



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Niveles de arsénico en cabello y alteraciones en salud relacionadas con la exposición a arsénico en la población de Santa Rosa de Cabal, (Risaralda) 2021

Johanna Marcela Umaña Garibello

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología
Bogotá D.C., Colombia
2022

Niveles de arsénico en cabello y alteraciones en salud relacionadas con la exposición a arsénico en la población de Santa Rosa de Cabal, (Risaralda) 2021

Johanna Marcela Umaña Garibello

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Toxicología

Director:

MD MSc. Esp. David Andrés Combariza Bayona

Codirectora:

PhD. Esp. Gloria Prieto Rincón

Codirector:

Msc. Esp. Iván Rodrigo Astros

Línea de Investigación:

Efectos adversos en salud por exposición ocupacional y ambiental a sustancias químicas

Grupo de Investigación: Toxicología Ambiental y Ocupacional

(TOXICAO)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología

Bogotá D.C., Colombia

2022

*A mis padres y a mi hermosa hija Mariana,
por ser inspiración para seguir este sueño.*

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Nombre: Johanna Marcela Umaña Garibello

Fecha 29/03/2023

Agradecimientos

A los docentes de la Maestría en Toxicología de la Universidad Nacional de Colombia, que, con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como profesional investigadora.

Al Servicio Geológico Colombiano, especialmente al grupo de Geología Médica, por enseñarme muchos conceptos nuevos y estrategias para realizar este proyecto de investigación.

A mi director de tesis David Andrés Combariza, por sus acertados consejos y correcciones para culminar este proyecto.

A mi codirector de tesis Iván Astros, por enseñarme a ser práctica y autocrítica.

A mi codirectora de tesis Gloria Prieto por ser el ejemplo de una mujer fuerte e inteligente.

A la Secretaría de Salud Departamental de Risaralda y a la Secretaria Municipal de Salud de Santa Rosa de Cabal y a la Empresa EMPOCABAL por su acompañamiento constante.

A Lina María Tabares y Margy Acevedo, personas que me acompañaron en el recorrido laborioso de este trabajo.

A Paula De Los Ríos, por acompañarme en la realización del trabajo de campo con humildad y empatía.

A mi hija, por todo su amor, comprensión y paciencia.

A mis padres, por apoyarme en cada una de las decisiones que he tomado.

A mis hermanas y cuñados, por darme fortaleza en los momentos más difíciles de mi vida.

A mis queridos sobrinos, por darme alegría y aliento para continuar.

A Julián Molina, por enseñarme a ser una persona persistente.

A mis compañeros de maestría, a Andrés Felipe Lugo y Angely Boyle, quienes estuvieron presentes para darme apoyo en el duro proceso de aprendizaje.

Resumen

Niveles de arsénico en cabello y alteraciones en salud relacionadas con la exposición a arsénico en la población de Santa Rosa de Cabal, (Risaralda) 2021

El arsénico (As) es un elemento ubicuo y sus compuestos son conocidos como agentes tóxicos que generan efectos negativos a la salud humana. Su presencia en el medio ambiente está asociada a fuentes naturales y/o antrópicas. En el 2017, se reportó presencia de As en el río Campoalegrito, principal fuente hídrica del municipio de Santa Rosa de Cabal (Risaralda - Colombia), cuyo origen es natural debido al aporte que recibe el río de los manantiales termales presentes en su cuenca. Este hallazgo sugirió la posible exposición de la población del municipio al As a través de la ingesta de agua de consumo. Por esta razón se desarrolló un estudio de corte transversal, en 153 personas de la región para establecer la posible relación entre la presencia de As en el ambiente y su presencia en la población. El estudio incluyó la aplicación de una encuesta sociodemográfica, una evaluación clínica enfocada a síntomas y signos característicos de la exposición a As y la toma de muestras de cabello, como biomarcador de exposición a As y toma de muestras de agua de consumo. Los resultados mostraron que el 71% de la población evaluada consume agua con concentraciones de As por encima de 10 µg/L, valor definido como seguro por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El 40% de la población evaluada presentó concentraciones de As en cabello superiores a 1 mg/kg, valor máximo estipulado por la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR por sus siglas en inglés) que indica la exposición humana a niveles de As en agua superiores al promedio. De estos participantes, el 19% presentó signos clínicos característicos de exposición crónica a As, tales como cambios de pigmentación y grosor de la piel. Los datos obtenidos demostraron una correlación significativa entre las concentraciones de As en cabello y As en agua de consumo de la población estudiada.

Palabras clave: arsénico, agua de consumo, cabello, geoquímica, Colombia.

Abstract

Arsenic levels in hair and health alterations related to exposure to arsenic in the population of Santa Rosa de Cabal, (Risaralda) 2021

Arsenic (As) is an ubiquitous element and its compounds are known as toxic agents with negative effects on human health. Its presence in the environment is associated with natural and/or anthropic sources. In 2017 arsenic presence was reported in Campoalegrito River, main water source for the town of Santa Rosa de Cabal (Risaralda-Colombia), whose origin is natural due to the drainage of hot springs to the river. This finding suggested the possible population exposure to arsenic through water consumption. For this reason, a cross-sectional study was made in 153 people from this region in order to establish a possible relation between arsenic existence in the environment and its presence in the population. This study included a sociodemographic survey, a clinical test focused on symptoms and characteristic signs of arsenic exposure, hair sampling as biomarker for arsenic exposure, and water sampling. The results showed that 71% of tested people consume water with arsenic levels above the value defined as secure by World Health Organization (WHO) (10 µg/L), which was reflected in arsenic levels in hair samples as 40% of tested people had arsenic levels above 1 mg/kg in hair, stipulated value by the Agency for Toxic Substances and Diseases Register (ATSDR). Of these participants, 18% presented typical signs of chronic arsenic exposure such as skin pigmentation and thickness changes. Obtained data demonstrates a significant correlation between arsenic levels in hair and its presence in the water source for the analyzed population.

Keywords: arsenic, consumption water, hair, geochemistry, Colombia.

Contenido

	Pág.
Resumen	I
Lista de figuras	V
Lista de tablas	VI
Lista de símbolos y abreviaturas	VII
Introducción	1
Planteamiento del problema	3
Justificación	4
Objetivos	5
1. Marco Teórico	6
1.1 Generalidades del arsénico	6
1.1.1 Formas químicas del arsénico	6
1.2 Ciclo biogeoquímico del arsénico	7
1.3 Toxicología del arsénico.....	8
1.3.1 Toxicocinética.....	9
1.3.2 Toxicodinamia	11
1.4 Afectaciones a la salud por exposición crónica al arsénico a través del agua ..	12
1.4.1 Efectos cancerígenos	12
1.4.2 Efectos no cancerígenos	13
1.5 Monitoreo biológico	15
1.6 Normatividad	17
1.7 Características del área de estudio	17
1.7.1 Abastecimiento de agua en el municipio	19
1.7.2 Condiciones sociodemográficas	20
1.7.3 Condiciones de salud del área.....	21
2. Metodología	23
2.1 Delimitación área de estudio	23
2.2 Cálculo de tamaño de muestra poblacional	25
2.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	26
2.4 Materiales e instrumentos	27
2.4.1 Encuesta sociodemográfica	27
2.4.2 Encuesta de salud	28
2.4.3 Evaluación clínica con enfoque toxicológico	28
2.4.5 Recolección de muestras de agua.....	29
2.4.4 Recolección de muestras de cabello	30
2.5 Trabajo de campo	32
2.5.1 Aplicación de encuestas y recolección de muestras	32

2.5.2	Plan de análisis estadístico	33
2.6	Consideraciones éticas	33
3.	Resultados	34
3.1	Características sociodemográficas de la población	35
3.1.1	Descripción de hábitos alimenticios de la población evaluada	36
3.1.2	Características del servicio del agua y sus usos	37
3.2	Características clínicas de la población evaluada	40
3.1	Concentraciones de arsénico en agua	42
3.2	Concentraciones de arsénico en cabello humano	46
3.2.1	Arsénico en cabello según condiciones sociodemográficas	47
3.2.1.1	Arsénico en cabello y hábitos alimenticios	50
3.2.1.2	Arsénico en cabello según el uso doméstico del agua	51
3.2.2	Arsénico en cabello y hallazgos clínicos	52
3.2.3	Factores con efecto significativo en las concentraciones de As en cabello	54
3.2.3.1	Variables significativas	54
3.2.3.2	Modelo de regresión logística	57
3.3	Casos clínicos relevantes	59
4.	Discusión	65
5.	Conclusiones, impacto, recomendaciones y limitaciones	69
5.1	Conclusiones	69
5.2	Impacto	70
5.3	Recomendaciones	71
5.4	Limitaciones	73
6.	Fuente de financiación	74
A.	Anexo: Encuesta de captación de información	75
B.	Anexo: Aval comité de ética	76
C.	Anexo: Consentimiento informado	77
7.	Bibliografía	78

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Ciclo biogeoquímico del arsénico	8
Figura 2. Principales reacciones metabólicas del arsénico	10
Figura 3. Ubicación área de estudio	19
Figura 4. Comportamiento de arsénico en el área de estudio	20
Figura 5. Demarcación del área de estudio	24
Figura 6. Distribución por grupo de edad y sexo de la población evaluada en Santa Rosa de Cabal (Risaralda –Colombia).....	35
Figura 7. Distribución de fuentes de agua para consumo de acuerdo con el sector de residencia.....	39
Figura 8. Tipos de filtros usados en casas de los participantes	40
Figura 9. Comportamiento de los niveles de As en agua de consumo según sector de residencia.....	44
Figura 10. Mapa de concentraciones puntuales de As en agua de consumo en la red de distribución hídrica del municipio	45
Figura 11. Comportamiento de los niveles de As en cabello según sector de residencia.....	49
Figura 12. Mapa de concentraciones puntuales de As en cabello de la población evaluada de Santa Rosa de Cabal	50
Figura 13. Relación de concentraciones puntuales de As en cabello y As en agua de consumo en diferentes sectores del municipio de Santa Rosa de Cabal	56
Figura 14. Cambios de pigmentación en espalda en patrón de “gotas de lluvia”	60
Figura 15. Discromía en espalda y signos de vasculopatía periférica en miembros inferiores.	61
Figura 16. Discromía ungueal (líneas de Mee) – queratosis plantar y palmar	62
Figura 17. Cambios de pigmentación en miembros inferiores.....	63
Figura 18. Cambios de queratosis en región plantar	64

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Efectos cancerígenos por exposición crónica al As.....	13
Tabla 2. Efectos no cancerígenos por exposición crónica al As.....	15
Tabla 3. Valores de referencia para biomarcadores de As	16
Tabla 4. Normatividad colombiana para valores límite de arsénico.....	17
Tabla 5. Normatividad Internacional para valores límite de arsénico en agua.....	17
Tabla 6. Datos poblacionales Santa Rosa de Cabal	21
Tabla 7. Situación de salud del municipio de Santa Rosa de Cabal.....	22
Tabla 8. Clasificación del área de estudio por sectores	25
Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión participantes en el estudio	27
Tabla 10. Signos clínicos asociados a la toxicidad crónica por As	29
Tabla 11. Características sociodemográficas de la población evaluada de Santa Rosa de Cabal	36
Tabla 12. Descripción de hábitos alimenticios de la población evaluada	37
Tabla 13. Accesibilidad y uso del agua de consumo.....	38
Tabla 14. Descripción de síntomas referidos por la población evaluada	41
Tabla 15. Signos clínicos característicos a exposición crónica a As hallados en la población evaluada	42
Tabla 16. Parámetros estadísticos de As en muestras de agua de consumo	43
Tabla 17. Parámetros estadísticos de As en cabello humano.....	46
Tabla 18. Descripción de las concentraciones de As de la población evaluada según el rango y su relación con el agua de consumo	47
Tabla 19. Concentraciones de As en cabello según condiciones sociodemográficas	48
Tabla 20. Concentraciones de As en cabello según hábitos alimenticios.....	51
Tabla 21. Concentraciones de As en cabello según usos del agua	52
Tabla 22. Concentraciones de As en cabello según parámetros evaluados en el examen clínico	53
Tabla 23. Proporción de signos de intoxicación por As según valor de referencia (1mg/kg) (n=153)	54
Tabla 24. Factores influyentes en las concentraciones de As en cabello humano	55
Tabla 25. Factores predictores para niveles de As en cabello mayor a 1 mg/Kg	57

Lista de símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
As	Arsénico
As ³⁺	Arsenito
As ⁵⁺	Arseniato
iAs	Arsénico Inorgánico
AsT	Arsénico Total
AsB	Arsenobetaina
AsC	Arsenocolina
ASIS	Análisis Situación de Salud
ATP	Adenosin Trifosfato
ATSDR	Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades
CARDER	Corporación Autónoma Regional de Risaralda
DMA	Metabolito de arsénico dimetilado
DMA ³	Ácido dimetilarsenioso
DMA ⁵	Ácido dimetil arsínico o Acido cacodílico
EPA	Agencia de Protección Ambiental
ERO	Especies reactivas de oxígeno
IARC	Agencia Internacional para la investigación del Cáncer
MMA	Metabolito de arsénico monometilado
MMA ³	Ácido monometilarsenioso
MMA ⁵	Arseniato de metilo
PTAP	Planta de tratamiento de agua potable
SH	Grupos sulfhidrilos
SGC	Servicio Geológico Colombiano
OMS	Organización Mundial de la Salud

Introducción

El arsénico (As) es un metaloide, que se encuentra distribuido ampliamente en la tierra, su origen es natural y su presencia en el ambiente puede ser producido por fuentes naturales o antropogénicas. Naturalmente proviene de minerales componentes de materiales geológicos (rocas, suelos, emanaciones volcánicas, depósitos minerales, sedimentos, aguas) y mediante procesos físicos y geoquímicos se dispersa, distribuye, y acumula en los componentes del medio natural especialmente en suelos y aguas y de ésta manera puede incidir negativamente en la salud humana (1). La presencia de As de fuentes antropogénicas, se deriva de actividades como producción de vidrio, papel, textiles, preservación de madera, fabricación de plaguicidas, productos farmacéuticos y actividad minera (2).

En ciertas regiones del mundo como, Bangladesh, China, Argentina, México, Chile, Canadá, entre otros, la exposición a As se ha constituido en un problema de salud pública. Sin embargo, el escenario mundial de afectación de ecosistemas por presencia de As ha ido cambiando con el descubrimiento de nuevos sitios con presencia de este metaloide y se ha incrementado el número de personas afectadas por exposición, especialmente a través del agua de consumo (3). Al menos 140 millones de personas en más de 50 países están expuestas a agua con altos niveles de As (4).

El As ocupa el primer puesto en la lista actual de sustancias prioritarias de la ATSDR por ser una sustancia con una toxicidad significativa y alto potencial de exposición (5). Por ejemplo, en países como Bangladesh, la presencia de As en agua deriva de procesos geológicos e industriales, de la urbanización del país y de la precariedad en el acceso de agua potable, lo que ha provocado una de las intoxicaciones masivas más severas del mundo (6).

La exposición crónica al As por medio del agua puede generar efectos multiorgánicos en la población, especialmente si las concentraciones de exposición exceden los 10 µg/L, valor máximo permisible adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de América (EPA). Los efectos referenciados han sido: lesiones cutáneas, hepatotoxicidad, alteraciones hematológicas, enfermedades vasculares, desórdenes metabólicos y tumores malignos de vejiga, pulmón y próstata entre otros (7). La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) catalogó a este metaloide como sustancia “carcinogénica para el hombre” incluyéndolo en el grupo 1 de dicha clasificación (8–10).

El As se encuentra en el ambiente en forma de compuestos orgánicos e inorgánicos, la arsenobetaina (AsB) es uno de los compuestos orgánicos que predomina en la tierra y se encuentra generalmente en los productos del mar. Los arsenitos (As^{3+}) y los arseniatos (As^{5+}) son los compuestos inorgánicos comúnmente identificados en el agua y generalmente son los de mayor importancia toxicológica, ya que estos compuestos alteran las funciones básicas de la célula, debido a que el As^{5+} sustituye el ion fosfato y el As^{3+} es altamente tóxico por su afinidad por los grupos sulfhidrilos (SH) (11,12).

Teniendo en cuenta las características mencionadas de esta sustancia, identificarlo en el agua de consumo de una región en niveles superiores a los máximos permisibles es de preocupación e interés para la comunidad en general. En Risaralda (Colombia) en el municipio de Santa Rosa de Cabal, se identificaron concentraciones de As superiores al valor máximo permisible ($10 \mu\text{g/L}$) establecido por la Resolución 2115 de 2007 del Ministerio de Protección Social, Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo territorial (13) en la principal fuente hídrica del municipio (río Campoalegrito) (14).

El Servicio Geológico Colombiano (SGC) atendiendo la solicitud de la Corporación Autónoma Regional de Risaralda (CARDER) estableció un convenio de cooperación para adelantar un estudio que se efectuó entre los años 2018 y 2019. El estudio estableció que el As presente en aguas de la cuenca alta del río Campoalegrito era natural, proveniente de minerales presentes en rocas que por procesos físicos y geoquímicos liberan y dispersan este metaloide hacia las aguas de las cuencas hídricas (15).

En el contexto anterior, se vio la importancia y la necesidad de llevar a cabo un estudio en el municipio para documentar la exposición humana a este metaloide a través del agua e investigar si dicha exposición está generando algún efecto sobre las condiciones de salud de los habitantes de esta región.

Planteamiento del problema

La intoxicación por As es un problema mundial que surge por la presencia de este metaloide de manera natural en las aguas profundas o superficiales, que sirven como abastecimiento de agua para los seres humanos. Fenómenos naturales como emisiones volcánicas, remociones en masa, erosión de rocas, interacción roca – agua liberan y dispersan arsénico a otros componentes del medio natural. Adicionalmente actividades productivas incontroladas y deficientemente manejadas de minería, de producción de gas natural y petróleo, maximizan la liberación y dispersión de elementos metálicos y metaloides potencialmente peligrosos (EPPs) para la salud de ecosistemas (16).

A nivel mundial hay territorios en donde se han encontrado niveles elevados de As y han generado patologías endémicas en sus habitantes, como en Bangladesh, Taiwán y Argentina. En Bangladesh, que es uno de los países con mayor impacto por la presencia de As en sus aguas, se estima que aproximadamente 70 millones de personas se encuentran afectadas por dicha exposición (8). En algunas ciudades de Colombia se han detectado concentraciones de As altas asociadas con regiones mineras (p. ej., suelos, hasta 148 mg/kg; sedimentos, hasta 1400 mg/kg) y áreas agrícolas (p. ej., hortalizas, hasta 5,40 mg/kg) (17), cifras por encima de los valores máximos permisibles a nivel nacional para el uso del suelo (> 40mg/kg, Decreto 1287 de 2014). Sin embargo, no se ha demostrado si hay asociación o no con algunas de las patologías características de la intoxicación crónica por As.

Adicionalmente el Servicio Geológico Colombiano ha determinado arsénico en sedimentos y aguas, de diferentes regiones de Colombia, a partir de los cuales se han producido mapas de dominios y de distribución de arsénico a diversas densidades de muestreo, (Atlas Geoquímico de Colombia, versión 2020). En el municipio de Santa Rosa de Cabal en Risaralda, el Servicio Geológico Colombiano en cooperación con la CARDER, realizó un estudio sobre contenidos de arsénico en aguas de la cuenca del río Campoalegrito, en el cual se incluyeron diversos puntos de la red de distribución de agua para consumo humano y uso doméstico. Como resultado del estudio mencionado se detectaron concentraciones de As superiores a 10 µg/L en sitios específicos de la red hídrica de la región investigada, ocasionando preocupación en la comunidad del municipio y en los entes gubernamentales de la zona, ante lo cual se han adoptado medidas de control para este tipo de riesgo (14).

