

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Arsénico en cabello de una población bajo riesgo de General Pico, La Pampa, Argentina

Mariani, D.D.\*; Rodríguez, I.; Soma, V.A.

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa, Santa Rosa, La Pampa, Argentina

Contacto: Mariani, D. D.; darma@cpenet.com.ar

## Resumen

El arsénico es un elemento que se encuentra ampliamente difundido en el ambiente. La continua exposición al arsénico inorgánico provoca un envenenamiento crónico. En la provincia de La Pampa existen amplias zonas cuyas aguas subterráneas contienen elevadas cantidades de arsénico. En el hombre el arsénico es biometilado, predominantemente en el hígado, proceso fundamental en la desintoxicación. La eficiencia de la metilación depende del estado de oxidación y la dosis de arsénico y cuando existe una saturación comienza a depositarse en el cabello. Existen elementos en debate e incertidumbres, asociados a la evaluación del riesgo de efectos cancerígenos y no cancerígenos para el arsénico. Cada vez más, surge la pregunta de si es correcto adoptar estándares internacionales sin estudios fisiológicos ni ecotoxicológicos previos, en la población específica del lugar de que se trate. En el presente trabajo se presentan los resultados de determinaciones de arsénico efectuadas sobre muestras de cabello de pobladores de General Pico, La Pampa, población considerada bajo riesgo ya que consume agua de red con un contenido de arsénico de  $0,110 \pm 0,034$  mg/l, mayor a  $0,010$  mg/l, límite máximo del Código Alimentario Argentino. El valor de arsénico promedio de todas las muestras procesadas fue de  $0,183 \pm 0,093$  mg/kg de cabello, muy cercano a los  $0,200$  mg/kg que es considerado como el umbral superior en las poblaciones no expuestas a este elemento. Asimismo, se encontró que los individuos de sexo masculino ( $0,256 \pm 0,106$  mg/kg) y los de la franja etaria menor a los 20 años ( $0,238 \pm 0,140$  mg/kg) tenían valores promedio de arsénico más altos.

**Palabras clave:** arsenicosis, arsénico en cabello, envenenamiento por arsénico, arsénico en aguas subterráneas, HACRE.

## Abstract

Arsenic is a widely spread element in the environment. The continuous exposure to this element causes chronic poisoning. In the province of La Pampa, Argentina, there are wide zones where the underground water contains a high rate of arsenic. In humans, inorganic arsenic suffers methylation in the liver, a fact considered as a detoxifying mechanism. The efficiency of this mechanism depends on the oxidation state and on the dose. Hence, when saturation is produced, it begins to accumulate in the hair. There have been discussions and uncertainties as regards the relation between arsenic and cancer risk evaluations. The question most frequently raised is whether or not it is correct to adopt international standards without previous physiological and ecotoxicological studies in the specific population where arsenic is being studied. In the present work, we show the results of the measurements of arsenic in the hair of the inhabitants of General Pico, La Pampa, a population considered under risk because arsenic level in drinking water is  $0.110 \pm 0.034$  mg/l, higher than  $0.010$  mg/l, maximum level accepted by the *Código Alimentario Argentino*. The average value of arsenic in hair found was of  $0.183 \pm 0.093$  mg/kg, a value close to  $0.200$  mg/kg, which is considered the upper threshold in unexposed populations. We also found that male individuals and individuals younger than 20 years had the highest average arsenic values ( $0.255 \pm 0.106$  and  $0.238 \pm 0.143$  mg/kg, respectively).

**Keywords:** arsenicosis, arsenic in hair, arsenic poisoning, arsenic in underground water, endemic arsenicosis.

## Introducción

El arsénico es un elemento que se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente, tanto en la atmósfera como en los animales, las plantas y el suelo. Es el vigésimo elemento en la corteza terrestre en cuanto a cantidad y se encuentra en mayor proporción en áreas geotermales, regiones volcánicas, acuitardos o niveles de arcillas intercalados en acuíferos detríticos, que contienen minerales con arsénico, y acuíferos que contienen óxidos de hierro y manganeso, que tienen una gran afinidad por el arsénico. Su principal vía de dispersión en el ambiente es el agua.

