

# HIDRURO DE ARSÉNICO

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL HIDRURO DE ARSÉNICO

DLEP 111

2017

VLA-ED<sup>®</sup>: 0,005 ppm (0,016 mg/m<sup>3</sup>)

VLA-EC<sup>®</sup>: -

Notación: -

**Sinónimos:** arsenamina, arseniuro de hidrógeno, arsina

**Nº CAS:** 7784-42-1

**Nº CE :** 232-066-3

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

**Factor de conversión:** 1 ppm = 3,2 mg/m<sup>3</sup>  
(20°C, 101,3kPa)

**Peso molecular:** 77,95

**Fórmula molecular:** As H<sub>3</sub>

**Solubilidad:** soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol y álcalis

**Punto de fusión:** -117°C

**Punto de ebullición:** - 62,5°C

### USOS MÁS FRECUENTES

El hidruro de arsénico o arsenamina se utiliza en síntesis orgánica, en la industria electrónica de semiconductores y como aditivo en cristales ultrapuros para incrementar su conductividad eléctrica.

La mayor parte de las intoxicaciones no provienen ni de su fabricación ni de su uso sino que provienen de reacciones en las que se genera arsenamina.

Estas reacciones se producen como consecuencia del contacto entre un metal base, impurezas de arsénico y un medio ácido o más raramente básico.

Dado que el arsénico se encuentra presente con frecuencia en las rejillas metálicas de las baterías de ácido-plomo, la arsenamina puede producirse durante el proceso de su fabricación, cuando se aplica carga eléctrica a las rejillas.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

### Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

Los estudios sobre absorción, distribución, metabolismo y excreción en animales llevados a cabo con arsénico inorgánico muestran patrones muy diferentes que dificultan la extrapolación a humanos de cualquier resultado. Con la arsenamina se agrava aún más el problema debido a la escasez de estudios.

En un estudio realizado por Apostoli *et ál.* (1997) con un individuo intoxicado por arsenamina se pudo comprobar que las especies de arsénico excretadas fueron monometilarsonato (16 mg), dimetilarsinato (13 mg) y  $As^{3+}$  (8 mg). Se detectó una cantidad de arsenobetaina mucho menor y posiblemente debida a la dieta.

El patrón de eliminación muestra que tras la inhalación de la arsenamina y conversión a  $As^{3+}$ , el metabolismo del arsénico incluyó metilación y excreción urinaria siguiendo un modelo trifásico con periodos de 28 horas, 59 horas y 9 días. Dado que el estudio mostró también que la arsenamina es oxidada a  $As^{3+}$  y posteriormente metilada en humanos, existe la preocupación de que la exposición crónica a arsenamina pudiera conducir a la aparición de los efectos asociados a la exposición a arsénico. Una revisión de estudios realizada por Carter en 2003 pone en cuestión la extrapolación de efectos producidos por inhalación de arsenamina a los efectos producidos por los óxidos del arsénico inorgánico.

### ESTUDIOS EN ANIMALES

Estudios llevados a cabo con animales de experimentación han puesto de

manifiesto que el sistema hematopoyético es el órgano diana primario para la arsenamina en diferentes especies. Por encima de 0,5 ppm se ven afectados tanto bazo como hígado, y aparecen hiperplasias en la medula ósea.

Subsecuentes estudios realizados *in vitro* han mostrado que la hemólisis es el indicador con respuesta más sensible a la exposición a arsenamina (en humanos y ratas). Esto se debe al daño producido sobre la membrana celular de los eritrocitos más que a los efectos de la arsenamina sobre la hemoglobina. Estos estudios clarifican el uso de los indicadores biológicos en la exposición a arsenamina, aunque el papel del daño a la membrana celular como mecanismo de la hemólisis ha sido también cuestionado por algunos autores.

Por otra parte, la IARC considera que existe únicamente evidencia limitada sobre la carcinogenicidad en animales de los compuestos inorgánicos de arsénico considerados como una categoría.