El panorama anterior, planteó la necesidad de investigar si los niveles de arsénico encontrados están generando algún impacto negativo a la salud de los habitantes del municipio, similar a lo que sucede en otros lugares del mundo (18). Adicionalmente se visualizó la importancia de investigar las condiciones de exposición y los posibles efectos en salud que se puedan estar presentando sobre la población.

Justificación

La presencia de metales y/o metaloides considerados como Elementos Potencialmente Peligrosos (EPPs) en aguas representa un factor de riesgo para la incidencia de enfermedades en el ser humano. Los agentes tóxicos pueden competir y sustituir un compuesto o elemento químico indispensable para los procesos metabólicos del organismo y alterar su fisiología (19).

El As siendo un elemento ubicuo en el medio ambiente, puede dispersarse y acumularse en las aguas que se usan para consumo humano. Existen ecosistemas que presentan características ambientales, geológicas y biológicas que favorecen la liberación o la biotransformación del As en el medio ambiente, generando especies químicas tóxicas para el ser humano (20).

La intoxicación por As es un problema mundial que surge por la presencia de este metaloide de manera natural en las aguas y otros componentes del medio o de manera antrópica debido a procesos industriales (16).

Estudios realizados en Colombia indican que un porcentaje (aproximadamente 5%) de la población se encuentra expuesta a As por su presencia en medio acuoso. En consecuencia, el As representa un nivel de riesgo para la salud de la población nacional (21,22). Sin embargo, no existen estudios realizados específicamente sobre dicha población y mucho menos estudios que identifiquen los efectos generados sobre la salud de las personas expuestas.

Por lo anterior y teniendo en cuenta que el As se encuentra en la lista de prioridades de sustancias de la ATSDR por su alta toxicidad (5), esta investigación se dirige a identificar si la exposición a As de la población de Santa Rosa de Cabal a través del agua, desde hace varios años, ha tenido algún impacto negativo sobre la salud de las personas.

Objetivos

Objetivo general

Conocer los niveles de arsénico en cabello y el potencial impacto sobre la salud de los habitantes de Santa Rosa de Cabal, derivado de la eventual exposición al arsénico presente en el agua para consumo humano que se suministra en el municipio.

Objetivos específicos

- Caracterizar la población evaluada e identificar síntomas y signos potencialmente asociados a la exposición crónica al As, por medio de un cuestionario de salud y una evaluación clínica aplicada a la población seleccionada.
- Describir el comportamiento de los resultados obtenidos en los niveles de As total en cabello y en agua de consumo realizados en la población seleccionada.
- Establecer si existe una asociación entre los niveles de As total en cabello, As en agua de consumo y la presencia de hallazgos clínicos, por medio de un análisis multivariado.

1. Marco Teórico

1.1 Generalidades del arsénico

El arsénico (As) es un metaloide que comparte características de metales de transición, su número atómico es 33, peso atómico 74,9, punto de ebullición 615°C y se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza (23). Su nombre proviene del griego arsenikón y fue identificado por primera vez por Alberto Magno aproximadamente en el año 1250 y su estudio exhaustivo fue realizado por Brandt en 1633 (24).

En la antigüedad fue usado como pigmento para la fabricación de pintura, preparación de pociones para uso tóxico, agente antimicrobiano para el tratamiento de enfermedades venéreas y como veneno para fines homicidas en la época del renacimiento. A partir del siglo XX es usado como agente antineoplásico para la leucemia promielocítica aguda (24). Otros usos han sido para la elaboración de plaguicidas, herbicidas, conservantes de madera y colorantes para la fabricación de vidrio a partir de sus compuestos inorgánicos. Así mismo, como los cristales de arseniuro y arseniuro de indio usados como materiales semiconductores, células solares y materiales utilizados para la investigación espacial. Algunos compuestos orgánicos han sido parte de agentes antimicrobianos y aditivos (rosarxona) para alimentos de animales (ganado, cerdo y aves de corral). El arsénico metálico se ha empleado para la producción de aleaciones con el fin de aumentar la dureza y la resistencia al calor de algunos materiales (25).

El As es un elemento omnipresente, puede estar presente en el suelo, en las rocas, en el aire, pero la presencia en el agua genera gran preocupación para la salud pública, ya que al ser una sustancia incolora y sin sabor en el agua, es poco detectable por el ser humano. El uso del agua para beber, para preparar alimentos y para el riego de cultivos genera una exposición crónica que puede desencadenar múltiples efectos nocivos sobre la salud humana, de tal modo que la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), clasificó los compuestos inorgánicos arsenicales como sustancias del grupo I (carcinógeno humano conocido) (8).

1.1.1 Formas químicas del arsénico

Los compuestos de arsénico se pueden clasificar en inorgánicos, orgánicos y gas arsina (25). Se pueden presentar en varios estados de oxidación, como semimetálico (As^0), o arseniato (As^5), arsenito (As^3) y arsina (As^{-3}) (26).

Entre los compuestos orgánicos encontramos la arsenobetaina y la arsenocolina presente generalmente en productos del mar, carecen de importancia toxicológica ya que no hay evidencia de efecto nocivo en el ser humano, precisamente por su baja solubilidad. Se encuentran además los arsenicales metilados producto de la biotransformación del As por organismos terrestres o acuáticos como el ácido dimetilarsínico (DMA), ácido dimetilarsenioso (DMA^3), ácido monometilarsónico (MMA); los cuales, también se

consideran tóxicos. Siendo los compuestos pentavalentes (5+) modernamente tóxicos, pero si se encuentran con valencia 3+ su toxicidad es mayor a los anteriores (11,27).

Por otro lado, la especie de arsénico más comúnmente reportada en el ambiente es la forma inorgánica en alguno de sus estados de oxidación (5+ o 3+), la cual ocurre naturalmente en el suelo y en muchos tipos de rocas, principalmente en minerales que contienen cobre o plomo. Actividades antropogénicas liberan arsénico al ambiente y lo movilizan a suelos y aire en forma de trióxido de arsénico (As_2O_3), dispersándolo hacia zonas en donde antes no estaba presente (28).

Las formas químicas arsenicales que predominan en el agua son los As^{3+} y As^{5+} . La presencia de estas especies en el agua depende de las condiciones redox y la actividad biológica presente. El As^{3+} suele ser más lábil y biotóxico y se mantiene generalmente en ambientes reducidos, mientras que el As^{5+} predomina en ambientes oxidantes y pH ácidos. Así mismo, la actividad molecular bacteriana para obtener energía, modifica compuestos minerales de hierro en ausencia de oxígeno (O_2), de tal modo que el arsénico presente es liberado hacia aguas subterráneas contenidas en acuíferos (20,23,29).

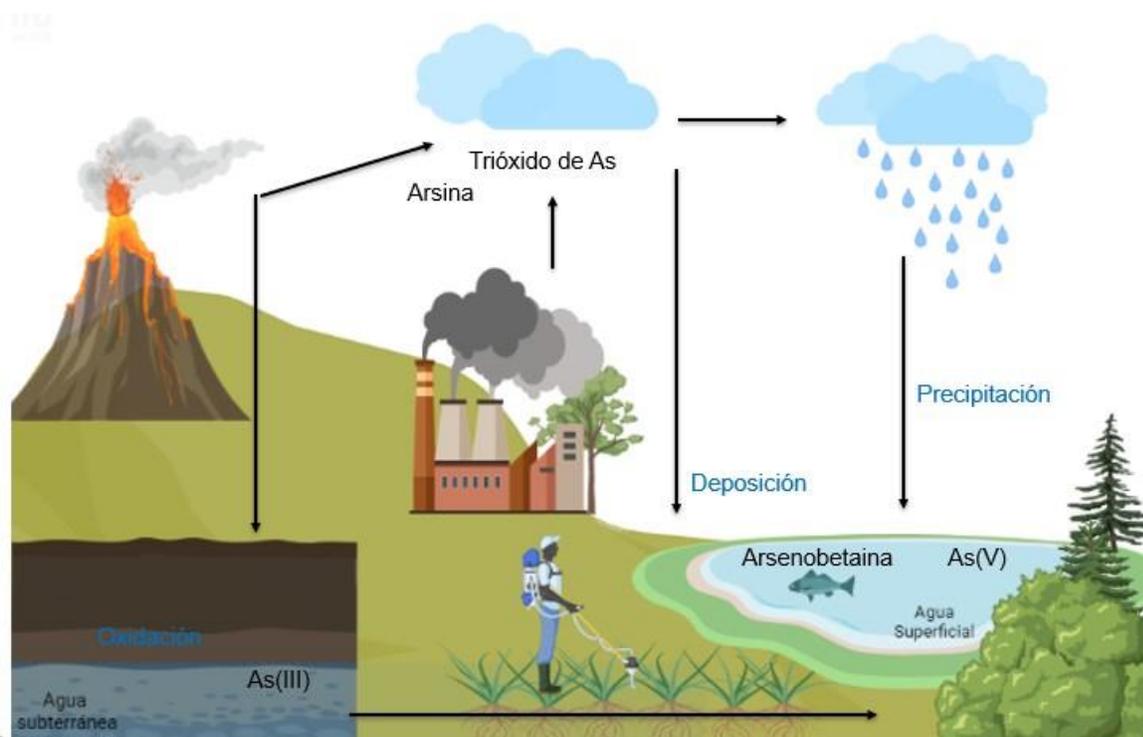
Los seres vivos tienden a absorber más fácilmente el arsénico inorgánico (iAs), debido a su mayor solubilidad ocasionando mayor toxicidad a comparación del arsénico orgánico que es menos soluble y se encuentra en menor proporción en medio acuoso (30).

Por último, está el gas arsina o hidruro de arsénico (AsH_3), compuesto gaseoso, inflamable y altamente tóxico, que es usado en la industria eléctrica y para la guerra química, y cuyos casos de intoxicación han sido generalmente agudos en ambientes laborales (25).

1.2 Ciclo biogeoquímico del arsénico

El As es considerado un elemento de naturaleza ubicua. Se deriva de materiales geológicos, lechos rocosos y procesos como la meteorización, de las emisiones volcánicas, incendios forestales y actividades antropogénicas (minería de oro, cobre, industria de conservación de la madera, combustión de carbón, petróleo y uso de plaguicidas elaborados con As) (31–33).

El As liberado a la atmósfera en forma de As^{3+} y As^{5+} y como gas Arsina, se deposita o retorna por medio de precipitación seca o húmeda a sedimentos, suelos y agua, en donde sufre una serie de reacciones bioquímicas como oxidorreducción y biometilación a través de la combinación con moléculas de O_2 o acción de microorganismos (arsenobetaina) (figura 1). Su movilización depende de procesos fisicoquímicos como oxidorreducción, precipitación-solubilización, absorción-adsorción, así como mecanismos biológicos (16,31).

Figura 1. Ciclo biogeoquímico del arsénico

Fuente: autora (realizado en el programa BioRender)

En países como Japón, Argentina y Taiwán en donde las rocas volcánicas y depósitos minerales de sulfuro presentan concentraciones elevadas de As, liberan el As en las aguas ocasionando intoxicaciones masivas endémicas en la población por el consumo de la misma (25).

Así mismo, muchas regiones de América Latina son reportadas por la presencia de altos niveles de As en aguas subterráneas y superficiales debido a una combinación de procesos geológicos y actividades antropogénicas (34)

1.3 Toxicología del arsénico

El arsénico es un xenobiótico de toxicología compleja, tanto su forma inicial de absorción como sus metabolitos pueden generar múltiples efectos sobre la salud humana (35). Puede ingresar al organismo a través de la ingestión, la inhalación y a través de la piel, siendo las principales vías la inhalatoria en ambientes laborales y la ingestión, a partir de fuentes naturales o antropogénicas a través de agua contaminada y productos alimenticios contaminados.

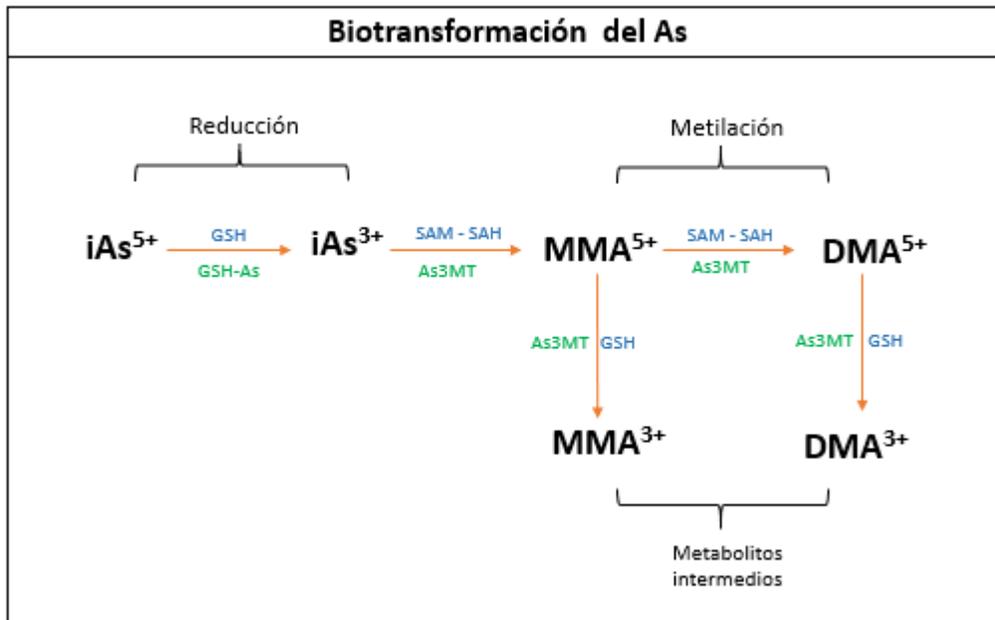
1.3.1 Toxicocinética

La principal vía de absorción del As es la vía oral, se absorbe entre un 80 y 90 % en el tracto gastrointestinal debido generalmente al consumo de agua y alimentos contaminados con el metaloide. El As también puede ser absorbido a través del tracto respiratorio, se estima que por inhalación se absorbe desde un 60 a un 80%, situación que se presenta comúnmente en ambientes laborales (8). La absorción por la piel es limitada (aproximadamente 2%) y se presenta a partir de soluciones de iAs (36).

La distribución es bicompartimental, se distribuye ampliamente por el torrente sanguíneo, tanto el As^{3+} como el As^{5+} pueden transportarse al interior de la célula a través de acuaporinas (acuagliceroporinas) y transportadores de fosfato, respectivamente (37). Generalmente los órganos los desechan rápido, pero en cada uno de ellos puede ocasionar daño por su similitud con compuestos químicos intrínsecos. Se almacena en hígado, riñón, pulmón y bazo y su afinidad con el grupo SH de la queratina provoca acumulación donde la escleroproteína es abundante como uñas, piel y cabello. Algunos estudios han indicado que el As puede encontrarse en estas zonas cuando hay una exposición a concentraciones promedio de As en agua de 21 $\mu\text{g/L}$ (38), pudiendo llegar allí 72 horas después de su absorción (39).

Puede acumularse también en el tejido óseo al competir con el fósforo (el As reemplaza accidentalmente el fosforo en la molécula de hidroxilapatito de fosfato de calcio (HAP) en la matriz mineral ósea generando arseniato HAP (AsHAP)). Por lo tanto, el tejido óseo es un reservorio de As en el cuerpo y lo acumula constantemente durante largos periodos de exposición, clasificándose como una fuente de As endógeno. El As posee además la facultad de atravesar la barrera fetoplacentaria (36,40).

La biotransformación del As se divide principalmente en dos reacciones secuenciales: primero, la reducción del As^{5+} al As^{3+} y segundo la metilación de las formas trivalentes de As, lo que ocurre principalmente en el hígado con el objetivo de generar metabolitos hidrosolubles (41) (Figura 2).

Figura 2. Principales reacciones metabólicas del arsénico

Fuente: autora

Nota: GSH, Glutación, HSG-As, glutación arsenato reductasa, As3MT, arsenato metiltransferasa, SAM, S-adenosilmetionina, SAH, S -adenosolhomocisteina.

Como se muestra en la Figura 2, el iAs^{5+} se reduce mediante glutación (agente reductor endógeno) (GSH-As) a iAs^{3+} . A partir de esta fase el As^{3+} sufre varios pasos en las células a través de la arsenito metiltransferasa (As3MT) utilizando S -adenosilmetionina (SAM) como donante de metilo, dando como resultado compuestos de As metilados, incluidos MMA^{3+} , DMA^{3+} , MMA^{5+} y DMA^{5+} , siendo las especies metiladas los metabolitos de más fácil excreción. Sin embargo, el DMA^5 parece ser el metabolito final que predomina en la vía de biotransformación en el ser humano y de más fácil excreción, mientras que los metilados trivalentes permanecen más tiempo en el organismo. Los metabolitos metilados y dimetilados son transportados por una proteína localizada en la membrana del hepatocito hasta el túbulo proximal renal para su eliminación. Los metabolitos trivalentes son transportados por acuaporinas (proteínas que forman poros en las membranas biológicas) en ambientes acuosos y por glicoproteínas en ambientes lipofílicos (32,36,42,43).

La metilación varía debido a la presencia de diferentes factores como la edad, el sexo, el polimorfismo genético, el estado nutricional y algunas patologías asociadas. Se sugiere además que después de cierto umbral de exposición al As, la capacidad de metilación se satura y los efectos tóxicos del As podrían aumentar (43,44).

La eficiencia de metilación del As se observa generalmente en la cantidad de excreción de los metabolitos en orina, por ejemplo, cuando se halla más del 80% del As total en orina

en forma de DMA y valores bajos de iAs y MMA indica una eficiencia óptima. Pueden existir vías alternas de biotransformación que conllevan a la metilación de As, hay evidencia de que algunas metiltransferasas de ADN pueden metilar el As, de MMA a DMA pero no pueden metilar iAs (45).

Un metaanálisis indicó que las mujeres tienen mayor capacidad de metilación que los hombres debido a que los estrógenos promueven indirectamente el metabolismo del As. Un posible mecanismo es que la betaína formada a partir de la oxidación de la colina puede donar su grupo metilo a la homocisteína para formar metionina (participa en la síntesis de las secuencias de S-adenosilmetionina). La formación de colina puede estar regulada a su vez por los estrógenos en la actividad de la fosfatidiletanolamina -N- metiltransferasa (46).

Otros factores como el fumar y beber alcohol pueden disminuir la capacidad de metilación del As. Algunas sustancias químicas de los cigarrillos pueden influir en las enzimas implicadas en los procesos de metilación. Además, fumar en sí mismo podría ser una vía para la exposición al arsénico si los cigarrillos contienen trazas de arsénico. El consumo de alcohol también puede afectar los procesos de metilación, pues el consumo crónico conlleva a daño hepático y este es el principal órgano de metabolismo del iAs (46).

La eliminación del As es por vía urinaria, alrededor del 10 a 30% aparece en la orina en forma de iAs, 10 a 20% como MMA y 60 a 70% como DMA, la vida media biológica es aproximadamente 10 horas y se excreta del 50 al 80% durante tres días, los arsenicales metilados tienen una vida media de 30 horas y también se eliminan por descamación de la piel y por el sudor (36,43,44).