La *Environmental Protection Agency (EPA)* de los Estados Unidos de Norteamérica clasifica al arsénico como cancerígeno en el grupo A debido a la evidencia de sus efectos adversos sobre la salud<sup>1</sup>. La *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, un organismo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha clasificado en el grupo I porque tiene pruebas suficientes de su carcinogenicidad para los seres humanos.

En el hombre, la continua exposición al arsénico inorgánico provoca un envenenamiento crónico llamado arsenicosis, el que se produce cuando este elemento se acumula en el hígado, riñones, piel, pelo y uñas, eliminándose por la orina. La ingestión de dosis crecientes, hace que el organismo se habitúe al veneno y lo hace más resistente, pero es un carcinógeno que se ha asociado con el cáncer de piel, de pulmón y de vejiga, así como con otras enfermedades como la hiper e hipo pigmentación de la piel, queratosis, problemas vasculares y diabetes.

En Argentina, Chile, México, El Salvador, Nicaragua, Perú y Bolivia, por lo menos cuatro millones de personas beben en forma permanente agua con niveles de arsénico superiores a los máximos recomendados internacionalmente. En países de otras regiones del mundo como India, Bangladesh, China y Taiwán el problema es aún mayor. En India hay alrededor de seis millones de personas expuestas, de las cuales más de dos millones son niños, y en Bangladesh doce millones<sup>2</sup>.

El arsénico, tanto en las aguas superficiales como en las aguas subterráneas, proviene de la disolución de minerales, la erosión y desintegración de rocas, y la deposición atmosférica en forma de aerosoles<sup>3,4</sup>. Es muy importante destacar que la solubilidad en agua del  $As_2O_5$  es mucho mayor que la del  $As_2O_3$  [1500 y 37 g/l, respectivamente]<sup>5</sup>.

Los mayores niveles de arsénico suelen encontrarse en las aguas bicarbonatadas y de baja dureza, es decir, con altas concentraciones de bicarbonatos y baja concentración de calcio y magnesio. Existe una mayor movilidad del arseniato en aguas con altas concentraciones de bicarbonatos y pH mayores a 7,5; debido a una disminución en la adsorción del mismo en los óxidos de hierro y aluminio, presentes en los sedimentos loésicos. Por lo tanto, en las aguas subterráneas pueden encontrarse altas concentraciones de arsénico sólo si las condiciones geoquímicas favorecen su disolución<sup>6</sup>. Existe una fuerte correlación entre arsénico y

flúor debida a las condiciones fisicoquímicas del agua, que favorecen la migración de ambos compuestos. La concentración de arsénico en aguas naturales, incluyendo la del agua en mar abierto, oscila entre 1 y 2  $\mu\text{g/l}$ <sup>7,8</sup>.

Excepto en algunos casos de exposición laboral, la vía más común de acceso del arsénico al organismo humano es la oral, ya sea por alimentos que lo contienen, o más frecuentemente por el consumo de agua<sup>3</sup>. La ingesta media diaria de arsénico es de menos de 10  $\mu\text{g}$ . Sin embargo, en lugares donde el agua contiene elevadas cantidades de este elemento, la ingesta diaria se eleva en forma significativa<sup>9</sup>.

En Argentina, la presencia de arsénico en el agua es de origen natural y las aguas subterráneas en las áreas afectadas presentan concentraciones de este elemento variables, que van de valores menores de 0,050 mg/l hasta valores mayores de 1 mg/l. El problema se conoce desde hace más de 90 años, cuando epidemiólogos de Córdoba y otras provincias argentinas evidenciaron y asociaron daños a la piel con la presencia del arsénico en el agua de bebida. Las primeras manifestaciones patológicas se conocieron como "la enfermedad de Bell Ville" y luego como Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE)<sup>10</sup>. En Argentina se estima que la población expuesta al arsénico en un rango entre 0,020 y 2,900 mg/l, es de 2.000.000 de habitantes. Las provincias más afectadas son Salta, La Pampa, Córdoba, San Luis, Santa Fe, Buenos Aires, Santiago del Estero, Chaco y Tucumán. La fuente de arsénico en las napas freáticas de la región pampeana es de origen volcánico<sup>11</sup>.

