determinar As total.



### 1.10.2 Especiación de arsénico y cuantificación de especies.

- Extracción química de especies de arsénico

Las especies de As que pudieran estar presentes en el grano de arroz se extraen con ácidos diluidos (ácido nítrico o ácido trifluoroacético), esto seguido por un calentamiento a ~ 90 °C en un bloque caliente o por digestión en microondas. Si bien las especies metiladas permanecen sin cambios en tales condiciones, el As (III) se convierte parcialmente en As (V). Por lo que, es convencional informar la suma de estas dos especies como As-i (Meharg & Zhao, 2012).

- Cuantificación de especies

La mayoría de los métodos utilizados para la especiación de As se basan en la separación cromatográfica, pues la ventaja de estas técnicas es la mayor sensibilidad y la capacidad de calificar con precisión y cuantificar especies individuales (Meharg & Zhao, 2012).

El desarrollo de la espectrometría de masas acoplada a plasma inductivo (ICP-MS) como detector de As ultrasensible, combinado con HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia), permite la especiación de bajos niveles de As en el grano de arroz. Además, su costo relativo disminuido, junto a una mayor confiabilidad, convierte a HPLC-ICP-MS como el “estándar de oro” para la especiación de As en alimentos, incluido el arroz (Meharg & Zhao, 2012).

## 2 METODOLOGÍA

### 2.1 Tipo de estudio

La investigación estuvo orientada en un método descriptivo, explicativo e integrativo, el mismo que permitió la recolección de la información, sin existir manipulación de datos.

### 2.2 Relación de variables

**Tabla 7.** Relación de variables

VARIABLE	TIPO	RELACIÓN
Efectos toxicológicos en la salud	Cualitativa nominal	Independiente
Forma arsenical más común y método de cuantificación	Cualitativa nominal	Dependiente
Factores edafoclimáticos	Cualitativa nominal	Independiente
Biomarcadores	Cualitativa nominal	Independiente

Fuente: elaboración propia

### 2.3 Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por 55 artículos científicos. De estos 13 correspondieron a la variable efectos toxicológicos en la salud, 13 a la forma arsenical y método de cuantificación, 11 a la variable factores edafoclimáticos y 18 correspondientes a la variable biomarcadores.



## 2.4 Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en la base de datos, PubMed, con términos de búsqueda clave según la variable de estudio (Ver tabla 9). Además, se accedió a otras fuentes de información como: Plos One, Elsevier, Taylor & Francis, Instituto Multidisciplinario de Publicaciones Digitales (MPDI), Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS), Biblioteca en línea de Wiley, Hindawi Publishing Corporation (Hindawi), Springer Link, Nature Portfolio, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), Environmental Health Perspectives (EHP), Oxford Academic, Revista de la Asociación Americana del Corazón, Institutos Nacionales de la Salud (NIH), y se realizó una búsqueda manual.

Para la búsqueda se emplearon los siguientes filtros: fecha: 2010-2020, idioma: inglés-español, artículos completos gratuitos, y estudios en humanos o relacionados con las variables correspondientes.

## 2.5 Criterios de inclusión y exclusión

### 2.5.1 Criterios de inclusión

Los artículos científicos incluidos fueron los que cumplieron con los siguientes criterios: estudios en población general, estudios que sigan métodos y técnicas de cuantificación de As de forma oficial como métodos optimizados, validados y publicados en artículos científicos, estudios con los efectos toxicológicos del As en la salud humana, estudios con las formas arsenicales presentes en el arroz (*Oryza sativa*) y sus derivados, estudios de especiación del arsénico, estudios con los factores edafoclimáticos implicados en la bioaccesibilidad de As en la planta de arroz, estudios que incluyeron otros alimentos y metales, pero que analizaron de manera individual al grupo del arroz y especies de As, respectivamente, estudios gratuitos, estudios publicados en el periodo 2010-2020. Además, en la variable 2 se incluyó artículos con datos cuantitativos fijos, sin considerar aquellas muestras con valores inferiores y superiores a LOD (límite de detección).



### 2.5.2 Criterios de exclusión

Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: estudios que no presentaron investigación científica y original (actas, cartas que no son de investigación, etc.), estudios relacionados con instrumentos de cuantificación de As y sus especies, estudios duplicados con variables que no correspondieron al tema, estudios que no siguieron métodos oficiales o validados para la cuantificación del As y sus especies, estudios en revisión o no disponibles en formato digital, estudios con falta de datos cualitativos y cuantitativos representativos para la finalidad de la investigación.

## 2.6 Selección y validación de artículos científicos

La selección de los artículos se hizo en base al título, resumen, contenido del artículo, y criterios de inclusión y exclusión.

La población de estudio fue validada (ver anexo 6) mediante plantillas formuladas por Joanna Briggs Institute (JBI), Critical appraisal skills Programme (CASP) y Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), las cuales fueron seleccionadas según el tipo de estudio de los artículos; así estudios de cohorte (ver anexo 2), estudios de casos y controles (ver anexo 3), estudios transversales (ver anexo 4), y estudios experimentales (ver anexo 5).

## 2.7 Registro y revisión de datos

El registro de los artículos seleccionados para cada variable se hizo en hojas de cálculo de Microsoft Excel® 2016. Los registros de datos incluyeron, título del estudio en español/inglés, año de publicación, URL, cita en formato APA séptima edición, objetivo del estudio, palabras claves/términos MeSH y diseño de estudio. Los resultados se presentaron en tablas en orden cronológico y según la variable estudiada se incorporaron datos de interés como: población, muestra, categoría de producto, factor edafoclimático, biomarcador, entre otros.



Además, para evitar la pérdida de datos, la información se guardó en carpetas de drive de acceso único para los autores. Se crearon subcarpetas con el nombre de las variables del tema a investigar.

## **2.8 Análisis de datos e interpretación de resultados.**

Para el análisis de datos se emplearon técnicas inductivas y de síntesis; mientras que la interpretación de resultados se realizó mediante gráficos expresados en porcentajes, los mismos que fueron elaborados con la ayuda del programa Excel y Rstudio (ver anexo 7).



### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Resultados

##### 3.1.1 Características de la población de estudio

La búsqueda en la base de datos PubMed, y otras fuentes de información mencionadas anteriormente resultó en la recuperación de 1038 artículos, de los cuales 47 fueron seleccionados conforme a la relevancia del título, resumen, contenido del artículo, y criterios de inclusión y exclusión. Cabe señalar que 5 artículos fueron usados para dos variables. Además, 3 artículos corresponden a una búsqueda manual, lo que da una población de estudio de 55 (Ver tabla 9). Por otro lado, los artículos no elegibles, sumaron un total de 91.

**Tabla 8.** Resultado de la búsqueda en la base de datos PubMed, y otras fuentes de información

Buscador	Variable	Términos de búsqueda	Número de artículos encontrados	Número de artículos seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
PubMed	Consecuencias toxicológicas	consumption of rice and arsenic arsenic intake and rice	107	12
		geochemistry of arsenic in rice*	7	1



PubMed	Forma arsenical y método de cuantificación	arsenic speciation and rice arsenic species and rice arsenic intake and rice arsenic exposure and rice	287	11
Taylor & Francis		arsenic species in rice and rice- based products	88	1
PubMed		human metabolism of rice arsenic*	54	1
PubMed	Factores edafoclimáticos	metabolism of arsenic on rice (Oryza) accumulation of arsenic in rice geochemistry of arsenic in rice	199	11
PubMed	Biomarcadores	arsenic concentration and diet human metabolism of rice arsenic	141	16

		questionnaire and arsenic rice*	28	1
		arsenic exposure and rice*	127	1
TOTAL			1038	55

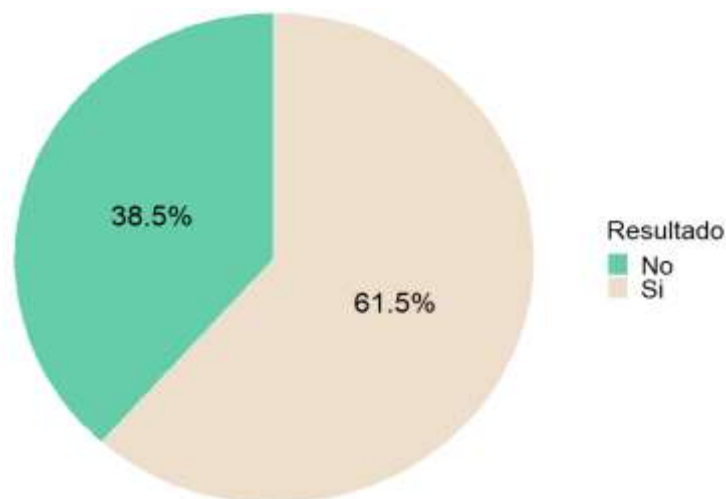
\*Artículos buscados de forma manual

Fuente: elaboración propia

### 3.1.2 Interpretación de resultados

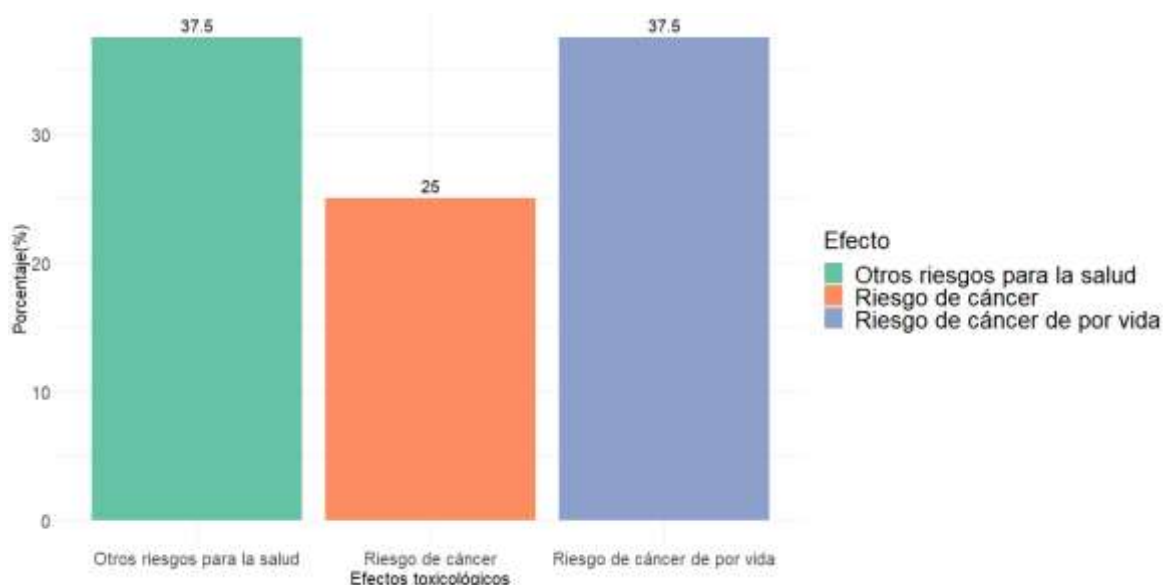
#### 3.1.2.1 Análisis de los efectos toxicológicos en la salud humana por la ingesta de arroz contaminado con arsénico

Los datos de los efectos toxicológicos en la salud humana (variable 1) se detallan en el anexo 8.



**Figura 13.** Efectos toxicológicos. Fuente: elaboración propia

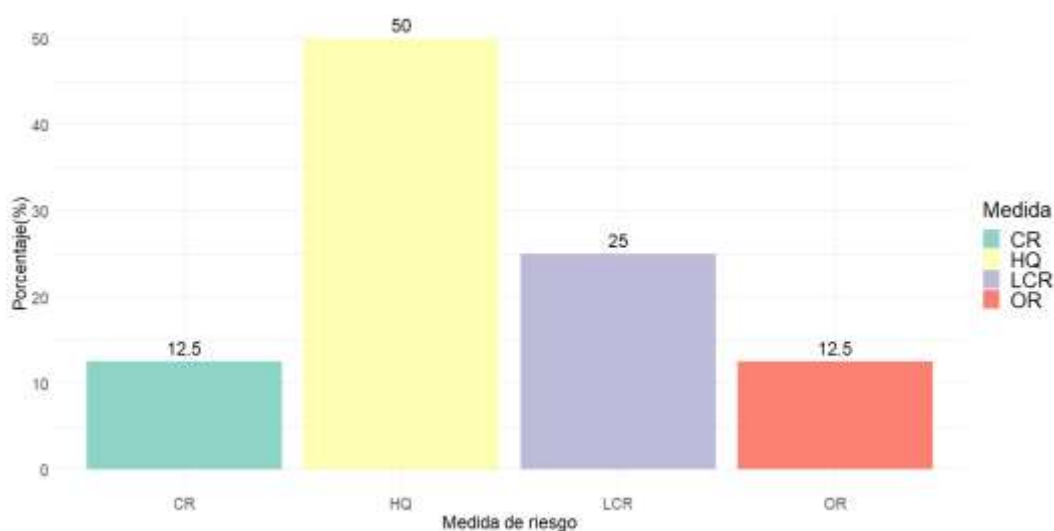
De la población de estudio analizada para la variable 1, el 61,5% de los artículos científicos indicaron que sí existen efectos toxicológicos en la salud humana por la ingesta de arroz contaminado con arsénico (Ver figura 13). En tanto que en el 38,5% de la población no evidenció afección, ni riesgo para la salud.



**Figura 14.** Efectos toxicológicos en la salud humana. Fuente: elaboración propia

Las principales consecuencias toxicológicas en la salud humana fueron, el riesgo de cáncer de por vida (LCR) (37,50%) y riesgos para la salud (37,50%), donde estos son semejantes en el valor porcentual. En este punto los autores consideran al LCR, como la probabilidad de padecer cáncer o morir a causa de esta condición a lo largo de la vida de una persona, sin embargo, esta relación se muestra de manera general, pues no se detalla los órganos afectados en la población de riesgo.

En cuanto al riesgo de cáncer que representó el 25% de la población, tampoco se detalla los órganos que pudieran ser afectados por la exposición a As, a excepción de un estudio, en el cual se considera el riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas en la piel (Ver figura 14).

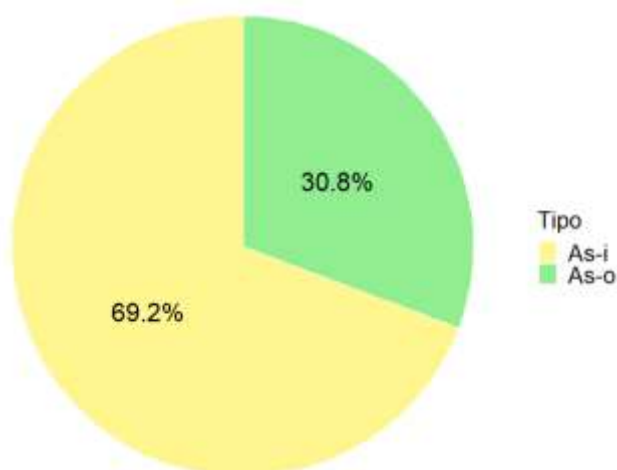


**Figura 15.** Medidas de riesgo. Fuente: elaboración propia

Respecto a las medidas de riesgo que permitieron establecer los efectos toxicológicos, el 50% de los autores emplearon el HQ (cociente de riesgo (potencial agudo /crónico)) seguido por el LCR (riesgo de cáncer de por vida) que representó un 25%. En tanto que, el 12,5% se observó para el OR (razón de posibilidades) y el CR (riesgo de cáncer), por separado (Ver figura 15). Cabe señalar que los resultados se analizaron en base a los artículos que indicaron que sí existen efectos toxicológicos en la salud humana (61,5%) (Ver figura 13).

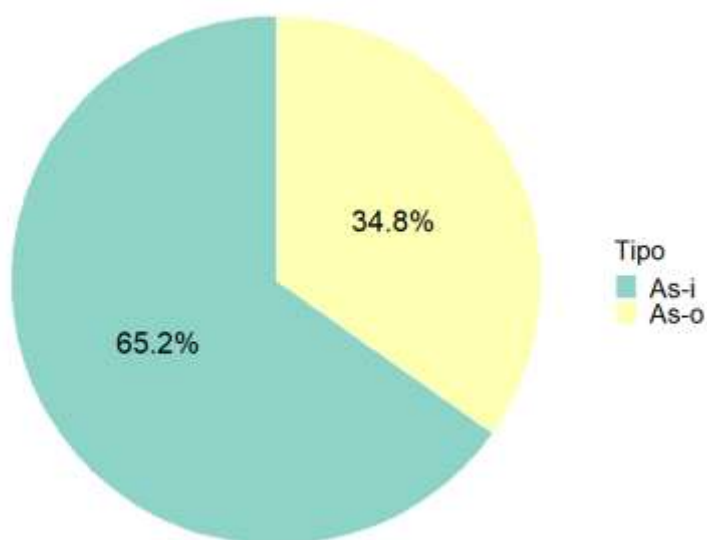
#### *3.1.2.2 Análisis de la forma arsenical más común en el arroz y sus productos derivados y el método empleado para su especiación*

Los datos de la forma arsenical más común en el arroz y sus productos derivados, y el método empleado para su especiación se detallan en el anexo 9.