1.3.2 Toxicodinamia

El As es uno de los elementos químicos que más puede generar daño a la salud por su amplia presencia en el medio ambiente. La interrupción que produce en los procesos metabólicos de la célula a través de alteraciones enzimáticas y en múltiples pasos de la respiración celular, lo caracterizan por ser un agente altamente tóxico. Estudios actuales describen su poder tóxico a través de los efectos que ocasiona la biotransformación del xenobiótico en el cuerpo y actualmente hay evidencia que no solo el As^{3+} es el causante del daño, sino que también sus productos metilados se han asociado a diferentes patologías crónicas (11).

Uno de los mecanismos de acción toxicológica del As en el organismo se da por medio de la interacción del iAs pentavalente o trivalente con procesos vitales intracelulares. El As^{3+} tiene una amplia afinidad por los grupos sulfhidrilos, por lo que puede alterar múltiples mecanismos de acción de las proteínas intracelulares que mantienen la homeostasis del organismo (43), como por ejemplo la unión del As^{3+} con el ácido lipoico, unión que bloquea el complejo piruvato deshidrogenasa interrumpiendo la fosforilación oxidativa (47).

En general, los arsenicales trivalentes son más tóxicos que los arsenicales pentavalentes porque estos son absorbidos de manera más eficiente por los órganos y por lo tanto presenta una mayor tasa de acumulación, sin embargo el As^{5+} puede sustituir el fosfato, por la similitud en su estructura química y el arseniato se acopla al adenosín difosfato (ADP), para formar ADP-arseniato, lo que conlleva a la alteración de la producción de adenosín trifosfato (ATP) (47,48).

1.4 Afectaciones a la salud por exposición crónica al arsénico a través del agua

La exposición al agua de consumo contaminada por As representa una verdadera amenaza para la salud pública. Existe una gran cantidad de literatura epidemiológica que vincula la ingestión permanente de As a través del agua con diversos efectos en la salud, dentro de los cuales se han identificado efectos cancerígenos y no cancerígenos (35) (Tabla 1 y Tabla 2).

1.4.1 Efectos cancerígenos

Como se mencionó anteriormente, los compuestos arsenicales inorgánicos son clasificados como cancerígenos humanos según la IARC (8). El carcinoma basocelular y el carcinoma escamocelular son los tumores malignos cutáneos no melanocíticos más comunes en personas expuestas crónicamente al As en concentraciones que pueden oscilar entre 50 $\mu\text{g/L}$ a 500 $\mu\text{g/L}$. Para los tumores melanocíticos generalmente se requieren concentraciones más elevadas. Uno de los mecanismos por el cual se produce el cáncer de piel por el As, es la afinidad del As por el grupo sulfhidrilo de la queratina, localmente se genera supresión en la diferenciación de los queratinocitos, producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) causando estrés oxidativo en el ADN (38).

Algunos alimentos como los granos, los vegetales y la proteína animal pueden estar contaminados por iAs, contaminación que proviene del agua con que se riegan o la que es bebida directamente por los animales. El consumo de estos alimentos representan una carga global significativa de enfermedades como el cáncer de vejiga, piel y pulmón en los seres humanos (49), no obstante el beber directamente el agua contaminada trae consigo un riesgo mayor o adicional de padecer este tipo de patologías, incluso con exposiciones a concentraciones de As menores a 100 $\mu\text{g/L}$ (50).

En la Tabla 1, se describe brevemente los posibles mecanismos de daño cancerígenos producidos por la exposición a iAs en algunos órganos específicos.

Tabla 1. Efectos cancerígenos por exposición crónica al iAs

Órgano	Mecanismo de daño	Bibliografía
Pulmón	Alteración de la reparación y metilación del ADN: Los cambios epigenéticos pueden producir activación de oncogenes o silenciamiento de genes supresores de tumores.	
Hígado	Alteración de la transducción de señales: Activación o inhibición irregular en los factores de transcripción (proteínas que se unen al ADN y regulan la transcripción génica).	(42,50–52)
Vejiga	Proliferación celular: Los queratinocitos producen y secretan una serie de citocinas proinflamatorias y quimioquinas.	
Piel		

Fuente: autora

1.4.2 Efectos no cancerígenos

Uno de los efectos a la salud más representativos de la exposición crónica a iAs a través del agua de consumo es el Hidroarsenicismo Crónico Endémico (HACRE) en Argentina y la arsenicosis en Bangladesh. En Argentina se han demostrado correlaciones entre exposiciones a concentraciones a partir de 100 µg/L de As en agua y esta enfermedad (9). Los investigadores del HACRE enfatizan que esta es una enfermedad constituida por un conjunto de síntomas y signos originados por la exposición a As específicamente a través del agua de consumo y suelen compartir las mismas características clínicas de la arsenicosis (53).

En Bangladesh se han reportado exposiciones a concentraciones que oscilan entre <0,5 a 2.500 µg/L, en donde el As³⁺ es la forma que predomina, siendo esta la más tóxica para el ser humano, aumentando así la prevalencia de patologías crónicas atribuidas al As como la arsenicosis (20), que se define como una condición de salud crónica que surge de la ingesta prolongada de As por encima de la dosis segura durante al menos seis meses, generalmente manifestada por lesiones cutáneas características de melanosis y queratosis, que ocurren solas o combinadas, con o sin la afectación de órganos internos (41).

Según Guha Mazumder (53), los criterios de diagnóstico de la arsenicosis crónica, son los siguientes:

- Al menos 6 meses de exposición a niveles de As superiores a 50 µg/L o exposición a alto nivel de arsénico procedente de los alimentos y del aire.

- Rasgos dermatológicos característicos de la arsenicosis crónica.
- Manifestaciones no carcinomatosas: debilidad, enfermedad pulmonar crónica, fibrosis portal no cirrótica, fibrosis hepática con/sin hipertensión portal, neuropatía periférica, enfermedad vascular periférica, edema sin fóvea de pies/ manos.
- Cánceres: Enfermedad de Bowen, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales en múltiples localizaciones, que ocurren en partes no expuestas del cuerpo.
- Nivel de arsénico en el cabello y las uñas superior a 1 mg/kg y 1,08 mg/kg respectivamente y/o nivel de arsénico en la orina, superior a 50 µg/L (sin antecedentes de consumo de mariscos).

Adicionalmente la exposición a iAs puede contribuir a otro tipo de patologías entre ellas la diabetes mellitus, pues se ha documentado que la interacción de As en bajas concentraciones en células de bovino en estudios experimentales produce estrés oxidativo en las células β y altera la respuesta de secreción de insulina dependiente del equilibrio cuantitativo de antioxidantes y ERO (54) y sobresale el As^{3+} como la forma química que más se asocia con diabetes mellitus tipo 2 en lugares con exposición crónica a iAs (55).

Otras condiciones asociadas a la exposición a iAs es el déficit cognitivo identificado en niños expuestos a concentraciones de As menores a 100 µg/L (56). El daño neurológico podría deberse a una ferroptosis mecanismo caracterizado por una acumulación de peróxidos lipídicos que altera la integralidad de la neurona (57).

En la Tabla 2, se describen otros efectos por exposición a iAs no cancerígenos y sus posibles mecanismos de daño.

Tabla 2. Efectos no cancerígenos por exposición crónica al iAs

Sistema orgánico	Efecto	Mecanismo de daño	Bibliografía
Cardiovascular	Ateroesclerosis Hipertensión arterial Enfermedad vascular periférica Cardiopatía isquémica	Aumento de la generación de ERO y de nitrógeno (ERN). Desbalance redox que provoca disfunción endotelial. Aumento de peroxidación lipídica.	(58,59)
Respiratorio	Enfermedad Obstructiva crónica Enfisema pulmonar	Estrés oxidativo Inflamación	(60)
Nervioso	Alteraciones en el desarrollo neurológico y cognitivo de los niños. Neuropatía periférica (pérdida de sensibilidad en patrón de guantes y calcetín)	Estrés oxidativo Alteración metabolismo de neurotransmisores. Inducción apoptosis neuronal.	(56)
Digestivo	Cirrosis Insuficiencia hepática Hepatomegalia	Apoptosis hepatocito Estrés oxidativo. Disminución capacidad antioxidante del hepatocito	(61)
Urinario	Necrosis tubular Enfermedad renal crónica	Almacenamiento de As en el riñón Estrés oxidativo	(62)
Inmunológico	Disminución de la respuesta inmunitaria	Incremento factor de estimulación de granulocitos y monocitos. Inflamación crónica. Alteración producción células T.	(61)
Endocrinológico	Diabetes mellitus tipo 2	Daño células β . Alteración respuesta a la insulina.	(18,63)
Hematológico	Anemia	Agotamiento de ATP Disminución de producción de porfirinas	(61)
Tegumentario (piel y uñas)	Hiperpigmentación Hipopigmentación Queratosis (líneas Mees, patrón en gotas de lluvia)	Inducción de la sobreexpresión de factores de crecimiento. Respuesta inadecuada al estrés oxidativo.	(64)

Fuente: autora

1.5 Monitoreo biológico

Hay diferentes matrices para la medición de las concentraciones de As en el ser humano, entre ellos está la orina, la sangre y el cabello, biomarcadores considerados de exposición.

Un biomarcador de exposición es la sustancia misma (xenobiótico) o los subproductos de su biotransformación o el producto de una interacción entre un agente xenobiótico y el organismo que refleja la exposición medida en un compartimento del organismo, como fluidos, tejidos corporales o excreciones (65–67).

Los biomarcadores de exposición idóneos son generalmente la propia sustancia o sus metabolitos presentes en fluidos, o tejidos corporales fácilmente obtenibles. Sin embargo, la carga corporal de una sustancia puede ser el resultado de exposiciones de más de una fuente. Tal como sucede con la medición de As total en orina, ya que, si no se puede hacer una especiación, el resultado podría reflejar una sobrestimación de las especies arsenicales tóxicas para el ser humano y no se podría diferenciar entre estas que generalmente son especies inorgánicas y las especies orgánicas no tóxicas para el ser humano como la arsenobetaina que se encuentra en mariscos y pescados y se excreta fácilmente por la orina sin metabolizar (68).

A diferencia de lo que sucede con la medición de AsT en cabello. Este retiene predominantemente iAs^{3+} , derivado de una alta afinidad por los SH de la queratina que compone la fibra capilar. No obstante, también se han hallado concentraciones menores de compuestos de As monometilados, dimetilados (pentavalentes y trivalentes) en el cabello (69). Por lo que se considera una herramienta útil para la detección de As en los humanos expuestos crónicamente al As a través del agua, ya que este puede identificar exposiciones de 12 meses de duración (70–74). No solo los procesos toxicocinéticos del As atribuyen que el cabello sea un adecuado biomarcador de exposición, sino también la técnica de recolección la cual no es invasiva y práctica de aplicar en comunidades y su fácil almacenamiento y preservación hacen que esta matriz sea ideal para este tipo de investigaciones.

Esta condición permite caracterizar una población desde el punto de salud pública, dada la relación que existe entre las concentraciones de As en cabello con las concentraciones de As en el agua que se consume y los efectos que genera en salud (68,72,75–77).

Las concentraciones arsenicales en plasma poco muestran asociación con la exposición ambiental, por lo que la medición en sangre no representa un biomarcador tan eficiente para el estudio de exposiciones crónicas debido a su vida media corta (78).

Los valores de referencia establecidos para estos biomarcadores se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Valores de referencia para biomarcadores de As

Biomarcador	Concentración As	Bibliografía
Cabello	1 mg/kg	(8,65)
	100 µg/L	(8)
Orina	50 µg/L para As total	(48)
	35 µg/L para iAs	
	20 µg/g creatinina	
Sangre total	1 µg/L	(25)

Fuente: autora

1.6 Normatividad

Los compuestos de As pueden estar presentes en el agua para beber, en los alimentos y en el ambiente; por tal motivo es importante establecer valores de concentración límite, para evitar que exposiciones crónicas generen efectos nocivos a la salud.

En Colombia existen normas, las cuales establecen los siguientes parámetros:

Tabla 4. Normatividad colombiana para valores límites máximos de arsénico

País	Concentración As ($\mu\text{g/l}$)	Norma	Bibliografía
Colombia	10	Resolución 2115 del 2007(valor límite de concentración de As para el agua potable)	(13)
	50	Decreto 1076 de 2015 (valor límite de concentración de As para el agua de captación)	(79)
	10	Resolución 4506 del 2013 (aguas minerales)	(80)
	0,5 mg/kg	Resolución 4506 del 2013 (calidad alimentaria)	

Fuente: autora

Tabla 5. Normatividad Internacional para valores límites máximos de arsénico en agua

País	Concentración As ($\mu\text{g/l}$)	Norma	Bibliografía	
Estados Unidos	10	National Primary Drinking Water Regulations	(81)	
Europa		Directiva 98/83/EC para agua de consumo (DWD)	(82)	
Canadá		Guidelines for Canadian Drinking Water Quality	(83)	
Japón		Environmental quality standards for water pollution	(84)	
Chile		NCh 409/1. Of2005. Calidad y Muestreo del Agua Potable	(85)	
Argentina		Código Alimentario Argentino (CAA). Capítulo XII Bebidas hídricas, Agua y Agua gasificada	(86)	
Australia		Australian Drinking Water Guidelines (ADWG) 6, 2011	(87)	
México		Nom-127-SSA1-1994 (Modificación año 2022)	(88)	
Bangladesh		50	The Environment Conservation Rules (ECR, 1997)	(89)

Fuente: extraído de (15)

1.7 Características del área de estudio

Santa Rosa de Cabal es un municipio colombiano ubicado en el departamento de Risaralda en la Región Andina, a una distancia de 15 Km de la ciudad de Pereira. Posee un territorio

montañoso que varían entre 1.500 y los 2.000 m. s. n. m. Limita por el norte con los municipios de Palestina, Chinchiná, Manizales y Villamaría, al sur con los municipios de Pereira y Dosquebradas, por el oriente con el Parque Nacional Natural de los Nevados y Santa Isabel (Tolima); y por el occidente con los municipios de Pereira, Marsella y Dosquebradas.(90).

El municipio posee un territorio montañoso y su relieve hace parte de la Cordillera Central de Colombia, este incide directamente en la distribución de los drenajes y por lo tanto en la conformación de la red hidrográfica. La cuenca principal en el área corresponde al río Campoalegre, que luego desemboca en el río Cauca. También se encuentran las subcuencas del río San Eugenio, ríos Campoalegrito y San Ramón (15) (Figura 3).

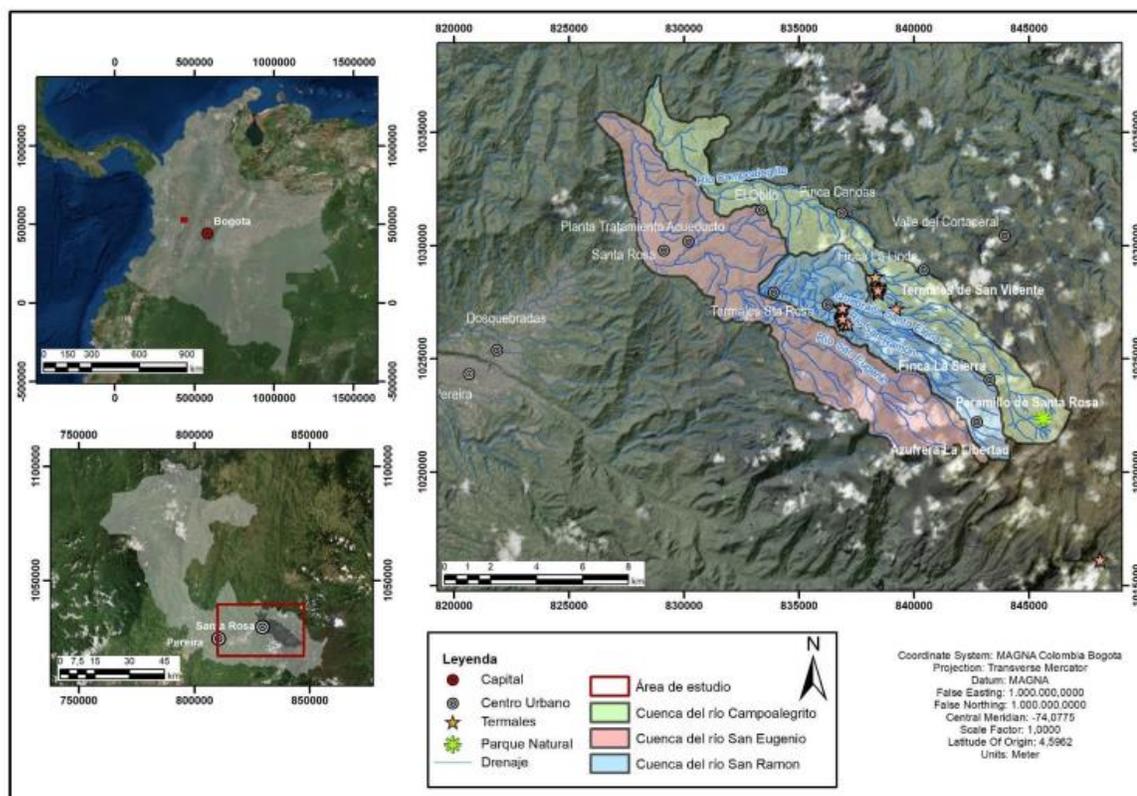
La conformación de dicho relieve hace que exista una tasa de erosión alta, manifestada por la generación de deslizamientos que descargan materiales sobre los cauces de los ríos y/o sobre las llanuras de inundación (91).

Existen afloramientos de agua termal asociados a la actividad magmática de los complejos volcánicos locales, hay dos zonas principales de afloramiento de agua termal que han sido aprovechados como zonas turísticas, conocidas como Termales de San Vicente, asociadas a las subcuencas del río Campoalegrito y Termales de Santa Rosa, en la subcuenca del río San Ramón (15) (Figura 3).

En cuanto la economía de Santa Rosa de Cabal está orientada a la actividad cafetera, ya que este municipio hace parte del eje cafetero. En los últimos años su economía ha aumentado por la actividad turística, debido a los balnearios de aguas termales y un lago de barro medicinal. La actividad agropecuaria también hace parte de la base económica, Santa Rosa de Cabal es uno de los mayores productores agropecuarios del departamento de Risaralda, con actividades destacadas en materia agrícola como el plátano, café, banano, tomate, mora, aguacate, cebolla junca, lulo, gulupa, plantas aromáticas/medicinales, frijol manual, flores y follajes, en otros; y a nivel pecuario con bovinos, aves de levante, aves de postura, cerdos, entre otros (92).

El área de estudio comprende la zona urbana y de expansión del municipio, así como sectores de la zona rural de las veredas, El Obito, Guacas y Samaria Baja. Esta área corresponde a la distribución de agua potable y agua cruda por parte de la Empresa de Obras Sanitarias de Santa Rosa de Cabal EMPOCABAL E.S.P.- E.I.C.E, que es la empresa prestadora de servicios públicos de acueducto, alcantarillado y aseo del municipio, creada en 1976, en donde el río Campoalegrito ha sido permanentemente proveedor del recurso hídrico para la distribución del agua en el municipio y en donde estudios previos por entidades locales han identificado concentraciones de As que superan los límites permisibles nacionales.