En la provincia de La Pampa existen amplias zonas, especialmente en el norte, en los departamentos Conelo y Rancul, cuyas aguas subterráneas contienen elevadas cantidades de arsénico. Las normas provinciales establecen un nivel máximo de 0,180 mg/l de este elemento en las aguas para consumo humano, mientras que el Código Alimentario Argentino en mayo de 2007 cambió el límite de 0,050 mg/l a 0,010 mg/l, tal como lo habían hecho con anterioridad la OMS, la *US EPA* y la Comunidad Económica Europea. Desde 1942 hasta el año 2001 la *US EPA* mantuvo el límite de 0,050 mg/l. Ese año lo modificó a 0,020 mg/l, y desde enero de 2006 es de 0,010 mg/l.

Existen elementos en debate e incertidumbres, asociados a la evaluación del riesgo de efectos cancerígenos y no cancerígenos del arsénico. Algunos de éstos son de orden general y otros específicamente relacionados con el uso del estudio de Taiwán<sup>12</sup> para la cuantificación de los mismos.

Uno de los puntos más importantes de debate es el modelo matemático utilizado en la extrapolación del riesgo, desde las dosis encontradas en Taiwán (por concentraciones de 0,400 a 0,600 mg/l como las más frecuentes) a dosis bastante más bajas, por ejemplo concentraciones entre 0,050 y 0,180 mg/l, de las que casi se carece de datos epidemiológicos<sup>13,14</sup>. Si bien todos los compuestos de arsénico son tóxicos, la toxicidad varía según el estado de oxidación en el que se encuentre el elemento. La escala de toxicidad del arsénico decrece en el siguiente orden: arsina >  $As^{+3}$  inorgánico >  $As^{+3}$  orgánico >

$\text{As}^{+5}$  inorgánico >  $\text{As}^{+5}$  orgánico > arsénico elemental. La toxicidad del  $\text{As}^{+3}$  es 10 veces mayor que la del  $\text{As}^{+5}$  y la dosis letal para adultos es de 1-4 mg As/kg.

El arsénico elemental es muy poco absorbido por el organismo y se elimina casi todo sin ser modificado, en cambio los compuestos solubles de arsénico son rápidamente absorbidos en el tracto gastrointestinal. Una vez absorbidos, son ampliamente distribuidos en el cuerpo a través de la sangre. En la mayoría de los animales, incluido el hombre, el arsénico es eliminado de la sangre y depositado en los tejidos, encontrándose las mayores concentraciones en el hígado, riñones, bazo, piel y pulmones. En el caso de los compuestos pentavalentes y los orgánicos, son casi completamente eliminados por la orina a través de los riñones. Esta concentración baja rápidamente, excepto en la piel pulmones y cabellos, que contienen cantidades relativamente elevadas de proteínas que poseen grupos sulfhidrilo, los cuales se unen al arsénico trivalente<sup>6</sup>. Como el arsénico tiene una alta afinidad por la queratina, su concentración en cabellos y uñas es mayor que en los demás tejidos.

El cabello puede ser considerado como una vía de excreción del arsénico, ya que una vez incorporado a él, no es biológicamente disponible. La arsenobetaina, el principal compuesto orgánico de arsénico en pescados y mariscos, menos tóxica que el arsénico inorgánico, no se acumula en el cabello<sup>15</sup>. Esto implica que sólo el arsénico en su forma inorgánica puede ser incorporado al cabello.

La vida media del arsénico inorgánico que se acumula en tejidos humanos oscila entre 2 y 40 días<sup>16</sup>. El arsénico es biometilado, predominantemente en el hígado, a ácido metilarsónico (MMA)  $[\text{CH}_3]\text{AsO}(\text{OH})_2$  y ácido dimetilarsónico (DMA)  $[\text{CH}_3]_2\text{AsO}(\text{OH})$ , proceso fundamental en la desintoxicación, porque estos metabolitos han mostrado menor toxicidad en algunos estudios experimentales sobre letalidad. Niveles de  $\text{As}^{+3}$  por debajo de 0,200 a 0,250 mg por día pueden ser detoxificados por adición de grupos metilos<sup>17</sup>. La eficiencia de la metilación depende de la dosis de arsénico y existe una saturación cuando la ingesta supera los 0,500 mg diarios, por lo que comienza a depositarse en el cabello<sup>18</sup>.

Algunos estudios de toxicidad del arsénico indican que muchas de las normas actuales basadas en las guías de la OMS son muy altas, y plantean la necesidad de reevaluar los valores límites basándose en estudios epidemiológicos.