Igualmente el Programa Nacional de Toxicología de los EEUU considera que no existe tampoco evidencia de que se produzca toxicidad para el desarrollo, incluso a los niveles que pueden llegar a producir en los ensayos efectos tóxicos para las madres.

### ESTUDIOS EN HUMANOS

#### Estudios de exposición a hidruro de arsénico

Hesdorffer *et ál.* (1986) publicaron informes sobre intoxicaciones por arsenamina y describieron unos 470 casos con una mortalidad de más del 20%. Tras la hemólisis se producía el

daño renal. Se mostró también que la diálisis y las transfusiones podían reducir la tasa de mortalidad.

Henderson y Haggard (1943) obtuvieron, por su parte, que la dosis letal de arsenamina para humanos era de 250 ppm durante 30 minutos de exposición y que los síntomas de envenenamiento se producían a las pocas horas de exposición a entre 1 y 3,3 ppm. Kipling y Forthessgill (1964) indicaron 5 casos de envenenamiento (con hemólisis y anemia) a un nivel de 5 ppm tras una exposición en operaciones de limpieza de tanques de aluminio. Y Elkins y Fathy (1967) informaron que tras exposiciones a 0,4 ppm durante unas 4 horas se produjeron dos intoxicaciones no fatales. Bulmer *et ál.* (1940) también informaron de varios casos de intoxicación crónica, con anemia severa, con niveles de arsénico urinario de 2,3 mg/l, que caían a 0,66 mg/l 3 días después.

Landrigan *et ál.* (1982) realizaron una evaluación de exposición crónica a arsenamina combinando estudios de higiene industrial y análisis de orina en una planta de fabricación de baterías. Las concentraciones de arsenamina iban desde inferiores al límite de detección hasta 49 µg/m<sup>3</sup>. En el puesto de montaje de baterías, entre 13,7 y 20,6 µg/m<sup>3</sup> y el nivel urinario de arsénico medio era de 46,3 µg/l (desviación estándar de 28,2).

La correlación entre muestras personales de arsenamina en aire y la concentración de arsénico urinario se utilizó para obtener la siguiente ecuación de regresión:

Arsénico en orina (µg/l) = 11,99 + 2,43 x arsenamina en aire (µg/m<sup>3</sup>).

Esta ecuación indica que el nivel de arsenamina de 0,016 mg/m<sup>3</sup> (0,005 ppm) puede ser asociado con 48 µg/l de arsénico urinario, un valor no significativamente diferente del VLB<sup>®</sup> para el arsénico elemental y compuestos inorgánicos solubles.

El VLB<sup>®</sup> actual para arsénico en orina es de 35 µg/l, está basado en la relación dosis externa - efecto y no en la relación directa con el VLA-ED<sup>®</sup> del arsénico.

### Estudios de exposición a arsénico

Estos estudios son abordados aquí porque tras la inhalación de arsenamina y a través de su oxidación metabólica puede llegar a darse una absorción de arsénico que ha demostrado producir efectos crónicos asociados al mismo en varios órganos y sistemas.

Blom *et ál.* (1985) estudiaron el caso de 47 soldados de cobre que habían estado expuestos a arsénico en aire entre 8 y 40 años. También lo estuvieron a dióxido de azufre y metales pesados, algunos (tres) fuertemente expuestos a plomo.

Las exposiciones a arsénico lo fueron en torno o por debajo del valor límite sueco, primero de 500 µg/m<sup>3</sup> hasta 1975, y de 50 µg/m<sup>3</sup> posteriormente. Se creó también un grupo de control con características similares. El grupo expuesto a arsénico tenía una absorción diaria media estimada de arsénico inorgánico de 300 µg.

El nivel urinario medio del arsénico para los trabajadores expuestos fue de 71 µg/l y en el grupo de control, de 7 µg/l. Había una ligera pero estadísticamente significativa reducción en la velocidad de conducción nerviosa

del nervio periférico entre los expuestos, en comparación con los del grupo de referencia. No se observó correlación entre la velocidad de conducción reducida y los arsénicos urinarios elevados pero esto se explica por el hecho de que el arsénico en orina sólo refleja exposiciones muy recientes.