Figura 3. Ubicación área de estudio

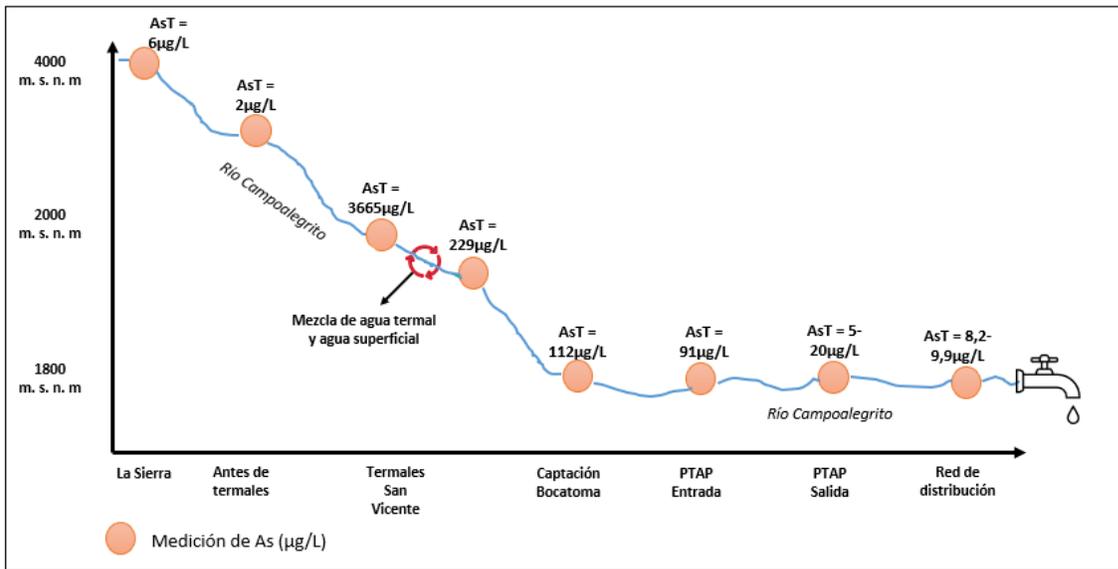


Fuente: extraído de (15)

1.7.1 Abastecimiento de agua en el municipio

El Municipio de Santa Rosa de Cabal capta aguas de los ríos Campoalegrito y San Eugenio, en un promedio de 500 L/s y 100 L/s respectivamente, de los cuales un porcentaje es distribuido a Dosquebradas (municipio aledaño). El municipio de Santa Rosa cuenta con dos bocatomas para hacer sus captaciones, una ubicada en la Vereda Potrerros que cuenta con dos líneas de conducción y otra en el río San Eugenio. EMPOCABAL, como empresa encargada del suministro de agua en el municipio recibe el agua captada de las bocatomas y aplica un proceso de potabilización para obtener agua en condiciones aptas para el consumo humano (93).

Durante los años 2015 y 2016 se detectó la presencia de As en el agua de consumo del municipio, y desde ese momento se inició un plan de acción para el manejo del riesgo por la presencia de este elemento tóxico en el agua y a su vez identificar su fuente. Estudios realizados por el Servicio Geológico Colombiano (15) evidenciaron que este metaloide es de origen natural, proveniente de los manantiales termiales de San Vicente que desembocan sus cauces directamente al río Campoalegrito, como se explica en la Figura 4.

Figura 4. Comportamiento de arsénico en el área de estudio

Fuente: modificado de (15)

El tratamiento para generar agua potable realizado por EMPOCABAL consiste en utilizar procesos integrados para la eliminación de As, teniendo en cuenta los hallazgos anteriormente descritos. Los procesos incluyen la captación de agua de las bocatoma, paso por un tanque desarenador para retener y eliminar las arenas presentes en el agua, y posteriormente se realiza la oxidación del As presente por medio la aplicación de cloro gaseoso con el fin de obtener predominio de formas pentavalentes de As que son más fáciles de remover. Seguidamente se lleva a cabo el proceso de coagulación utilizando sulfato de aluminio tipo B y floculación mediante agitación lenta y adición de polímero catiónico que favorece el crecimiento de flóculos, para luego pasar a la sedimentación por medio de la fuerza de gravedad y filtración por un medio poroso constituido por capas de grava, arena fina y carbón mineral (antracita). Finalmente se realiza la desinfección con cloro (sólido, líquido o gaseoso), luego el agua tratada llega a un tanque de compensación y luego se distribuye por tubos madre hacia el resto del municipio (94).

El agua de consumo proveniente de la PTAP es distribuida en toda el área urbana y en sus alrededores, como en la vereda Guacas. Sin embargo, hay ciertas zonas rurales en las que EMPOCABAL distribuye agua en bloque del río Campoalegrito (agua cruda), entre ellas se encuentran la vereda El Obito, donde solo algunos habitantes le efectúan un tratamiento previo a su consumo y el Batallón de Instrucción, Entrenamiento y Reentrenamiento – BITER 8, localizado en la vereda Samaria baja, el cual cuenta con su propia planta de potabilización de agua operada por la empresa SERVIARAUCARIAS.

1.7.2 Condiciones sociodemográficas

Según el DANE 2018 (95), la población de Santa Rosa de Cabal para 2019 fue estimada en 72.836 habitantes, de los cuales el 84% corresponden a habitantes de la zona urbana y el 16% a habitantes de la zona rural (tabla 6). De este total, 31.000 personas

aproximadamente viven en la extrema pobreza y el 1.8% se relaciona con grupos étnicos (96).

Tabla 6. Datos poblacionales Santa Rosa de Cabal

Población Total	Población urbana	%	Población rural	%	Población femenina	%	Población masculina	%
72.836	61.278	84	11.558	16	36.647	50,3	36189	49,7

Fuente: DANE 2018 (95)

1.7.3 Condiciones de salud del área

En la Tabla 7, se describen las principales causas de mortalidad y morbilidad del municipio, extraídas del informe de análisis situación de salud municipal realizado por la Secretaría de Salud municipal correspondiente al periodo 2005 al 2019.

Tabla 7. Situación de salud del municipio de Santa Rosa de Cabal

Mortalidad del municipio (2005-2018)	
Causas	Subcausas
Enfermedades del sistema circulatorio	Enfermedad isquémica del corazón Enfermedades cerebrovasculares Enfermedades hipertensivas
Demás causas	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores Diabetes Mellitus Resto de enfermedades del sistema digestivo Enfermedades del sistema urinario
Neoplasias	Tumor maligno de tráquea, los bronquios y el pulmón Tumor maligno de estómago Tumor maligno de los órganos digestivos y del peritoneo excepto estómago y colon
Morbilidad del municipio (2009-2019)	
Causas	Subcausas
Enfermedades no transmisibles	Enfermedades de la cavidad bucal Enfermedades cardiovasculares Enfermedades musculoesqueléticas Enfermedades de la piel Enfermedades de los órganos de los sentidos
Enfermedad renal crónica (2019)	Prevalencia municipal 5,3%

Fuente: Modificado de Análisis de Situación de Salud con el modelo de los Determinantes Sociales en Salud (ASIS 2020) (96)

Como se observa las principales causas de mortalidad del municipio están dadas por patologías del sistema circulatorio (enfermedad isquémica del corazón, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades hipertensivas) y diabetes mellitus, siendo estas estadísticamente significativas más altas con respecto a las tasas de mortalidad del departamento (96).

2. Metodología

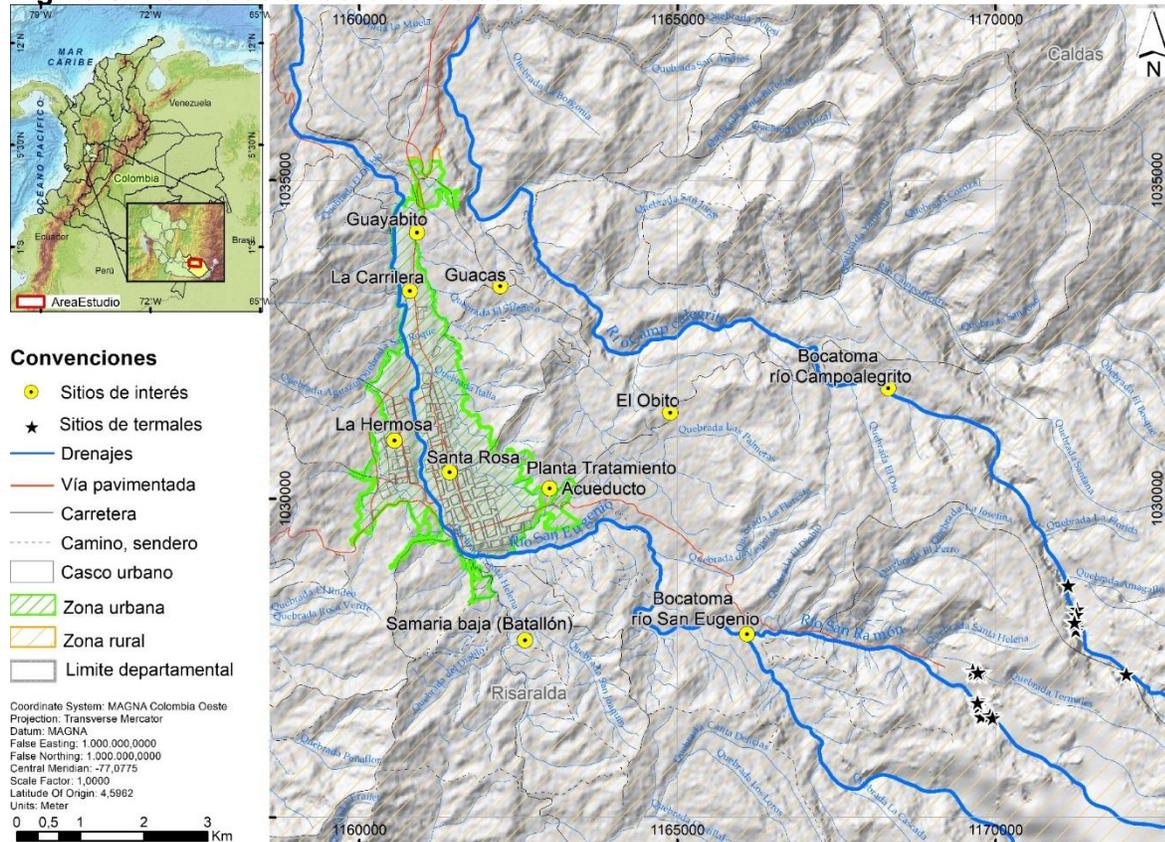
Para alcanzar los objetivos de esta investigación se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal, que se basó en la delimitación del área de estudio, la selección de la población objeto y aplicación de los respectivos criterios de inclusión y exclusión. De la misma manera se aplicó una encuesta sociodemográfica, una encuesta de salud para conocer los antecedentes patológicos, ambientales, ocupacionales y toxicológicos de la población, y se realizó evaluación clínica enfocada a la identificación de síntomas y signos característicos de la exposición crónica a As a través del agua de consumo. Se tomaron muestras de cabello, como una herramienta para identificar exposición a As y se colectaron muestras de agua de consumo en cada uno de los predios, para analizar la existencia de una posible interrelación entre las variables, que permitiera establecer una asociación entre las condiciones de exposición y los efectos identificados.

Los resultados obtenidos de las encuestas y de las mediciones de As fueron procesados utilizando técnicas estadísticas y se integraron para su interpretación.

Tanto las muestras de agua como las de cabello fueron preparadas y analizadas para análisis de As total en laboratorios especializados.

2.1 Delimitación área de estudio

El río Campoalegrito es la principal fuente hídrica de Santa Rosa de Cabal, y en el marco de los procesos de monitoreo de calidad de agua, se identificó la presencia de As en el agua del acueducto municipal y la red de distribución del municipio. En estudio adelantado por el SGC en el marco del proyecto “Contenidos de arsénico en las cuencas de los ríos Campoalegrito y San Ramón, municipio de Santa Rosa de Cabal-Risaralda”(15), se identificó como fuente del As presente en las aguas superficiales, a los aportes de naturales de manantiales termales que confluyen en el río Campoalegrito. Las investigaciones adelantadas fueron base para delimitar el área de estudio del presente trabajo, que comprende sectores urbanos y rurales del municipio, donde el agua del acueducto es surtida por la empresa EMPOCABAL (Figura 5).

Figura 5. Demarcación del área de estudio

Fuente: extraído de (97)

Una vez identificadas las áreas de suministro de la empresa de acueducto y con participación de las secretarías de salud departamental y municipal, se delimitaron los sectores urbanos y rurales que incluyeron barrios, veredas y sitios específicos para llevar a cabo un muestreo aleatorio estratificado, buscando tener la mejor cobertura de la red de distribución de agua, así como las zonas rurales que reciben agua del acueducto con y sin tratamiento. La selección incluyó los sectores conocidos por presentar concentraciones de As fuera del valor normativo nacional, identificados en la monitorización constante que realiza la empresa EMPOCABAL, lo cual es de importancia para un posterior análisis comparativo de los diferentes resultados entre los sectores. Para lograr un muestreo estratégico y llevar a cabo el análisis de la información se realizó la clasificación por sectores y por red de distribución del agua, como se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8. Clasificación del área de estudio por sectores

Tipo de zona	Sector	Tipo de red de distribución
Urbana	Ozanam	Red inicial de distribución
	Pindaná	
	Betania-La Trinidad	Red intermedia de distribución
	Centro	
	La Hermosa	
	El Triunfo	Red final de distribución
	La Flora	
De expansión urbana	Guayabito-La Carrilera	
Rural	Vereda Guacas	Abastecimiento agua tratada EMPOCABAL
	Vereda El Obito	Abastecimiento agua cruda EMPOCABAL
	Batallón (vereda Samaria Baja)	Abastecimiento agua cruda EMPOCABAL

Fuente: autora

2.2 Cálculo de tamaño de muestra poblacional

Considerando que la población del municipio es de 72.836 habitantes, de los cuales 61.278 residen en el área urbana y 11.558 en el área rural, y con el fin de calcular un tamaño de muestra representativo, se utilizó el programa Epidat™ (de uso libre) versión 4.2.

Aplicando los siguientes criterios: número total de habitantes del municipio (72.836 habitantes - DANE, 2018) y considerando que los posibles efectos sobre la salud de la población dependen de diferentes factores como el tiempo de exposición y la concentración, se tuvo en cuenta la revisión bibliográfica para determinar la prevalencia de afectaciones de salud, con niveles de As en agua, y se consideró la arsenicosis como uno de los posibles desenlaces. Esta consideración permitió definir como prevalencia esperada 10% (cifras que varían de un país a otro, pero el promedio calculado fue de 8-10% (32,98). Como margen de error se determinó el 5% y nivel de confianza del 95% como probabilidad de validez estadística. Como resultado final se obtuvo un tamaño muestral de 139 personas, como se observa en la siguiente ecuación:

$$n = \frac{Z^2 * N * p * q}{e^2 (N - 1) + (z^2 * p * q)}$$
$$138.4 = \frac{1,96^2 * 72.836 * 0,1 * 0,9}{0,05^2 (72.836 - 1) + (1,96^2 * 0,1 * 0,9)}$$

Z: nivel de confianza: 95% (1.96).

N: tamaño de población (número de habitantes: 72.836).

p: probabilidad de éxito, o proporción esperada 10% (0,1).

q: probabilidad de fracaso 90% (0,9).

e: error máximo admisible 5% (0,05).

2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Con el fin de efectuar una adecuada selección de participantes, se definieron los criterios de inclusión y exclusión que se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión participantes en el estudio

Criterios	Características	Descripción
INCLUSIÓN	Tiempo de residencia en el municipio igual o mayor a un año	Estudios realizados señalan que la presencia de síntomas o signos de intoxicación crónica al As pueden observarse a partir de este periodo de tiempo (61).
	Contar con una edad mayor a 6 años	Al ser este un estudio por exposición ambiental debe abarcar un amplio rango de edad que permita observar el comportamiento del biomarcador a través de los diferentes grupos etarios.
	Consumo de agua de fuente proveniente del Rio Campoalegrito	Verificar que la zona de residencia en el municipio haga parte del área de cobertura de EMPOCABAL
	Disponibilidad de cabello para efectuar la toma de la muestra	Personas que cuenten con suficiente cabello en cuero cabelludo para realizar la toma de muestra
EXCLUSIÓN	Habitantes con exposición laboral a As	La población expuesta ocupacionalmente al As podría tener niveles por encima de lo normal, lo cual limitaría establecer el origen de eventuales niveles elevados de As en cabello.
	Personas con el cabello tinturado recientemente	Los tratamientos artificiales del cuero cabelludo como el tinte, la decoloración y la ondulación, alteran las propiedades naturales de absorción y adsorción de los elementos metálicos. Por tal motivo, la toma de muestra en estos casos debe realizarse después de 10 semanas de concluido el tratamiento, recomendándose solo la toma de los primeros 2,5 cm a partir del cuero cabelludo (99).
	Personas que reciben tratamiento para cáncer	Personas que se encuentren en tratamiento antineoplásico con trióxido de arsénico.

Fuente: autora

2.4 Materiales e instrumentos

Para realizar las actividades de campo fueron necesarios los siguientes materiales e instrumentos:

2.4.1 Encuesta sociodemográfica

Se elaboró una encuesta para indagar sobre características específicas de entorno de vida y vivienda de los participantes, a través de la consulta de diferentes aspectos como: edad, sexo, ocupación, estado civil, escolaridad, municipio de residencia, tiempo de residencia en el municipio (como un indicador de la duración de la exposición), zona de vivienda (rural o urbana), nombre del barrio o vereda (sector), disponibilidad de servicio de acueducto, fuente de abastecimiento de agua para beber y consumir alimentos, hábito de consumo de

agua por día y tratamiento de agua residencial usado por cada participante. Esta encuesta se realizó basada en otros estudios orientados a la exposición a As a través del agua (9,100–102) (anexo 1) y fue aplicada directamente por la investigadora.

2.4.2 Encuesta de salud

Esta sección se elaboró con el fin identificar antecedentes personales, patológicos y toxicológicos (consumo de alcohol y cigarrillo), así como síntomas y signos clínicos característicos de la exposición crónica al As, relevantes para la posterior interpretación de los resultados de As en cabello. El enfoque clínico se hizo priorizando síntomas del sistema dermatológico, cardiovascular, neurológico, y demás sistemas orgánicos que pueden verse afectados por exposición crónica a As (anexo A).

2.4.3 Evaluación clínica con enfoque toxicológico

Como complemento a la encuesta de salud se llevó a cabo una valoración clínica enfocada a la identificación de hallazgos potencialmente relacionados con la exposición crónica a arsénico.

Es importante, que las personas que hayan estado expuestas al As se sometan a una evaluación clínica minuciosa, ya que las enfermedades asociadas al As generalmente tienen un periodo de latencia prolongado, por lo que muchos pacientes expuestos permanecen asintomáticos por años.

Los efectos más representativos de la exposición crónica al As son las lesiones en la piel, la neuropatía periférica en adultos y el deterioro de la capacidad intelectual en niños (8), por lo tanto, la evaluación clínica se enfocó en identificar este tipo de efectos. Sin embargo, como los efectos en la salud por la exposición a As son múltiples, también se tuvieron en cuenta alteraciones en el sistema cardiovascular como el daño en el sistema vascular periférico, o la alteración en la presión arterial y cambios en el sistema gastrointestinal como la hepatomegalia.