Investigaciones realizadas por la *American Council of Science and Health (ACSH)* concluyen que no hay pruebas claras de que la exposición crónica al arsénico inorgánico a concentraciones de al menos varios cientos de  $\mu\text{g/l}$  puedan causar cáncer de piel, vejiga, pulmón, riñón, hígado y próstata, ni efectos no cancerígenos como los clásicos de la intoxicación crónica, como hiperpigmentación o queratosis palmo-plantar<sup>14</sup>. Cada vez más surge la pregunta de si es correcto adoptar estándares internacionales sin estudios fisio ni ecotoxicológicos previos, en la población específica del lugar que se trate.

Dado que el arsénico es un elemento que luego de su consumo a través de la alimentación se deposita en varios tejidos, siendo uno de ellos el cabello humano, se evaluó su contenido en muestras de cabello de individuos bajo riesgo de la ciudad de General Pico, La Pampa. Se considera población bajo riesgo a aquella que consume agua con contenido de arsénico de más de 0,010 mg/l. La población se evaluó, además, en función de estratos por edades y sexo. Consultas a médicos clínicos de la ciudad revelaron que se han observado pocos casos de arsenicismo en la población, casi todos ellos tienen lugar en la población rural, que no consume agua de red. Por ello, la hipótesis de trabajo fue que el proceso de detoxificación podría ser diferente para las dosis encontradas en Taiwán, con respecto a los niveles existentes en General Pico, La Pampa, de los que hasta ahora no existía información alguna.

## Materiales y métodos

### Recolección de muestras de agua de red

Se recolectaron un total de 48 muestras de agua de dos puntos de la red de distribución de la ciudad, ubicados en las coordenadas geográficas S 35° 39' 11,77" O 63° 45' 54,05" y S 35° 40' 00,99" O 63° 45' 48,36". Se tomó cada muestra en forma mensual, durante un período de dos años consecutivos.

Las muestras fueron colectadas luego de dejar correr el agua durante un minuto, en recipientes plásticos de 500 ml, previamente enjuagados con una solución 0,1 N de ácido nítrico. Se transportaron en refrigerador portátil hasta el laboratorio.

### Recolección de muestras de cabello

Los sujetos de estudio fueron habitantes de la ciudad de General Pico, La Pampa, Argentina, previa encuesta acerca de si el agua que bebían pertenecía a la red de suministro local, y si la habían consumido en forma ininterrumpida por más de un año. Se colectaron 70 muestras de cabello, para lo cual se seleccionó un mechón de cabello de la región occipital de cada individuo, que fue cortado lo más cerca posible al cuero cabelludo. El peso aproximado de cada muestra fue de dos gramos.

### Preparación de las muestras de cabello

Antes de la mineralización, cada muestra se trató con acetona anhidra, con agitación tantas veces como fue necesario hasta que la misma se presentara límpida e incolora. Luego, se hizo un lavado suave con NaOH al 1%, y por último se lavó con abundante agua hasta eliminar todo resto alcalino. Se enjuagó con agua destilada y se secó en estufa a 100 - 105 °C. Se conservó en desecador hasta su pesada en balanza de precisión, en cantidad de, aproximadamente, un gramo por muestra.

### Mineralización

Se efectuó la mineralización de las muestras por medio

de una oxidación por vía húmeda, agregando a cada una 35 ml de  $\text{HNO}_3$ , 4ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y 1 ml de  $\text{HClO}_4$ , en balones de Kjeldahl de vidrio borosilicato de 500 ml de capacidad. Se procesó a la par de las muestras un blanco constituido por 1 ml de agua destilada. El calentamiento se realizó mediante mecheros de gas colocando los balones sobre baño de arena. A medida que transcurría la oxidación se observó una abundante producción de vapores nitrosos de color pardo rojizo y una disminución paulatina del volumen inicial. El tratamiento se siguió hasta eliminar el exceso de oxidante, manifestado por la producción franca de densos humos blancos de  $\text{SO}_3$ . Se dejó enfriar y se lavó 3 veces con 10 ml de agua destilada por vez, calentando para concentrar el volumen a 5 ml cada vez.

