

Manifestaciones clínicas y exposición a arsénico en una localidad de Tucumán-Argentina

Clinical manifestations and arsenic exposure in a locality of Tucumán, Argentina

Soria Curi Yessika J¹, Vaca Emilia S², Feldman Gabriela¹, Granger Solana¹, Sagués Ximena¹, Tapia Pablo¹, Soria Norma B, ¹Martínez Riera Nora¹

¹ Cátedra de Toxicología. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. ² Médica Pediatra. Hospital General San Martín. Buenos Aires. Argentina

norimar@fm.umt.edu.ar

Introducción: El Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE), es una enfermedad causada por el consumo crónico de arsénico a través del agua; caracterizada por producir a largo plazo efectos dermatológicos y afecciones sistémicas graves.

Objetivos: Analizar el contenido de arsénico en agua de una zona de Tucumán considerada endémica. Evaluar manifestaciones clínicas compatibles con HACRE.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de corte transversal, en Ranchillos-Tucumán. Se determinó la concentración de arsénico en el agua de pozo y se realizó el examen clínico, evaluando manifestaciones dermatológicas y no dermatológicas de los residentes.

Resultados: Se estudiaron 41 casas y 66 personas. El 16% de la población consume agua con más de 0,05 mg/l de arsénico, todos con clínica relacionada al tóxico. En los pozos evaluados más del 75% de los habitantes presenta manifestaciones compatibles con arsénico en aguas con niveles permitidos. El 52,5% presenta melanodermia, manifestación más frecuente y un 40% hipertensión arterial.

Discusión: La bibliografía existente coincide con este trabajo con respecto a los efectos tóxicos que el consumo de arsénico produce a largo plazo, incluso en concentraciones aceptadas. La relevancia de este estudio en zonas endémicas es brindar información actualizada, a fin de desarrollar estrategias de eliminación, prevención y diagnóstico.

Palabras Clave: HACRE, Manifestaciones clínicas, Zona endémica

Abstract

Introduction: Endemic Chronic Regional Hydroarsenicism (HACRE) is a disease caused by chronic consumption of arsenic through water; characterized by producing long-term dermatological effects and serious systemic conditions.

Objectives: To analyze the arsenic content in water in an area of Tucumán considered endemic. Evaluate clinical manifestations compatible with HACRE.

Materials and methods: Descriptive cross-sectional study in Ranchillos-Tucumán. The concentration of arsenic in the drinking water was determined and the clinical examination was performed, evaluating dermatological and non-dermatological manifestations of the residents.

Results: 41 houses and 66 people were studied. 16% consumes water with more than 0.05 mg / l of arsenic, all have clinical manifestations related to the toxic. More than 75% of the habitant's present manifestations compatible with arsenic in water with permitted levels. 52.5% presented melanodermia, the most frequent manifestation. 40% are with arterial hypertension.

Discussion: The existing literature coincides with this work regarding the toxic effects that Arsenic consumption occurs in long term, even at accepted concentrations. The relevance of this study in endemic areas is to provide updated information, in order to develop strategies for elimination, prevention and diagnosis.

Keywords: HACRE, Clinical manifestations, Endemic area

1. Introducción

La contaminación de agua provocada por arsénico (As) es un problema de salud pública de importancia mundial debido al poder carcinógeno y neurotóxico del elemento. La ingestión crónica de aguas arsenicales provoca el HACRE, Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico, enfermedad producida por el consumo de arsénico a través de agua y los alimentos (1-3). La preparación de alimentos tales como legumbres, granos y verduras con aguas arsenicales, aumenta de un 200 a un 250 % la ingesta o el consumo de arsénico.

El arsénico inorgánico está naturalmente presente en las aguas subterráneas de diversos países. En América Latina se estima que al menos 4 millones de personas beben en forma permanente agua con niveles de arsénico que ponen en riesgo la salud; las concentraciones superan en algunos casos 1 mg/l (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) junto a la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA), el Consejo de Unión Europea (The Council of the European Union) y al Subcomité Federal del agua de Bebida de Canadá, establecieron como límite de concentración máxima admisible de arsénico en el agua de consumo 0,01 mg/l. Este límite se ve modificado de acuerdo a las normas establecidas en cada país (5,6).

Alrededor de 4 millones de argentinos viven en zonas con altas concentraciones de arsénico en aguas subterráneas. Un estudio realizado en Argentina y publicado en la revista científica *Science of the Total Environment* señala que la exposición a este elemento químico constituye una amenaza para la salud de la población porque se lo asocia a cáncer (de piel, pulmón, vesícula y riñón), enfermedades neurológicas y cardiovasculares y problemas durante el embarazo, además de otras enfermedades benignas. Los datos surgen de la primera revisión sistemática de la epidemiología del arsénico en Argentina, investigación que fue realizada por el Centro Cochrane Argentino IECS (7).