Para la realización de la evaluación clínica y teniendo en cuenta las características anteriores, se requirió de una inspección completa de la piel del participante, en búsqueda de cambios de color, especialmente en tórax y zonas que generalmente no están expuestas al sol, cambios del grosor (hiperqueratosis) de la piel específicamente en plantas y palmas, ya que el As se acumula en tejidos ricos en queratina, y la epidermis que conforma estos tejidos contiene un estrato corneo grueso por consiguiente con abundante queratina.

Para identificar la neuropatía periférica se indagó sobre síntomas como disminución de la fuerza en extremidades y cambios en la sensibilidad. Para la evaluación de alteración en la sensibilidad táctil se utilizó un aplicador de algodón, aproximándolo a la piel del participante en las cuatro extremidades y se usó un objeto con punta (palillo de madera) en la misma ubicación anatómica para evaluar la sensibilidad dolorosa, buscando

alteraciones de la percepción específicamente en extremidades y considerando la identificación del patrón de guante - calcetín el cual puede estar presente en la toxicidad por As.

La hepatomegalia se exploró por medio de la percusión y palpación en hipocondrio derecho y finalmente para identificar signos vasculares se revisó el estado de la perfusión periférica. En la Tabla 10 se describen los signos clínicos más detalladamente a los cuales se dirigió la evaluación clínica.

Tabla 10. Signos clínicos asociados a la toxicidad crónica por As

Signo clínico	Descripción	Bibliografía
Hiperqueratosis palmar y plantar generalmente bilateral	Engrosamiento de la capa cornea de la piel, con presencia o no de nódulos verrugosos elevados de varios tamaños en dichas zonas.	
Hiperpigmentación	Áreas más oscuras de piel que la adyacente.	
Hipopigmentación	Áreas de aclaramiento de piel, que en algunos pacientes puede presentarse como un patrón de “gotas de lluvia”, generalmente en tronco.	
Líneas de Mee	Líneas presentes de manera transversal de color blancuzco en las uñas de las personas expuestas crónicamente al As	(8,61,103–106)
Hepatomegalia ascitis	Aumento de tamaño del hígado que sobrepasa el reborde costal y es palpado por el examinador-acumulación anormal de líquido en la zona abdominal (onda ascítica).	
Neuropatía periférica	Efecto neurológico más común que se presenta por la intoxicación crónica por As, la neuropatía periférica predominantemente sensitiva en un patrón de “guante y calcetín” (en adultos).	
Acrocianosis - Color pálido o azulado de la piel	Trastornos de la circulación periférica en miembros inferiores. La que es producida por exposición a As es conocida como la “enfermedad del pie negro” fue descubierta en Taiwán a través del agua de consumo.	

Fuente: Adaptado a partir de ATSDR (8), Dani (61), Hashim (103).

2.4.5 Recolección de muestras de agua

Las muestras de agua se recolectaron en cada una de las casas y sitios específicos en donde existían personas a las cuales se les tomaron las muestras de cabello. Adicionalmente, se recolectaron algunas muestras en las fuentes superficiales que abastecen el acueducto municipal (bocatomas río Campoalegrito y río San Eugenio) y en la PTAP de EMPOCABAL (después del proceso de potabilización y antes de pasar a la red de distribución).

Cada vivienda se consideró un sitio de muestreo y el grifo de la cocina fue el punto de toma para la muestra de agua de consumo (por su relación con la preparación de alimentos y la ingesta de agua). Para las aguas superficiales, la muestra se recolectó directamente en el cauce de la corriente de los ríos y en la PTAP en una llave ubicada antes de la distribución del agua. Cabe aclarar que las muestras de agua de consumo corresponden a una única muestra por cada sitio visitado, independiente del número de muestras de cabello recolectadas.

Por cada punto de muestreo se recolectó un volumen de muestra de agua de 250 ml en envases con tapa, debidamente rotulada y fueron refrigeradas a 4°C para su posterior análisis de As total. Las muestras de agua fueron pre-tratadas mediante ataque suave con HNO₃ para la liberación de los metales de interés, según norma ASTM 3114C. El As se analizó por el método de Espectrofotometría de Absorción Atómica con Generación de Hidruros continuo (HGAAS) en el Laboratorio Químico de Consultas Industriales de la Universidad Industrial de Santander (UIS). La recolección se llevó a cabo por una profesional química integrante del grupo de Geología Medica del SGC en el marco del proyecto “Concentraciones de arsénico en cabello de la población del municipio de Santa Rosa de Cabal (Risaralda) y su relación con el agua de consumo”.

2.4.4 Recolección de muestras de cabello

Para la toma de muestras de cabello se llevó a cabo el procedimiento basado en la técnica expuesta por Hinwood (2003) y la guía para la obtención, conservación y transporte de muestras para análisis toxicológicos del Ministerio de Salud de Argentina. También se tuvieron en cuenta las recomendaciones de este último para el embalaje y transporte, así como las indicaciones propuestas por Currenti y Navarro (1997) para casos específicos como cabellos con tratamiento, con el fin de garantizar la adecuada recepción y calidad de las muestras.

El procedimiento de toma de muestra de cabello se efectuó de la siguiente manera:

Se tomó la muestra del sector occipital, al ras del cuero cabelludo, (aproximadamente, un mechón); cuando el cabello era muy corto se tomaron varios mechones para alcanzar una muestra suficiente para el análisis químico (72).

Los tratamientos artificiales del cuero cabelludo como el tinte, la decoloración y la ondulación, alteran las propiedades naturales de absorción y adsorción de los elementos metálicos. Por tal motivo, la toma de muestra en estos casos solo se hizo si ya habían transcurrido 10 semanas de concluido el tratamiento, recomendándose solo la toma de los primeros 2,5 cm a partir del cuero cabelludo (99).

La muestra se depositó en una bolsa pequeña de papel y esta se introdujo en una bolsa de plástico para mayor protección, la cual iba debidamente marcada con el número de la muestra, fecha, y estudio analítico solicitado. Se mantuvo a temperatura ambiente y en ambiente seco (107).

Los instrumentos usados para el muestro de cabello fueron los siguientes:

- Tijeras de acero inoxidable
- Bolsas de papel pequeñas
- Bolsas plásticas con cierre hermético
- Rotulo de identificación de la muestra (ID de la muestra, sitio anatómico de muestreo, tipo de matriz y fecha de recolección).
- Guantes de nitrilo (se evitaron los de látex, ya que contienen polvo y este puede contener algún tipo de metal).

Como en este caso el interés del muestreo era la determinación de la contaminación endógena, fue necesario efectuar un lavado previo a la muestra de cabello, antes de realizar el procedimiento analítico (99), por parte del Laboratorio Químico de Consultas Industriales de la Universidad Industrial de Santander. La información de dicha técnica fue suministrada por dicho laboratorio y se expone brevemente a continuación:

Una vez ingresadas todas las muestras fueron codificadas según código interno del laboratorio. Cada muestra fue sometida a un baño de ultrasonido durante 20 min con Tritón X-100 al 1% masa/volumen. Posteriormente se realizó enjuague con agua desionizada hasta la desaparición de espuma, y luego se colocó nuevamente en el baño ultrasonido durante 15 min con ácido nítrico exento del metal a determinar. Transcurrido el tiempo se enjuagó la muestra al menos tres veces con agua desionizada y se colocó a secar a 80 grados durante 24 h. Finalmente, la muestra se corta finamente y se almacena en una bolsa ziploc hasta su digestión vía microondas.

Todas las muestras de cabello fueron preparadas mediante el método de Digestión ácida asistida vía microondas. Inicialmente, se pesó alrededor de 0,050 g de muestra de cabello en los tubos de digestión, luego se adicionaron 10 ml de ácido nítrico Ultrapuro al 25% v/v. Después se sellaron los tubos con sus correspondientes tapas y se llevaron al equipo digestor microondas ETHOS UP. Seguidamente, se seleccionó el programa de digestión "Hair" del digestor. Una vez finalizada la digestión, se sacaron los tubos, previamente enfriados a temperatura ambiente y se trasvasaron a tubos Falcon, cuyos volúmenes fueron previamente pesados y calibrados hasta máximo 25 ml. Todos los tubos se almacenaron apropiadamente para estabilizar las soluciones hasta su respectiva lectura en el equipo de Absorción Atómica- Generador de Hidruros.

Finalmente se procedió a tomar las respectivas porciones requeridas para realizar la reducción de arsénico con ácido clorhídrico concentrado y solución de yoduro de potasio/ácido ascórbico, esperando durante un tiempo de 4 horas para completar el volumen establecido de aforo (25 ml). Por último, se realizaron las lecturas en el equipo, posterior a la lectura de la curva de calibración que consta de 8 patrones, además del control y verificación, los cuales tuvieron el mismo tratamiento de las muestras para su

reducción. Junto con las muestras, también se analizaron, y en las mismas condiciones, materiales secundarios y de referencia certificados para el respectivo control de calidad

2.5 Trabajo de campo

Una vez definidos los elementos y procesos para la captura de información, se efectuó la planeación del trabajo de campo, la cual se dividió en dos etapas. La primera etapa correspondió a la avanzada de coordinación logística y operativa con las entidades del municipio (Secretaría de Salud Departamental y Municipal), encargadas del tema de salud y saneamiento ambiental para, en conjunto, identificar los sitios de la zona urbana y rural de interés para llevar a cabo el muestreo, así como la gestión en información a la comunidad, permisos y apoyo logístico para llevar a cabo la actividad.

En la segunda etapa, desarrollada durante los meses de octubre y noviembre de 2021 se efectuaron las actividades de toma de muestras de cabello y agua, mediante visitas, predio a predio, informando los objetivos del estudio, evaluando los factores de inclusión/exclusión y diligenciando las diferentes encuestas preparadas para el proyecto.

Esta actividad se programó para ser realizada en zona rural, urbana y en sitios de albergue y permanencia de personas (ancianatos, batallón, cárcel, hogar infantil), en donde el servicio de acueducto es prestado por la empresa EMPOCABAL, ya fuera suministro de agua tratada o no tratada.

2.5.1 Aplicación de encuestas y recolección de muestras

Para una adecuada interpretación de los resultados de As en cabello como biomarcador de exposición, es necesario conocer otros factores determinantes de dicha exposición, para lo cual se diseñaron cuestionarios que se enfocaron en la identificación de diferentes elementos determinantes.

Dichos cuestionarios (encuesta sociodemográfica, encuesta de salud), la valoración clínica y la toma de muestras de cabello fueron aplicados por la investigadora principal y la toma de muestras de agua de consumo por una profesional química. Todas las actividades se llevaron a cabo en las casas de cada uno de los participantes y en cada lugar de permanencia de personas (ancianatos, batallón, cárcel, hogar infantil), allí se habilitó un espacio que garantizará la privacidad y la comodidad del investigador y del participante. Para estos lugares de permanencia en donde había más de una persona se tomó una sola muestra de agua por cada predio. Durante la realización de las actividades de trabajo de campo se cumplieron todos los protocolos de bioseguridad generales y específicos exigidos por la emergencia sanitaria decretada a raíz de la Pandemia de COVID 19.

2.5.2 Plan de análisis estadístico

Con los datos obtenidos de las diferentes variables se elaboró una base de datos en Excel y posteriormente se realizó un análisis descriptivo univariado y multivariado por medio de una regresión logística a través de la herramienta IBM® SPSS *Statistics 25* para identificar las eventuales relaciones entre las condiciones de exposición, los hallazgos identificados y los valores de arsénico en cabello y agua.

2.6 Consideraciones éticas

La presente investigación se desarrolló de acuerdo con los requisitos establecidos en la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

De acuerdo con dicha norma, esta investigación corresponde a un riesgo mínimo por las características de las muestras biológicas a evaluar. Todas las etapas de investigación fueron validadas previamente por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia (anexo 2).

Se elaboró el consentimiento informado, según los requisitos de la Resolución 8430 de 1993 cuyo propósito es dar claridad de los objetivos del estudio a los participantes y expresar voluntariamente por cada uno de ellos la intención de participar en el proyecto. Con su diligenciamiento se otorga el permiso para la aplicación de las encuestas, la realización del examen físico, la toma de muestras de cabello y agua y la toma de fotografías del proceso de toma de muestra, así como de requerirse, de otras fotografías de lesiones cutáneas identificadas durante la realización de la evaluación clínica. El documento del respectivo consentimiento se encuentra en el anexo 3.

3.Resultados

El presente capítulo contiene los resultados y el procesamiento de los datos obtenidos en el estudio realizado para evaluar la presencia de As en cabello en la población de Santa Rosa de Cabal y su relación con posibles efectos sobre la salud. Se evaluó un total de 153 personas quienes aceptaron participar por medio del consentimiento informado y a quienes se les realizó una caracterización sociodemográfica, una valoración clínica toxicológica, recolección de muestras de agua en cada una de las viviendas de los participantes y tomas de muestra de cabello para análisis de As total, cuyos resultados se presentan de manera descriptiva.

Adicionalmente se llevó a cabo una estadística de tipo inferencial con pruebas estadísticas no paramétricas debido a la naturaleza de las variables cuantitativas (As en cabello y As en agua) ya que presentaron una distribución asimétrica. Por lo tanto, se realizaron pruebas como, Kruskal Wallis y U de Mann Whitney para establecer las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las medianas de los grupos a comparar, en donde la variable As en cabello fue la variable dependiente expresada numéricamente y categorizada por el valor de referencia establecido por la ATSDR (1mg/kg).

Para exponer los hallazgos clínicos en forma de proporciones se llevaron a cabo tablas de contingencia (prueba de Ji cuadrado) para identificar posibles asociaciones entre la presencia de un signo clínico característico de la exposición a As y las concentraciones de As en cabello categorizado por el valor de referencia (1mg/kg).

Una vez se realizaron las pruebas estadísticas no paramétricas (Kruskal Wallis y U de Mann Whitney) y la prueba de Ji cuadrado con cada una de las variables del estudio, se analizó e interpretó el p valor de significancia de cada una de ellas. Posteriormente, se identificaron las que obtuvieron significancia estadística ($p < 0,05$) y adicionalmente se extrajeron las variables con p valor menor o igual a 0,1, para integrarlas al análisis multivariado a través de un modelo de regresión logística, con el fin de identificar los factores que influyen en las concentraciones de As en cabello de la población evaluada.

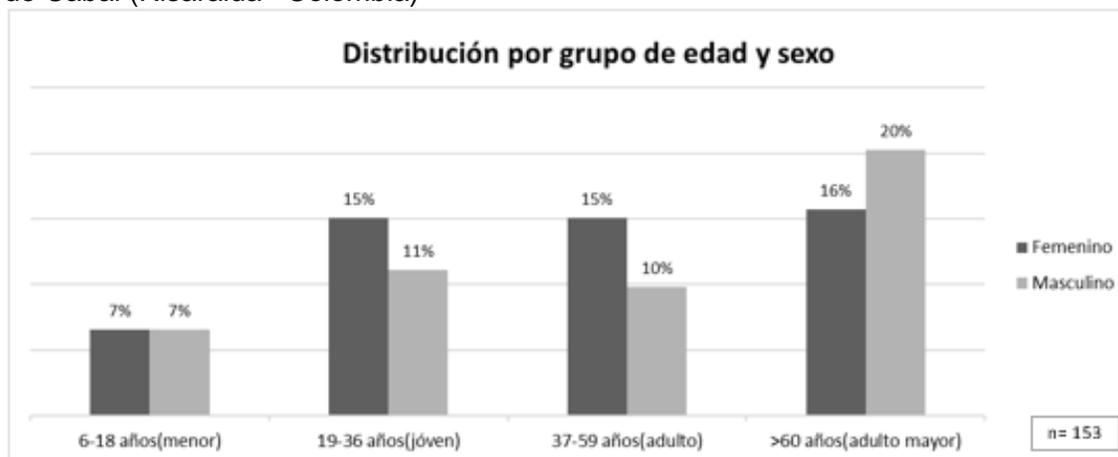
El modelo se construyó a partir de las variables (independientes) seleccionadas como significativas y las que tuvieron como resultados un p valor igual o menor a 0,1 y como variable respuesta o dependiente la concentración de As total en cabello planteada de manera dicotómica: concentraciones mayores y menores a 1 mg/kg. De tal forma que se

evaluó la influencia de las variables independientes (hallazgos clínicos, comportamiento de As en agua y las condiciones sociodemográficas) en forma de Odds Ratio (OR, por sus siglas en inglés), en donde una OR mayor que uno indica aumento en la probabilidad de presentar As en cabello por encima de 1 mg/kg, situación que indica exposición a niveles de As superiores ($> 10\mu\text{g/L}$) (65) y OR menor que uno, indicando lo opuesto (menor probabilidad de presentar As en cabello por encima del valor de referencia).

3.1 Características sociodemográficas de la población

Se evaluaron 153 personas cuya distribución por género correspondió al 52% mujeres ($n=80$) y 48% hombres ($n=73$). La edad promedio fue de 47 años, siendo el valor mínimo 6 y máximo 101 años. La variable edad se categorizó por grupos de edad como estrategia para el análisis estadístico y se identificó la cantidad de mujeres y hombres por cada grupo etario como se observa en la Figura 6.

Figura 6. Distribución por grupo de edad y sexo de la población evaluada en Santa Rosa de Cabal (Risaralda –Colombia)



Fuente: autora

En cuanto la escolaridad, el mayor porcentaje correspondió a las personas con una educación básica secundaria (39%), seguido por las personas con primaria completa y un 18% correspondió a personas sin estudio (analfabeta). La ocupación predominante fue operario en donde se encontraban actividades como operario de planta de tratamiento de agua, agricultor, jornalero, mecánico en taller automotriz y como segunda ocupación fue la labor de ama de casa. La ocupación denominada empleado que corresponde a cargos administrativos hace parte del 20% de la población evaluada y se encuentra como tercer lugar en esta lista de ocupaciones (Tabla 11).

Se evaluaron personas tanto del área urbana (77%) como del área rural (23%). Dicha población reside permanentemente en el municipio; esto quiere decir que realizan todas las actividades del día a día como estudiar, trabajar, etc. en la región. Todas las personas

evaluadas reportan un tiempo de residencia en el municipio superior a un año y un poco más del 50% de la población evaluada ha vivido por más de 20 años en el municipio. Esta última característica se interpretó como el tiempo de exposición a As, ya que el suministro de agua ha sido permanente por parte de la empresa EMPOCABAL desde la fecha de su fundación (1976) utilizando la misma fuente hídrica (río Campoalegrito) (93). En la Tabla 11, se describe con mayor detalle las características sociodemográficas de la población.

Tabla 11. Características sociodemográficas de la población evaluada de Santa Rosa de Cabal

Característica	Categoría	N	%
Sexo	Femenino	80	53
	Masculino	73	48
Edad (años cumplidos)	6-18 (menor)	20	13
	37-59(adulto)	38	25
	19-36 (joven)	40	26
	>60 (adulto mayor)	55	36
Escolaridad	Posgrado	1	1
	Técnico	12	8
	Profesional	19	12
	Analfabeta	28	18
	Primaria	34	22
Ocupación (principales ocupaciones)	Secundaria	59	39
	Soldado	5	3
	Otras profesiones	7	5
	Cesante	10	6
	Estudiante	24	16
	Empleado	30	20
Tiempo viviendo en el municipio	Ama de casa	31	20
	Operario	46	30
	1-3 años	22	14
	11-20	24	16
Sector de residencia	4-10 años	29	19
	>20	78	51
	Rural	35	23
	Urbana	118	77
Total (n)		153	

Fuente: autora

3.1.1 Descripción de hábitos alimenticios de la población evaluada

Una de las principales vías de exposición humana al As es la vía oral, por lo tanto se indagó sobre los hábitos de consumo de alimentos, entre ellos el arroz, ya que es uno de los más consumidos de la canasta familiar nacional y un estudio realizado sobre evaluaciones de riesgo en inocuidad de alimentos en el país, advirtió que las fuentes naturales de As en cuencas hidrográficas pueden aumentar la concentración de As en los cultivos (108).