**Figura 16.** Especiación de arsénico en el arroz. Fuente: elaboración propia

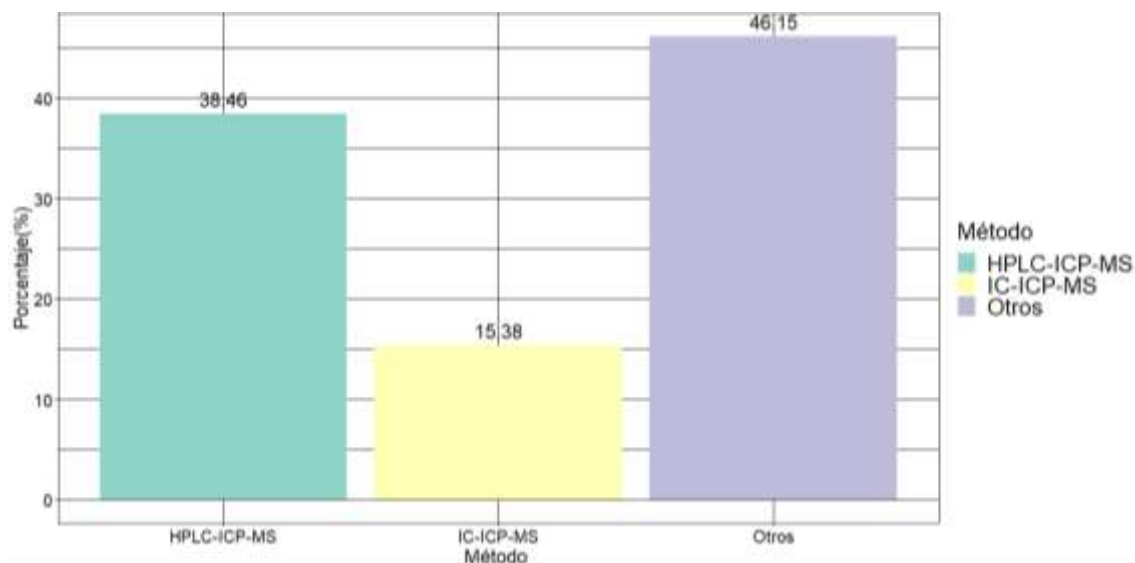
En el arroz y sus tipos (arroz integral, arroz blanco pulido, arroz de grano largo, etc.) la forma arsenical predominante fue la inorgánica, pues de manera general representó el 69,23% de la población de estudio, dicho porcentaje duplicó al correspondiente a la forma orgánica (30,9 %) (Ver figura 16).



**Figura 17.** Especiación de arsénico en derivados del arroz. Fuente: elaboración propia

Referente a los productos derivados del arroz (leche de arroz, cereales, galletas, bebidas, bocadillos, pasta) la forma arsenical mayormente especiada fue la inorgánica, con un

65,22%, en tanto que la orgánica representó un valor cercano a la mitad de este (34,80%) (ver figura 17), que comparado con la figura anterior hay una interpretación similar (Ver figura 16).

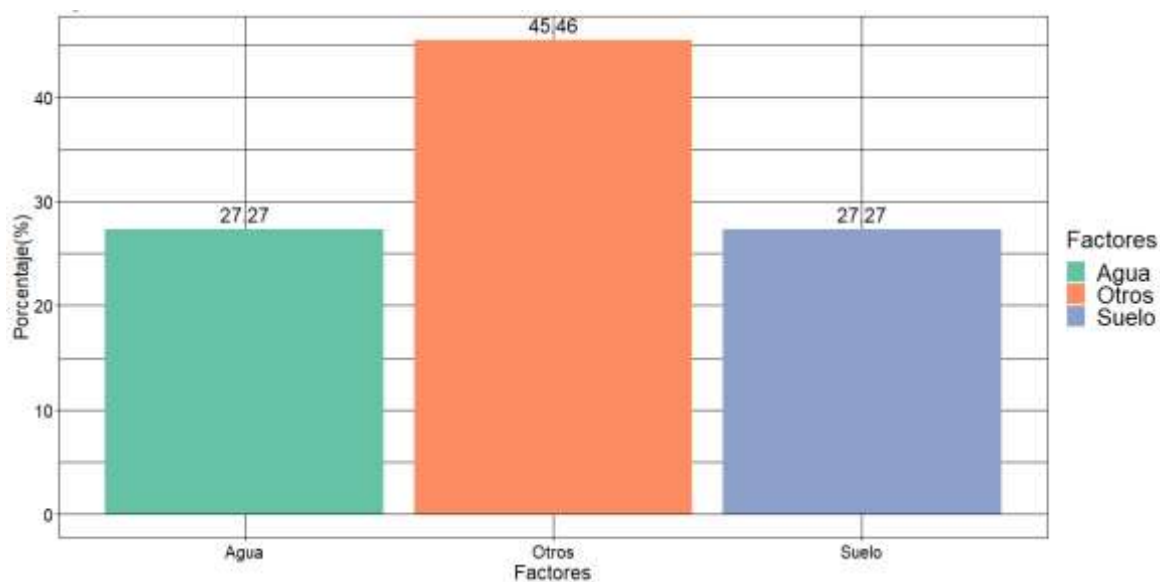


**Figura 18.** Método de especiación de As. Fuente: elaboración propia

Para la especiación de As en el arroz y sus derivados, los autores emplearon en su mayoría HPLC-ICP-MS (cromatografía líquida de alta eficacia con espectroscopia de masas de plasma acoplado inductivamente), pues este método representó el 38,46% de la población de estudio, mientras que el 15,38 % correspondió a IC-ICP-MS (cromatografía iónica con espectroscopia de masas de plasma acoplado inductivamente), y otros métodos representaron en conjunto el 46,15 % (Ver figura 18).

### 3.1.2.3 Análisis de los factores edafoclimáticos implicados en la bioaccesibilidad del arsénico en el arroz

Los datos de los factores edafoclimáticos se detallan en el anexo 10.



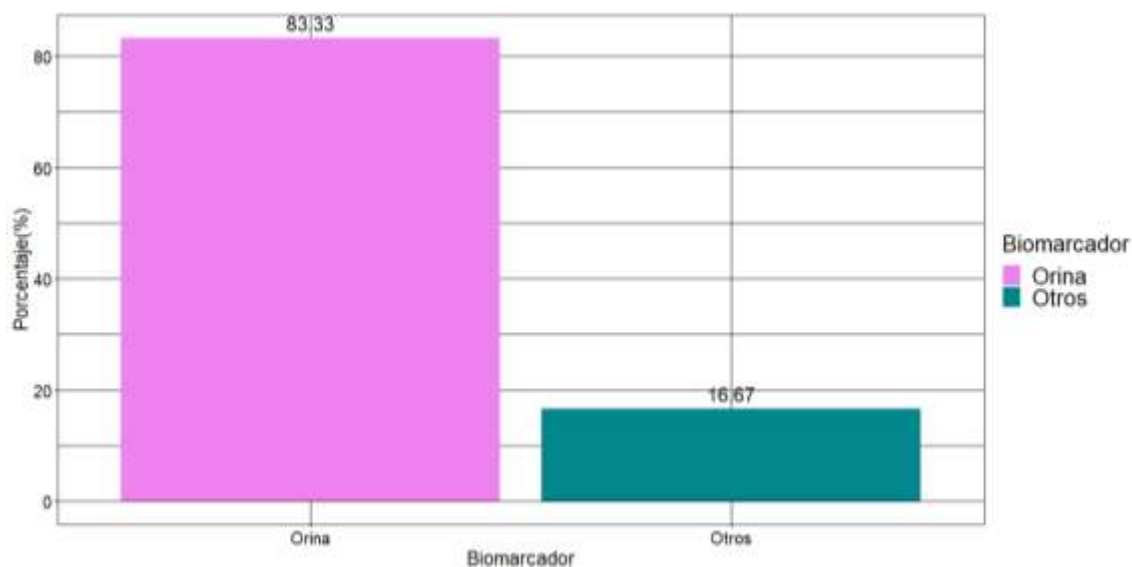
**Figura 19.** Factores edafoclimáticos. Fuente: elaboración propia

En la bioaccesibilidad del As en el arroz, se identificó la participación de factores edafoclimáticos asociados, es decir el factor agua asociado a suelo o clima, que representaron el 45,46 % de los artículos analizados, mientras tanto el agua como el suelo representaron de manera individual el 27,27% (Ver figura 19).



### 3.1.2.4 Análisis del biomarcador más empleado para evaluar la exposición al arsénico, tras el consumo de arroz y derivados

Los datos de los biomarcadores se detallan en el anexo 11.



**Figura 20.** Biomarcadores de la exposición al arsénico. Fuente: elaboración propia

El biomarcador más usado para determinar la exposición a arsénico tras el consumo de arroz y sus derivados contaminados con dicho metaloide fue la orina (83,33%) seguido de otros (16,37%), en los cuales se incluye uñas de los pies y sangre (Ver figura 20).



## 3.2 Discusión

### 3.2.1 Efectos toxicológicos en la salud humana

El As, es un metaloide clasificado como carcinógeno humano por la IARC y por la Comisión MAK de Alemania, esto debido a su capacidad para inducir reacciones redox en los sistemas vivos que conllevan a la producción de ROS (p. Ej., Peróxido de hidroxilo y radicales superóxidos) y RNS (p. Ej., Óxido nítrico, peroxinitrito y S-nitrosotioles) (Koedrith & Seo, 2011).

Según Lai *et al.* (2015), numerosos estudios han relacionado la exposición crónica a altas concentraciones de As con efectos adversos en la salud humana, entre ellos: queratosis, cánceres de piel, vejiga y pulmón, bronquiectasia, enfermedad coronaria, diabetes e incluso deterioro de la función intelectual.

En esta investigación se mostró que sí existen efectos toxicológicos en la salud humana, tras el consumo de arroz contaminado con As. Entre los efectos toxicológicos predominantes está el riesgo de cáncer de por vida (LCR), pues esta consecuencia se presentó en varios estudios, uno de ellos fue el desarrollado por Djahed *et al.* (2018), en el cual el valor de HQ (Cociente de riesgo potencial agudo /crónico) fue superior a 1 ( $5.23 \pm 4.01$ ), y la ingesta elevada de arroz proveniente del mercado de Iranshahr ( $295,66 \pm 171,005$  g/d) se asoció con un mayor LCR. Esta asociación es similar al estudio presentado por Rasheed *et al.* (2017), en el cual un consumo alto de arroz por la población de Pakistán (469 g/d), se relacionó con riesgo de cáncer, pero no de por vida. En contraste con estas dos investigaciones Kong *et al.* (2018) indica que en sus análisis hay poco riesgo, pues el cociente de peligro arrojó un valor de 0.0128 (IC: 95%), pero lo caracteriza por presentar un consumo elevado de 420 g/d de arroz.

En cuanto al riesgo de cáncer que representó el 25% de las consecuencias toxicológicas, un estudio desarrollado por Sofuoglu *et al.* (2014) en EE. UU, asoció cualquier consumo de arroz con una probabilidad 1,5 veces mayor de padecer carcinoma de células



escamosas (IC del 95%: 1,1; 2,0) en comparación con aquellos que informaron que no consumían arroz, incluso los autores consideraron que esta asociación puede ser más fuerte entre aquellos con baja exposición al As del agua potable. Luego, Sofuoglu *et al.* (2014) mencionaron que hay riesgo carcinogénico, para el 59% de la población, e incluso hasta el 92% con el factor de potencia HQ para este estudio, con la variable de mayor influencia de tasa de consumo de arroz, y consumidores frecuentes.

La mayoría de estudios fueron realizados en EE. UU., a excepción de uno que fue desarrollado en la población china, en donde se afirma que el consumo de arroz de Zhejiang no presenta riesgo evidente para la salud de niños y adultos en general, pues Huang *et al.* (2013) afirma que la ingesta era tolerable (342.90 g/d) frente a las exposiciones diarias establecidas por la JEFSa. Así mismo, Muraki *et al.*, (2015); Zhang *et al.* (2016); Signes-Pastor *et al.* (2019) y Sobel *et al.* (2020) no encontraron relación significativa entre el consumo de arroz y consecuencias toxicológicas en la salud humana, sin embargo, los autores concuerdan que se requiere de mayor cantidad de pruebas para dilucidar cualquier riesgo, que en su estudio no se haya evidenciado.

Liao *et al.* (2018); Rasheed *et al.* (2018); Menon *et al.* (2020), indicaron que la población mayormente afectada son los niños y jóvenes, pues su exposición crónica se reveló a largo plazo en la salud. Menon *et al.* (2020), además señaló que, en el Reino Unido, para un consumo de 15g/d el LCR fue de  $3,25 \times 10^{-4}$  (IC  $\geq 95\%$ ), lo que significa un riesgo potencial en la salud de los bebés.

### 3.2.2 Forma arsenical y método de especiación.

De los productos vegetales, el arroz presenta la mayor concentración de As, por lo que es considerado frecuentemente como una ruta principal de exposición humana en lugares en los cuales la concentración de As en agua potable es inferior a 50  $\mu\text{g/L}$ . Además, este cereal al ser usado en muchos países para elaboración de alimentos infantiles se convierte en una fuente potencial de exposición en niños y de manera general en la población, por



ser un alimento básico en la dieta diaria (Banerjee, 2013; Pizarro, 2016; Medina-Pizzali *et al.*, 2018).

Por su parte Yosim *et al.* (2015) estimó que el contenido de As en el arroz y sus derivados podría ser hasta 100 veces mayor que en frutas, mariscos o carne, mientras que Banerjee (2013), consideró que entre el 10 y 50 % de arroz consumido a nivel mundial tendría una concentración de este metaloide superior a 200 µg/kg.

La OMS en conjunto con la FAO en 2012, establecieron un nivel máximo de 0.3 mg/kg para el As total y 0.2 mg/kg para el As-i en el arroz. El valor para el As total en este cereal propuesto por dicha entidad mundial fue 3 veces inferior al establecido por Australia (1 mg/kg). De igual manera la Unión Europea (UE, 2015), estableció un nivel máximo de 0.1 mg/kg para el As-i en productos de arroz destinados a lactantes y niños pequeños.

Para analizar los datos de las muestras de arroz de los diferentes estudios recopilados se consideró la normativa vigente dada por la OMS/FAO, en base a ello todas las muestras de arroz analizados en los diferentes países presentaron una concentración de As total e inorgánico inferior al nivel máximo establecido, a excepción de un estudio desarrollado en Japón por Nishimura *et al.* (2010), pues en él se observó que muestras de arroz blanco glutinoso presentaron una concentración de  $0.54 \pm 0.024$  mg/kg y  $0.412 \pm 0.00361$ , para As total e inorgánico, respectivamente, por lo que los autores consideraron que el contenido alto de As-i representa un riesgo potencial para la salud y que debería controlarse cuidadosamente.

En cuanto a los productos derivados de arroz destinados a lactantes y niños pequeños, se mostró que en dos países no se cumplió con la normativa establecida por la Unión Europea para el As-i. Así, en Suiza muestras de cereales y galletas de arroz presentaron una concentración de 0.204 y 0.134 de As-i, respectivamente (Guillod-Magnin *et al.*, 2018). De igual manera en Australia muestras de leche de arroz en polvo y pastas de arroz presentaron valores superiores a lo establecido por la UE. En el arroz en polvo se evidenció una concentración de As-i de 0.160 mg/kg y 0.155 mg/kg en pastas de arroz.



En este estudio realizado por Gu *et al.* (2020), la alta concentración de As total se correlacionó positivamente con el contenido de arroz en los productos derivados; asimismo las estimaciones de la exposición dietética mostraron que los bebés que consumen grandes cantidades de pasta de arroz o galletas saladas tendrían un mayor riesgo de impacto en la salud asociado con la ingesta excesiva de As a través de la exposición dietética. Además, las pautas australianas actuales para el As en el arroz (1 mg/ kg) están por encima de las pautas de la OMS o la UE y, por lo tanto, protegen menos a los consumidores de alta sensibilidad, como los bebés y los niños.

En esta investigación la forma arsenical predominante tanto en el arroz como en sus derivados fue la inorgánica, y el método mayormente utilizado para la especiación fue HPLC-ICP-MS, el cual es considerado por Meharg y Zhao (2012) como el “estándar de oro” para la especiación de As en alimentos, incluido el arroz.

Los resultados señalados se corroboraron con los estudios analizados, así Narukawa *et al.* (2014) & Guillod-Magnin *et al.* (2018) demostraron que el arroz integral presentó una concentración mayor de As-i, de 0.2081 y 0.152 mg/kg, respectivamente frente al 0.0185 y 0.0298 de As-o. Los métodos utilizados por los autores para la especiación fueron: HPLC-ICP-MS y IC-ICP-MS. En cuanto al arroz blanco la forma arsenical predominante fue la orgánica, y los métodos de análisis fueron distintos en cada análisis, HGAAS y HPLC-ICP-MS. Cabe destacar que, el arroz blanco presentó una menor concentración de As total que el integral, esto debido al proceso de pulido y descascarillado que recibe (Mania *et al.*, 2017; Yim *et al.*, 2017). En contraste, Nishimura *et al.* (2010); Guillod-Magnin *et al.* (2018); Liao *et al.* (2018); Vu *et al.* (2019); afirmaron que el As-i se encuentra en mayor cantidad en el arroz blanco, estos valores fueron:  $0.412 \pm 0.00361$ , 0.094, 0.052 y  $0.13148 \pm 0.03617$ , que equiparan a éstos los correspondientes a As-o  $0.128 \pm 0.0006$ , 0.0418, 0.028 y  $0.02281 \pm 0.02484$ . Los métodos empleados para la especiación fueron: HPLC-ICP-MS, IC-ICP-MS, HGAFS y HPLC-ICP-DRC-QMS.