El Código Alimentario Argentino (CAA) en el año 2012 modifica el límite máximo de referencia, de una concentración de arsénico en el agua de consumo de 0,01 a 0,05 mg/l. En 2019, con la modificación de la legislación, finalmente se estableció 0,01 mg/l como máximo en agua potable de suministro público y uso domiciliario, en aguas de bebida o aguas potabilizadas envasadas y en aguas mineralizadas artificialmente. Además, se aceptan hasta 0,05 mg/l de As en agua mineral natural y todos los productos preparados a partir de ella. En Argentina se establecen límites máximos para la presencia de arsénico en alimentos en un rango elevado de 0,01 a 1 mg/kg (8-11).

En la provincia de Buenos Aires estudios realizados, arrojan que el 82% de la población consume agua con niveles de arsénico superiores a 0,01 mg/l (12). En Santa Fe el 9,9% de la población que recibe agua potable de servicios centralizados consume niveles de arsénico superiores a 0,05 mg/l (13). Investigadores de la provincia de Córdoba, estiman que el 89,8% de la superficie de la provincia se encuentra afectada por elevadas concentraciones de arsénico en aguas subterráneas, con valores mayores a los recomendados. Mientras que otros estudios demostraron que sólo el 57% presenta niveles superiores a los valores establecidos como límite (14,15). En Tucumán se realizaron investigaciones en distintas regiones, en las aguas superficiales y subterráneas del sur de la cuenca del Río Salí un 24% de las muestras supera los 0,05 mg/l y un 57% tiene un valor entre 0,05 y 0,01 mg/l (16-18).

El HACRE constituye una grave problemática en la provincia de Tucumán, no encontrando estudios epidemiológicos actualizados y sistemáticos, que permitan llevar un control de la población expuesta al riesgo del agua contaminada (19,20).

Estos estudios son importantes puesto que la toxicidad crónica del arsénico en el hombre produce un amplio rango de manifestaciones clínicas, entre las cuáles se destacan las cutáneas como patognomónicas y las no cutáneas como manifestaciones clínicas importantes pero inespecíficas, como astenia, anemia, neuropatía periférica, hepatomegalia, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad vascular periférica (21-24). El 30% de los pacientes con HACRE muere por neoplasias, las más importantes son las de piel, de hígado, pulmón, vejiga, estómago y páncreas (25). La aparición de los síntomas puede demorar entre 5 y 10 años, y las lesiones se malignizan décadas después de la exposición. Se ha demostrado que los niños son más sensibles que los adultos a la toxicidad por el arsénico desde su etapa prenatal, también poseen mayor susceptibilidad las mujeres embarazadas y en lactancia; como así también individuos con trastornos nutricionales, enfermedades preexistentes, sobre todo hepáticas y renales y aquellos individuos que posean trastornos genéticos en la metilación del Arsénico (26-28).

2. Objetivos:

Evaluar la situación epidemiológica del Hidroarsenismo Crónico Regional Endémico (HACRE) en una zona endémica de Tucumán.

- Analizar el nivel de arsénico en el agua de los pozos y de consumo domiciliario en los habitantes de las comunas de Agua Dulce y Lotes de Agua Dulce pertenecientes al área operativa del Hospital de Ranchillos.
- Evaluar la presencia de manifestaciones clínicas compatibles con HACRE.
- Definir los casos encontrados de acuerdo a los Criterios diagnósticos de la OMS.

3. Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en las Comunas de Agua Dulce y Lotes de Agua Dulce ambos pertenecientes al Departamento de Leales, provincia de Tucumán. Se determinó la concentración de arsénico en los pozos de agua que abastecen las viviendas de la zona; se evaluó clínicamente los habitantes de las mismas. Se realizó un muestreo aleatorio sistemático de casas de paso 4, fueron 41 casas con un total de 66 personas estudiadas. Se realizaron tomas de muestras de aguas de los pozos y de las viviendas, en envases plásticos limpios de acuerdo a las indicaciones del laboratorio; analizándolas mediante tiras reactivas Merckoquan, test de arsénico, que evalúa semi cuantitativamente valores desde 0.005 a 0.5 mg. Para cada muestra se llenó la ficha de muestra de agua (Anexo 2). Se pidió autorización a cada integrante de la vivienda, y en caso de menores, al tutor responsable, para realizar el interrogatorio y examen físico. Se mantuvo el anonimato y la confidencialidad de los datos, en caso de desistir podían retirarse del estudio.

En el formulario de evaluación médica se cargó los datos (Anexo 1). Se analizaron las siguientes variables:

Niveles de arsénico en agua: cantidad de arsénico presente en las muestras de agua recolectadas.