También se indagó sobre el consumo de otro tipo de alimentos como las verduras y las frutas y el lugar en donde compra los alimentos. Lo cual se describe en la Tabla 12.

Tabla 12. Descripción de hábitos alimenticios de la población evaluada

Característica	Categoría	N	%
Consumo de arroz por semana	No consume	3	2
	< 3 veces por semana	24	16
	>3 veces por semana	126	82
Consumo de verduras por semana	No consume	21	14
	< 2 veces por semana	28	18
	>2 veces por semana	104	68
Consumo de frutas por semana	No consume	17	11
	< 5 veces por semana	79	52
	Diario	57	37
Consumo de mariscos	No consume	145	95
	1 vez por semana	7	4,3
	>1 vez por semana	1	0,7
Lugar en donde compra los alimentos	Tienda de barrio	13	8
	Plaza de mercado (producción agrícola local)	38	25
	Supermercado (almacén de cadena)	102	67
Total (n)		153	

Fuente: autora

Como se puede observar en la Tabla 12, la mayoría de las personas (126 personas), consume arroz más de 3 veces por semana lo que corresponde al 82%. Respecto a las verduras el 68% reporta consumo mayor de 2 veces por semana y el 52% de las personas consumen frutas menos de 5 veces por semana.

El consumo de frutas y verduras es variable en la población, lo cual puede influir en el papel antioxidante que este tipo de alimentos puede ejercer sobre la reducción de patologías asociadas a exposición crónica a metales o metaloides (109).

3.1.2 Características del servicio del agua y sus usos

Debido a que la exposición al As en este proyecto se evalúa a través del agua y siendo esta una de las vías de exposición que generan mayor problemática en la salud; a continuación, en la Tabla 13, se describen las características del acceso al servicio de agua y sus usos por la población evaluada.

Tabla 13. Accesibilidad y uso del agua de consumo en la población evaluada

Característica	Categoría	N	%
¿Cuenta con servicio de acueducto?	Si	153	100
Tipo de agua suministrada por el acueducto	Tratada	128	84
	No tratada	25	16
¿De dónde proviene el agua para beber?	Grifo	125	82
	Embotellada o garrafón	28	18
¿De dónde proviene el agua para preparar alimentos?	Pozo	0	0
	Grifo	150	98
	Embotellada o garrafón	2	2
¿Qué tipo de tratamiento le realiza al agua antes de consumirla?	Pozo	0	0
	Ninguno	55	36
	Filtro	28	18
	Hervir	64	43
Litros de agua que bebe por día	Potabilización convencional local	5	3
	< litro	93	60
	1-2 litros	45	30
	>2 litros	15	10
Total (n)		153	

Fuente: autora

Como lo muestra la Tabla 13, toda la población cuenta con servicio de acueducto suministrado por la Empresa EMPOCABAL. El 84% tiene acceso a agua tratada (potabilizada) y el restante tiene acceso al agua sin tratamiento (16%). En su mayoría las personas obtienen agua directamente del grifo para beber (82%), al igual que para preparar los alimentos (98%); sin embargo, no todas usan la misma fuente para beber y cocinar y esto puede influir en la cantidad de As que ingresa al organismo. En la Figura 7 se describen las diferentes fuentes de agua (grifo o agua embotellada) que se usan para beber en cada uno de los sectores de residencia, en donde se puede observar que la vereda El Obito es el sector en donde se usa más el agua de botella o garrafón para bebida, situación que puede deberse a que el agua que es suministrada en esta vereda es agua sin tratamiento y puede llegar algo turbia y con material sólido a las residencias.

Figura 7. Distribución de fuentes de agua para consumo de acuerdo con el sector de residencia



Fuente: autora

En relación con el tratamiento usado en casa por los participantes para mejorar las condiciones de agua antes de su uso, las personas la hierven (43%), usan filtro (18%) y un gran porcentaje (36%) no realiza ningún tratamiento y el 3% usa potabilización convencional local, situación que se presenta específicamente en el BITER 8.

En cuanto a la percepción de consumo de agua por día observado en la población se pudo observar que el 60% consume menos de 1 litro al día, el 30% bebe de 1 a 2 litros por día y el 10% bebe más de 2 litros al día.

Durante las visitas, el grupo de trabajo pudo observar el uso de diferentes tipos de filtros en las residencias, dentro de los cuales había purificadores de ozono (Figura 8 A), purificadores por gravedad (Figura 8 B), al igual que filtros hechos en casa de manera rustica con el fin de separar especialmente los residuos sólidos del agua (Figura 8 C), así como también otro tipo de filtros acoplado al grifo (filtro NSF/ANSI) (Figura 8 D).

Figura 8. Tipos de filtros usados en casas de los participantes

3.2 Características clínicas de la población evaluada

Las características clínicas de la población se obtuvieron a partir de la encuesta de salud y la evaluación clínica con enfoque toxicológico realizado por la investigadora.

Como primera actividad en este ítem se realizó la encuesta de salud, en donde se indagó sobre los antecedentes patológicos, toxicológicos y ocupacionales de los participantes, los cuales eran referidos directamente por cada persona participante. Para los hogares geriátricos se tuvo acceso a la historia clínica de los participantes para contar con la información más precisa.

Los resultados de esta encuesta mostraron que la hipertensión arterial fue el antecedente patológico predominante (25,52%), seguido por el hipotiroidismo (8,86%), dislipidemia (7,74%) y diabetes mellitus tipo 2 (7,10%). La prevalencia de estas patologías puede deberse a que más del 50% de la población evaluada se encontraba por encima de los 37 años.

En cuanto los antecedentes toxicológicos, el 8% refirió fumar en la actualidad, en promedio 8 cigarrillos por día y los exfumadores correspondieron al 19%. En relación con el consumo de alcohol el 78,71% refirió no consumir, el 16,13% lo hace ocasionalmente, el 1,94% una vez por mes, el 1,29% semanal y el 1,94% restante indicó ser un consumidor excesivo en el pasado.

Adicionalmente se indagó sobre antecedentes ocupacionales y el uso de químicos que pudieran estar relacionados con As. Los resultados arrojaron que 14 personas de las evaluadas estaban en contacto con sustancias químicas (cloro, sulfato de aluminio, acetona, peróxido de hidrogeno, ácido clorhídrico, sulfuro de sodio y medios de cultivos (agares)) en su ambiente laboral. Las sustancias anteriores fueron revisadas en bases bibliográficas con el fin de identificar alguna relación con compuestos de As, resultados que no mostraron relación con el elemento en cuestión.

En cuanto los síntomas referidos predominaron los síntomas del sistema dérmico (32%), siendo el prurito el más frecuente. El 29% de la población refirió síntomas neurológicos en donde predominó la sensación de entumecimiento y el 13% refirió síntomas cardiovasculares, tal como se describe en la tabla 14.

Tabla 14. Descripción de síntomas referidos por la población evaluada

Sistema orgánico	Síntomas	N	%
Dérmico	Eczema	2	1
	Descamación	2	1
	Lesión (ulcerativa/papular)	4	3
	Cambios en el color	6	4
	Prurito	35	23
	Total, referidos	49	32
	No refiere	104	68
Neurológico	Pérdida de fuerza	6	3
	Hormigueo	18	12
	Entumecimiento	21	14
	Total, referidos	45	29
	No refiere	108	71
Cardiovasculares	Fatiga	4	3
	Dolor en el pecho	5	3
	Palpitaciones	12	8
	Total, referidos	21	13
	No refiere	132	86
Total (n)		153	

Fuente: autora

Durante la evaluación clínica se hizo la medición de tensión arterial debido a que la exposición a As aumenta el riesgo de padecer patologías cardiovasculares como la hipertensión (59). De las 153 personas evaluadas 15 presentaron cifras tensionales elevadas (igual o mayor a 140/90) y estas se relacionaron con las que tenían antecedentes patológicos de hipertensión. Así mismo se evaluó el índice de masa corporal en donde la mitad de las personas se ubicaron dentro del rango normal (50%) y el restante entre sobrepeso y obesidad (39 y 11 % respectivamente).

Para realizar la inspección y la palpación abdominal de los participantes, se tuvieron algunos inconvenientes en algunos casos ya que no se contaba con locaciones que

garantizaran el espacio y la iluminación adecuada para la realización de estas. Sin embargo, el examen se enfocó sobre todo en identificar signos característicos de exposición a As fácilmente visibles. Por lo tanto, se lograron identificar los siguientes signos clínicos (ver Tabla 15):

Tabla 15. Signos clínicos característicos a exposición crónica a As hallados en la población evaluada

Sistema orgánico	Signo clínico	N	%
Dérmico	Hipopigmentación	2	1
	Hiperpigmentación	5	3
	Queratosis palmar	1	0,65
	Queratosis plantar	2	1
	Líneas Mee	8	5
	Patrón "gotas de lluvia"	9	6
	Total	27	16,65
Neurológico	Hipoestesia	8	5
	Patrón "Guante- Calcetín"	0	0
	Total	8	5
Gástrico	Hepatomegalia	1	0,65
Vascular periférico	Acrocianosis	1	0,65
Total, signos identificados		37	23
Total (n)		153	

Fuente: autora

Como se describe en la tabla 15, se hallaron 37 signos clínicos en la población, de los cuales uno o varios de estos podrían estar presentes en una sola persona. Una vez se identificaron se les hizo registro fotográfico con el fin de compararlos con otros registros hallados en la bibliografía científica (41,110). Del total de los hallazgos, los cambios en la piel fueron los más frecuentes. En un solo participante se distinguió hepatomegalia por medio de percusión y palpación en inspiración y espiración profundas; así como una persona demostró signos de vasculopatía periférica (acrocianosis) en miembros inferiores.

No hubo ningún caso de alteración neurológica identificada con el patrón de pérdida de sensibilidad simétrica descrita por el patrón de "guante - calcetín", sin embargo, se observaron alteraciones unilaterales de sensibilidad dolorosa y táctil generalmente en extremidades inferiores (5 %).

3.1 Concentraciones de arsénico en agua

Con el fin de conocer el comportamiento de As en el agua del municipio se tomaron muestras de agua superficial que corresponden a las muestras que se recolectaron en los ríos que abastecen el acueducto municipal, una de ellas en el río Campoalegrito fuente principal de abastecimiento de agua del municipio cuyo nivel (56,65 µg/L) se encontró por encima del valor máximo permisible para captación de agua de consumo lo estipulado por el decreto 1076 de 2015 (50 µg/L); la otra se tomó en el río San Eugenio (1,25 µg/L) encontrándose dentro del límite establecido a nivel nacional. Se recolectó además una muestra de agua tratada en la planta de tratamiento EMPOCABAL, la cual se obtuvo antes

de ser distribuida, registrando un valor de 20,38 $\mu\text{g/L}$, valor superior a límite normativo para el agua potable (10 $\mu\text{g/L}$).

Y por último se recolectaron muestras de agua de consumo que corresponden a las que se emplean para la ingesta y preparación de alimentos en los lugares de permanencia (viviendas, ancianatos, batallón, cárcel, hogar infantil). Estas últimas son el principal interés de este estudio, ya que se encuentran asociadas a las muestras de cabello, buscando establecer la posible influencia del As en agua y su relación con los resultados obtenidos en la medición de As en cabello y en la situación de salud de la población.

Los niveles de As en agua de consumo presentaron una distribución asimétrica, las concentraciones oscilaron desde 1,25 a 55,25 $\mu\text{g/L}$, el promedio calculado fue de 19,91 $\mu\text{g/L}$ y la mediana calculada fue de 17,26 $\mu\text{g/L}$ (Tabla 16).

Tabla 16. Parámetros estadísticos de As en muestras de agua de consumo

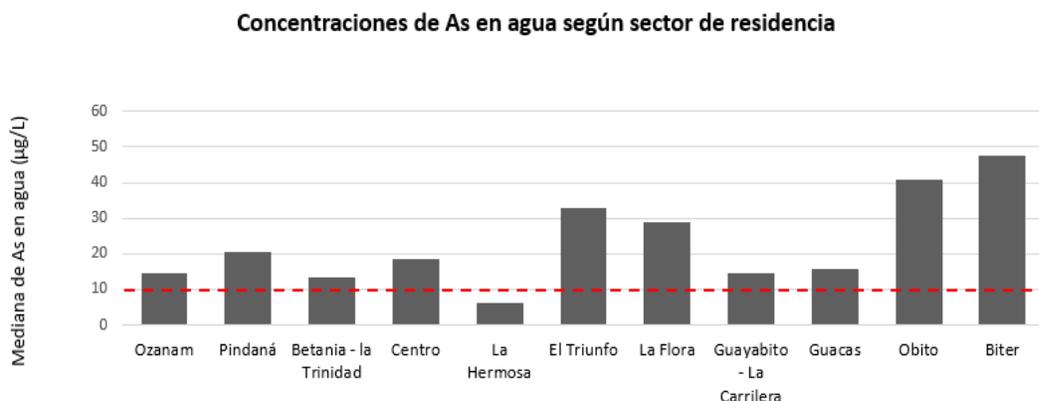
Parámetro	N	Media	Mediana	Min	Max	Rango	R.IQ.	S	% CV	P90
As ($\mu\text{g/L}$)	81	19,91	17,26	1,25	55,25	54,00	19,82	13,56	68,09	40,11

Fuente: autora

Del total de las muestras de agua de consumo tomadas, el 71% presentaron concentraciones superiores a 10 $\mu\text{g/L}$, cuyas concentraciones más elevadas estuvieron presentes en el área rural (Biter y El Obito) en donde se suministra agua sin tratamiento (Figura 10), sin embargo, en la red de distribución en el área urbana donde el agua es tratada las concentraciones persistieron por encima de 10 $\mu\text{g/L}$. Tanto el agua tratada como no tratada son distribuidas directamente a la comunidad por ende debería contar con la calidad suficiente para ser suministrada a la población. De igual forma se calculó la mediana para el agua tratada (Mediana, 17,09) y no tratada (Mediana, 40,9), en donde se corroboró la persistencia de concentraciones mayores de As en el agua no tratada, sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre estos dos tipos de agua y en cambio sí está claro que los niveles de As en ambas se encuentran por encima del valor normativo nacional.

Con el fin de profundizar en el comportamiento de As en agua según el sector de residencia, se compararon sus concentraciones y se les aplicó una prueba estadística no paramétrica para identificar las diferencias estadísticamente significativas, identificando que los sectores del Biter, El Triunfo y La Flora, tuvieron concentraciones de As en agua significativamente más altas que el resto de los sectores ($p < 0,05$), tal como se muestra en la Figura 9.

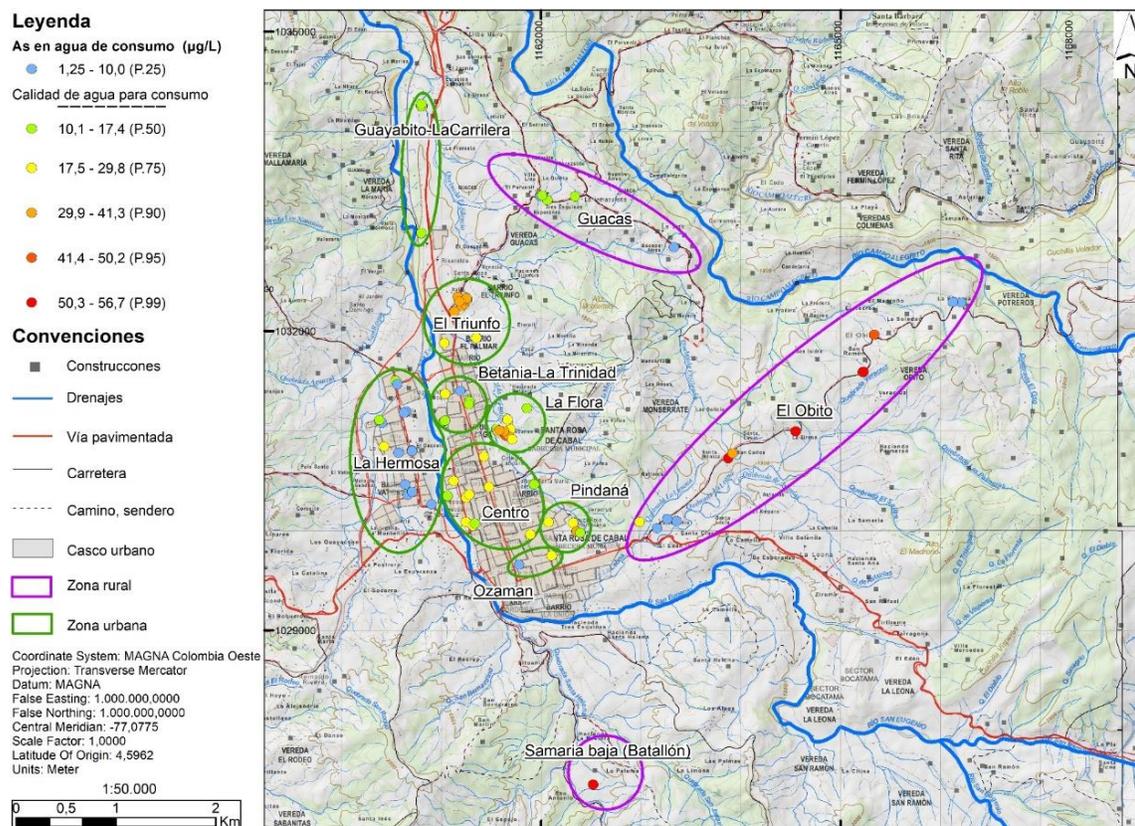
Figura 9. Comportamiento de los niveles de As en agua de consumo según sector de residencia



Fuente: autora

En el Biter, ubicado en la vereda Samaria Baja, inicialmente el agua es abastecida por la empresa EMPOCABAL, quien envía agua en bloque del río Campoalegrito (cruda) para su posterior tratamiento y distribución por la empresa SERVIARAUCARIAS. En este caso, se presenta un comportamiento muy particular, ya que a pesar de que al agua se le realiza un tratamiento de potabilización convencional, muy similar al que realiza la PTAP EMPOCABAL, los resultados para la fecha en la que se efectuó el muestreo evidenciaron que el tratamiento no está realizando una remoción efectiva del As, puesto que la concentración de este elemento en el agua, previo al tratamiento, fue de 45,15 µg/L y la del agua de consumo fue de 50,25 µg/L, valor superior al límite normativo indicado por la Resolución 2115 de 2007.

Figura 10. Mapa de concentraciones puntuales de As en agua de consumo en la red de distribución hídrica del municipio



Fuente: extraído de (97)

3.2 Concentraciones de arsénico en cabello humano

El promedio de las concentraciones de As total en cabello de la población estudiada fue de 3,58 mg/kg y mediana de 0,73, su distribución presentó una asimetría positiva y leptocúrtica con una gran concentración de datos entre 0,08 y 1 mg/kg y el 90% de las personas tuvieron concentraciones de As en cabello por debajo de 12,5 mg/kg (tabla 17).