Lagerkvist y Zetterlqand (1994) continuaron con el estudio de Blom durante 5 años, midiendo la velocidad de conducción nerviosa y el arsénico en orina. La disminución en la velocidad que observaron fue mayor en el trabajadores expuestos que en los de control. Algunas manifestaciones clínicas de neuropatía como adormecimiento, parestesia o dolores musculares fueron sin embargo menos comunes, aunque con grandes diferencias, entre los expuestos y los controles.

Las conclusiones son similares en ambos estudios, pero se constató que las diferencias en la velocidad de conducción nerviosa entre los dos grupos se habían incrementado en el período de continuación del estudio, aunque la exposición a arsénico había sido menor. Estos datos indican que el efecto adverso del arsénico sobre los nervios periféricos depende de la exposición a largo plazo, más que de las fluctuaciones en los niveles de exposición.

Antes de 1975 la exposición a arsénico fue controlada por el valor límite de 500  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Exposiciones posteriores fueron más reducidas al ser controladas con el valor límite nuevo de 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Las relaciones entre la exposición a arsénico y los indicadores biológicos de enfermedad renal fueron estudiadas por Foa *et ál.* (1987) en un grupo de 17

trabajadores del vidrio y 22 controles. Al nivel de exposición estimado mediante el nivel de arsénico en orina de 108  $\mu\text{g}/\text{l}$  al final del turno, la excreción de proteína unida a retinol, de albúmina y de  $^2$ -2 microglobulina se habían elevado significativamente.

Kodama *et ál.* (1976) encontraron efectos sobre la función hepática en un grupo de 14 soldados expuestos a trióxido de arsénico. Se utilizaron como grupos de comparación uno de fundidores de cobre y otro de 14 trabajadores no expuestos. En los trabajadores expuestos a trióxido de arsénico la concentración de arsénico en aire se encontraba entre 5,7 y 11,6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , mientras la concentración media entre los soldados de cobre fue 18,9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . No se midió a los del grupo no expuesto de la oficina.

El arsénico urinario para los tres grupos fue de 82,6, 53,3 y 45,2  $\mu\text{g}/\text{l}$ , respectivamente, en los tres grupos seguidos. Los cambios hepáticos en los trabajadores de trióxido de arsénico fueron estadísticamente significativos pero sin relevancia clínica en la transaminasa glutámica oxaloacética, lactato deshidrogenasa y la turbidez del timol, comparados con los otros dos grupos.

## RECOMENDACIÓN

Los efectos de la exposición a arsenamina no pueden relacionarse directamente con aquellos que producen otras formas de arsénico inorgánico. Dado que la arsenamina es un gas, es probable que todo lo inhalado sea retenido en los pulmones o absorbido e incorporado a la circulación sistémica, aunque esto no esté totalmente demostrado. En cambio, solamente una fracción del

arsénico elemental o inorgánico presente como partículas en aire se deposita y es absorbido por la circulación sistémica.

Landrigan *et ál.* (1982) estudiaron el caso de trabajadores en montaje de bobinas y encontraron concentraciones de arsenamina en el aire de hasta  $49 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (0,015 ppm) y valores medios urinarios de arsénico de  $46,3 \mu\text{g}/\text{l}$ . Estas exposiciones, en términos de arsénico, están en el rango que Enterline *et ál.* (1982) encontraron en sus estudios en fundiciones de cobre asociados a ratios normalizados de mortalidad (SMR) por cáncer de pulmón con un exceso de 100. Sin embargo, esta relación entre arsénico urinario y cáncer de pulmón en fundidores de cobre no es aplicable a las exposiciones a arsenamina. Los compuestos que contienen arsénico en la fundición de cobre, como los de los estudios de Enterline, presentan tiempos de retención en los pulmones del orden de años. En contraste, la arsenamina se disuelve rápidamente en los fluidos corporales, se convierte en arsénico trivalente y se elimina de los pulmones con rapidez. Esto podría explicar la ausencia de datos de cáncer de pulmón para la arsenamina. No hay datos en animales ni en humanos que demuestren que la arsenamina pueda ser cancerígena.