Se consideró:

Nivel óptimo: concentraciones arsénico < a 0.01mg/l.

Nivel permitido: concentraciones de arsénico de 0.01 a 0.05 mg/l.

Nivel no admisible: concentraciones de arsénico de > 0.05mg/l.

Fuente de obtención del agua se consideró:

Agua de red: provisión de agua del servicio sanitario de la provincia.

Agua superficial: agua obtenida de río, lago, laguna

Aguas subterráneas: dentro de ésta se discriminó según la profundidad del pozo de extracción en < de 20 metros o > de 20 metros.

Manifestaciones clínicas de HACRE:

Se evaluó presencia de signos o síntomas compatibles con el consumo crónico de arsénico en el agua. Se distinguió:

Manifestaciones dermatológicas:

- Hiperqueratosis (difusa o nodular de palmas y/o plantas).
- Melanodermia (hipo o hiperpigmentación, difusa o puntiforme de piel y/o mucosas).
- Cáncer de piel (Enfermedad de Bowen / Carcinoma espinocelular / Carcinoma basocelular, múltiples y en zonas no expuestas) consignados como antecedente personal, con biopsia realizada.

Manifestaciones no dermatológicas:

- Debilidad, náuseas, vómito, diarrea, hipertensión arterial, neuropatía periférica, vasculopatía periférica, edema duro de pies y manos, tos crónica.
- Antecedentes de bronquitis crónica y enfermedad pulmonar crónica.

Presencia de HACRE: **De acuerdo a los Criterios diagnósticos de HACRE. OMS (Anexo 3).** Se consideró:

Caso probable: Criterio 1 + Criterio 2 (Grado I) ± Criterio 3 ± Criterio 4

Caso definido: Criterio 1 + Criterio 2 (Grado II/ III) ± Criterio 3 ± Criterio 4.

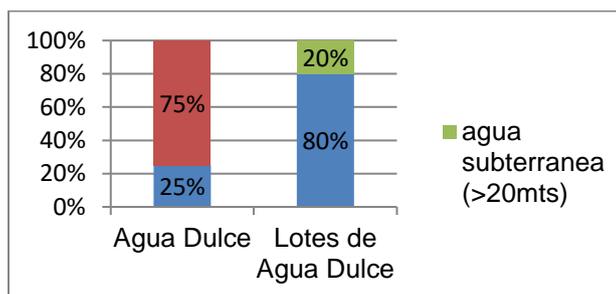
O aquellas personas que ya hayan sido diagnosticadas con análisis en pelos, uñas y orina.

Ausencia de HACRE: en caso que no reúna los criterios de caso probable o caso definido.

4. Resultados

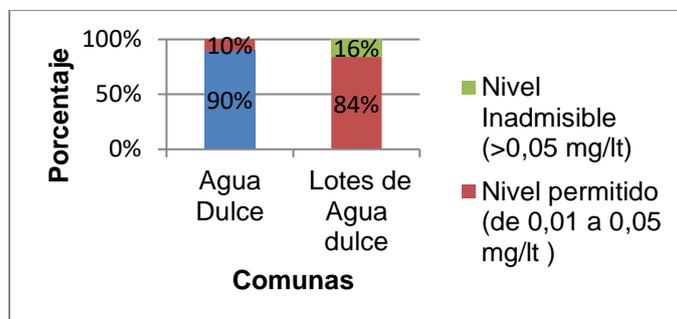
Se visitaron 41 casas y se evaluó 66 personas de esas viviendas De las 66 personas entrevistadas en ambas comunas el 28% se encontraban en el rango etario de 31 a 40 años.

Gráfico N° 1: Fuente de Obtención del Agua



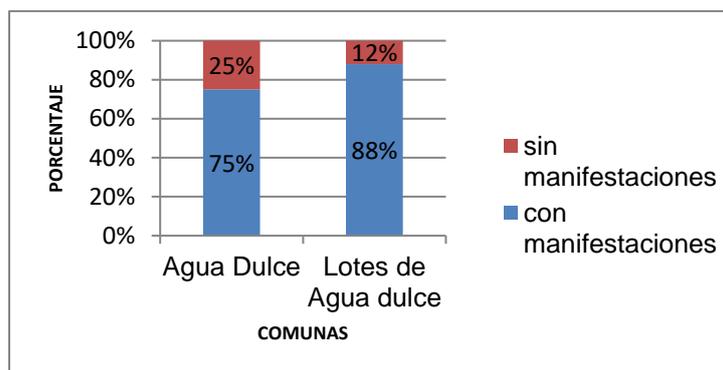
Fuente de obtención del agua en comuna de Agua Dulce, subterránea el 75% de los pozos, más de 20 m de profundidad. En la comuna de Lotes de Agua Dulce la provisión de agua es 80% red y un 20% agua subterránea de pozos superiores a los 20 m.