Tabla 17. Parámetros estadísticos de As en cabello humano

Parámetro	N	Media	Mediana	Min	Max	Rango	Curtosis	S	P90
As (mg/kg)	153	3,58	0,73	0,08	31,64	31,56	6,17	6,35	12,5

Fuente: autora

El 40% de la población presentó concentraciones superiores a 1 mg/kg (valor de referencia definido por la ATSDR) que indica exposición a concentraciones de As inseguras para la salud humana (53,65) y con posible toxicidad crónica por As (41,103,111), y el 60% restante presentó concentraciones por debajo de este valor.

Con el fin de detallar con mayor precisión el comportamiento de las concentraciones de As en cabello, se llevó a cabo una clasificación por intervalos de concentraciones, basada en los estudios realizados por Del Razo y colaboradores y confirmado por otros autores en sus publicaciones sobre estudios de As (41,61,103) en donde clasifican las concentraciones de As en cabello en: 1) concentraciones basales (<0,3 mg/kg), 2) concentraciones consideradas normales, cercanas a un límite crítico, ya que separa lo aceptable de lo no aceptable (<0,9 mg/kg), 3) concentraciones en áreas de exposición endémicas (1-5mg/kg), las cuales a menudo pueden superar los 10 mg/kg (103) y concentraciones extremas (> 12mg/kg) (112).

En la Tabla 18, se puede observar que el mayor porcentaje de las personas evaluadas (33%) se encuentra en la clasificación de concentraciones de As en cabello normales pero cercano al valor de referencia, seguidamente el 27% de la población presenta concentraciones basales, el 19% se encuentra en concentraciones similares a las que se pueden identificar en áreas endémicas, junto con el 11% que presenta concentraciones altas, pero que de igual forma se presentan frecuentemente en dichas áreas y el 10% que refleja concentraciones extremas. Adicionalmente se puede ver la transición de aumento en las concentraciones de As en agua de las personas que presentan As en cabello dentro del nivel de referencia a las que están por encima de este.

Tabla 18. Descripción de las concentraciones de As de la población evaluada según el rango y su relación con el agua de consumo

Según valor de referencia (ATSDR) N (%)	Clasificación según concentraciones de As en cabello	N (%)	As cabello (mg/kg)		As agua (µg/L)	
			Media	Mediana	Media	Mediana
< 1mg/Kg 92 (60%)	Concentración basal (0,1-0,3 mg/kg)	41 (27)	0,21	0,23	16,98	15,18
	Concentración considerada normal (0,31-0,9 mg/kg)	51 (33)	0,62	0,61	16,42	14,65
>1mg/kg 61 (40%)	Concentración en área de exposición endémica (1-5 mg/kg)	28 (19)	2,11	1,47	23,92	20,18
	Concentración alta (5,01-11,9 mg/kg)	17 (11)	7,62	7,43	23,11	19,75
	Concentración extrema (>12 mg/kg)	16 (10)	19,97	18,49	17,52	17,88
	Total, muestras	153				

Fuente: autora

3.2.1 Arsénico en cabello según condiciones sociodemográficas

Como se describió anteriormente para la evaluación de As en cabello es necesario conocer la historia de exposición de cada uno de los participantes y los factores que influyen en sus resultados. Teniendo en cuenta lo mencionado a partir de este apartado se describen algunas de estas características que, si bien no fueron todas estadísticamente significativas, vale la pena describirlas para identificar hábitos o circunstancias que pueden aumentar el riesgo de padecer efectos en la salud por exposición a As. Como las concentraciones de As en cabello de la población no siguió una distribución normal se analizarán las medianas para cada una de las características evaluadas en este proyecto.

En cuanto el comportamiento de las concentraciones de As en cabello según las condiciones sociodemográficas, los hombres presentaron concentraciones de As más altas que las mujeres, y por grupo etario el valor más alto se halló en el grupo clasificado como adulto (37-59 años) con una mediana de 1,02 mg/kg, seguido por el grupo de menores de edad (6-18 años), cuya mediana fue 0,89 mg/kg, seguido del grupo de jóvenes (19-36 años) con mediana 0,61 mg/kg y, por último, el grupo de adulto mayor (> 60 años) con la mediana más baja de 0,58 mg/kg (Tabla 19).

Para el tiempo de residencia, indicador de duración de la exposición, se observó que las personas que llevan viviendo en el municipio menos de tres años, presentaron la mediana de As más baja en comparación al resto de la población estudiada (0,50 mg/kg) que lleva más tiempo viviendo en el municipio (Tabla 19).

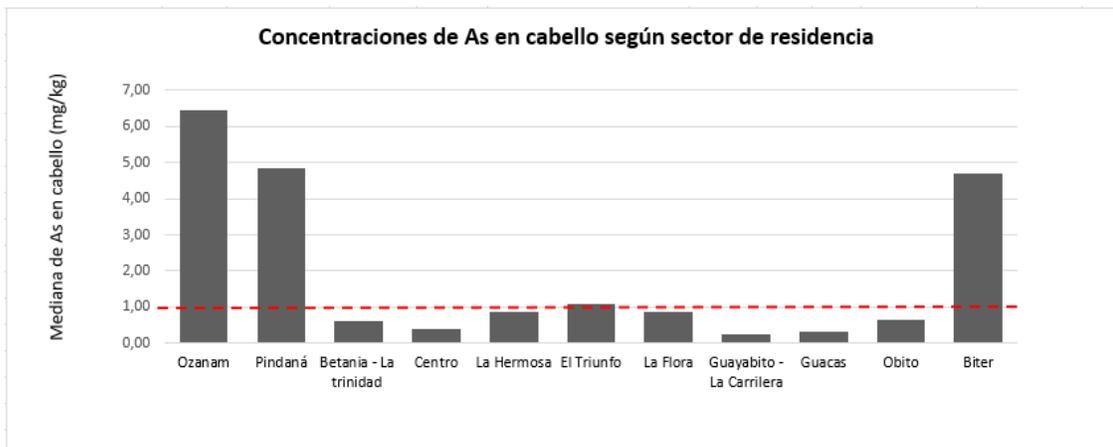
Tabla 19. Concentraciones de As en cabello según condiciones sociodemográficas

Variable	Categoría	N (%)	Mediana (IC 95%) As en cabello
Sexo	Femenino	80 (53)	0,63 (0,55-0,94)
	Masculino	73 (48)	0,86 (0,52-1,60)
Grupo etario	6-18 (menor)	20 (13)	0,89 (0,28-1,47)
	19-36 (joven)	40 (26)	0,61 (0,33-1,41)
	37-59 (adulto)	38 (25)	1,04 (0,63-1,60)
	>60 (adulto mayor)	55 (36)	0,58 (0,38-0,86)
Tiempo de residencia	1 – 3 años	22 (14)	0,50 (0,28-1,41)
	4-10 años	29 (19)	1,06 (0,52-1,47)
	11-20	24 (16)	0,57 (0,28-0,78)
	>20	78 (51)	0,89 (0,61-1,38)
Área de residencia	Urbana	118 (77)	0,76 (0,551,05)
	Rural	35 (23)	0,63 (0,38-1,41)

Fuente: autora

Así mismo, se describió el comportamiento del As en cabello de las personas según el sector de residencia, los cuales fueron clasificados de acuerdo con la Tabla 8 y se describen en la Figura 11 en donde se puede apreciar que los sectores Ozanam, Pindaná y El Triunfo del área urbana presentaron una mediana por encima del valor de referencia de As en cabello (línea punteada) establecido por la ATSDR (2007) y para el área rural, el Biter que corresponde a la vereda Samaria Baja y que adquiere agua en bloque sin tratamiento de la empresa EMPOCABAL presenta la mediana más alta en esta área.

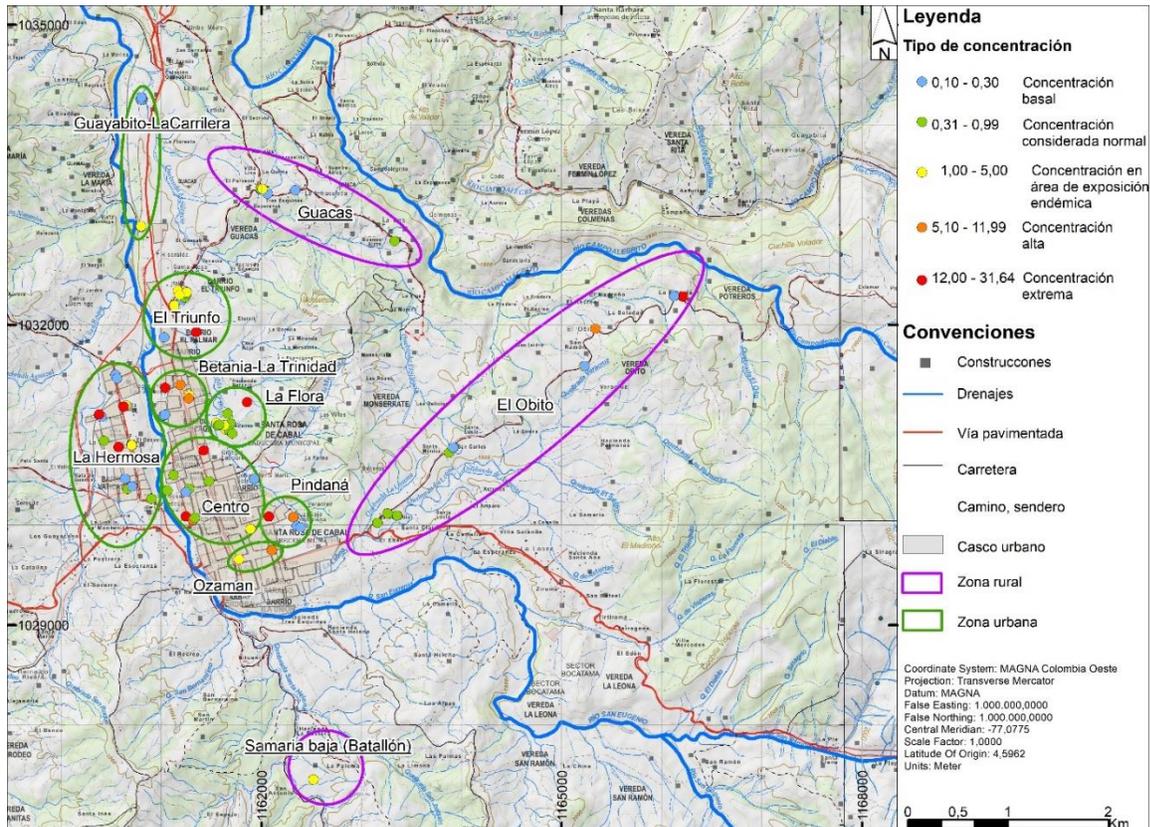
Figura 11. Comportamiento de los niveles de As en cabello según sector de residencia



Fuente: autora

Por otra parte, en la Figura 12 se pueden observar las concentraciones puntuales de As en cabello del área evaluada, esta muestra que 8 de los 10 sectores presentan concentraciones de As en cabello de 1 a 5 mg/kg (puntos de color amarillo), niveles que se consideran como concentraciones de As en cabello correspondientes a zonas de exposición endémicas a este metaloide, así mismo; se pueden observar concentraciones altas y extremas (puntos de color naranja y rojo) que predominan en los sectores del área urbana, sobre todo en el sector de la Hermosa.

Figura 12. Mapa de concentraciones puntuales de As en cabello de la población evaluada de Santa Rosa de Cabal



Fuente: extraído de (97)

3.2.1.1 Arsénico en cabello y hábitos alimenticios

EL As se encuentra tanto en su forma orgánica como inorgánica en los alimentos y su grado de toxicidad dependerá de la especiación del As y la susceptibilidad de cada individuo, por lo que el análisis del estado de salud y los hábitos alimenticios, juegan un papel importante tanto para determinar la posible incorporación del As en el cuerpo, como en la protección contra los efectos tóxicos de dicho elemento (113,114).

En cuanto los hábitos alimenticios de la población según la información captada por la encuesta sociodemográfica, se identificó que las personas que consumen arroz más de tres veces por semana presentaron concentraciones mayores de As en cabello, en comparación de los que consumen menos frecuente este tipo de alimento (Tabla 20); con las verduras ocurre algo muy similar, en las personas que consumen más frecuentemente este alimento, el As en cabello se encuentra en concentraciones mayores; así mismo, cabe resaltar que en las personas evaluadas que consumen frutas con mayor frecuencia las concentraciones de As en cabello se incrementan significativamente. Situación que valdría la pena profundizar en relación con la calidad alimenticia de la región, ya que, si los alimentos son cultivados en el área, probablemente el riego se realice con agua que

contiene As, incrementando así la presencia de este elemento en los alimentos, pues también se pudo observar que las personas que compran los alimentos en la plaza de mercado que son alimentos generalmente cultivados en la región, presentaron concentraciones significativamente mayores de As en cabello a comparación con las personas que los compran en otros lugares.

En cuanto el consumo de mariscos no se pudo observar una tendencia clara ya que el consumo de este alimento en la región es mínimo casi nulo.

Tabla 20. Concentraciones de As en cabello según hábitos alimenticios

Característica	Categoría	N (%)	Mediana (IC 95%) As en cabello
Consumo de arroz por semana	>3 veces por semana	126 (82)	0,87 (0,61-1,06)
	< 3 veces por semana	24 (16)	0,54 (,25-0,85)
	No consume	3 (2)	0,26 (0,22-3,45)
Consumo de verduras por semana	>2 veces por semana	104 (68)	0,86 (0,62-1,06)
	< 2 veces por semana	28 (18)	0,54 (0,28-1,27)
	No consume	21 (14)	0,51 (0,25-3,43)
Consumo de frutas por semana	Diario	57 (37)	1,38 (0,63-6,25)
	< 5 veces por semana	79 (52)	0,68 (0,60-0,95)
	No consume	17 (11)	0,26 (0,24-0,46)
Consumo de mariscos	>1 vez por semana	1 (0,7)	0,28
	1 vez por semana	7 (4,3)	1,09 (0,25-18,41)
	No consume	145 (95)	0,73(0,60-0,95)
¿Dónde compra los alimentos?	Tienda de barrio	13 (8)	0,57(0,22-0,95)
	Supermercado	102 (67)	0,71(0,55-0,91)
	Plaza de mercado	38 (25)	3,25(0,55-5,66)

Fuente: autora

3.2.1.2 Arsénico en cabello según el uso doméstico del agua

Teniendo en cuenta que este estudio se basa en identificar la presencia de As en los habitantes del municipio que se encuentran expuestos a As a través del agua es fundamental describir el comportamiento de este metaloide según el uso que las personas le dan a la misma.

Por lo tanto, en la Tabla 21, se observa que no hubo una diferencia relevante entre las concentraciones de As en cabello de las personas que consumen agua tratada o sin

tratamiento. Según el abastecimiento del agua para bebida se identificó que las personas que toman agua directamente del grifo presentan concentraciones de As más elevadas que las personas que consumen agua embotellada; así mismo se dio para las personas que preparan alimentos con el agua del grifo a comparación de las que cocinan con agua de botella o garrafón. En cambio, el uso de filtros residenciales y la potabilización de agua local realizada en el Biter 8 incrementan las concentraciones de As en cabello.

Tabla 21. Concentraciones de As en cabello según usos del agua

Característica	Categoría	N (%)	Mediana (IC 95%) As en cabello
Tipo de agua	Tratada	128 (84)	0,73 (0,55-0,95)
	No tratada	25 (16)	0,78 (0,61-4,63)
¿De dónde proviene el agua para beber?	Grifo	125 (82)	0,76 (0,55-0,98)
	Embotellada o garrafón	28 (18)	0,63 (0,37-1,27)
¿De dónde proviene el agua para preparar alimentos?	Grifo	150 (98)	0,74 (0,60-0,95)
	Embotellada o garrafón	2 (2)	0,29 (0,23-0,35)
¿Qué tipo de tratamiento le realiza al agua antes de consumirla?	Ninguno	55 (36)	0,60 (0,33-0,88)
	Filtro	28 (18)	3,21 (0,73-7,39)
	Hervir	64 (43)	0,76 (0,55-1,05)
	Potabilización convencional local	5 (3)	4,7 (4,63-6,03)

Fuente: autora

3.2.2 Arsénico en cabello y hallazgos clínicos

Durante la evaluación clínica se indagó sobre los antecedentes patológicos y toxicológicos que pudieran tener relación con la presencia de As en cabello humano, como la hipertensión arterial, el consumo de cigarrillo entre otros, así como en el examen clínico se registró el IMC y los signos característicos de la exposición a As.

Por lo tanto, en este apartado en las Tabla 22 y Tabla 23 se describe la relación de As con dichas características:

Tabla 22. Concentraciones de As en cabello según parámetros evaluados en el examen clínico

Característica	Categoría	N (%)	Mediana (IC 95%) As en cabello
HTA	Si	38 (25)	0,61 (0,35-1,09)
	No	115 (75)	0,85 (0,60-1,06)
DMT2	Si	11 (7)	0,62 (0,24-2,25)
	No	142 (93)	0,76 (0,60-0,96)
Fuma	Si	13 (8)	0,48 (0,36-4,96)
	No	140 (92)	0,76 (0,61-0,96)
Exfumador	Si	29 (19)	0,75 (0,46-6,25)
	No	124 (81)	0,66 (0,55-0,96)
Consumo alcohol	Si	30 (20)	0,77 (0,33-4,63)
	No	120 (78)	0,73 (0,58-0,98)
	Consumo anterior	3 (2)	6,25 (0,48-7,39)
IMC	Normal	76 (50)	0,86 (0,55-0,96)
	Sobrepeso	60 (39)	0,63 (0,51-1,30)
	Obesidad	17 (11)	0,99 (0,39-3,45)

Fuente: autora

Como se puede observar en la tabla 22 el hecho de que las personas evaluadas padecieran de hipertensión arterial, diabetes mellitus o antecedentes de consumo actual de cigarrillo, no se relacionó directamente con un incremento en las concentraciones de As en cabello; en cambio el antecedente de consumo excesivo de licor y de cigarrillo en el pasado, y la obesidad, se relacionó con concentraciones de As en cabello más elevadas que las personas que no cuentan con estos antecedentes.

Es importante tener en cuenta que un IMC elevado es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y otras enfermedades y la inflamación o el estrés oxidativo pueden explicar algunos de estos efectos, los cuales son similares a los ocasionados por la exposición crónica al As (115).

También, se analizaron las proporciones de los signos clínicos característicos de la intoxicación por As encontrados durante el examen clínico a partir del valor de referencia de As en cabello (1 mg/kg).

Para dicho análisis se realizaron tablas de contingencia con el fin de comparar las proporciones entre los grupos de las personas con As en cabello mayor y menor a 1 mg/kg y establecer si existe asociación entre las mismas, para lo cual se aplicó la prueba de Fischer.

Dichos resultados no establecieron asociación entre cada uno de los signos clínicos hallados y las concentraciones de As en cabello, ya que como se observa en la Tabla 23, ningún p valor para esta prueba fue menor a 0,05; adicionalmente, se pudo analizar que las personas con As en cabello por encima de 1 mg/kg presentaron menos signos clínicos que los que tenían As en cabello menor a 1.