Los productos derivados del arroz incluyen en mayor cantidad, galletas, cereales y leche, y en menor medida bocadillos, bizcochos, papillas, bebidas y pastas. De estos productos,



las galletas y cereales de arroz mostraron cantidades superiores de As-i en mg/kg de peso seco, pues esto se evidenció en los artículos de Karagas *et al.* (2016); Signes-Pastor (2017); Guillod-Magnin *et al.* (2018) y Gu *et al.* (2020), incluso en aquellas galletas con sabor a manzana y banana. En contraste, la leche de arroz, presentó una mayor concentración de As-o según Da Rosa *et al.* (2019) y Gu *et al.* (2020), pero de forma similar la mayoría de autores emplearon un método acoplado al detector ICP-MS para la especiación de As en dichos productos.

### 3.2.3 Factores edafoclimáticos

La bioaccesibilidad del As en la planta de arroz dependió de varios factores, entre ellos: las propiedades de la matriz (arrozales), el estado oxidativo, las condiciones del medio circundante, (por ejemplo, suelo, agua), técnicas de cultivo, lugar y procesamiento del cereal, tal como se puede observar entre el arroz blanco e integral (Biswas, 2019; IARC, 2012).

Según Meharg y Zhao (2012), tanto el agua subterránea contaminada con altas concentraciones de As, como los suelos previamente tratados con plaguicidas arsenicales o contaminados por la actividad industrial y minera, constituyen los principales factores implicados en la bioaccesibilidad de dicho metaloide en el grano de arroz. De igual manera Meharg *et al.* (2012) mencionó que, en Bangladesh el 50% de las aguas subterráneas que se emplearon para el riego de los arrozales presentaron un contenido elevado de As, lo que conlleva a una pérdida en el rendimiento y a un incremento del mismo en los granos. Por su parte Biwas (2019), consideró que, el agua a pesar de presentar un mayor control y ser una fuente potable no estuvo exenta de la toxicidad del As, pues la mayoría de la población consumió arroz cocido en base a esta fuente.

En este estudio, los factores edafoclimáticos implicados fueron el agua y suelo, los mismos que se presentaron de manera asociada (45.46 %). Esta asociación se observó en diferentes estudios; entre ellos el realizado en Bangladesh por Huhmann *et al.* (2017) y Muehe *et al.* (2019) en California, en los cuales se evidenció un bajo rendimiento en el



grano de arroz cultivado en suelos irrigados con agua subterránea contaminada con As. Por su parte Kabir *et al.* (2016) en su investigación desarrollada en Bangladesh observó que tanto el agua de riego como los suelos contaminados con As eran responsables de la acumulación de este en la paja, la cáscara y el grano del arroz. La acumulación de As fue mayor en el agua seguida por el suelo, la paja, la cáscara y el grano, en este último la concentración promedio de As fue de 0.08-0.45 mg/kg, mientras que en el agua subterránea varió de 138.0 a 191.3 ppb. A la vez tanto Cao *et al.* (2020) como Jung *et al.* (2017) señalaron que la concentración de As en la planta de arroz varió, pues ésta es mayor en los brotes y granos.

Finalmente, Murphy *et al.* (2018) estableció que la concentración de As en el arroz es mayor cuando existe un incremento de dicho metaloide en el suelo. Así Garnier *et al.* (2010) indicó que su suelo de estudio en Bangladesh presentó una alta concentración de As (10 -17 mg/kg), mientras que Kong *et al.* (2018) afirmó que la concentración total en los sitios de su investigación fue  $19,7 \pm 17,1$  mg/ kg en el suelo, valor inferior al nivel máximo permitido (MPL) por China.

#### 3.2.4 Biomarcadores

En estudios epidemiológicos según Marchiset-Ferlay *et al.* (2012), se han identificado y usado varios bio especímenes para determinar la dosis interna de exposición a As, estos incluyen sangre, orina, cabello y uñas. En este contexto, se requieren biomarcadores sensibles, específicos y fáciles de usar, que permitan estudiar estrictamente el impacto en la salud tras la exposición a As.

La orina es el biomarcador más utilizado en estudios epidemiológicos, pues a menudo este espécimen es considerado un indicador de exposición reciente a As (inhalación o ingestión), esto debido a que la orina es la principal vía de excreción de dicho metaloide, ya sea en su forma orgánica o inorgánica. Según Jansen *et al.* (2016); Spratlen *et al.*, (2017) las concentraciones comúnmente medidas en orina de As-i y sus metabolitos MMA y DMA (tanto formas pentavalentes como trivalentes), correspondieron al 10-30%,



10-20% y 60-80%, respectivamente. Finalmente, tanto Jansen *et al.*, (2016); Spratlen *et al.*, (2017) como Marchiset-Ferlay *et al.* (2012), consideraron que las concentraciones de especies de As en la orina proporcionaron información sobre el mecanismo toxicológico y la capacidad del cuerpo humano para metabolizar el As-i.

Dummer *et al.* (2014) mencionó que el As en su forma inorgánica puede acumularse en las uñas y cabello, esto debido a la alta afinidad por la queratina presentes en estas estructuras. De ahí que estas muestras biológicas sean consideradas biomarcadores de exposición a largo plazo. Además, señaló que las uñas de los pies en comparación con uñas de manos y cabello, es una fuente menos expuesta a la contaminación externa.

En este estudio, el biomarcador más usado para determinar la exposición a As tras la ingesta de arroz contaminada con dicho metaloide fue la orina (83.33 %). Pues este fluido biológico, es considerado un marcador de exposición reciente, mientras que las uñas de los pies conjuntamente con la sangre en este estudio representaron un 16,67 %.

El análisis de la población de estudio correspondiente a la variable biomarcadores mostró que los factores edad, sexo, raza/etnia, estado de salud e ingesta de arroz influyen en los valores de exposición a As Marchiset-Ferlay *et al.* (2012). Esto se mostró en un estudio realizado por Jones, *et al.*, (2019), en el cual las concentraciones de As difirieron según la raza/etnia e ingesta de arroz, donde fueron más altas entre los participantes hispanos y chinos, y los que informaron una ingesta de arroz  $\geq 2$  veces por semana, tenían un 31% más de As en orina en comparación con los que rara vez o nunca consumían arroz. Otros estudios realizados por Gilbert (2011); Lin *et al.* (2017) y Kordas *et al.* (2016), en poblaciones de mujeres embarazadas, niños y lactantes, respectivamente mostraron que un consumo de arroz en las últimas 24-48 horas anteriores a la medición de As en orina, resultaron en concentraciones superiores a los participantes que no lo consumieron de forma reciente.

En relación al consumo de arroz, la población mayormente afectada según la FDA (2016b), fueron los lactantes alimentados a base de productos de arroz, cuando pasan de





la fase del destete a la ingesta de productos sólidos. Esta mayor exposición se evidenció en el estudio realizado por Karagas *et al.* (2016), en el cual los bebés participantes que consumían productos a base de arroz tenían una concentración urinaria media de As-t casi el doble que los que no consumían productos a base de arroz (5,8  $\mu\text{g} / \text{L}$  frente a 2,8  $\mu\text{g} / \text{L}$  respectivamente). Otros estudios realizados por Signes-Pastor *et al.* (2017) y Signes-Pastor *et al.* (2018), presentaron una similar asociación. En el primero las muestras de orina de los lactantes después del destete tendieron a tener una mayor concentración de As-i, que fue 1.6 veces mayor que el de las muestras pareadas de orina antes del destete, y en el segundo se encontró un aumento de 3,8 veces en la suma urinaria media de las concentraciones de especies de As en lactantes durante el destete temprano.

## 4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 4.1 Conclusiones

- En base al análisis, se estableció que sí existen efectos toxicológicos en la salud por un alto consumo de arroz contaminado con As. Las dos consecuencias toxicológicas principales fueron: el riesgo de cáncer de por vida y riesgo para la salud, sin embargo, no se esclareció los órganos afectados, ni el mecanismo de toxicidad. A la vez, la medida de riesgo más empleada fue el HQ (cociente de riesgo).
- La forma arsenical registrada de forma predominante en el arroz y sus productos derivados fue la inorgánica, que en conjunto con la orgánica fueron especiadas mediante diferentes métodos. El método más utilizado por los autores de los diferentes estudios fue HPLC-ICP-MS. Por otra parte, la mayoría de muestras de arroz y productos derivados cumplieron con los niveles máximos establecidos por la OMS/FAO y la UE para el As total e inorgánico.
- Se distinguió al agua y al suelo como los principales factores edafoclimáticos involucrados en la bioaccesibilidad del As en la planta de arroz. La presencia de este metaloide en los arrozales, se asoció con una disminución en el rendimiento del grano de arroz, y la raíz fue el órgano implicado en la ruta del As por estar en contacto con el suelo y agua. Por otro lado, se afirma que Bangladesh fue el país más afectado por la contaminación de este metaloide tanto en agua como en suelo.
- Finalmente, se determinó que el biomarcador más utilizado para evaluar la exposición a As tras el consumo de arroz y derivados, fue la orina. Así mismo, el grupo que evidenció una mayor exposición fueron los lactantes y bebés, esto ocurre sobre todo durante la transición de alimentos en la etapa del destete.



## 4.2 Recomendaciones

- Es importante que se realicen estudios a nivel regional y local que determinen la concentración de As total, orgánico e inorgánico, en el arroz y sus productos derivados expendidos en los principales supermercados, tal como lo expuesto en otros países, todo ello para que se comercialicen productos de calidad.
- Es necesario que las autoridades responsables de la inocuidad y seguridad alimentaria realicen un monitoreo periódico de las concentraciones de As en el arroz y sus derivados con el fin de que se cumplan con lo establecido por entidades mundiales y de esta forma evitar efectos nocivos en la salud.
- Se recomienda adoptar estrategias de mitigación a nivel público que disminuyan la concentración de As en el arroz, entre ellas la capacitación de agricultores sobre el manejo adecuado del agua de riego en los arrozales, plaguicidas durante el cultivo y cosecha; entre otros.
- Considerar el consumo de grandes porciones de arroz y productos derivados a edades tempranas, pues el metabolismo infantil con el adulto reacciona de manera diferente ante la exposición de As, por lo que es primordial seguir una dieta variada especialmente en la etapa del destete.



## BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS

- Abedi, T. & Mojiri, A. (2020). Mecanismos de absorción y acumulación de arsénico en especies de arroz. *Plants (Basilea, Suiza)*, 9(2), 129. <https://doi.org/10.3390/plants9020129>
- Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). (2012). *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts, Volume 100C*. Lyon: IARC Press. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>
- Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (ATSDR). (2007). *Toxicological profile for arsenic*. P. H. S. Department of Health and Human.
- Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). (2014). Dietary exposure to inorganic arsenic in the European population. *EFSA Journal*, 12(3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3597>
- Bakhat, H. F., Zia, Z., Fahad, S., Abbas, S., Hammad, H. M., Shahzad, A. N., Abbas, F., Alharby, H. & Shahid, M. (2017). Arsenic uptake, accumulation and toxicity in rice plants: Possible remedies for its detoxification: A review. *Environmental science and pollution research international*, 24(10), 9142–9158. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8462-2>
- Bandaru, V., Daughtry, C. S., Codling, E. E., Hansen, D. J., White-Hansen, S., & Green, C. E. (2016). Evaluating Leaf and Canopy Reflectance of Stressed Rice Plants to Monitor Arsenic Contamination. *International journal of environmental research and public health*, 13(6), 606. <https://doi.org/10.3390/ijerph13060606>
- Banerjee, M., Banerjee, N., Bhattacharjee, P., Mondal, D., Lythgoe, P. R., Martínez, M., Pan, J., Polya, D. A. & Giri, A. K. (2013). High arsenic in rice is associated with elevated genotoxic effects in humans. *Scientific reports*, 3, 2195. <https://doi.org/10.1038/srep02195>
- Batista, B. L., Nigar, M., Mestrot, A., Rocha, B. A., Barbosa Júnior, F., Price, A. H., Raab, A., & Feldmann, J. (2014). Identification and quantification of phytochelatins in roots of rice to long-term exposure: evidence of individual role



- on arsenic accumulation and translocation. *Journal of experimental botany*, 65(6), 1467–1479. <https://doi.org/10.1093/jxb/eru018>
- Biswas A. (2019). A Systematic Review on Arsenic Bio-Availability in Human and Animals: Special Focus on the Rice-Human System. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 10.1007/398\_2019\_28. Advance online publication. [https://doi.org/10.1007/398\\_2019\\_28](https://doi.org/10.1007/398_2019_28)
- Cao, Z., Pan, J., Yang, Y., Cao, Z., Xu, P., Chen, M. & Guan, M. (2020). Water management affects arsenic uptake and translocation by regulating arsenic bioavailability, transporter expression and thiol metabolism in rice (*Oryza sativa* L.). *Ecotoxicology and environmental safety*, 206, 111208. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111208>
- Chauhan, B., Jabran, K., Mahajan, G. (2017). *Rice Production Worldwide*. Suiza: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-47516-5>
- Cheung, J. S., Hu, X. F., Parajuli, R. P., Rosol, R., Torng, A., Mohapatra, A., Lye, E., & Chan, H. M. (2020). Health risk assessment of arsenic exposure among the residents in Ndilo, Dettah, and Yellowknife, Northwest Territories, Canada. *International journal of hygiene and environmental health*, 230, 113623. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113623>
- Choi, J., Chang, J. Y., Hong, J., Shin, S., Park, J. S., & Oh, S. (2017). Low-Level Toxic Metal Exposure in Healthy Weaning-Age Infants: Association with Growth, Dietary Intake, and Iron Deficiency. *International journal of environmental research and public health*, 14(4), 388. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040388>
- Ciminelli, V., Gasparon, M., Ng, J. C., Silva, G. C., & Caldeira, C. L. (2017). Dietary arsenic exposure in Brazil: The contribution of rice and beans. *Chemosphere*, 168, 996–1003. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.10.111>
- Codex Alimentarius. (2017, 20 de marzo). *SOLICITUD DE OBSERVACIONES EN EL TRÁMITE 3 SOBRE EL ANTEPROYECTO DE CÓDIGO DE PRÁCTICAS PARA PREVENIR Y REDUCIR LA CONTAMINACIÓN DEL ARROZ POR ARSÉNICO*. Comisión de Codex Alimentarius. <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites>



%252Fcodex%252FCircular%252520Letters%252FCL%2525202017-  
25%252Fcl17\_25s.pdf

- Coelho, P., Costa, S., Silva, S., Walter, A., Ranville, J., Sousa, A. C., Costa, C., Coelho, M., García-Lestón, J., Pastorinho, M. R., Laffon, B., Pásaro, E., Harrington, C., Taylor, A. & Teixeira, J. P. (2012). Metal(loid) levels in biological matrices from human populations exposed to mining contamination--Panasqueira Mine (Portugal). *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 75(13-15), 893–908. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.690705>
- Comité Científico Noruego para la Alimentación y el Medio Ambiente (VKM). (2016). Dietary exposure to inorganic arsenic in the Norwegian population. Assessment of the Panel on Contaminants of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. VKM Report 2016: 11, ISBN: 978-82-8259-201-7, Oslo, Norway. <https://vkm.no/download/18.2994e95b15cc54507161d395/1498211557237/5c44b097c4.pdf>
- Costa de Oliveira, A., Pegoraro, C. & Ebeling, V. (2020). *The Future of Rice Demand: Quality Beyond Productivity*. Cham: Springer
- Cottingham, K. L., Karimi, R., Gruber, J. F., Zens, M. S., Sayarath, V., Folt, C. L., Punshon, T., Morris, J. S., & Karagas, M. R. (2013). Diet and toenail arsenic concentrations in a New Hampshire population with arsenic-containing water. *Nutrition journal*, 12, 149. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-149>
- Da Rosa, F. C., Nunes, M., Duarte, F. A., Flores, É., Hanzel, F. B., Vaz, A. S., Pozebon, D. & Dressler, V. L. (2019). Arsenic speciation analysis in rice milk using LC-IP-MS. *Food chemistry: X*, 2, 100028. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2019.100028>
- Davis, M. A., Gilbert-Diamond, D., Karagas, M. R., Li, Z., Moore, J. H., Williams, S. M., & Frost, H. R. (2014). A dietary-wide association study (DWAS) of environmental metal exposure in US children and adults. *PloS one*, 9(9), e104768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104768>
- Davis, M. A., Mackenzie, T. A., Cottingham, K. L., Gilbert-Diamond, D., Punshon, T., & Karagas, M. R. (2012). Rice consumption and urinary arsenic concentrations in U.S. children. *Environmental health perspectives*, 120(10), 1418–1424. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205014>