Gráfico N° 2: Nivel de Arsénico en las comunas Agua Dulce y Lotes de Agua Dulce



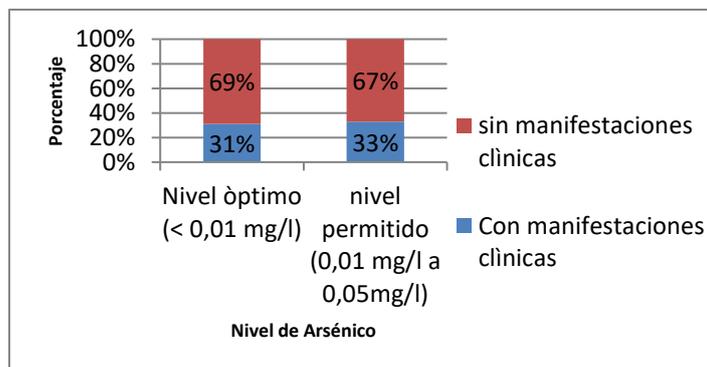
En la comuna de Agua Dulce el 90% de la población consume agua de bebida con una concentración de As menor a 0,01 mg/l. En Lotes de Agua Dulce el 84% de la población consume agua con concentraciones entre 0,01 mg/l y 0,05 mg/l y el 16% restante consume agua con concentraciones de As inadmisibles para el consumo (>0,05mg/l).

Gráfico N°3: Presencia de manifestaciones clínicas en las comunas



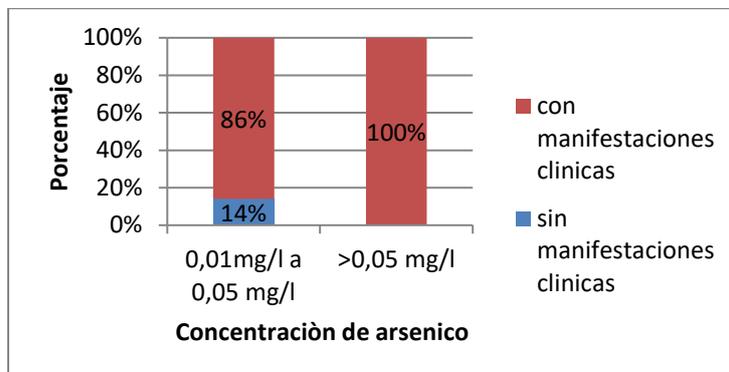
El 75% de la población de la comuna de Agua Dulce presenta manifestaciones clínicas compatibles con arsénico y el 88% en Lotes de Agua Dulce.

Gráfico N°4: Relación entre el nivel de arsénico y la presencia de manifestaciones clínicas en la comuna de Agua Dulce



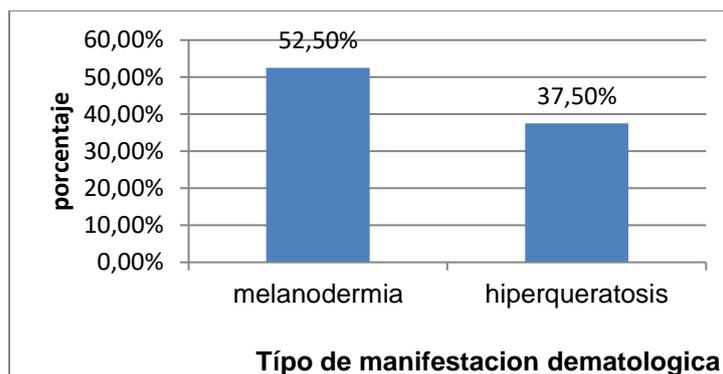
En Agua Dulce, de las personas que consumen agua con niveles óptimos de arsénico, el 69% presenta manifestaciones compatibles con HACRE y el 67% de quienes consumen agua con niveles permitidos.

Gráfico N° 5: Relación entre el nivel de arsénico y la presencia de manifestaciones clínicas en la comuna de Lotes de Agua Dulce



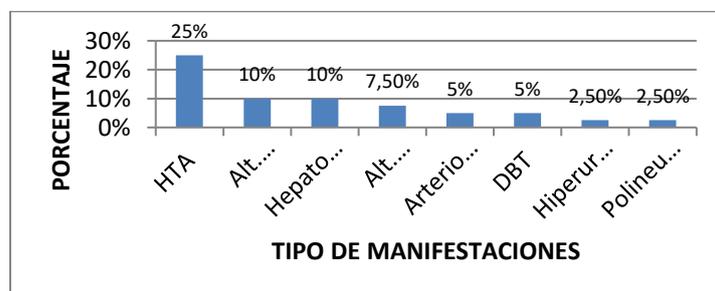
En Lotes de Agua Dulce el 86% de las personas que consumen agua con niveles permitidos de arsénico presentan manifestaciones compatibles con HACRE y el 100% de aquellos que consumen niveles de arsénico inadmisibles.