### Determinación de arsénico

Se retomaron los 5 ml de la muestra mineralizada y se llevaron a 25 ml con agua, constituyendo ésta, la muestra sobre la que se determinó el arsénico. En el caso de las muestras de agua, el análisis se realizó sobre una alícuota de 25 ml, realizando un blanco con agua destilada. La determinación de este elemento se efectuó sobre ambos tipos de muestra por el Procedimiento Normalizado de Operación para la Determinación de Arsénico por el Método del Dietilditiocarbamato de Plata<sup>19</sup>, que posee un límite de detección de 0,005 mg As/l. Para la lectura de la densidad óptica se utilizó un espectrofotómetro Wayers 2000.

### Resultados

El promedio de la concentración de arsénico encontrada en el agua de red fue de  $0,110 \pm 0,034$  mg/l, con un valor mínimo de 0,084 mg/l, y un máximo de 0,117 mg/l, en concordancia con el trabajo de Medus y col.<sup>20</sup>.

Se procesaron 70 muestras de cabellos distribuidas por sexo y edad según se muestra en la tabla I. La concentración promedio de arsénico en cabello de todos los individuos de General Pico, La Pampa estudiados fue de  $0,183 \pm 0,093$  mg/kg.

En la tabla I también pueden observarse las concentraciones de arsénico promedio y su error estándar, distribuidas según grupos etarios y el sexo de los individuos que fueron muestreados.

### Discusión

En personas no expuestas al arsénico, los valores de este elemento en cabellos oscilan entre 0,020 y 0,200 mg/kg<sup>21,22,23</sup>, en tanto que, en general, los niveles de arsénico en los cabellos suelen ser inferiores a 1 mg/kg.

Según estudios hechos en otras comunidades con similares valores de arsénico en agua de bebida, como por ejemplo 0,100 mg/l de arsénico, estos se correspondían con un valor de aproximadamente 0,500 mg/kg en cabello<sup>21</sup>. En un estudio hecho en Australia, para valores de aproximadamente 0,048 mg/l en el agua de bebida, se encontraron en cabello valores promedio superiores a 5,000 mg/kg<sup>24</sup>. Más recientemente, en niños menores de diez años de Pakistán, para valores de arsénico en agua de entre 0,030 y 0,100 mg/l, se obtuvieron valores de arsénico en cabello de entre 1,250 y 3,630 mg/kg<sup>25</sup>.

De la comparación con los resultados de arsénico en cabello obtenidos en otros lugares del mundo en relación con el nivel de arsénico del agua consumida, vemos que la acumulación de este elemento en el organismo es muy dispar, lo que podría deberse a las características del metabolismo, asociado a la alimentación, especialmente con la cantidad de agua promedio consumida por las diferentes poblaciones en base a costumbres y condiciones climáticas. Por ello, coincidimos con lo que expresaran Vahter y col.<sup>26</sup> y Hernández y col.<sup>27</sup> respecto a que deben tenerse en cuenta las características regionales de la población antes de establecer un umbral de tolerancia.

Al comparar los resultados obtenidos de arsénico para los distintos sexos, se encontró una diferencia entre el valor promedio de las muestras del sexo masculino ( $0,256 \pm 0,106$  mg/kg) y el de las del sexo femenino ( $0,141 \pm 0,044$  mg/kg). Esto coincide con lo expresado por Del Razo y col.<sup>28</sup> y Hopenhayn-Rich y col.<sup>29</sup>, quienes midieron MMA y DMA en ambos sexos, y concluyeron que las mujeres detoxifican el arsénico mediante biometilación en forma más eficiente que los varones, aunque no pudieron explicar el motivo.

En cuanto a los valores por edades, el grupo de personas de menor edad fue el que tuvo el promedio más alto de concentración de arsénico en cabellos, con  $0,238 \pm 0,140$  mg/kg, en coincidencia con lo expuesto por Saad y col.<sup>30</sup> referente a que niños y adolescentes acumulan más el arsénico que los adultos, posiblemente porque su mecanismo de de-

**Tabla I:** Concentración de arsénico en cabello según edad y sexo

Grupo Etario (años)	"N"			Concentraciones de arsénico en		mg/kg (*) Total
	F	por M	sexo Total	F	M	
Hasta 20	9	8	17	$0,137 \pm 0,047$	$0,345 \pm 0,133$	$0,238 \pm 0,140$
21-45	19	12	31	$0,141 \pm 0,043$	$0,214 \pm 0,076$	$0,162 \pm 0,067$
> 45	15	7	22	$0,145 \pm 0,049$	$0,223 \pm 0,051$	$0,170 \pm 0,061$
Todos	43	27	70	$0,141 \pm 0,044$	$0,256 \pm 0,106$	$0,183 \pm 0,093$

\*Media  $\pm$  error estándar de la media

F: Sexo femenino - M: Sexo masculino

toxicificación aún no está completamente desarrollado.