Sin embargo y dado que la arsenamina puede incorporarse a la circulación sistémica, probable y parcialmente como trióxido arsénico, la exposición a arsenamina pudiera representar una exposición sistémica a arsénico inorgánico. Por tanto, y aunque su corta estancia en los pulmones, comparativamente con el arsénico inorgánico, reduzca su carcinogenicidad en pulmón, sus

metabolitos pueden representar un riesgo sistémico para otros órganos sistémicos. Sistema nervioso periférico, sistema vascular, riñones e hígado se ven afectados incluso por las exposiciones crónicas a bajos niveles de arsénico inorgánico. En este tipo de exposiciones se han relatado efectos crónicos en el rango de 71 a  $103 \mu\text{g}$  de arsénico por litro de orina.

El VLA-ED<sup>®</sup> de 0,005 ppm ( $0,016 \text{mg}/\text{m}^3$ ) servirá para mantener los valores urinarios de arsénico por debajo de aquellos asociados con cambios crónicos en los órganos afectados, debido a absorción sistémica de arsénico. También se cree que este valor de  $0,016 \text{mg}/\text{m}^3$  protegerá frente a la hemólisis a la mayor parte de los trabajadores expuestos.

En animales, el efecto más sensible se produce sobre los glóbulos rojos. Se produce hemólisis y sus típicas consecuencias sobre el sistema hematopoyético y los riñones.

Según los trabajos de Ayala *et ál.* (1999) el efecto adverso sobre los glóbulos rojos parece una consecuencia directa de la acción de la arsenamina más que a un metabolito de la misma.

La exposición subcrónica (90 días) por inhalación a arsenamina en ratas estudiada por Blair *et ál.* (1990) a 0,025 ppm ( $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) resultó en una reducción significativa estadísticamente pero no desde el punto de vista clínico en el hematocrito, glóbulos rojos y hemoglobina a los 80 u 81 días. Como la reducción de hematocrito desapareció al final del estudio y los parámetros en los glóbulos rojos permanecieron normales, se trata de un efecto transitorio y el nivel puede ser

considerado como un NOAEL para los efectos hematológicos, mientras que el nivel en 0,5 ppm es considerado un LOAEL.

Este estudio de Blair *et ál.* (1990) respalda que un VLA-ED<sup>®</sup> de 0,005 ppm (0,016 mg/m<sup>3</sup>) de arsenamina protegerá frente a la hemólisis a la mayor parte de los trabajadores expuestos ya que se halla dos órdenes de magnitud por debajo del mejor LOAEL disponible y un factor de 5 por debajo del NOAEL.

Sin embargo, la recomendación del VLA-ED<sup>®</sup> de 0,005 ppm (0,016 mg/m<sup>3</sup>) no está basada en la prevención de la hemólisis sino en la prevención de los efectos crónicos sistémicos que produce la absorción de arsénico, como se indicó anteriormente. Los efectos tenidos en cuenta para el establecimiento del VLA han sido el deterioro del sistema nervioso periférico, del sistema vascular y los daños sobre riñones e hígado.

La disponibilidad de medidas biológicas sensibles y reversibles de los efectos precoces de la arsenamina sobre las células rojas (recuento de reticulocitos y actividad ALA-D) pueden ayudar en el

seguimiento de la salud de los trabajadores expuestos a arsenamina.

Las exposiciones de corta duración a arsenamina se revelan como las causas más frecuentes de morbilidad. Sin embargo, en solo algunos casos se han podido efectuar medidas. Henderson y Haggard (1943) describieron síntomas de envenenamiento pocas horas después de exposiciones entre 1 y 3,3 ppm. Kiplin y Fothergill (1964) informaron de 5 casos de envenenamiento por arsenamina (hemólisis y anemia) a 5 ppm en limpieza de tanques de aluminio. Elkins y Fathy (1967) estimaron una exposición alrededor de 0,4 ppm durante 4 horas en sus dos casos no mortales. Esto representa un valor 80 veces más alto que el VLA-ED<sup>®</sup> recomendado de 0,005 ppm.