Gráfico N° 7: Manifestaciones dermatológicas en la comuna de Agua dulce.



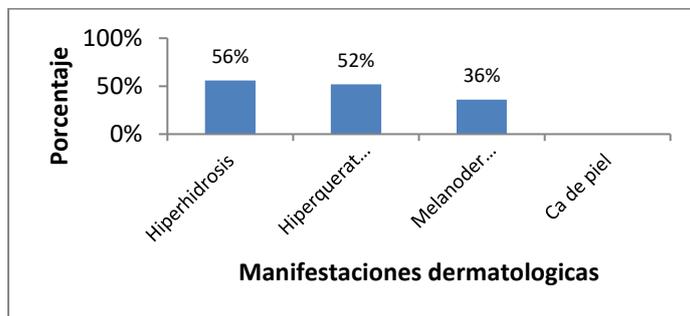
En Agua Dulce, de las manifestaciones dermatológicas encontradas, el 52,5% de la población presentó melanodermia y el 37.5 % hiperqueratosis. No se encontró casos con cáncer de piel.

Gráfico N° 8: Manifestaciones no dermatológicas en la comuna Agua Dulce



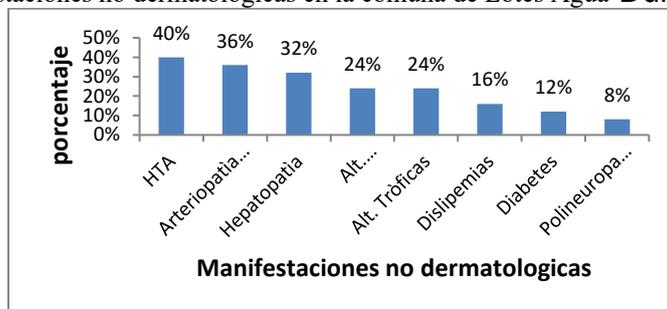
Dentro de las manifestaciones no dermatológicas, la hipertensión arterial se encontró en el 25% de la población entrevistada, seguida de alteraciones tróficas y hepatopatías en un 10%.

Gráfico N° 9: Manifestaciones dermatológicas en la comuna de Lotes Agua Dulce



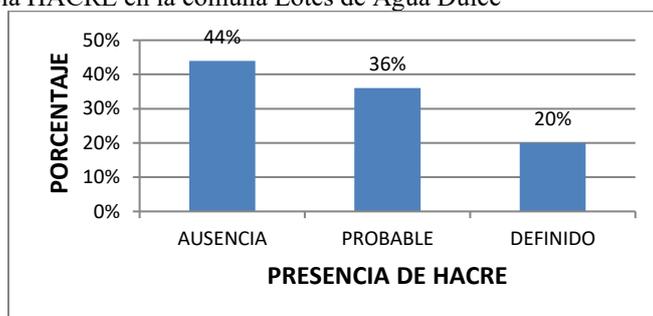
En Lotes de Agua Dulce la hiperhidrosis se presentó en el 56% y la hiperqueratosis en el 52% de la población.

Gráfico N°10: Manifestaciones no dermatológicas en la comuna de Lotes Agua Dulce



De las manifestaciones no dermatológicas, el 40% de la población presentó Hipertensión arterial, 36% artropatía periférica y un 32% presentó hepatopatía.

Gráfico N° 11: Presencia HACRE en la comuna Lotes de Agua Dulce



En Lotes de Agua Dulce, el 20% de la población presentó HACRE, el 36% fueron casos probables y el 44% no presentó. En Agua Dulce no se encontraron casos probables ni definidos de HACRE.

5. Discusión:

Resulta preocupante que las dramáticas consecuencias de la ingestión de agua con altos contenidos de arsénico sobre la salud humana no sean aún tenidas en cuenta por las autoridades. La presencia de altos niveles de arsénico en el agua, no sólo limita el uso de este recurso, sino que indirectamente impide el crecimiento socioeconómico de las regiones consideradas como endémicas.

En los resultados del presente trabajo, se observa que el 90% de la población de la comuna de Agua Dulce, consume agua de bebida con una concentración de arsénico menor a 0,01 mg/l. En Lotes de Agua Dulce, el 84% la población consume agua con valores entre 0,01 mg/l y 0,05 mg/l y el 16% restante utiliza para el consumo aguas

con valores de arsénico inadmisibles, mayores de 0,05 mg/l. A diferencia de otros trabajos realizados en la localidad de Guayacanes, departamento de Juan Bautista Alberdi, El Bracho y El Naranjito-Ranchillos, Departamento de Cruz Alta, los cuales en un 70%, 38% y 4% respectivamente poseen valores superiores a los sugeridos por la OMS (29-31).