Según Buchet y col<sup>18</sup> la cantidad de arsénico que se acumula en el cabello depende de la capacidad de detoxificación del organismo humano, y este comenzaría a depositarse en él, cuando se supera un umbral próximo a 0,500 mg diarios. Si consideramos que el agua de General Pico contenía una concentración promedio de  $0,110 \pm 0,034$  mg/l, y que en estas latitudes una persona consume unos dos litros de agua por día, el consumo promedio diario habría sido de alrededor de 0,220 mg, lejos todavía del mencionado umbral.

De los resultados obtenidos en este trabajo podemos inferir que la concentración de  $0,110 \pm 0,034$  mg/l de arsénico en el agua de bebida, no ha superado la capacidad promedio de detoxificación del universo estudiado, ya que su depósito en el cabello arrojó valores muy inferiores a los de comunidades estudiadas previamente por investigadores en otros países, donde era frecuente observar personas afectadas.

Asimismo, ya que la concentración promedio de arsénico hallada en los cabellos de los individuos de la localidad de General Pico ha sido similar, o incluso inferior a 0,200 mg/kg, que es el umbral superior encontrado en las poblaciones no expuestas a este elemento, se puede concluir que para la especie de arsénico presente en el agua de bebida de esta localidad pampeana, el contenido promedio de  $0,110 \pm 0,034$  mg/l es un valor aceptable, ya que este elemento no alcanza a depositarse en el organismo en cantidad suficiente como para producir enfermedad.

Estos resultados también apoyan la hipótesis de que antes de adoptar un valor máximo de arsénico basado en estándares internacionales, deberían hacerse estudios fisiológicos y ecotóxicos de la población a la cual será aplicado.

En contra de lo esperado, con respecto a que al consumir la misma dieta varones y mujeres, encontraríamos un valor similar de arsénico en ambos sexos, se halló un valor diferente, siendo éste mayor en el sexo masculino.

También se encontró una diferencia en los valores promedio de los individuos de la franja etaria menor, con respecto a los de mayor edad, en concordancia con los datos bibliográficos consultados.

Por último, si tenemos en cuenta los estudios de Castro y col.<sup>31</sup> según los cuales hace falta un consumo acumulado de 10 g de arsénico a partir del agua, para producir un cáncer de piel; con el valor de arsénico del agua de red de General Pico, para un consumo personal de dos litros por día, aunque el organismo no llegara a eliminar nada del arsénico ingerido, se necesitarían más de ciento veinte años para llegar al consumo de esos 10 gramos.

## Referencias bibliográficas

1. US Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (EPA-625/3-87/013). Special report on ingested inorganic arsenic. En: Skin cancer; nutritional essentiality. Washington, DC. 1988.
2. UNICEF. Arsenic Mitigation in Bangladesh, 2006. Disponible en: <http://Unicef.org/Bangladesh/Arsenic.pdf>.
3. Smedley PL, Kinniburgh DG. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Applied Geochemistry* 2002;17:517-568.
4. Esparza, MLC. Arsénico en el agua de bebida de América Latina y su efecto en la salud pública. En: Hojas de Divulgación Técnica – CEPIS, Lima, Perú, 2004;95:1-11.
5. World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/75). Chemical Hazards in drinking water. Arsenic. En: Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, Switzerland, 2003.
6. Slooff W, Haring BJA, Hesse, JM, Janus JA, Thomas R. National Institute of Public Health and Environmental Protection. Integrated criteria document arsenic. En: Report No. 710401004. Bilthoven, Netherlands, 1990.
7. Hindmarsh JT, McCurdy RF. Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. *CRC. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1986;23: 315–347.
8. US National Research Council. Arsenic in drinking water. En: National Academy Press. Washington DC, 1999.
9. Yost LJ, Schoof RA, Aucoin R. Intake of inorganic arsenic in the North American diet. *Human and Ecological Risk Assessment* 1998;4:137–152.
10. Goyenechea M. Sobre la nueva enfermedad descubierta en Bell-Ville. *Rev.Med. de Rosario* 1917;{7}:485.
11. Besuschio SC. HACRE: Hidroarsenicismo crónico regional endémico. *Consultor de Salud* 1990;216:12-14.
12. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *Journal of the National Cancer Institute* 1968;40:453–463.
13. Vázquez H, Ortolani V, Rizzo G, Bachur J, Pidustwa V, Corey G. Arsénico en aguas subterráneas. Criterios para la adopción de límites tolerables. En: Documento ENRESS. Rosario, Santa Fe, Argentina. 1999. Pp. 17. Disponible en: <http://www.cepis.ops-oms.org/bvsaca/fulltext/arsenico.pdf>.
14. Brown KG, Ross G. American Council on Science and Health. Arsenic, Drinking Water, and Health. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2002;36(2):162-174.
15. Vahter M, Marafante E, Dencker L. Metabolism of arsenobetaine in mice, rats and rabbits. *Sci Total Environ* 1983;30:197-211.
16. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GKH. Human retention studies with <sup>74</sup>As. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1980;53:550–556.
17. Science Advisory Board's Review of the Arsenic Issues Relating to the Phase II Proposed Regulations from the Office of Drinking Water. US Environmental Protection Agency. EPA-SAB-EHC-89-038. Washington DC, 1989.
18. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *International Archives of Occupational and Environmental*