No existen datos fiables sobre los que basar las notaciones vía dérmica, sensibilizante (Sen) ni las de carcinogenicidad. Tampoco los hay para recomendar un VLA-EC<sup>®</sup>.

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

---

## BIBLIOGRAFÍA

Apostoli P; Alessio L; Romeo L; et al.: Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication. *J Toxicol Environ Health* 52(4):331–342 (1997).

Ayala-Fierro F; Barber DS; Rael LT; Carter DE: *In vitro* tissue specificity for arsine and arsenite toxicity in the rat. *Toxicol Sci* 52(1):122–129 (1999).

Blair PC; Thompson MB; Morrissey RE; et al.: Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fischer 344 rats, and Syrian golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam Appl Toxicol* 14(4):776–787 (1990).

Blom S; Lagerkvist B; Linderholm H: Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and neurophysiological studies.

Scand J Work Environ Health 11:265–269 (1985).

Bulmer FMR; Rothwell HE; Polack SS; Stewart DW: Chronic arsine poisoning among workers employed in the cyanide extraction of gold: a report of fourteen cases. *J Ind Hyg Toxicol* 22:111–124 (1940).

Carter DE; Aposhian, HV; Gandolfi AJ: The metabolism of inorganic arsenic oxides, gallium arsenide, and arsine: a toxicochemical review. *Toxicol Appl Pharmacol* 193:309–334 (2003).

Foa V; Colombi A; Maroni M; et al.: Study of kidney function of workers with chronic low level exposure to inorganic arsenic. In: *Occupational Environmental Chemical Hazards, Cellular and Biochemical Indices for Monitoring Toxicity*, pp 362–367. Foa V et al., Eds. Ellis Horwood, Chichester, England (1987).

Elkins HB; Fahy JP: Arsine poisoning from aluminum tank cleaning. *Ind Med Surg* 36:747–749 (1967).

Enterline PE; Henderson VL; Marsh GM: Exposure to arsine. An epidemiologic reappraisal of current standards. *Scand J Work Environ Health* 8:169–177 (1982).

Henderson Y; Haggard HW: *Noxious Gases*, Reinhold, New York (1943).

Hesdorffer CS; Milne FJ; Terblanche J; Meyers AM: Arsine gas poisoning: the importance of exchange transfusions in severe cases. *Br J Ind Med* 43:353–355 (1986).

Kipling MD; Fothergill R: Arsine poisoning in a slagwashing plant. *Br J Ind Med* 21:74–77 (1964).

Lagerkvist BJ; Zetterlqand B: Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a five-year followup. *Am J Ind Med* 25(4):477–488 (1994).

Landrigan PJ; Costello RJ; Stringer WT: Occupational exposure to arsine: an epidemiologic reappraisal of current standards. *Scand J Work Environ Health* 8:169–177 (1982).

Nielsen B: Arsine poisoning in a metal-refining plant —fourteen simultaneous cases. *Acta Med Scand* 496(Suppl.):1–33 (1968).

Kodama Y; Ishinishi N; Kunitake E; et al.: Subclinical signs of the exposure to arsenic in a copper refinery. In: *Effects and Dose–Response Relationships to Toxic Metals*, pp. 464–470. Nordberg GD, Ed. Elsevier, Amsterdam (1976).

American Conference of Governmental Industrial Hygienists: BEI for Arsenic, elemental, and soluble inorganic compounds. In: *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 7th ed. ACGIH, Cincinnati, OH (2001)

International Agency for Research on Cancer: Arsine IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, p 100. IARC, Lyon, France (1987).

U.S. Environmental Protection Agency: Arsine (CASRN 7784-42-1). In: *Integrated Risk Information System (IRIS)*. Online at: URL: <http://www.epa.gov/iris/subst/0672.htm>.