La fuente de obtención del agua en la comuna de Agua Dulce es subterránea y más del 75% tienen pozos con 20 metros de profundidad o más profundos. En la comuna de Lotes de Agua Dulce la provisión de agua es, en un 80% de red y un 20% de agua subterránea (32). Dicha evaluación se basó en el análisis de 47 pozos y 11 aguas superficiales. Se encontraron niveles de 0,2 mg/l en aguas de napas de 10 metros de profundidad, en la localidad de Pereyra Cruz Alta. Al analizar la concentración del As según la profundidad de los pozos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados en Leales, mientras que en Graneros los pozos de 11 a 25 metros de profundidad arrojaron valores marcadamente elevados que la concentración promedio encontrada en los pozos de más de 25 metros. En Villa Belgrano (departamento de Juan Bautista Alberdi), hacia el sur de la provincia, registrándose que el 75% de la población bebe agua con niveles superiores a 0,01 mg/l, en el departamento de Leales un 9,3% y en Graneros el 34,7%, siendo en este lugar el valor máximo encontrado. El 12,4% y el 39% de los individuos examinados en Leales y Graneros respectivamente, presentaron signos dermatológicos asociados con el consumo de elevados niveles de As (14,15).

Con respecto a la profundidad de la fuente de agua, al igual que en la mayoría de la bibliografía referida al tema, se observa una relación entre concentración de arsénico en agua y la profundidad de la fuente, siendo mayor la concentración del tóxico a menor profundidad.

Presentaron manifestaciones compatibles con HACRE, el 86% de las personas que consumen agua con niveles permitidos de arsénico en Lotes de Agua Dulce y 100% en aquellos que consumen niveles elevados. En Agua Dulce, las manifestaciones dermatológicas encontradas fueron melanodermia un 52,5 %, el 37,5 % hiperqueratosis, datos similares al trabajo realizado en Las Cejas y Árbol Solo, en Dpto. Cruz Alta. No se encontraron casos con cáncer de piel. En un estudio realizado en Santiago del Estero dentro de las manifestaciones clínicas, las dermatológicas son las más frecuentes. La queratodermia palmo plantar se encuentra presente en todos los casos diagnosticados. Seguido por la melanodermia y los carcinomas en un 60 y 30 % respectivamente (33,34).

Se observó una relación entre concentración de arsénico y manifestación clínica-dermatológica relacionada con HACRE. Si bien todos los estudios acuerdan que los efectos del consumo de arsénico tienen consecuencias en el largo plazo, se ha demostrado que la población infantil no queda exenta a este tipo de afecciones. De allí la relevancia de evaluar clínicamente y rever continuamente las concentraciones de As en zonas endémicas. Así, el incremento de los niveles de arsénico ha hecho que los tiempos entre la exposición a dicho componente y las patologías potenciales sean cada vez más breves. Encontrando también efectos sobre la salud en bajos niveles de arsénico en aguas subterráneas por la contaminación crónica por arsénico (35,36).

La población estudiada en este trabajo, vive en una zona reconocida como endémica, sus pobladores siguen consumiendo agua contaminada con distintos valores del tóxico, sin tener conocimiento de la realidad que vive.

Es importante contar y continuar con este tipo de estudios que brinden información actualizada, para poder desarrollar estrategias de eliminación, prevención y diagnóstico temprano; logrando un mejoramiento paulatino de la calidad de vida de las poblaciones; ya que los estudios epidemiológicos han establecido que el arsénico es un importante cancerígeno de piel, vejiga y pulmón.

Se debe fomentar la vigilancia epidemiológica y ambiental, buscando para las comunidades afectadas sistemas y acciones adecuadas y sustentables para el saneamiento del agua, con instalación de redes de agua potable, según las características hidrogeológicas, geográficas, sanitarias y económicas de las comunidades consideradas endémicas.