- Health 1981;48:111-118.
19. Wong M, Mori V, Esparza MLC. Procedimiento Normalizado de Operación para la Determinación de Arsénico por el Método del Dietilditiocarbamato de Plata. Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente, División de Salud y Ambiente, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud 2000; Archivo: LA04003.1.
  20. Medus M, Mariño EE, Schulz CJ. Variación temporal en los contenidos de arsénico en la batería de pozos que abastece a General Pico, La Pampa. Actas del IV Congreso Hidrogeológico Argentino 2005;73-81.
  21. Valentine JL, Kang HK, Spivey G. Arsenic levels in human blood, urine, and hair in response to exposure via drinking. *Environ Res* 1979;20:24-32.
  22. Rogers C, Tomita AV, Trowbrid PR. Hair analysis does not support hypothesized arsenic and chromium exposure from drinking water in Woburn, Massachusetts. *Environ Health Perspect* 1997;105:1090-1097.
  23. Kurttio P, Komulainen H, Hakala E, Kahelin H, Pekkanen J. Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998;34:297-305.
  24. Hinwood AL, Sim MR, Jolly D, de Klerk N, Bastone EB, Gerostamoulos D, Drummer OH. Hair and Toenail Arsenic Concentrations of Residents Living in Areas with High Environmental Arsenic Concentrations. *Environmental Health Perspectives* 2003;111(2):187-193.
  25. Kazi TG, Shah Q, Arain MB, Jamali MK, Kandhro GA, Afridi HI, Khan S, Wadhwa SK, Shah F, Baig JA. Determination of Arsenic in Scalp Hair of Children and its Correlation with Drinking Water in Exposed Areas of Sindh Pakistan. *Biol Trace Elem Res* 2010; DOI: 10.1007/s12011-010-8866-z.
  26. Vahter M, Concha G, Nermell B, Nilsson R, Dulout F, Natarajan AT. A unique metabolism of inorganic arsenic in Native Andean women. *European J Pharmacol* 1995;293:445-462.
  27. Hernández MA, González N, Trovatto MM, Ceci JH, Hernández L. Sobre los criterios para el establecimiento de umbrales de tolerancia de arsénico en agua de bebida. Actas del IV Congreso Hidrogeológico Argentino 2005;167-172.
  28. Del Razo LM, Garcia-Vargas G, Vargas H, Albores A, Cebrian M. Chronic high arsenic exposure alters the profile of urinary arsenic metabolites in humans. *Toxicologist* 1995;15:262.
  29. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH, Kalman DA, Moore LE. Methylation Study of a Population Environmentally Exposed to Arsenic in Drinking Water. *Environmental Health Perspectives* 1996;104(6):620-628.
  30. Saad A, Hassanien MA. Assessment of arsenic level in the hair of the nonoccupational Egyptian population: Pilot study. *Environment International* 2001;27(6):471-478.
  31. Castro JA. Arsénico. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 1982; XVI (1):3-17.