- Degiovanni, V., Martínez, C. & Mota, F. (2010). *Producción Eco-Eficiente del arroz en América Latina*. Cali: Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT).
- Djahed, B., Taghavi, M., Farzadkia, M., Norzaee, S. & Miri, M. (2018). Stochastic exposure and health risk assessment of rice contamination to the heavy metals in the market of Iranshahr, Iran. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 115, 405–412. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.040>
- Drobna, Z., Styblo, M. & Thomas, DJ. (2009). Una descripción general del metabolismo y la toxicidad del arsénico. *Protocolos actuales en toxicología*, 42 (431), 4.31.1–4.31.6. <https://doi.org/10.1002/0471140856.tx0431s42>
- Dummer, T. J., Yu, Z. M., Nauta, L., Murimboh, J. D. & Parker, L. (2015). Geostatistical modelling of arsenic in drinking water wells and related toenail arsenic concentrations across Nova Scotia, Canada. *The Science of the total environment*, 505, 1248–1258. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.055>
- Falco, G., Nadal, M., Llobet, J. & Domingo, J. (2012). *Riesgo tóxico por metales presentes en los alimentos: Toxicología alimentaria*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.
- Fares, A. & Singh, S. (2020). *Arsenic Water Resources Contamination*. Cham: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-21258-2>
- Federación Nacional de arroceros. (Fedearroz). (2016). *Manejo integrado del cultivo del arroz*. Colombia: PRODUMEDIOS
- Fernández, P., López, J. L. & Hurtado de Mendoza, J. (2017). Colaboraciones en Química: Arsénico: urbi et orbi. *Revista 100cias@ UNED, Nueva época*, 10, 136-140.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2003). *Guía para identificar las limitaciones de campo en la producción de arroz*. Preparado por Chaudhary, R., Nanda, J., & Tran, D. Rome: The Food and Agriculture Organization of the United Nations. <http://www.fao.org/3/y2778s/y2778s02.htm#bm2.2>



- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2018). FAOSTAT-Producción agrícola. <http://faostat.fao.org/site/636/DesktopDefault.aspx?PageID=636#ancor>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2020). *World food and agriculture. Statistical yearbook 2020*. Rome: The Food and Agriculture Organization of the United Nations. <https://doi.org/10.4060/cb1329en>
- Food and Drug Administration (FDA). (2016a). *Arsenic in Rice and Rice Products Risk Assessment Report*. EE. UU: Center for Food Safety and Applied Nutrition Food and Drug Administration U.S. Department of Health and Human Services.
- Food and Drug Administration (FDA). (2016b). *La FDA propone limitar el arsénico inorgánico en cereales de arroz para bebés*. <https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-propone-limitar-el-arsenico-inorganico-en-cereales-de-arroz-para-bebes>
- Food and Drug Administrationb (FDA). (2013). Draft Guidance for Industry Arsenic in Apple Juice: Action Level Draft Guidance. Washington, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition. <https://www.fda.gov/downloads/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ChemicalContaminantsMetalsNaturalToxinsPesticides/UCM360048.pdf>
- Garnier, J. M., Travassac, F., Lenoble, V., Rose, J., Zheng, Y., Hossain, M. S., Chowdhury, S. H., Biswas, A. K., Ahmed, K. M., Cheng, Z. & van Geen, A. (2010). Temporal variations in arsenic uptake by rice plants in Bangladesh: the role of iron plaque in paddy fields irrigated with groundwater. *The Science of the total environment*, 408(19), 4185–4193. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.05.019>
- George, C. M., Sima, L., Arias, M. H., Mihalic, J., Cabrera, L. Z., Danz, D., Checkley, W. & Gilman, R. H. (2014). Arsenic exposure in drinking water: an unrecognized health threat in Peru. *Bulletin of the World Health Organization*, 92(8), 565–572. <https://doi.org/10.2471/BLT.13.128496>





- Gianuzzi, L. (2018). *Toxicología general y aplicada*. La Plata: Universidad Nacional de La Plata
- Gilbert-Diamond, D., Cottingham, K. L., Gruber, J. F., Punshon, T., Sayarath, V., Gandolfi, A. J., Baker, E. R., Jackson, B. P., Folt, C. L. & Karagas, M. R. (2011). Rice consumption contributes to arsenic exposure in US women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(51), 20656–20660. <https://doi.org/10.1073/pnas.1109127108>
- Global Rice Science Partnership (GRiSP). (2013). *Rice almanac, 4th edition*. Los Baños (Philippines): International Rice Research Institute (IRRI).
- Gossai, A., Zens, M. S., Punshon, T., Jackson, B. P., Perry, A. E. & Karagas, M. R. (2017). Rice Consumption and Squamous Cell Carcinoma of the Skin in a United States Population. *Environmental health perspectives*, 125(9), 097005. <https://doi.org/10.1289/EHP1065>
- Gu, Z., de Silva, S. & Reichman, S. M. (2020). Arsenic Concentrations and Dietary Exposure in Rice-Based Infant Food in Australia. *International journal of environmental research and public health*, 17(2), 415. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020415>
- Guillod-Magnin, R., Brüscheweiler, B. J., Aubert, R. & Haldimann, M. (2018). Arsenic species in rice and rice-based products consumed by toddlers in Switzerland. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 35(6), 1164–1178. <https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1440641>
- Gupta, D. & Chatterjee, S. (Eds.). (2017). *Arsenic Contamination in the Environment: The Issues and Solutions*. Saltador: Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-54356-7>
- Hasanuzzaman, M., Nahar, K. & Fujita, M. (Eds.). (2018). *Mechanisms of arsenic toxicity and tolerance in plants*. Springer.
- Hong, Y. S., Song, K. H. & Chung, J. Y. (2014). Health effects of chronic arsenic exposure. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*, 47(5), 245–252. <https://doi.org/10.3961/jpmph.14.035>



- Huang, Z., Pan, X. D., Wu, P. G., Han, J. L. & Chen, Q. (2013). Health risk assessment of heavy metals in rice to the population in Zhejiang, China. *PloS one*, 8(9), e75007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075007>
- Hughes, M. F., Beck, B. D., Chen, Y., Lewis, A. S. & Thomas, D. J. (2011). Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 123(2), 305–332. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr184>
- Huhmann, B. L., Harvey, C. F., Uddin, A., Choudhury, I., Ahmed, K. M., Duxbury, J. M., Bostick, B. C. & van Geen, A. (2017). Field Study of Rice Yield Diminished by Soil Arsenic in Bangladesh. *Environmental science & technology*, 51(20), 11553–11560. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b01487>
- Instituto Nacional de Investigaciones Agropecuarias (INIAP). (2018). PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS DE EVALUACIÓN AGRONÓMICA DE ADAPTABILIDAD Y EFICIENCIA DE POTENCIALES VARIEDADES COMERCIALES DE ARROZ. En Programa Nacional de arroz: <https://www.iniap.gob.ec/pruebav3/wp-content/uploads/2018/12/adaptacion-arroz.pdf>
- Jansen, R. J., Argos, M., Tong, L., Li, J., Rakibuz-Zaman, M., Islam, M. T., Slavkovich, V., Ahmed, A., Navas-Acien, A., Parvez, F., Chen, Y., Gamble, M. V., Graziano, J. H., Pierce, B. L. & Ahsan, H. (2016). Determinants and Consequences of Arsenic Metabolism Efficiency among 4,794 Individuals: Demographics, Lifestyle, Genetics, and Toxicity. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 25(2), 381–390. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0718>
- Jones, M. R., Tellez-Plaza, M., Vaidya, D., Grau, M., Francesconi, K. A., Goessler, W., Guallar, E., Post, W. S., Kaufman, J. D. & Navas-Acien, A. (2016). Estimation of Inorganic Arsenic Exposure in Populations With Frequent Seafood Intake: Evidence From MESA and NHANES. *American journal of epidemiology*, 184(8), 590–602. <https://doi.org/10.1093/aje/kww097>



- Jones, M. R., Tellez-Plaza, M., Vaidya, D., Grau-Perez, M., Post, W. S., Kaufman, J. D., Guallar, E., Francesconi, K. A., Goessler, W., Nachman, K. E., Sanchez, T. R., & Navas-Acien, A. (2019). Ethnic, geographic and dietary differences in arsenic exposure in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 29(3), 310–322. <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0042-0>
- Jung, H. I., Lee, J., Chae, M. J., Kong, M. S., Lee, C. H., Kang, S. S. & Kim, Y. H. (2017). Growth-inhibition patterns and transfer-factor profiles in arsenic-stressed rice (*Oryza sativa* L.). *Environmental monitoring and assessment*, 189(12), 638. <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6350-3>
- Kabir, M. S., Salam, M. A., Paul, D. N., Hossain, M. I., Rahman, N. M., Aziz, A. & Latif, M. A. (2016). Spatial Variation of Arsenic in Soil, Irrigation Water, and Plant Parts: A Microlevel Study. *TheScientificWorldJournal*, 2016, 2186069. <https://doi.org/10.1155/2016/2186069>
- Karagas, M. R., Punshon, T., Sayarath, V., Jackson, B. P., Folt, C. L. & Cottingham, K. L. (2016). Association of Rice and Rice-Product Consumption With Arsenic Exposure Early in Life. *JAMA pediatrics*, 170(6), 609–616. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0120>
- Koedrith, P., & Seo, Y. R. (2011). Advances in carcinogenic metal toxicity and potential molecular markers. *International journal of molecular sciences*, 12(12), 9576–9595. <https://doi.org/10.3390/ijms12129576>
- Kögel-Knabner, I., Amelung, W., Cao, Z., Fiedler, S., Frenzel, P., Jahn, R., Kalbitz, K., Kölbl, A. & Schlöter, M. (2010). Biogeochemistry of paddy soils. *Geoderma*, 157(1-2), 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.geoderma.2010.03.009>
- Kong, X., Liu, T., Yu, Z., Chen, Z., Lei, D., Wang, Z., Zhang, H., Li, Q. & Zhang, S. (2018). Heavy Metal Bioaccumulation in Rice from a High Geological Background Area in Guizhou Province, China. *International journal of environmental research and public health*, 15(10), 2281. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102281>
- Kordas, K., Queirolo, E. I., Mañay, N., Peregalli, F., Hsiao, P. Y., Lu, Y. & Vahter, M. (2016). Low-level arsenic exposure: Nutritional and dietary predictors in first-



- grade Uruguayan children. *Environmental research*, 147, 16–23.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.022>
- Kuivenhoven, M. & Mason, K. (2020). Arsenic Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Kumarathilaka, P., Seneweera, S., Meharg, A., & Bundschuh, J. (2018). Arsenic accumulation in rice (*Oryza sativa* L.) is influenced by environment and genetic factors. *The Science of the total environment*, 642, 485–496.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.030>
- Lai, P. Y., Cottingham, K. L., Steinmaus, C., Karagas, M. R., & Miller, M. D. (2015). Arsenic and Rice: Translating Research to Address Health Care Providers' Needs. *The Journal of pediatrics*, 167(4), 797–803.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.003>
- Liao, N., Seto, E., Eskenazi, B., Wang, M., Li, Y. & Hua, J. (2018). A Comprehensive Review of Arsenic Exposure and Risk from Rice and a Risk Assessment among a Cohort of Adolescents in Kunming, China. *International journal of environmental research and public health*, 15(10), 2191.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph15102191>
- Lin, P. D., Bromage, S., Mostofa, M. G., Allen, J., Oken, E., Kile, M. L., & Christiani, D. C. (2017). Associations between Diet and Toenail Arsenic Concentration among Pregnant Women in Bangladesh: A Prospective Study. *Nutrients*, 9(4), 420. <https://doi.org/10.3390/nu9040420>
- Lomax, C., Liu, W. J., Wu, L., Xue, K., Xiong, J., Zhou, J., McGrath, S. P., Meharg, A. A., Miller, A. J., & Zhao, F. J. (2012). Methylated arsenic species in plants originate from soil microorganisms. *The New phytologist*, 193(3), 665–672.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2011.03956.x>
- Maclean, D., Dawe, D., Hardy, B. & Hettel, G. (2002). *Rice Almanac: source book for the most important economic activity on earth*. Roma: CABI Publishing
- Mania, M., Rebeniak, M., Szynal, T., Starska, K., Wojciechowska-Mazurek, M. & Postupolski, J. (2017). Exposure assessment of the population in Poland to the toxic effects of arsenic compounds present in rice and rice based products. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 68(4), 339–346.



- Marchiset-Ferlay, N., Savanovitch, C., & Sauvant-Rochat, M. P. (2012). What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water?. *Environment international*, 39(1), 150–171. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.07.015>
- Medina-Pizzali, M., Robles, P., Mendoza, M. & Torres, C. (2018). Ingesta de arsénico: el impacto en la alimentación y la salud humana [Arsenic Intake: Impact in Human Nutrition and Health]. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 35(1), 93–102. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3604>
- Meharg, A. & Zhao, F. (2012). *Arsenic and Rice*. Países Bajos: Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1017/S0014479712000713>
- Melkonian, S., Argos, M., Hall, M. N., Chen, Y., Parvez, F., Pierce, B., Cao, H., Aschebrook-Kilfoy, B., Ahmed, A., Islam, T., Slavcovich, V., Gamble, M., Haris, P. I., Graziano, J. H., & Ahsan, H. (2013). Urinary and dietary analysis of 18,470 bangladeshis reveal a correlation of rice consumption with arsenic exposure and toxicity. *PloS one*, 8(11), e80691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080691>
- Menon, M., Sarkar, B., Hufton, J., Reynolds, C., Reina, S. V. & Young, S. (2020). Do arsenic levels in rice pose a health risk to the UK population? *Ecotoxicology and environmental safety*, 197, 110601. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110601>
- Ministerio de Agricultura del Perú (MINAG). (2013). *El Arroz: Principales Aspectos de la Cadena Agroproductiva*. Ministerio de Agricultura del Perú. <https://docplayer.es/88497593-Cadena-agroproductiva-del-arroz-ministerio-de-agricultura-el-arroz-principales-aspectos-de-la-cadena-agroproductiva.html>
- Ministerio de Salud del Perú (MINSA). (2011). *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por arsénico*. Perú: Ministerio de Salud del Perú
- Molin, M., Ulven, S. M., Meltzer, H. M. & Alexander, J. (2015). Arsenic in the human food chain, biotransformation and toxicology--Review focusing on seafood arsenic. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 31, 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.01.010>



- Morales, J., Marrugo, K. & Severiche, C.A. (2014). Salud y riesgos ocupacionales por arsénico en la industria metalmecánica. *Ciencia y Salud Virtual*, 6(2), 106-115. <https://doi.org/10.22519/21455333.405>
- Morán, I., Martínez, J., Marruecos, L. & Nogué, S. (2011). Toxicología Clínica. Grupo difusión.
- Muehe, E. M., Wang, T., Kerl, C. F., Planer-Friedrich, B. & Fendorf, S. (2019). Rice production threatened by coupled stresses of climate and soil arsenic. *Nature communications*, 10(1), 4985. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12946-4>
- Muraki, I., Wu, H., Imamura, F., Laden, F., Rimm, E. B., Hu, F. B., Willett, W. C. & Sun, Q. (2015). Rice consumption and risk of cardiovascular disease: results from a pooled analysis of 3 U.S. cohorts. *The American journal of clinical nutrition*, 101(1), 164–172. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.087551>
- Murphy, T., Phan, K., Yumvihoze, E., Irvine, K., Wilson, K., Lean, D., Poulain, A., Laird, B. & Chan, L. (2018). Effects of Arsenic, Iron and Fertilizers in Soil on Rice in Cambodia. *Journal of health & pollution*, 8(19), 180910. <https://doi.org/10.5696/2156-9614-8.19.180910>
- Narukawa, T., Matsumoto, E., Nishimura, T. & Hioki, A. (2014). Determination of sixteen elements and arsenic species in brown, polished and milled rice. *Analytical sciences: the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*, 30(2), 245–250. <https://doi.org/10.2116/analsci.30.245>
- Neumann, R. B., St Vincent, A. P., Roberts, L. C., Badruzzaman, A. B., Ali, M. A., & Harvey, C. F. (2011). Rice field geochemistry and hydrology: an explanation for why groundwater irrigated fields in Bangladesh are net sinks of arsenic from groundwater. *Environmental science & technology*, 45(6), 2072–2078. <https://doi.org/10.1021/es102635d>
- Nigra, A. E., Olmedo, P., Grau-Perez, M., O'Leary, R., O'Leary, M., Fretts, A. M., Umans, J. G., Best, L. G., Francesconi, K. A., Goessler, W., Cole, S. A., & Navas-Acien, A. (2019). Dietary determinants of inorganic arsenic exposure in the Strong Heart Family Study. *Environmental research*, 177, 108616. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108616>