6. Referencias bibliográficas

1. Environmental Health and Medicine Education. Arsenic Toxicity. What Are the Standards and Regulation for Arsenic Exposure? Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/arsenic/normas_regulaciones.html. [22 de agosto de 2018].
2. Organización mundial de la salud. Arsénico. Disponible en: <https://www.who.int/topics/arsenic/es/> [12 de mayo de 2018].
3. García S. Hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE): Módulo de capacitación. Programa Nacional de prevención y control de las intoxicaciones- Precotox. Buenos aires. 1º Ed. 2001: 11, 17-34; 2011.
4. Castro de Esparza, ML. Presencia de arsénico en el agua de bebida en América Latina y su efecto en la salud pública. Disponible en: <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/cd51/arsenico-agua.pdf> [12 de mayo de 2018].
5. Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano (versión refundida). Comisión Europea. Bruselas, 1.2.2018 COM (2017) 753 final. Disponible en: https://www.asoaeas.com/sites/default/files/Documentos/2018-04-17%20-%20revised_drinking_water_directive_es.pdf. [12 de mayo de 2018].
6. Guías para la calidad del agua potable Primer apéndice a la tercera edición. Volumen 1. Recomendaciones Organización Mundial de la Salud. 2006. Disponible en: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3_es_full_lowres.pdf. [2 de junio de 2018].
7. Bardach, Ariel Esteban; Ciapponi, Agustín; Soto, Natalie; Chaparro, Raul Martin; Calderon, Maria; et al.; Epidemiology of chronic disease related to arsenic in Argentina: A systematic review; Elsevier Science; 0048-9697; 538; 12-2015; 802-816.
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Código Alimentario Argentino. Capítulo XII [Internet]. Buenos Aires: ANMAT:2021 [citado 19 Abr 2021]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/caa_capitulo_xii_aguas_actualiz_2021-01.pdf
9. Epidemiología del Hidroarsenicismo crónico regional endémico en la República Argentina. Estudio colaborativo multicéntrico. 2006. Unidad de Investigación y Desarrollo Ambiental. Secretaria de Ambiente y Desarrollo Sustentable de la Nación. 2006. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/ministerio/intoxicaciones/hacre/libro-hidroarsenicismo.pdf> [2 de junio de 2018].
10. CAPITULO XII. Agua potable. Artículo 982. Disponible en: http://www.alimentosargentinos.gob.ar/contenido/marco/CAA/Capitulo_12.php. [12 de junio de 2018].
11. Vázquez H, Ortolani V, Rizzo G, et col. Colaboración Especial: Germán Corey, CEPIS-OPS. Arsénico en aguas subterráneas criterios para la adopciones límites tolerables. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/156983637/Arsenic-o>. [18 de julio de 2018].
12. Navoni, J; De Petri. D; García, S; Villamil Lepori, E. Riesgo Sanitario de la población Vulnerable expuesta al arsénico en la provincia de Buenos Aires, Argentina. Rev. Panam. Salud Pública 2012. 31(1): 1-8.
13. Piola JC, Navone HD, Prada DB, et col. Niveles de exposición a arsénico en agua de bebida y riesgo relativo de cáncer de piel, en Máximo Paz, Santa Fe, Argentina. Período 2001-2005. Retel / n°10 [julio 2006]. Revista de Toxicología on line. Disponible en: <https://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=136> [18 de junio de 2018].
14. Francisca F; Cebollada Vaerdaguer M; Carro Pérez M. Distribución espacial del arsénico en las aguas subterráneas de la provincia de Córdoba. En Rev. VIII Congreso latinoamericano de Hidrología subterránea. Asunción, Paraguay. 1º Ed. 1: 2-16.2006.
15. Penedo M, Zigarán A. Hidroarsenicismo en la provincia de Córdoba. Actualización del mapa de riesgo e incidencia. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsaidis/impactos/peru/argsam024.pdf> [22 de junio de 2018].
16. Gerstenfeld S, Jordán A, Calli R, Farías P. et col Determinación de zonas de riesgo al agua arsenical y prevalencia de HACRE en Villa Belgrano, Tucumán, Argentina Rev Argent Salud Pública, 2012. Vol. 3 (10):24-29.
17. Galindo G; Fernandez Turiel, J; Gimeno, D. El arsénico en aguas termales del sur de la cuenca del Río Salí, Tucumán, Argentina, 2005. Digital. CSIC: 63-72. Disponible en : http://digital.csic.es/bitstream/10261/27258/1/P%3a1ginas%20de%20Galindo_et_al-Arsenico-2005.pdf [20 de septiembre de 2018].
18. Daives C. Promoción del Hábitat con Agua segura: prevención del HACRE y otras enfermedades ambientales. Tucumán. Rev. XII Reunión Nacional de Arsénico 2006.1(1): 16.