- Nishimura, T., Hamano-Nagaoka, M., Sakakibara, N., Abe, T., Maekawa, Y., & Maitani, T. (2010). Determination method for total arsenic and partial-digestion method with nitric acid for inorganic arsenic speciation in several varieties of rice. *Shokuhin eiseigaku zasshi. Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 51(4), 178–181. <https://doi.org/10.3358/shokueishi.51.178>
- Nurchi, V. M., Djordjevic, A. B., Crisponi, G., Alexander, J., Bjørklund, G. & Aaseth, J. (2020). Arsenic Toxicity: Molecular Targets and Therapeutic Agents. *Biomolecules*, 10(2), 235. <https://doi.org/10.3390/biom10020235>
- Olmos, V. & Ridolfi, A. S. (2018). Hidroarsenicismo: mecanismos de acción asociados a la toxicidad del arsénico. *Acta toxicológica argentina*, 26(1), 32-44.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2001). *IPCS Environmental Health Criteria 224: Arsenic and Arsenic Compounds*. Geneva.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2006). WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide Global update 2005. Summary of risk assessment. WHO Geneve, 22p. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69477/1/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69477/1/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017). *Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first addendum*. World Health Organization.
- Peralta-Videa, J. R., Lopez, M. L., Narayan, M., Saupe, G. & Gardea-Torresdey, J. (2009). The biochemistry of environmental heavy metal uptake by plants: implications for the food chain. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41(8-9), 1665–1677. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.03.005>
- Pérez, F. (2017). *Fisiología Vegetal - I, II, III y IV. Parte III. Nutrición Mineral*. Perú: Universidad Nacional de Ucayali. <http://repositorio.unu.edu.pe/handle/UNU/3201>
- Pérez, H. & Rodríguez, I. (2018). *Cultivos tropicales de importancia económica en Ecuador (arroz, yuca, caña de azúcar y maíz)*. Machala: Editorial UTMACH
- Pizarro, I., Gómez-Gómez, M., León, J., Román, D. & Palacios, M. A. (2016). Bioaccessibility and arsenic speciation in carrots, beets and quinoa from a





- contaminated area of Chile. *The Science of the total environment*, 565, 557–563. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.199>
- Rasheed, H., Kay, P., Slack, R. & Gong, Y. Y. (2018). Arsenic species in wheat, raw and cooked rice: Exposure and associated health implications. *The Science of the total environment*, 634, 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.339>
- Rasheed, H., Slack, R., Kay, P., & Gong, Y. Y. (2017). Refinement of arsenic attributable health risks in rural Pakistan using population specific dietary intake values. *Environment international*, 99, 331–342. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.018>
- Rimache, M. (2008). *Cultivo del Arroz*. Surquillo: Empresa Editorial MACRO.
- Rintala, E. M., Ekholm, P., Koivisto, P., Peltonen, K., & Venäläinen, E. R. (2014). The intake of inorganic arsenic from long grain rice and rice-based baby food in Finland - low safety margin warrants follow up. *Food chemistry*, 150, 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.10.155>
- Signes-Pastor, A. J., Cottingham, K. L., Carey, M., Sayarath, V., Palys, T., Meharg, A. A., Folt, C. L. & Karagas, M. R. (2018). Infants' dietary arsenic exposure during transition to solid food. *Scientific reports*, 8(1), 7114. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25372-1>
- Signes-Pastor, A. J., Scot Zens, M., Seigne, J., Schned, A. & Karagas, M. R. (2019). Rice Consumption and Incidence of Bladder Cancer in the United States Population. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 30(2), e4–e5. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000955>
- Signes-Pastor, A. J., Woodside, J. V., McMullan, P., Mullan, K., Carey, M., Karagas, M. R. & Meharg, A. A. (2017). Levels of infants' urinary arsenic metabolites related to formula feeding and weaning with rice products exceeding the EU inorganic arsenic standard. *PloS one*, 12(5), e0176923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176923>
- Singh, A. P., Goel, R. K. & Kaur, T. (2011). Mechanisms pertaining to arsenic toxicity. *Toxicology international*, 18(2), 87–93. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.84258>
- Sobel, M. H., Sanchez, T. R., Jones, M. R., Kaufman, J. D., Francesconi, K. A., Blaha, M. J., Vaidya, D., Shimbo, D., Gossler, W., Gamble, M. V., Genkinger, J. M. &





- Navas-Acien, A. (2020). Rice Intake, Arsenic Exposure, and Subclinical Cardiovascular Disease Among US Adults in MESA. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e015658. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015658>
- Sofuoglu, S. C., Güzelkaya, H., Akgül, Ö., Kavcar, P., Kurucaovalı, F. & Sofuoglu, A. (2014). Speciated arsenic concentrations, exposure, and associated health risks for rice and bulgur. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 64, 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.029>
- Spratlen, M. J., Gamble, M. V., Grau-Perez, M., Kuo, C. C., Best, L. G., Yracheta, J., Francesconi, K., Goessler, W., Mossavar-Rahmani, Y., Hall, M., Umans, J. G., Fretts, A., & Navas-Acien, A. (2017). Arsenic metabolism and one-carbon metabolism at low-moderate arsenic exposure: Evidence from the Strong Heart Study. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 105, 387–397. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.004>
- Sreenivasulu, Nese (2019). *Rice Grain Quality*. Manila: Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8914-0>
- Srivastava, S., Srivastava, A. & Suprasanna, P. (2019). *Plant and Metal Interactions*. Suiza: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20732-8>
- Srivastava, Sudhakar (2020). *Arsenic in Drinking Water and Food*. Singapore: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-8587-2>
- Tan, B. & Norhaizan, M. (2020). *Rice By-products: Phytochemicals and Food Products Application*. Suiza: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-46153-9>
- Unión Europea (UE). (2015). *REGLAMENTO (UE) 2015/1006 DE LA COMISIÓN de 25 de junio de 2015*. 161, 6-14. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32015R1006>
- Vu, H. A., Nguyen, M. H., Vu-Thi, H. A., Do-Hong, Q., Dang, X. H., Nguyen, T., Trinh, H. Q., Ly Bich, T., Nguyen, T. T., Le-Van, D., Tu, M. B. & Chu, D. B. (2019). Speciation Analysis of Arsenic Compounds by High-Performance Liquid Chromatography in Combination with Inductively Coupled Plasma Dynamic Reaction Cell Quadrupole Mass Spectrometry: Application for Vietnamese Rice



- Samples. *Journal of analytical methods in chemistry*, 2019, 1-10.  
<https://doi.org/10.1155/2019/5924942>
- Wu, H., Grandjean, P., Hu, F. B., & Sun, Q. (2015). Consumption of White Rice and Brown Rice and Urinary Inorganic Arsenic Concentration. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 26(6), e65–e67.  
<https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000369>
- Yim, S. R., Park, G. Y., Lee, K. W., Chung, M. S. & Shim, S. M. (2017). Determination of total arsenic content and arsenic speciation in different types of rice. *Food science and biotechnology*, 26(1), 293–298. <https://doi.org/10.1007/s10068-017-0039-9>
- Yosim, A., Bailey, K. & Fry, R. C. (2015). Arsenic, the " King of Poisons," in food and water: levels of this poisonous element can far exceed the US Environmental Protection Agency's water standards in common foods such as rice. *American Scientist*, 103(1), 34-42.
- Zhang, R., Zhang, X., Wu, K., Wu, H., Sun, Q., Hu, F. B., Han, J., Willett, W. C. & Giovannucci, E. L. (2016). Rice consumption and cancer incidence in US men and women. *International journal of cancer*, 138(3), 555–564.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.29704>



## ANEXOS.

### Anexo 1. Abreviaturas, siglas y glosario

#### Abreviaturas y siglas

**ABI** Índice tobillo-brazo

**ACoA** Acetil Coenzima A

**As** Arsénico

**As-i** Arsénico inorgánico

**As-o** Arsénico orgánico

**ATSDR** Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades

**BMLD** Límite inferior de confianza de la dosis de referencia

**CAC** Calcio de las arterias coronarias

**CASP** Critical appraisal skills Programme

**CONSORT** Consolidated Standards of Reporting Trials

**CR** Cáncer de riesgo

**DM** Diabetes mellitus

**ECV** Enfermedad cardiovascular

**EFSA** Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

**Eh** Potencial redox

**ERN** Especies Reactivas de Nitrógeno

**ERO** Especies Reactivas de Oxígeno

**FADH<sub>2</sub>** Flavina Adenina Dinucleótido Reducido

**FAO** Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

**GF-AAS** Horno de Grafito- Espectroscopia de Absorción Atómica

**HG-AAS** Generación de hidruros - Espectroscopia de Absorción Atómica

**HG-AFS** Generación de hidruros - Espectroscopia de Fluorescencia Atómica

**HI** Índice de peligro

**HPLC** Cromatografía líquida de alta eficacia

**HQ** Cociente de riesgo (potencial agudo /crónico)

**HR** Cociente de riesgo instantáneo

**HTA** Hipertensión arterial

**IARC** Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer



**IC** Intervalo de confianza

**ICP-MS** Plasma acoplado inductivamente- Espectroscopia de masas

**ICP-OES** Plasma acoplado inductivamente- Espectroscopia de emisión óptica

**IMC** Índice de masa corporal

**JBI** Joanna Briggs Institute

**Kg** Kilogramo

**LCR** Riesgo de cáncer de por vida

**m<sup>3</sup>** Metro

**MeSH** Medical subject headings

**mg** Miligramo

**MINSA** Ministerio de Salud de Perú

**MoE** Margen de exposición

**mV** Milivoltios

**NAA** Análisis de activación de neutrones

**NADH** Nicotinamida adenina dinucleótido reducido

**ng** Nanogramo

**NIP** Nodulina 26

**O<sub>2</sub>** Oxígeno

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**OR** Razón de posibilidades

**PDHc** Complejo Piruvato Deshidrogenasa

**TDI** Ingesta diaria tolerable

**TFG** Tasa de filtración glomerular

**THQ** Cociente de peligro objetivo

**µg** Microgramo



## Glosario

**Arsénico inorgánico** es la suma de arsenito y arsenato.

**Cilindro vascular** se agrupa en: endodermis, periciclo o parénquima medular, floema, xilema y médula.

**Endodermis** conjunto de células alargadas.

**Epidermis** capa más externa del grano, con pelos radicales que desaparecen en un corto tiempo.

**Esclerénquima** protege a la raíz si las dos capas epidermis y exodermis desaparecen.

**Exodermis** parte externa de la corteza, con una a varias capas de células.

**Floema** tejido conductor con células longitudinales.

**Plúmula** o hojas

**Radícula** raíz embrionaria primaria.

**Sustancia genotóxica** es capaz de dañar el ADN de las células.

**Sustancias cancerígenas** pueden causar el desarrollo de cáncer cuando un animal o un humano está expuesto a él.

**Xilema** tejido conductor de agua.

**Anexo 2.** Plantilla de validación de JBI para estudios de cohorte

## LISTA DE VERIFICACIÓN DE EVALUACIÓN CRÍTICA DEL JBI PARA ESTUDIOS DE COHORTE

Crítico \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Autor \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_ Número de registro \_\_\_\_\_

	Si	No	Poco claro	No aplicable
1. ¿Fueron los dos grupos similares y se reclutaron de la misma población?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a grupos expuestos y no expuestos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Los grupos / participantes estaban libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que fuera lo suficientemente largo para que ocurrieran los resultados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron los motivos de la pérdida durante el seguimiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Valoración general: Incluir ☐ Excluir ☐ Busque más información ☐

Comentarios (incluido el motivo de la exclusión)

© JBI, 2020. Todos los derechos reservados. El JBI otorga el uso de estas herramientas solo con fines de investigación. Todas las demás consultas deben enviarse a [jbisynthesis@adelaide.edu.au](mailto:jbisynthesis@adelaide.edu.au)

Lista de verificación de evaluación crítica para

### Anexo 3. Plantilla de validación de CASP para estudios de casos y controles



#### Lista de verificación CASP: 11 preguntas para verificar un estudio de casos y controles

Artículo para evaluación y referencia: .....

Sección A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?			
1. ¿El estudio abordó un tema claramente enfocado?	Si	<input type="checkbox"/>	<b>SUGERENCIA:</b> Un problema se puede "enfocar" en términos de <ul style="list-style-type: none"> <li>la población estudiada</li> <li>Si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o dañino</li> <li>los factores de riesgo estudiados</li> </ul>
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: .....			
2. ¿Los autores utilizaron un método apropiado para responder a su pregunta?	Si	<input type="checkbox"/>	<b>SUGERENCIA:</b> Considere <ul style="list-style-type: none"> <li>¿Es un estudio de casos y controles una forma adecuada de responder a la pregunta dadas las circunstancias?</li> <li>¿Abordó la pregunta del estudio?</li> </ul>
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: .....			
3. ¿Se reclutaron los casos de manera aceptable?	Si	<input type="checkbox"/>	<b>SUGERENCIA:</b> Buscamos sesgos de selección que puedan comprometer la validez de los hallazgos. <ul style="list-style-type: none"> <li>¿Están los casos definidos con precisión?</li> <li>Fueron los casos representativos de una población definida (geográfica y/ o temporalmente)</li> <li>¿Existía un sistema confiable establecido para seleccionar todos los casos?</li> <li>Son incidentes o prevalentes</li> <li>¿Hay algo especial en los casos?</li> <li>¿Es el marco de tiempo del estudio relevante para la enfermedad/ exposición?</li> </ul>
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	

©CASP this work is licensed under the Creative Commons Attribution – Non-Commercial- Share A like. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> [www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)





			<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Se seleccionó un número suficiente de casos?</li> <li>• ¿Hubo un cálculo de poder?</li> </ul>
Comentarios: _____			
4. ¿Se seleccionaron los controles de manera aceptable?	Si	<input type="checkbox"/>	<p>SUGERENCIA: Buscamos sesgos de selección que puedan comprometer la generalizabilidad de los hallazgos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fueron los controles representativos de la población definida (geográfica y/ o temporalmente)</li> <li>• ¿Había algo especial en los controles?</li> <li>• Fue alta la falta de respuesta, los no encuestados podrían ser diferentes de alguna manera</li> <li>• ¿Se emparejan, se basan en la población o se seleccionan al azar?</li> <li>• ¿Se seleccionó un número suficiente de controles?</li> </ul>
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: _____			
5. ¿Se midió la exposición con precisión para minimizar el sesgo?	Si	<input type="checkbox"/>	<p>SUGERENCIA: Buscamos sesgos de medición, recuperación o clasificación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Estaba la exposición claramente definida y medida con precisión?</li> <li>• ¿Los autores utilizaron medidas subjetivas u objetivas?</li> <li>• ¿Las medidas reflejan realmente lo que se supone que deben medir (han sido validadas)?</li> <li>• ¿Fueron similares los métodos de medición en los casos y controles?</li> <li>• ¿El estudio incorporó el cegamiento cuando fue posible?</li> <li>• ¿Es correcta la relación temporal (la exposición de interés precede al resultado)?</li> </ul>
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: _____			





6. A parte de la intervención experimental, ¿se trató a los grupos por igual?	Si	<input type="checkbox"/>	<b>SUGERENCIA:</b> Busque • Restricción en el diseño y técnicas, p. Ej. modelado, estratificado, regresión o análisis de sensibilidad para corregir, controlar o ajustar los factores de confusión
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: _____			
<b>Sección B: ¿Cuáles son los resultados?</b>			
7. ¿Qué tan grande fue el efecto del tratamiento?	Si	<input type="checkbox"/>	<b>SUGERENCIA:</b> Considere • ¿Cuáles son los resultados finales? • ¿Es el análisis apropiado para el diseño? • ¿Qué tan fuerte es la asociación entre exposición y resultado? (Observe la razón de probabilidades). • ¿Los resultados están ajustados por factores de confusión, y los factores de confusión aún podrían explicar la asociación? • el ajuste ha marcado una gran diferencia en el quirófano
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: _____			
8. ¿Qué tan precisa fue la estimación del efecto del tratamiento?	Si	<input type="checkbox"/>	<b>SUGERENCIA:</b> Considere • Tamaño del valor p • Tamaño de los intervalos de confianza • Hacer que los autores consideren todas las variables importantes • ¿Cómo se evaluó el efecto de los sujetos que se negaron a participar?
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: _____			
9. ¿Crees en los resultados?	Si	<input type="checkbox"/>	<b>SUGERENCIA:</b> Considere • ¡Es difícil ignorar el gran efecto! • ¿Puede deberse a la casualidad, el sesgo o la confusión? • ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	



			como para que los resultados no sean confiables? • Considerar los criterios de Bradford Hills (por ejemplo, secuencia de tiempo, gradiente de respuesta, fuerza, plausibilidad biológica)
Comentarios: _____			
Sección C: ¿Son válidos los resultados del ensayo?			
10. ¿Se pueden aplicar los resultados a la población local?	Si	<input type="checkbox"/>	SUGERENCIA: Considere si • Los temas cubiertos en el estudio podrían ser lo suficientemente diferentes de su población como para causar preocupación • Es probable que su entorno local difiera mucho del estudio • ¿Puede cuantificar los beneficios y daños locales?
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: _____			
11. ¿Los resultados de este estudio se ajustan a otras pruebas disponibles?	Si	<input type="checkbox"/>	SUGERENCIA: Considere • toda la evidencia disponible de revisiones sistemáticas de ECA, estudios de cohortes y estudios de casos y controles, para mayor coherencia
	No puedo decir	<input type="checkbox"/>	
	No	<input type="checkbox"/>	
Comentarios: _____			



#### Anexo 4. Plantilla de validación de JBI para estudios transversales

### LISTA DE VERIFICACIÓN DE EVALUACIÓN CRÍTICA DEL JBI PARA ESTUDIOS SECCIONALES TRANSVERSALES ANALÍTICOS

Crítico \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Autor \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_ Número de registro \_\_\_\_\_

	Si	No	Poco claro	No aplicable
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Valoración general: Incluir ☐ Excluir ☐ Busque más información ☐

Comentarios (incluido el motivo de la exclusión)

---

---



## Anexo 5. Plantilla de validación de CONSORT para estudios experimentales

### CONSORT 2010. Listado de comprobación de la información incluida en un estudio con metodología experimental.

Crítico \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
 Autor \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_ Número de registro \_\_\_\_\_

Sección/Tópico	Número de ítem	Chequeo del ítem	Informado en página
Título y Resumen	1. Resumen estructurado con métodos, resultados y conclusiones.		
Introducción, Antecedentes y objetivos	2. Especificar los objetivos o las hipótesis.		
Participantes	3. Dispositivos y contextos donde los datos fueron recogidos.		
Resultados	4. Definir claramente las evaluaciones de los resultados primarios pre-especificados y la de los secundarios, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron.		
Tamaño de la muestra	5. Cómo fue determinado el tamaño de la muestra.		
Métodos estadísticos	6. Métodos estadísticos utilizados para comparar a los grupos en los resultados primarios y en los secundarios.		
Números analizados	7. Para cada grupo, el número de participantes (denominador) incluido en cada análisis y si el análisis fue realizado con los grupos asignados originalmente.		
Adversidades	8. Todos los efectos adversos importantes o los efectos no deseados en cada grupo.		
Discusión Limitaciones	9. Limitaciones del estudio, considerar las fuentes de posibles sesgos, imprecisiones y, si es relevante, la multiplicidad de análisis.		
Generalización	10. Generalización de los hallazgos del estudio (validez externa, aplicabilidad).		
Otra información	11. Registrar el número y el nombre del estudio.		
Registro			

#### November 10, 2010

If you wish to cite the contents of this document, the APA reference for them would be: Frías-Navarro, D. (2010). *CONSORT 2010: Adapted Spanish translation*. Spain: University of Valencia. Retrieved <month, day, and year you downloaded this file> from <https://www.uv.es/friasnav/CONSORTSpanish.pdf>



## Anexo 6. Autoras en el proceso de revisión y validación de artículos

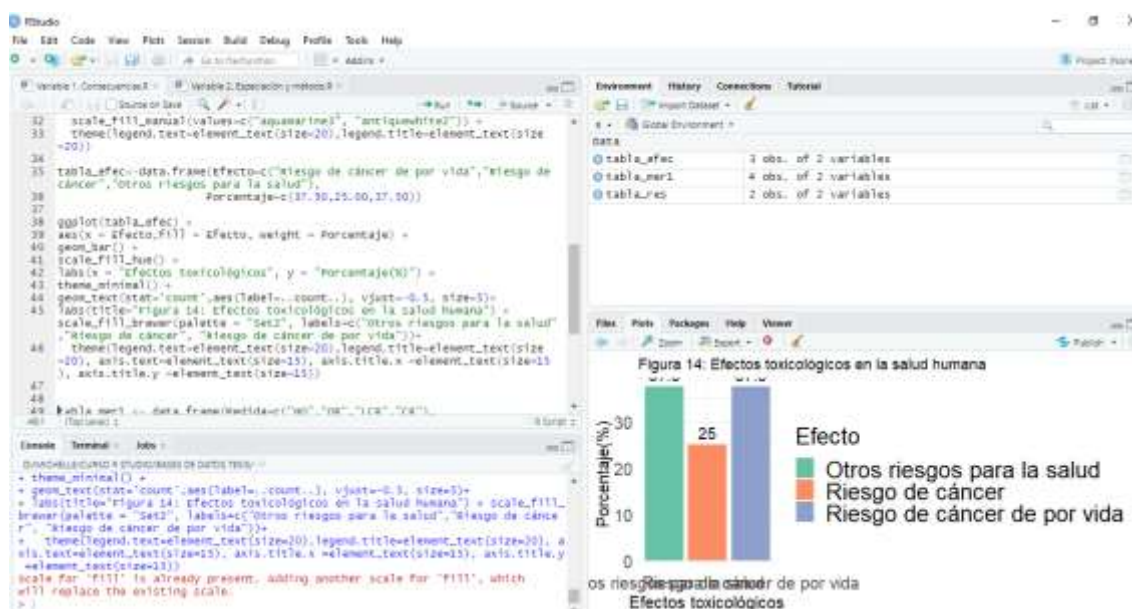


Revisión de artículos impresos



Validación de artículos

## Anexo 7. Scripts Rstudio





## Anexo 8.

## Efectos toxicológicos

Código	Título en español	Cita en formato APA 7ta	Objetivo del estudio	Ubicación del estudio	Población	Palabras claves/Términos MeSH	Diseño de estudio	Medida de consumo	Valores	Covariables en un modelo completamente ajustado
1	Evaluación de riesgos para la salud de los metales pesados en el arroz para la población de Zhejiang, China	(Huang <i>et al.</i> , 2013)	Analizar los metales pesados en el arroz de la provincia de Zhejiang y evaluar el riesgo para la salud con respecto al consumo diario de arroz para adultos y niños en general	China	NA Adultos	Adolescent Adult Arsenic / chemistry Cadmium / chemistry Child China	Estudio de cohorte	Porción de arroz por día	Arroz: HI para 342,90 g/día fue de 0.47	EDI y TDI representan la ingesta diaria estimada y la ingesta diaria tolerable, R (g/ día), HM (mg/kg) y W (kg) representan el consumo de arroz, la (s) concentración (es) de metales pesados y el peso corporal promedio, ingesta semanal tolerable provisional (PTWI)
					NA Niños			Porción de arroz por día	Arroz: HI para 258,43 g/día fue de 0.48	
2	Concentraciones de arsénico especiado, exposición y riesgos para la salud asociados para el arroz y el bulgur	(Sofuoglu <i>et al.</i> , 2014).	Investigar los niveles de As-t e As-i en arroz y bulgur, estimar la exposición y los niveles de riesgo para la salud humana	Turquía	50 participantes	Arsenic; Bulgur; Exposure; Health risk; Rice; Speciation	Estudio de cohorte	Tasas de arroz por día	Arroz cocido: HQ para 38 g/d de 0.32 (IC: 95%) y R1: 1.42 x 10E-4, R2: 3.48 x 10E-4	CDI es la ingesta diaria crónica, C es la concentración de contaminantes, DI es la tasa de ingesta diaria promedio, BW es el peso corporal, EF es la frecuencia de exposición (d / año), ED es la duración de la exposición (años), A es el tiempo promedio (d), SF es el factor de



										pendiente, RfD es la dosis de referencia
3	Consumo de arroz y riesgo de enfermedad cardiovascular: resultados de un análisis conjunto de 3 cohortes de EE. UU.	(Muraki <i>et al.</i> , 2015).	Examinar prospectivamente la asociación del consumo de arroz blanco y arroz integral con el riesgo de ECV	EE. UU.	207,556 (165,386 mujeres, 42,170 hombres)	cardiovascular disease; coronary artery disease; longitudinal study; rice; stroke	Estudio de cohorte	Porciones de arroz por semana	Arroz blanco : HR para <1/semana fue HR1:1,00 , HR2:1,00 y HR3: 1,00; HR para 1/semana fue HR1: 0.97 (IC 95%: 0.93, 1.01); HR2 :1.01 (IC 95%: 0.97, 1.05); y HR3: 1.01 (IC 95%: 0.97, 1.05); HR para 2 a 4 /semana fue HR1: 0.96 (IC 95%: 0.91, 1.01); HR2 :1,00 (IC 95%: 0.95, 1.05); y HR3: 1.02 (IC 95%: 0.97, 1.07); HR para ≥ 5 /semana fue HR1: 0.84 (IC 95%: 0.73, 0.96) ; HR2 :0.95 (IC 95%: 0.82, 1.11); y HR 3: 0.98 (IC 95%: 0.84, 1.14) .	Edad, sexo, etnia, IMC, estado de tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedad física, antecedentes familiares de IAM, estado de menopausia, uso de hormonas posmenopáusicas, uso de anticonceptivos orales, uso de multivitamínicos, uso actual de aspirina, HTA prevalente, hipercolesterolemia prevalente, DM prevalente, y aporte energético total
					207,556 (165,386 mujeres, 42,170 hombres)			Porciones de arroz por semana	Arroz integral: HR para <1/semana fue HR1:1,00 , HR2:1,00 y HR3: 1,00; HR para 1/semana fue HR1: 0.89 (IC 95%: 0.84, 0.94) ; HR2 :0.96 (IC 95%: 0.91, 1.02); y HR3: 1.01 (IC 95%: 0.95, 1.07); HR para 2 a 4 /semana fue HR1: 0.85 (IC 95%: 0.79, 0.92) ; HR2 :0.96 (IC 95%: 0.89, 1.04); y HR3: 1.05 (IC 95%: 0.97, 1.13); HR para ≥ 5 /semana fue HR1: 0.77 (IC 95%: 0.61, 0.98); HR2 :0.86 (IC 95%: 0.68, 1.10); y HR3: 1.01 (IC 95%: 0.79, 1.28)	
					207,556 (165,386 mujeres, 42,170 hombres)			Porciones de arroz por semana	Arroz total: HR para <1/semana fue HR1:1,00 , HR2:1,00 y HR3: 1,00; HR para 1/semana fue HR1: 0.91 (IC 95%: 0.87, 0.95) ; HR2 :0.98 (IC 95%: 0.94, 1.02); y HR3: 1.00 (IC 95%: 0.95, 1.04); HR para 2 a 4 /semana fue HR1: 0.87 (IC 95%: 0.83, 0.91) ; HR2 :0.97 (IC 95%: 0.92, 1.01); y HR3: 1.01 (IC 95%: 0.96, 1.06); HR para ≥ 5 /semana fue HR1: 0.80 (IC 95%: 0.73, 0.87); HR2 :0.92 (IC 95%: 0.84, 1.10); y HR3: 0.99 (IC 95%: 0.90, 1.08)	



4	Consumo de arroz e incidencia de cáncer en hombres y mujeres de EE. UU.	(Zhang <i>et al.</i> , 2016).	Evaluar exhaustivamente si las personas con cantidades relativamente altas de consumo de arroz durante décadas tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres	E.E.U.U.	70144 enfermeras	rice; arsenic; prostate cancer; breast cancer; colorectal cancer; melanoma; bladder cancer; kidney cancer; lung cancer	Estudio de cohorte	Porción de arroz por semana	Arroz total: <1/semana: 1.00 (ref); OR para 1/semana fue 0.98 (IC 95%: 0.93, 1.03); OR para 2-4/semana fue 0.98 (IC 95%: 0.94, 1.02); OR para ≥5/semana fue 0.97 (IC 95%: 0.85, 1.07)	Edad, etnia, IMC, estado de tabaquismo, actividad física, antecedentes familiares de cáncer, complementación multivitamínica, ingesta total de energía y uso de hormonas posmenopáusicas (mujeres)
					90264 enfermeras				Arroz blanco: <1/semana: 1.00 (ref); OR para 1/semana fue 1.00 (IC 95%: 0.97, 1.03); OR para 2-4/semana fue 1.01 (IC 95%: 0.97, 1.04); OR para ≥5/semana fue 0.87 (IC 95%: 0.75, 1.01)	
					45231 profesionales de la salud (hombres)				Arroz integral: <1/semana: 1.00 (ref); OR para 1/semana fue 1.01 (IC 95%: 0.97, 1.06); OR para 2-4/semana fue 0.98 (IC 95%: 0.94, 1.03); OR para ≥5/semana fue 1.07 (IC 95%: 0.90, 1.26)	
5	Consumo de arroz y carcinoma de células escamosas de piel en una población de Estados Unidos	(Gossai <i>et al.</i> , 2017).	Investigar si la ingesta de arroz contribuye a la concentración de arsénico en la orina y al riesgo de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en una población de EE. UU.	E.E.U.U.	949 adultos	Arsenic / urine* Carcinoma, Squamous Cell / epidemiology* Case-Control Studies Diet / statistics & numerical data* Environmental Exposure / statistics & numerical data* Environmental Pollutants / urine*	Estudio de casos y controles	Porciones de arroz por día	Cualquier arroz: OR para 1 a 20 g/d fue OR1: 1.48 (IC 95%: 1.03, 2.12); OR2 :1.42 (IC 95%: 0.99, 2.05); y OR 3: 1.69 (IC 95%: 1.16, 2.45); OR para 21 a 50 g/d fue OR1: 1.63 (IC 95%: 1.12, 2.37); OR2 :1.48 (IC 95%: 1.01, 2.17); y OR 3: 1.71 (IC 95%: 1.15, 2.53); > 50 g/d fue OR1: 1.27 (IC 95%: 0.85, 1.90); OR2 :1.04 (IC 95%: 0.69, 1.58); y OR 3: 1.34 (IC 95%: 0.88, 2.04).	Edad, sexo, ingesta calórica, educación, concentración de AsB
					949 adultos			Porciones de arroz por día	Arroz blanco: OR para 1 a 20 g/d fue OR1: 1.54 (IC 95%: 1.09, 2.19); OR2 :1.45 (IC 95%: 1.01, 2.07); y OR 3: 1.66 (IC 95%: 1.15, 2.39); OR para 21 a 50 g/d fue OR1: 1.11 (IC 95%: 0.72, 1.73); OR2 :0.92 (IC 95%: 0.59, 1.46); y OR 3: 1.11 (IC 95%: 0.70, 1.78); > 50 g/d fue OR1: 0.95 (IC 95%: 0.51, 1.76); OR2 :0.80 (IC 95%: 0.42, 1.50); y OR 3: 1.14 (IC 95%: 0.60, 2.17).	





					949 adultos			Porciones de arroz por día	Arroz integral : OR para 1 a 20 g/d fue OR1: 1.91 (IC 95%: 1.31, 2.77) ; OR2 :1.74 (IC 95%: 1.19, 2.54); y OR 3: 2.05(IC 95%: 1.39, 3.03); OR para 21 a 50 g/d fue OR1: 1.21 (IC 95%: 0.78, 1.89) ; OR2 :1.05 (IC 95%: 0.67, 1.66); y OR 3: 1.32 (IC 95%: 0.82, 2.11);> 50 g/d fue OR1: 2.06 (IC 95%: 1.06, 4.00) ; OR2 :1.71 (IC 95%: 0.87, 3.35); y OR 3: 2.08 (IC 95%: 1.05, 4.13)	
6	Refinamiento de los riesgos para la salud atribuibles al arsénico en las zonas rurales de Pakistán utilizando valores de ingesta dietética específicos de la población	(Rasheed, Slack, Kay & Gong, 2017).	Determinar los parámetros de ingesta de agua y alimentos para una región en el sur de Asia, Pakistán rural, y evaluar el papel que juegan los parámetros de ingesta específicos de la población en la evaluación del riesgo de cáncer	Pakistán	5 (3-6 años)	Water consumption Rice intake Wheat intake Dietary exposure Risk assessment Cancer risk assessment	Estudio de cohorte	Ingesta diaria (IR)	Arroz: CR para 91 g/d fue de 0.0015 (IC: 95%)	Edad, sexo, ingesta diaria estimada (EDI), concentración promedio de arsénico (C), peso corporal medio (BW), tasa de ingesta de arroz (IR), frecuencia de exposición (EF), frecuencia de duración (ED), tiempo promedio (AT), factor de pendiente del cáncer (CSF), factor del ajuste dependiente de la edad (ADAF)
					61 (6-16 años)				Arroz: CR para 272 g/d fue de 0.0014 (IC: 95%)	
					332 (16-67 años)				Arroz: CR para 532 g/d fue de 0.0008 (IC: 95%)	
7	Exposición estocástica y evaluación de riesgos para la salud de la contaminación del arroz con metales pesados en el mercado de Iranshahr, Irán	(Djahed <i>et al.</i> , 2018)	Medir la concentración de seis metales pesados (a saber, arsénico (As), cadmio (Cd), plomo (Pb), cobre (Cu), aluminio (Al) y molibdeno (Mo)) en el arroz disponible en el	Irán	258 participantes	Cancer; Hazard quotient; Health risk assessment; Heavy metals contamination; Risk; Stochastic exposure.	Estudio de cohorte	Porciones de arroz por día	Arroz: HQ para $295,66 \pm 171,005$ g/d fue de $5.23 \pm 4.01$ y HI: 6.67 (IC: > 95%), MSC: $2.37E-3$	Edad, ingesta diaria estimada (EDI), concentración promedio de arsénico (C), frecuencia de exposición (MIF), frecuencia de exposición cancerígena (MID), consumo medio diario (FIR), peso



			mercado de la ciudad de Iranshahr, seguido de la determinación del riesgo para la salud relacionado con los consumidores a través de una evaluación de exposición.							corporal medio (BW), tiempo medio de exposición (TA), dosis de referencia (RfD), factor de pendiente oral (SF)
8	Bioacumulación de metales pesados en arroz de un área de alto origen geológico en la provincia de Guizhou, China	(Kong <i>et al.</i> , 2018)	Investigar metales pesados en los arrozales y el arroz en el área de fondo alto de la provincia de Guizhou	China	52	bioaccumulation; heavy metals; high geological background; paddy rice	Estudio de cohorte	Porción de arroz por día	Arroz: HQ para 420 g/día fue de 0.0128 (IC: 95%)	EDI y TDI representan la ingesta diaria estimada y la ingesta diaria tolerable, R (g/día), HM (mg/kg) y W (kg) representan el consumo de arroz, la (s) concentración (es) de metales pesados y el peso corporal promedio, ingesta semanal tolerable provisional (PTWI)
2	Una revisión completa de la exposición al arsénico y el riesgo del arroz y una evaluación de riesgos entre una cohorte de adolescentes en Kunming, China	(Liao <i>et al.</i> , 2018)	Evaluar la exposición a As-i del arroz y los riesgos de cáncer de por vida (LCR) relacionados entre los adolescentes en Kunming, China	China	145 mujeres adolescentes	arsenic; cancer; rice; concentration; diet; risk assessment; exposure; China; Asia; adolescents	Estudio de cohorte	Tasas de consumo diario promedio (ADC)	Arroz blanco: LCR para $409.9 \pm 210.7$ de g/d fue de $0-7.51 \times 10^{-4}$ (IC 99.9%)	Edad, sexo, ADC, peso corporal medio (BW), ingesta diaria estimada (EDI), concentración media (CA) de iAs, factor de pendiente oral (SF)
					122 hombres adolescentes			Tasas de consumo diario promedio (ADC)	Arroz blanco: LCR para $336.6 \pm 141.0$ de g/d fue $0-8.02 \times 10^{-4}$ (IC 99.9%)	