19. Daives S; Ponce de León S; Sacur G et col. Niveles de arsénico en pelo de pobladores rurales de zonas endémicas de HACRE, en Tucumán y Santiago del Estero. *Boletín de la Asociación Toxicológica Argentina*. 2008. 78/79: 24-29.
20. Guber R; Tefaha L; Sandoval N; Toledo R; Fernández M; Cayetano B y col. Contenido de arsénico en el agua de consumo en Leales y Graneros (provincia de Tucumán- Argentina). *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 2009.43(2).
21. Coronel V., Manifestaciones dermatológicas por HACRE en “el Puestito” Dpto de Burruyacú. En: Trabajo final de Pasantía Rural. Carpeta N°317: Trabajo N°2. 2007. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.
22. Fernández, Luis R. El Hidroarsenismo Crónico Regional Endémico (HACRE). [22 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.ambiente-ecologico.com/ediciones/071-06-2000/071-luisfernandez.html>
23. Reyes, J.; Vidal Lozano, A.; Lerma Santana, A.; Gómez Reza, L.; Reta Sánchez, A.; Fernández Escajeda, D. et al. Arsenicismo subagudo y crónico. Estudio retrospectivo en 44 Pacientes. *Dermatología Rev. Mex.* 2009. Volumen 53, Núm. 4.
24. Gaiolia M; González D; Amoedo D. Hidroarsenismo Crónico Regional Endémico: un desafío diagnóstico y de prevención. *Arch. Argentino Pediatría*. 2009.107(5):459-473.
25. Bocanegra, O. C.; Bocanegra, E. M. y A. A. Álvarez. 2002. Arsénico en aguas subterráneas: su impacto en la salud. *Groundwater and Human Development*. Pp.: 21-27. Disponible en: http://cofes.com.ar/descargas/info_sector/Arsenico/Bocanegra2_Alvarez_pdAs_Estudio_Bocanegra.pdf [22 de marzo de 2019].
26. García S. Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico HACRE: Módulo de Capacitación. 1a ed. - Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones. 2011. ISBN 978-50-38-0108-7
27. Palacios, S., Moron, C., Vereá, M., Pecotche, D. HACRE. Hidroarsenicismo Crónico Regional y Endémico. Presentación de un caso clínico y breve reseña bibliográfica. *Arch. Argent. Dermatol.* 2012. 62: 233-238.
28. Zhang L. Huang Y, Ling J, Xiang Y, Zhuo W. Screening of key genes and prediction of therapeutic agents in Arsenic-induced lung carcinoma. 2019. *Cancer Biomark*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31322542> [22 de marzo de 2019].
29. Mohammad, M., Mrinal K., Sad A., Uttam K., Dilip L., Amir H., et al. Contaminación de las aguas subterráneas por arsénico y su impacto sanitario en los residentes de una aldea de Bengala Occidental, India. *Boletín de la OMS*. Disponible en <http://www.who.int/bulletin/volumes/83/1/rahman0105abstract/es/>. [22 de marzo de 2019].
30. Goswami R, Kumar M, Bivani N, Shea PJ. Arsenic exposure and perception of health risk due to groundwater contamination in Majuli (river island). 2019 *Assam. Environmental Geochemistry and Health*. P 1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10653-019-00373-9>. [22 de junio de 2019].
31. Obrist, S. Estudio del HACRE en el Agua y La Población de la Localidad de los Guayacanes, Departamento de Juan Bautista Alberdi. Tucumán. Pasantía Rural Juan Bautista Alberdi. Facultad de Medicina-UNT. 2001.
32. Barrionuevo, M.; H.A.C.R.E. en el Área Operativa el Bracho. Tucumán. Pasantía Rural del Bracho. Facultad de Medicina-UNT. 2003.
33. Abitbol, M. Bazzano T. Kloster N. Noguera L. Rea M. Contaminación del agua por Arsénico en El Naranjito, Ranchillos, Cruz Alta. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina-UNT. Argentina (Tucumán). 1993.
34. Caram, A. Hidroarsenismo Crónico Regional Endémico: Evaluación de un grupo de habitantes de Las Cejas y Árbol Solo. Tucumán. Pasantía Rural de Ranchillos. Facultad de Medicina-UNT. 2007.
35. Nicolli, Tineo. En: Movilidad del arsénico y otros oligoelementos asociados en aguas subterráneas de la cuenca de Burruyacú, provincia de Tucumán, República Argentina; Publicado por Congreso en memoria de Germán Galarza; Barcelona; Pág. 32; 2001.
36. Mercado de Scaglione S; Llapur M. Hidroarsenismo Crónico: comentario de casos diagnosticados en el hospital Independencia de Santiago del Estero en el período 1998-2005. *Arch. Argent. Dermatol.* 2006. 56:177-183.
37. Palacios S; Moron Guglielmino C, Vereá MA, Pecotche D; HACRE. Hidroarsenicismo Crónico Regional y Endémico. Presentación de un caso clínico y breve reseña bibliográfica. *Arch. Argent. Dermatol.* 2012. 62: 233-238.
38. Sinha D, Prasad P. Health effects inflicted by chronic low-level arsenic contamination in groundwater: A global public health challenge. *J Appl Toxicol.* 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31273810>. [2 de agosto de 2019].