10	Especies de arsénico en trigo, arroz crudo y cocido: exposición e implicaciones para la salud asociadas	(Dhased, Kay, Slack & Gong <i>et al.</i> , 2018)	Determinar los riesgos para la salud asociados con la exposición al arsénico total (As-t) y sus especies en los alimentos consumidos con mayor frecuencia	Pakistán	168 participantes	dietary exposure, dimethylarsinic acid, daily intake, cooked rice arsenic, 61 wheat grains.	Estudio de cohorte	Porciones de arroz por día	Arroz cocido: HQ para 2,79 g/d fue de $2.3 \pm 1.1$	Edad, sexo, ingesta diaria estimada (EDI), concentración promedio de arsénico (C), peso corporal medio (BW), tasa de ingesta de arroz (IR), nivel mínimo de riesgo (LMR), nivel de riesgo mínimo (MLR) (exposición crónica $0.0003 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ y exposición aguda $0.005 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ )
11	Consumo de arroz e incidencia de cáncer de vejiga en la población de Estados Unidos	(Signes-Pastor <i>et al.</i> , 2019)	Evaluar la asociación entre la ingesta de arroz y la incidencia de cáncer de vejiga	E.E.U.U.	546 adultos (casos: 316; controles: 230)	Bladder cancer; rice consumption; arsenic; case-control study; epidemiology	Estudio de casos y controles	Porciones de arroz por día	Arroz total: OR para $\leq 20 \text{ g/d}$ fue 0.8 (IC 95%: 0.5, 1.4); OR para $>20 \text{ g/d}$ fue 0.8 (IC 95%: 0.5, 1.4).	Edad, sexo, ingesta calórica, estado de tabaquismo, educación
					546 adultos (casos: 316; controles: 230)			Porciones de arroz por día	Arroz blanco: OR para $\leq 20 \text{ g/d}$ fue 0.8 (IC 95%: 0.4, 1.3); OR para $>20 \text{ g/d}$ fue 1.0 (IC 95%: 0.5, 1.8)	
					546 adultos (casos: 316; controles: 230)			Porciones de arroz por día	Arroz integral: OR para $\leq 20 \text{ g/d}$ fue 1.0 (IC 95%: 0.5, 1.9); OR para $>20 \text{ g/d}$ fue 0.7 (IC 95%: 0.3, 1.6)	
12	¿Los niveles de arsénico en el arroz representan un riesgo para la salud de la población del Reino Unido?	(Menon <i>et al.</i> , 2020)	Evaluar las concentraciones de As-i en diferentes tipos de arroz vendidos en el Reino Unido y cuantificar los riesgos para la	Reino Unido	100.000 adultos hombres	Total arsenic, Arsenic speciation, Lifetime cancer risk, Rice consumption, Target, hazard quotient, Margin of exposure	Estudio de cohorte	Cantidad de arroz por día (ADC)	Arroz blanco: LCR para $0.015 \text{ kg/d}$ fue de $3.50 \times 10^{-5}$ (IC $\geq 95\%$ ), THQ 0,08 y MoE de 12.86	Edad, sexo, ADC, peso corporal medio (BW), ingesta diaria estimada (EDI), factor de pendiente oral (SF), concentración media (CA) de iAs, dosis oral de referencia (RfD), BMLD 0.1
					100.000 adultos mujeres			Cantidad de arroz por día (ADC)	Arroz blanco: LCR para $0.015 \text{ kg/d}$ fue de $4.17 \times 10^{-5}$ (IC $\geq 95\%$ ), THQ 0,09 y MoE de 10.80	



			salud de la población del Reino Unido		10.000 bebés			Cantidad de arroz por día (ADC)	Arroz blanco: LCR para 0.015 kg/d fue de $3.25 \times 10^{-4}$ (IC $\geq 95\%$ ), THQ 0,72 y MoE de 1.38	
13	Ingesta de arroz, exposición a arsénico y enfermedad cardiovascular subclínica entre adultos estadounidenses en MESA	(Sobel <i>et al.</i> , 2020)	Investigar la asociación de la ingesta de arroz, la principal fuente dietética de arsénico, con marcadores de aterosclerosis subclínica entre una población multiétnica de Estados Unidos	E.E.U.U.	5050 adultos	arsenic • cardiovascular disease • inflammation • rice	Estudio de cohorte longitudinal multicéntrico	Porciones de arroz por día	Arroz: $\geq 1/d$ : 1.00 (ref); OR de CAC para $\geq 1/d$ fue de 1.00 (IC 95%: 0.79, 1.08); OR de CAC para $< 1/semana$ fue 0.94 (IC 95%: 0.69, 1.27)	Factores sociodemográficos (edad, sexo, raza/etnia, educación y lugar de estudio), estilo de vida (ingesta calórica total, tabaquismo, ejercicio, IMC), y factores de riesgo de ECV (DM, HTA, hiperlipidemia, TFG)
					5050 adultos			Porciones de arroz por día	Arroz: $\geq 1/d$ : 1.00 (ref); OR de ABI para $\geq 1/d$ fue de 1.00 (IC 95%: 0.71, 1.10); OR de ABI para $< 1/semana$ fue 0.85 (IC 95%: 0.53 1.17)	



## Anexo 9.

## Forma arsenical y método de especiación

Código	Título en español	Cita en formato APA 7ta	Objetivo del estudio	Ubicación del estudio	Palabras claves	Diseño de estudio	Categoría del producto	Número de muestras	Arsénico total (mg/kg)	As-i (mg/kg)	As-o (mg/kg)	Método de especiación de As	Resultado
1	Método de determinación del arsénico total y método de digestión parcial con ácido nítrico para la especiación del arsénico inorgánico en varias variedades de arroz	(Nishimura <i>et al.</i> , 2010)	Examinar los métodos de determinación de As total y As inorgánico en diferentes variedades de arroz	Japón	rice; glutinous rice, arsenic; inorganic arsenic; speciation; partial digestion; HPLC-ICP/MS	Experimental	Arroz blanco glutinoso sin pulir	1	0.54 ± 0.024	0.412 ± 0.00361	0.128 ± 0.0006	HPLC-ICP-MS	As-i
2	Determinación de dieciséis elementos y especies de arsénico en arroz integral, pulido y elaborado	(Narukawa <i>et al.</i> , 2014)	Determinar las concentraciones de los elementos presentes en cada muestra e investigar la distribución de cada elemento en los granos de arroz. Además, se identificaron las especies de As presentes en cada muestra y se midieron sus concentraciones mediante HPLC-ICP-MS. Se discute la distribución de la especie As en los granos	Japón	Elemental analysis, arsenic species, speciation, HPLC-ICP-MS, rice flour, rice grains	Experimental	Arroz integral	10	0.2266	0.2081	0.0185	HPLC-ICP-MS	As-i



3	La ingesta de arsénico inorgánico procedente del arroz de grano largo y los alimentos para bebés a base de arroz en Finlandia: un margen de seguridad bajo amerita un seguimiento	(Rintala <i>et al.</i> , 2014).	Evaluar los niveles de arsénico total e inorgánico en arroz de grano largo y alimentos para bebés a base de arroz en el mercado finlandés	Finlandia	Arsenic; HPLC-ICP-MS; Inorganic arsenic; Long grain rice; Rice-based baby food	Experimental	Arroz de grano largo	8	0.2525 ± 0.22	0,1575 ± 0.07	0,095 ± 0.21	HPLC-ICP-MS	As-i
4	Asociación del consumo de arroz y productos derivados del arroz con la exposición al arsénico en una etapa temprana de la vida	(Karagas <i>et al.</i> , 2016)	Determinar los tipos y la frecuencia de arroz y productos que contienen arroz consumidos por los lactantes en el primer año de vida y la asociación con las concentraciones de biomarcadores As	EE. UU.	Adolescent, adult, arsenicals/ administration & dosage, arsenicals / urine, diet, environmental exposure / analysis	Experimental	Snack de cereales sabor a vainilla	2	0.0298	0.0178	0.012	HPLC-ICP-MS	As-i
							Bocadillo de grano inflado sabor a vegetales verdes	2	0.0209	0.0046	0.0163		As-o
							Bocadillo de grano inflado sabor a plátano	2	0.0523	0.0397	0.0126		As-i
							Bocadillo de grano inflado sabor a fresa	5	0.5074	0.201	0.3064		As-o
							Bocadillo de grano inflado sabor a zanahoria, arándano	2	0.3062	0.1408	0.1654		As-o
							Bocadillo de grano entero inflado sabor a arándano	12	0.0669	0.0357	0.0312		As-i
							Galleta de arroz sabor manzana	2	0.1048	0.0572	0.0476		As-i



							Galleta de arroz sabor banana	2	0.1091	0.0605	0.0486		As-i
							Biscocho de arroz	2	0.1061	0.0429	0.0632		As-o
5	Exposición al arsénico en la dieta en Brasil: la contribución del arroz y los frijoles	(Ciminelli <i>et al.</i> , 2017)	Cuantificar el riesgo para la salud humana asociado con el arsénico en los alimentos en el sureste de Brasil	Brasil	Arsenic in food; Beans; Brazilian diet; Exposure assessment; Health risk assessment; Rice.	Experimental	Arroz	13	0.21 ± 0.183	0.077 ± 0.03061	0.133 ± 0.18007	IC-HG-AFS	As-o
6	Evaluación de la exposición de la población de Polonia a los efectos tóxicos de los compuestos de arsénico presentes en el arroz y los productos a base de arroz	(Mania <i>et al.</i> , 2017)	Determinar el contenido de arsénico total e inorgánico en el arroz, productos a base de arroz, incluidos los alimentos para bebés y niños pequeños disponibles en el mercado en Polonia y así estimar la exposición de los consumidores al arsénico inorgánico de estos grupos de alimentos	Polonia	total arsenic; inorganic arsenic; rice; rice products; food for infant; food for young; exposure assessment	Experimental	Arroz blanco	24	0,1	0,03	0.07	HG-AAS	As-o
							Arroz integral	24	0.18	0.05	0.13	HG-AAS	As-o
							Productos a base de arroz (papilla de arroz con leche y /o frutas)	20	0.06	0.02	0.04	HG-AAS	As-o
7	Niveles de metabolitos de arsénico en orina de bebés relacionados con la alimentación con fórmula y el destete con productos de arroz que exceden el estándar de arsénico	(Signes-Pastor <i>et al.</i> , 2017)	Llevar a cabo la especiación de As urinario para evaluar los niveles de exposición en lactantes que fueron alimentados con leche materna o con fórmula antes del destete y después del destete	Irlanda	Arsénico / estándares Arsénico / orina Humanos Infantil Comida infantil Espectrometría de masas	Experimental	Arroz para bebe	13	0.189	0.103	0.086	IC-ICP-MS	As-i
							Galletas de arroz	29	0.148	0.118	0.030		As-i
							Cereal de arroz	31	0.110	0.081	0.029		As-i



	inorgánico de la UE												
8	Determinación del contenido total de arsénico y la especiación de arsénico en diferentes tipos de arroz	(Yim <i>et al.</i> , 2017)	Examinar la cantidad de arsénico total y la especiación de arsénico en diferentes tipos de arroz de dos áreas de Corea utilizando un espectrómetro de masas / plasma acoplado inductivamente (ICP – MS) y cromatografía líquida de alta resolución – ICP / MS (HPLC– ICP / MS)	Corea del Sur (Área A)	Total arsenic, arsenic speciation, rice, degree of polishing, ICP-MS	Experimental	Arroz integral	3	0.124 ± 0.0077	0.05191 ± 0.0077	0.07209 ± 0	HPLC-ICP-MS	As-o
							Arroz blanco 10 % D.O. P	3	0.0805 ± 0.0034	0.02851 ± 0.0034	0.05199 ± 0		As-o
9	Especies de arsénico en arroz y productos a base de arroz consumidos por niños pequeños en Suiza	(Guillod-Magnin <i>et al.</i> , 2018)	Se desarrolló un método de espectroscopía de masas de plasma acoplado inductivamente por cromatografía iónica para separar los cuatro aniones de arsénico siguientes: As (III), As (V), MMA (V) y DMA (V)	Suiza	IC-ICP-MS; arsenic speciation; exposure assessment; rice-based baby foods; risk assessment.	Experimental	Arroz con leche	6	0.0112	0.0114	0.0022	IC-ICP-MS	As-i
							Cereales de arroz	7	0.267	0.204	0.0623		As-i
							Galletas de arroz	25	0.154	0.134	0.0198		As-i
							Bebidas de arroz	15	0.0186	0.0163	0.0023		As-i
							Arroz integral	4	0.182	0.152	0.0298		As-i
							Arroz blanco	27	0.136	0.094	0.0418		As-i
10	Una revisión completa de la exposición al arsénico y el riesgo del arroz y una evaluación de riesgos entre una cohorte de	(Liao <i>et al.</i> , 2018)	Evaluar la exposición a As-i del arroz y los riesgos de cáncer de por vida (LCR) relacionados entre los adolescentes en Kunming, China.	China	Asia; China; adolescents; arsenic; cancer; concentration; diet; exposure;	Experimental	Arroz blanco	2	0.080	0.052	0.028	HG-AFS	As-i





	adolescentes en Kunming, China		Llevar a cabo una revisión exhaustiva de la literatura sobre los niveles de iAs en arroz y LCR en humanos		rice; risk assessment								
11	Análisis de especiación de arsénico en leche de arroz usando LC-ICP-MS	(Da Rosa <i>et al.</i> , 2019)	Determinar especies de As (III), dimetilarsénico (DMA), monometilarsénico (MMA) y As (V) en leche de arroz utilizando LC-ICP-MS	Brasil	Arsenic speciation; LC-ICP-MS; Rice milk	Experimental	Leche de arroz I (a partir de arroz pulido)	1	0.02749 ± 0.00036	0.01022 ± 0.00017	0.01727 ± 0.00032	LC-ICP-MS	As-o
							Leche de arroz II (a partir de arroz pulido)	1	0.01341 ± 0.00023	0.01104 ± 0.00019	0.00237 ± 0.00013		As-i
							Leche de arroz con coco (a partir de arroz integral)	1	0.01255 ± 0.00036	0.01255 ± 0.00036	0		As-i
							Leche de arroz integral	1	0.04328 ± 0.00033	0.01947 ± 0.00016	0.02381 ± 0.00030		As-o
12	Análisis de especiación de compuestos de arsénico mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en combinación con espectrometría de masas de cuadrupolo de reacción dinámica de plasma acoplado inductivamente: aplicación para muestras de arroz vietnamita	(Vu <i>et al.</i> , 2019)	Analizar la especiación de compuestos de arsénico en muestras de arroz vietnamita mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en combinación con espectrometría de masas de cuadrupolo de reacción dinámica de plasma acoplado inductivamente	Vietnam	Speciation Analysis Arsenic Rice Samples chromatography	Experimental	Arroz blanco	17	0.15429 ± 0.04388	0.13148 ± 0.03617	0.02281 ± 0.02484	HPLC-ICP-DRC-QMS	As-i



13	Concentraciones de arsénico y exposición alimentaria en alimentos para lactantes a base de arroz en Australia	(Gu <i>et al.</i> , 2020)	Determinar la concentración de As y la exposición dietética en la leche de arroz infantil, los cereales, las galletas saladas y la pasta, así como investigar la relación entre la concentración de As y el contenido de arroz, el tipo de arroz y el origen del producto	Australia	<i>Oryza sativa</i> ; arsenic; baby food; dietary exposure; dietary intake; food safety; inorganic arsenic; rice-based food	Experimental	Leche de arroz en polvo	3	0,428 ± 0,002	0,160 ± 0	0.268 ± 0,002	ICP-MS con un sistema de generación de hidruros interconectado	As-o
							Pasta de arroz	3	0,186 ± 0,003	0,155 ± 0,003	0.031		As-i

**Anexo 10.****Factores edafoclimáticos**

<b>Código</b>	<b>Título en español</b>	<b>Cita en formato APA 7ta</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Ubicación del estudio</b>	<b>Palabras clave/ Términos MeSH</b>	<b>Diseño de estudio</b>	<b>Factor edafoclimático implicado</b>
<b>1</b>	Variaciones temporales en la absorción de arsénico por las plantas de arroz en Bangladesh: el papel de la placa de hierro en los arrozales irrigados con agua subterránea	(Garnier <i>et al.</i> , 2010)	Monitorear las concentraciones de As y Fe en el agua del suelo y en las raíces de las plantas de arroz, principalmente la placa de Fe que rodea las raíces, durante la temporada de crecimiento de 4 meses en dos sitios irrigados con agua subterránea	Bangladesh	Agriculture Arsenic / analysis Arsenic / metabolism Bangladesh Environmental Monitoring Fresh Water / chemistry	Experimental	Agua
<b>2</b>	Geoquímica e hidrología de los campos de arroz: una explicación de por qué los campos de agua subterránea irrigados en Bangladesh son sumideros netos de arsénico de las aguas subterráneas	(Neumann <i>et al.</i> , 2011)	Observar patrones de infiltración con mediciones de la composición química del agua intersticial de nuestro sitio de campo en Munshiganj Bangladesh para caracterizar la movilidad del arsénico en los suelos debajo de los campos de arroz	Bangladesh	Agricultural Irrigation Arsenic / analysis Bangladesh Environmental Monitoring Fresh Water / chemistry Oryza	Experimental	Agua
<b>3</b>	Las especies de arsénico metilado en plantas se originan a partir de microorganismos del suelo	(Lomax <i>et al.</i> , 2012)	Detectar As metilado en los brotes de arroz cultivado en tierra y en el grano de arroz de cultivo hidropónico no estéril	Dos países	arsenic, arsenic methylation, arsenic speciation, food safety, <i>Oryza sativa</i> (rice)	Experimental	Suelo
<b>4</b>	Evaluación de la reflectancia de las hojas y el dosel de las plantas de arroz estresadas para monitorear la contaminación por arsénico	(Bandaru <i>et al.</i> , 2016)	Evaluar la viabilidad de usar espectroscopía de reflectancia para monitorear el arsénico en plantas de arroz	EE. UU.	plant stress; leaf chlorophyll; rice; arsenic uptake; spectral reflectance; SAIL model; red edge; vegetative indices; LAI; soil reflectance	Experimental	Suelo
<b>5</b>	Variación espacial del arsénico en el suelo, el agua de riego y las partes de las plantas: un estudio a micronivel	(Kabir <i>et al.</i> , 2016)	Ver la variación espacial del arsénico en suelos y partes de plantas contaminadas por el riego de aguas subterráneas	Bangladesh	Agricultural Irrigation, arsenic / analysis, Bangladesh, environmental monitoring, food contamination, groundwater / chemistry	Experimental	Suelo/ Agua



6	Estudio de campo del rendimiento del arroz disminuido por el arsénico del suelo en Bangladesh	(Huhmann <i>et al.</i> , 2017)	Investigar el efecto del As del suelo en el rendimiento del arroz bajo una variedad de condiciones de campo	Bangladesh	Arsenic, Bangladesh, environmental monitoring, food contamination, Oryza, soil, soil pollutants	Experimental	Suelo/Agua
7	Patrones de inhibición del crecimiento y perfiles de factores de transferencia en arroz estresado por arsénico ( <i>Oryza sativa</i> L.)	(Jung <i>et al.</i> , 2017)	Estudiar las propiedades químicas de los suelos tratados con As, los patrones de inhibición del crecimiento de las plantas de arroz estresadas con As, los cambios en el contenido de As del suelo y las soluciones del suelo, y la relación entre la acumulación de As y el factor de transferencia de As del suelo a los órganos del arroz	Corea	Arsenic accumulation; Arsenic stress; Arsenic transfer factor; Growth inhibition; Potassium; Rice ( <i>Oryza sativa</i> L.)	Experimental	Suelo
8	Bioacumulación de metales pesados en arroz de un área de alto trasfondo geológico en la provincia de Guizhou, China	(Kong <i>et al.</i> , 2018)	Llevar a cabo una investigación de los metales pesados en los arrozales y el arroz en el área de fondo alto de la provincia de Guizhou, y se discutieron los factores que afectan la absorción y utilización de los metales pesados en el arroz	China	high geological background; heavy metals; paddy rice; bioaccumulation	Experimental	Suelo/Agua
9	Efectos del arsénico, el hierro y los fertilizantes en el suelo del arroz en Camboya	(Murphy <i>et al.</i> , 2018)	Investigar la relación entre las concentraciones de arsénico en el agua de riego, el suelo y el arroz recolectado en diferentes sitios de Camboya. Un objetivo secundario fue explorar los niveles de arsénico y fósforo en muestras de fertilizantes obtenidas del área de estudio en Camboya	Camboya	arsenic; bioaccumulation; dimethylarsinic acid; irrigation; remediation; rice	Experimental	Agua/Suelo
10	La producción de arroz está amenazada por el estrés combinado del clima y el arsénico del suelo	(Muehe <i>et al.</i> , 2019)	Estudio de invernadero que las condiciones futuras causan una mayor proporción de arsenito de agua intersticial, la forma más tóxica del arsénico, en la rizosfera de la variedad M206 de <i>Oryza sativa</i> L. californiana, cultivada en suelo de arroz californiano	California	Arsenic / analysis* Climate* Edible Grain / growth & development* Oryza / growth & development* Rhizosphere Soil / chemistry*	Experimental	Clima/Suelo



11	El manejo del agua afecta la absorción y translocación de arsénico al regular la biodisponibilidad del arsénico, la expresión del transportador y el metabolismo del tiol en el arroz ( <i>Oryza sativa</i> L.)	(Cao <i>et al.</i> , 2020)	Investigar sistemáticamente el efecto de los tratamientos CF e IF sobre el cambio dinámico de As en el sistema rizosfera suelo-poro agua-placa Fe-arroz utilizando experimentos en macetas	China	Arsenic; Continually flooding; Intermittent flooding; Rice; Species	Experimental	Agua
----	---	----------------------------	--	-------	---	--------------	------

### Anexo 11. Biomarcadores

Código	Título en español	Cita en formato APA 7ta	Objetivo del estudio	Ubicación del estudio	Palabras clave/Términos MeSH	Diseño de estudio	Población de estudio	Biomarcador analizado
1	El consumo de arroz contribuye a la exposición al arsénico en mujeres estadounidenses	(Gilbert-Diamond <i>et al.</i> , 2011)	Documentar una asociación positiva entre el consumo de arroz y la excreción urinaria de As, un biomarcador de la exposición reciente al As, en 229 mujeres embarazadas	EE. UU.	Adolescent Adult Arsenic / toxicity Arsenic / urine Biomarkers / urine Creatinine / urine	Estudio transversal	229 mujeres embarazadas	Orina
2	Consumo de arroz y concentraciones de arsénico en orina en niños de EE. UU.	(Davis <i>et al.</i> , 2012)	Determinar si el consumo de arroz contribuye a la exposición al arsénico en los niños estadounidenses	EE. UU.	arsenic, biomonitoring, children, dietary, exposure, NHANES.	Estudio transversal	2,323 niños (6-17 años de edad)	Orina
3	Los análisis urinarios y dietéticos de 18.470 habitantes de Bangladesh revelan una correlación entre el consumo de arroz y la exposición al arsénico y la toxicidad	(Melkonian <i>et al.</i> , 2013)	Evaluar la asociación del consumo de arroz al vapor con la concentración de arsénico total en orina y las lesiones cutáneas de arsénico en la cohorte general del estudio (N = 18.470) y en un subconjunto con datos disponibles del metabolito de arsénico en orina	Bangladesh	Adolescent Adult Arsenic / toxicity Arsenic / urine Bangladesh / epidemiology Drinking Water / analysis	Estudio transversal	18470	Orina



4	Concentraciones de arsénico en la dieta y las uñas de los pies en una población de New Hampshire con agua que contiene arsénico	(Cottingham <i>et al.</i> , 2013)	Evaluar la asociación entre la dieta y las concentraciones de arsénico en las uñas de los pies (un biomarcador de exposición a largo plazo) para las personas con arsénico medido en el agua del grifo doméstico. Los alimentos que se sabe que tienen un alto contenido de arsénico, incluidos el arroz y los mariscos, fueron de particular interés.	EE. UU	Biomarkers, Drinking water, Population-based study, Food borne exposure, Rice, Fish	Estudio de cohorte	852 adultos	Uñas de pies
5	Un estudio de asociación de toda la dieta (DWAS) de la exposición ambiental a metales en niños y adultos de EE. UU	(Davis <i>et al.</i> , 2014)	Realizar un nuevo estudio de asociación dietética (DWAS) para identificar fuentes dietéticas específicas de exposición al plomo, cadmio, mercurio y arsénico en niños y adultos estadounidenses	EE. UU	Adolescente Adulto Biomarcadores / sangre Biomarcadores / orina Niño Niño, Preescolar	Estudio de cohorte prospectivo	16.236 participantes (5,863 niños y 10,373 adultos)	Orina
6	Consumo de arroz blanco y arroz integral y concentración de arsénico inorgánico en orina	(Wu <i>et al.</i> , 2015)	Examinar el consumo de arroz integral y blanco en relación con la excreción urinaria de arsénico entre adultos estadounidenses	EE. UU	Adult Aged Arsenicals / urine Chromatography, High Pressure Liquid Diet / statistics & numerical data Female	Estudio transversal	6.677 adultos ( $\geq 20$ años)	Orina
7	Exposición a niveles bajos de arsénico: predictores nutricionales y dietéticos en niños uruguayos de primer grado	(Kordas <i>et al.</i> , 2016)	1) Determinar el grado de exposición al arsénico inorgánico, 2) Aclarar si el agua potable es una fuente importante de exposición y 3) Investigar la influencia del estado nutricional, la ingesta de nutrientes y la dieta sobre el arsénico urinario concentraciones en un grupo de niños de 5 a 8 años en Montevideo, Uruguay.	Uruguay	Child; Predictors; Urinary arsenic; Uruguay	Estudio transversal	357,328 niños de 5 a 8 años de Montevideo, Uruguay	Orina
8	Asociación del consumo de arroz y productos derivados del arroz con la exposición al arsénico en una etapa temprana de la vida	(Karagas <i>et al.</i> , 2016)	Determinar los tipos y la frecuencia de arroz y productos que contienen arroz consumidos por los lactantes en el primer año de vida y la asociación con las concentraciones de biomarcadores As.	EE. UU	Adolescent Adult Arsenicals / administration & dosage* Arsenicals / urine Diet Environmental Exposure / analysis	Estudio transversal	759 lactantes	Orina



9	Estimación de la exposición al arsénico inorgánico en poblaciones con ingesta frecuente de mariscos: evidencia de MESA y NHANES	(Jones <i>et al.</i> , 2016)	Estimar la exposición a As-i en poblaciones en las que el consumo de mariscos es común.	EE. UU	arsenic; arsenobetaine; dimethylarsinate; food frequency questionnaire; methylarsonate; omega-3 fatty acids; rice; seafood.	Estudio transversal	MESA: 310 participantes NHANES: 1175	Orina
10	Exposición a metales tóxicos de bajo nivel en lactantes sanos en edad de destete: asociación con el crecimiento, la ingesta dietética y la deficiencia de hierro	(Choi <i>et al.</i> , 2017)	Investigar la exposición a metales tóxicos en lactantes sanos en edad de destete y su relación con el crecimiento, la dieta y el estado de hierro / anemia.	Corea	arsenic; breast-feeding; cadmium; diet; growth; head circumference; infant; iron deficiency; lead; mercury	Estudio de cohorte/ Experimental	210 lactantes sanos	Sangre
11	Asociaciones entre la dieta y la concentración de arsénico en las uñas de los pies entre mujeres embarazadas en Bangladesh: un estudio prospectivo	(Lin <i>et al.</i> , 2017)	Evaluar la relación entre los hábitos alimentarios a largo plazo y la concentración total de arsénico (As) en los recortes de uñas de los pies en una cohorte de 1616 mujeres embarazadas en las regiones administrativas de Bangladesh de Sirajdikhan y Pabna Sadar.	Bangladesh	food frequency questionnaire; arsenic exposure; pregnancy; Bangladesh; dietary assessment	Estudio transversal	1616 mujeres embarazadas	Uñas de los pies
12	Niveles de metabolitos de arsénico en orina de bebés relacionados con la alimentación con fórmula y el destete con productos de arroz que exceden el estándar de arsénico inorgánico de la UE	(Signes-Pastor, Woodside, McMullan, Mullan, Carey, Karagas, & Meharg, 2017)	Llevar a cabo la especiación de As urinario para evaluar los niveles de exposición en lactantes que fueron alimentados con leche materna o con fórmula antes del destete y después del destete.	Irlanda	Arsénico / estándares Arsénico / orina Humanos Infantil Comida infantil Espectrometría de masas	Estudio transversal	79 lactantes (41 niñas y 38 niños)	Orina
13	Consumo de arroz y carcinoma de células escamosas de piel en una población de Estados Unidos	(Gossai <i>et al.</i> , 2017)	Investigar si la ingesta de arroz contribuye a la concentración de arsénico en la orina y al riesgo de carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel en una población de EE. UU.	EE. UU	Arsenic / urine Carcinoma, Squamous Cell / epidemiology Case-Control Studies Diet / statistics & numerical data Environmental Exposure / statistics & numerical data Environmental Pollutants / urine	Estudio transversal	949 adultos	Orina



14	Concentraciones de especies de arsénico urinario en relación con el consumo de arroz y marisco entre los niños residentes en España	(Signes-Pastor, Vioque, Navarrete-Muñoz, Carey, García de la Hera, Sunyer, Casas, Riaño-Galán, Tardón, Llop, Amorós, Amiano, Bilbao, Karagas, & Meharg, 2017).	Investigar la relación entre el consumo de arroz y mariscos y las especies de arsénico urinario durante la infancia y evaluar la proporción de metabolitos i-As urinarios	España	Arsenic speciation; Childhood; Food frequency questionnaire; Inorganic arsenic; Rice; Seafood; Urinary biomarker; Young children	Estudio de cohorte prospectivo	400 niños de 4 años	Orina
15	Exposición de los bebés al arsénico en la dieta durante la transición a alimentos sólidos	(Signes-Pastor, Cottingham, Carey, Sayarath, Palys, Meharg, Folt & Karagas, 2018).	Evaluar la exposición antes y durante el destete e investigar la asociación entre la ingesta de alimentos sólidos y las concentraciones de especies de arsénico en orina de los bebés	EE. UU	Arsénico / efectos adversos Arsénico / química Arsénico / orina Envenenamiento por arsénico / epidemiología Arsenicales / química Arsenicales / orina	Estudio transversal	15 bebés (8 niñas y 7 niños)	Orina
16	Diferencias étnicas, geográficas y dietéticas en la exposición al arsénico en el estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA)	(Jones <i>et al.</i> , 2019)	Investigar la asociación de la exposición a As-i con la raza / etnia, la geografía y la ingesta dietética en una muestra aleatoria de 310 adultos blancos, negros, hispanos y chinos en el Estudio Multiétnico de Aterosclerosis de 6 ciudades de EE. UU.	EE. UU	Metals Epidemiology Population based studies Dietary exposure Personal exposure	Estudio transversal	310 adultos	Orina
17	Determinantes dietéticos de la exposición al arsénico inorgánico en el Strong Heart Family Study	(Nigra <i>et al.</i> , 2019)	Evaluar cuestionarios de frecuencia alimentaria para determinar las principales fuentes dietéticas de concentraciones de arsénico urinario (medidas como la suma de arsenito, arsenato, monometilarsenato y dimetilarsinato, ΣAs para 1727 participantes de IA en el Strong Heart Family Study (SHFS))	EE. UU	American Indians; Arsenic; Diet; Strong heart study	Estudio transversal	1727 participantes	Orina
18	Evaluación de riesgos para la salud de la exposición al arsénico entre los residentes de Ndiq, Dettah y Yellowknife, Territorios del Noroeste, Canadá	(Cheung <i>et al.</i> , 2020)	Caracterizar el riesgo de exposición al arsénico y los factores de riesgo asociados entre los residentes locales	Canadá	Arsenic; Biomarker; Biomonitoring; Biomonitoring equivalents; Reference values; Risk assessment	Estudio de cohorte prospectivo	2037 (3-87 años)	Orina