Tabla 23. Proporción de signos de intoxicación por As según valor de referencia (1mg/kg) (n=153)

Signo clínico	Concentración de As en cabello				F (P valor)
	< 1mg/kg, n = 92		> 1 mg/kg, n = 61		
	No	(%)	No	(%)	
Hipopigmentación	1	1,1	1	1,6	0,76
Hiperpigmentación	4	4,3	1	1,6	0,64
Queratosis palmar	0	0	1	1,6	0,28
Queratosis plantar	0	0	2	3,3	0,08
Líneas de Mee	6	6,5	2	3,3	0,37
Patrón "Gotas de lluvia"	7	7,6	2	3,3	0,26
Hipoestesia	7	7,6	1	1,6	0,10
Patrón "Guante- Calcetín"	0	0	0	0	NA
Acrocianosis	0	0	1	1,6	0,28
Total	25	27	11	18	NA

Fuente: autora

3.2.3 Factores con efecto significativo en las concentraciones de As en cabello

3.2.3.1 Variables significativas

Una vez realizadas las pruebas estadísticas no paramétricas (U de Mann Whitney, Kruskal Wallis, F de Fisher, Ji cuadrado y correlación de Spearman) con todas las variables independientes y con la variable dependiente (As en cabello), se analizaron los resultados del p valor de significancia, en donde se hallaron 4 variables que influyen significativamente en el comportamiento de las concentraciones de As en cabello de la población evaluada, ya que presentaron un p valor menor a 0,05, los cuales se detallan en la Tabla 24. Factores influyentes en las concentraciones de As en cabello humano Tabla 24.

Tabla 24. Factores influyentes en las concentraciones de As en cabello humano

Factor (variable)	Prueba estadística	p valor
Concentraciones de As en agua de consumo ($\mu\text{g/L}$)	Correlación de Spearman	<0,05
As en agua según valor Normativo (menor y mayor a 10 $\mu\text{g/L}$)	<i>Ji</i> cuadrada	<0,05
Sector de residencia	Kruskal Wallis	<0,05
Sitio en donde compra alimentos	Kruskal Wallis	<0,05

Fuente: autora

Como se dijo anteriormente buscando identificar la influencia de las variables independientes en las concentraciones de As en cabello de la población evaluada, se aplicó la prueba estadística de correlación de Spearman, en donde se identificó que hay una correlación positiva entre estas dos variables, por lo tanto, conforme se aumentan las concentraciones de As en agua así mismo pueden incrementarse las concentraciones de As en cabello humano (Tabla 24).

Así mismo se realizó una prueba de asociación (*Ji* cuadrada), entre las concentraciones de As en cabello según el valor de referencia de As en cabello humano y el valor normativo de As en agua de consumo en donde se pudo observar una asociación significativa entre ellas, lo cual determina que las concentraciones de As en agua por encima del valor normativo (10 $\mu\text{g/L}$) tienen un efecto significativo en las concentraciones de As en cabello (Tabla 24).

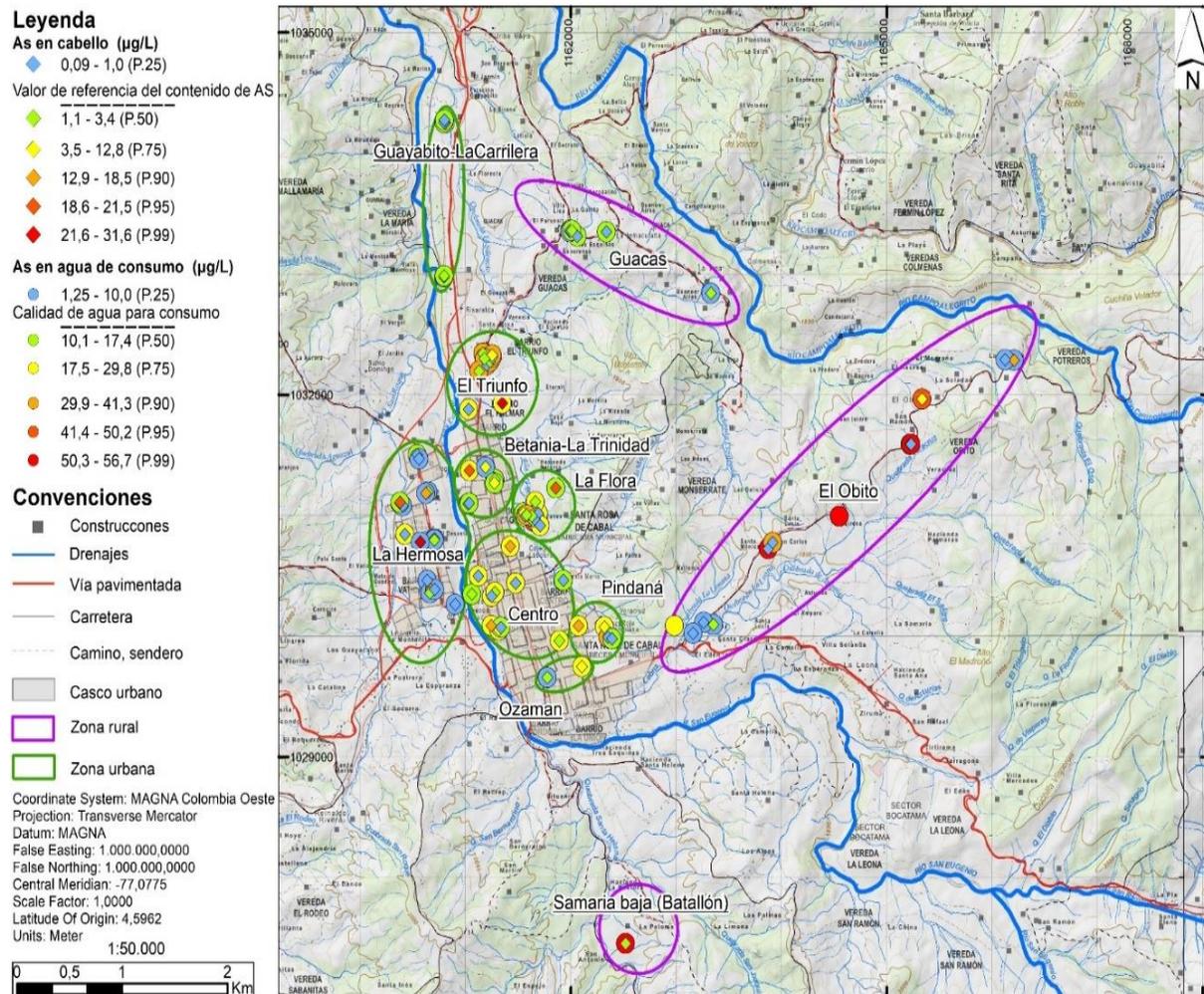
También se pudo evidenciar una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de las concentraciones de As en cabello por sectores de residencia, en donde los sectores Ozanam (Mediana = 6,4), Pindaná (Mediana = 4,8), Biter (Mediana = 4,7) y el Triunfo (Mediana = 1,1) tuvieron concentraciones de As en cabello significativamente más altas que el resto de los sectores ($p < 0,05$), tal como se observa en la Figura 11.

De igual forma cabe resaltar que características evaluadas como el comprar los alimentos en la plaza de mercado, se relacionan con un incremento significativo de las concentraciones de As en cabello (prueba Kruskal Wallis) (Tabla 24), situación que amerita estudios más profundos en la calidad alimentaria de la región.

Finalmente, para visualizar el comportamiento de As en cabello con respecto a las concentraciones de As en agua y su ubicación, se realizó la distribución espacial de estos

niveles de As, la cual se presenta en la Figura 13. Esta descripción es de utilidad para identificar el posible comportamiento del As según la sectorización definida para este estudio, y busca evidenciar que los lugares con concentraciones de As en agua que sobrepasan la norma se relacionan con la presencia de personas con contenido de As por encima de 1 mg/Kg en cabello. Sin embargo, esta relación no se cumple estrictamente en sectores como El Obito, ya que presenta concentraciones de As en agua altas y concentraciones de As en cabello proporcionalmente bajas. Este análisis permite tomar medidas de mitigación ante el riesgo de exposición de la población del municipio.

Figura 13. Relación de concentraciones puntuales de As en cabello y As en agua de consumo en diferentes sectores del municipio de Santa Rosa de Cabal



Fuente: extraído de (97)

3.2.3.2 Modelo de regresión logística

Por otro lado, para predecir la probabilidad de tener niveles de As en cabello por encima de 1 mg/kg a partir de las variables independientes (concentraciones de As en agua de consumo, hallazgos clínicos y características sociodemográficas), se planteó un análisis multivariado a través de un modelo de regresión logística en donde la variable As en cabello se categorizó de manera dicotómica según el valor de referencia reportado por la ATSDR (1mg/kg) y para las variables independientes, la variable sector de residencia se reclasificó en áreas de bajo riesgo (concentraciones bajas de As) y áreas de alto riesgo (concentraciones elevadas As elevadas).

El proceso para establecer el modelo se basó en los siguientes pasos: 1) análisis bivariado en donde la variable dependiente fue constante (concentraciones de As en cabello), identificando los p valor de cada uno de los análisis, 2) plantear el modelo introduciendo en SPSS las variables que obtuvieron un p valor igual o menor a 0,1, lo que permitió conducir el análisis en función de los resultados que se iban obteniendo y controlar las variables de confusión, 3) establecer el mejor modelo con las variables significativas y a partir de los coeficientes de regresión obtener la OR de cada una de ellas.

Una vez obtenidos los resultados del modelo, se identificó el coeficiente de regresión (β) y se calculó la razón de probabilidad (OR, por sus siglas en ingles), en donde una OR mayor que uno indicó aumento en la probabilidad de presentar As en cabello por encima de 1 mg/kg, situación que se considera como exposición a concentraciones de As peligrosas para el ser humano (65) y OR menor que uno, indicando lo opuesto (menor probabilidad de presentar As en cabello por encima del valor de referencia), como se observa en la tabla 25.

Tabla 25. Factores predictores para niveles de As en cabello mayor a 1 mg/Kg

Factor(variable)	β	Error estándar	OR	IC (95%)	p valor
As en agua ($\mu\text{g/L}$)	0,28	0,01	1,02	1,002 - 1-056	0,02
Área 1*	1,16	0,46	2,76	1,119 - 6,814	0,02
Consumo diario de frutas	0,98	0,35	2,68	1,328 - 5,424	0,06

* Área 1: áreas de riesgo alto, sectores de residencia Ozanam, Pindaná, El Triunfo y El Biter

Las características o factores que determinan las concentraciones de As en cabello por encima de 1 mg/Kg según el modelo de regresión logística, son las concentraciones de As en agua de consumo cuyo coeficiente de regresión es positivo lo que indica que por cada $\mu\text{g/L}$ que aumenta el As en agua, aumenta en 0,28 mg/kg el As en cabello de las personas evaluadas, así mismo, la ubicación de residencia clasificando como áreas de riesgo a los sectores, Ozanam, Pindaná, El Triunfo y El Biter (sectores con concentraciones de As

significativamente mayores), aumenta la posibilidad en 2,76 veces de tener As en cabello superior a 1 mg/kg, así como también el consumo diario de frutas (OR 2,68) a comparación del consumo menos frecuente de este tipo alimentos.

Para todas las pruebas estadísticas se fijó un nivel de significancia en 0,05.

3.3 Casos clínicos relevantes

Dentro de la investigación se identificaron casos clínicos relevantes que vale la pena mencionar, ya que presentan características clínicas que se describen en la literatura científica como signos clínicos secundarios a la exposición a As a través del agua de consumo.

Según la guía de campo para la detección, gestión y vigilancia de los casos de arsenicosis realizada por la OMS editada por Caussy, la arsenicosis se define como un estado de salud crónico, relacionado a la presencia de arsénico por encima de la dosis de seguridad durante al menos seis meses, que suele manifestarse por lesiones cutáneas características de melanosis y queratosis, que aparecen solas o combinadas con o sin afectación de órganos.

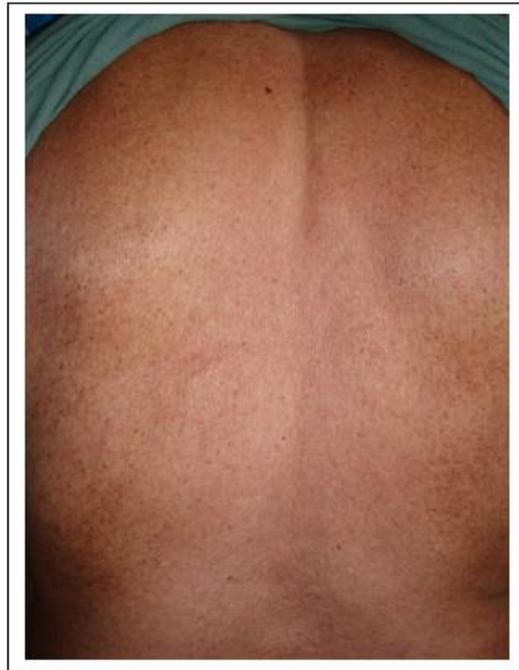
Esta guía indica dos criterios diagnósticos: a) la presencia de lesiones cutáneas pigmentarias y/o queratósicas y b) evidencia de exposición a niveles elevados de As establecida por el historial de ingesta de agua contaminada con As o por la concentración de As en cabello o uñas (41).

Por la tanto, a continuación, se detallan cinco casos clínicos de personas (dos de los cuales viven en predios en donde se encontraron concentraciones de As por encima de 10 µg/L) y que se ubican en los sectores en donde se calcularon diferencias estadísticamente significativas con niveles altos de As.

Caso 1

Participante de sexo masculino de 78 años, quien ha vivido toda la vida en el municipio. Fue panadero por 30 años, tiene antecedentes de hipertensión arterial e hipertrofia prostática benigna, niega consumo de cigarrillo o alcohol. Al examen físico se encontró con sobrepeso, normotenso y se notaron cambios de pigmentación en la espalda, similares a los descritos en la literatura generados por exposición a As (patrón en “gotas de lluvia”) ver Figura 14. Las concentraciones de As en cabello estuvieron por encima del estándar (8,02 mg/kg) y las concentraciones de As en el agua del predio fueron de 9,8 µg/L.

Figura 14. Cambios de pigmentación en espalda en patrón de “gotas de lluvia”



Caso 2

Participante de sexo masculino de 77 años, quien vive hace 7 años en un albergue del adulto mayor. Ha vivido toda la vida en el municipio. Tiene antecedentes de hipoacusia bilateral, niega consumo de cigarrillo o alcohol, no se tienen claros los antecedentes ocupacionales. Al examen físico se encontró paciente normotenso con sobrepeso leve, con discromía en piel de la espalda, lesiones fibróticas en región palmar bilateral que genera deformidad en flexión de 5 dedo de manera bilateral y cambios importantes de vasculopatía periférica en miembros inferiores (a partir de rodilla) con piel atrófica, fría, llenado capilar prolongado, zonas de eritema y coloración café, agrietada y resequedad intensa y pulsos ausentes (tibial y dorsal bilateral). Se observa, además lesión en región plantar sugestiva de melanoma (lesión pigmentada irregular y asimétrica) (Figura 15). Las concentraciones de As en cabello estuvieron por encima del valor de referencia (9,98 mg/kg) y las concentraciones de As en el agua del predio fueron de 9,8 $\mu\text{g/L}$.

Figura 15. Discromía en espalda y signos de vasculopatía periférica en miembros inferiores.



Caso 3

Participante de sexo masculino de 58 años, quien vive hace 28 años en el municipio. Tiene antecedentes de hipertensión arterial y urolitiasis. Trabajó en empresa de envíos. Al examen físico se encontró paciente con obesidad, normotenso. En la inspección de piel se observó hiperqueratosis leve en región palmar bilateral e hiperqueratosis plantar. Además, se observaron cambios cromáticos consistentes en una banda blanca transversal en algunas de las uñas de las manos del investigado que podrían sugerir las denominadas líneas de Mee (Figura 16). Las concentraciones de As en cabello estuvieron ligeramente por encima del valor de referencia (1,1 mg/kg) y las concentraciones de As en el agua del predio fueron de 30,35 $\mu\text{g/L}$.

Figura 16. Discromía ungueal (líneas de Mee) – queratosis plantar y palmar



Caso 4

Participante de sexo femenino de 28 años, quien vive hace 28 años en el municipio. No refirió antecedentes patológicos. Es estudiante de tiempo completo. Al examen físico se encontró paciente con obesidad y cambios en el color de la piel sobre todo en extremidades inferiores consistente en placas café con borde regulares y en algunas se evidenciaba lesiones tipo pápulas que progresaban a lesiones costrosas por prurito (Figura 17). Las concentraciones de As en cabello estuvieron por encima del valor de referencia (1 mg/kg) y las concentraciones de As en el agua del predio fueron de 30,35 $\mu\text{g/L}$.

Figura 17. Cambios de pigmentación en miembros inferiores



Caso 5

Participante de sexo masculino de 65 años, quien vive hace 32 años en el municipio. Refirió como antecedentes patológicos sordera. Es operario de la planta de tratamiento de agua del municipio. Al examen físico se encontró paciente con peso normal, cambios en la piel a nivel plantar derecha dado por lesiones hiperqueratosis algunas presentadas en forma redondeada. (Figura 18). Las concentraciones de As en cabello estuvieron por encima del valor de referencia (7,17 mg/kg) y las concentraciones de As en el agua del predio fueron de 15,30 µg/L.

Figura 18. Cambios de queratosis en región plantar



4. Discusión

Los resultados de este estudio demostraron que los contenidos de As en agua obtenidos tanto en el río Campoalegrito (56,65 $\mu\text{g/L}$) usado como principal fuente de abastecimiento hídrico de Santa Rosa de Cabal, como en el agua tratada a la salida de la PTAP EMPOCABAL previa a su distribución (20,38 $\mu\text{g/L}$), se encuentran por encima de los límites recomendados por las normas que regulan la captación y suministro de agua para consumo humano en Colombia. Dicho comportamiento posiblemente repercute en la movilización de este elemento a través de la red de distribución del municipio, lo cual se refleja en que el 71% de las muestras de agua de consumo humano analizadas, también evidenciaron concentraciones de As superiores al límite normativo (10 $\mu\text{g/L}$).

Las concentraciones más altas de As en el agua de consumo se observaron en los sectores de Ozanam, Pindaná y El triunfo que corresponden a la zona urbana y el Obito y el Biter en la zona rural, mientras que las más bajas se presentaron en el sector de La Hermosa.

En El Obito y en el Biter, se presentaron las concentraciones de As en agua más elevadas posiblemente por la distribución de agua que se hace en esa zona sin tratamiento previo de potabilización. Sin embargo, en El Obito sucede algo particular ya que las concentraciones de As en agua en esta zona son extremas y se encuentran o muy bajas por debajo de 10 $\mu\text{g/l}$ o hasta 55 $\mu\text{g/L}$, esto posiblemente debido a que en esta vereda en algunos predios cuentan con más de una fuente de agua para consumo y utilizan una u otra según las características físicas del agua, si esta llega turbia o con mucho material sólido usan la que presente mejores características físicas para su consumo.

En cuanto las concentraciones de As en cabello humano de las 153 personas evaluadas, los niveles obtenidos oscilaron entre 0,08 a 31,6 mg/kg con una mediana calculada de 0,73 y un promedio de 3,58 mg/kg.

El 40% de la población evaluada presentó un nivel superior de As en cabello al que se consideró el nivel de referencia para este estudio (1mg/Kg). El 19% presentó niveles de 1 a 5 mg/Kg, concentraciones que, de acuerdo con la literatura, se reporta en áreas en que la presencia de As y su influencia en la salud es un evento endémico. Llama la atención

que la mediana de As en agua consumida por las personas que tienen As en cabello por encima de 1mg/kg es mayor que la mediana de As en agua consumida por las personas que tienen As en cabello menor a 1 mg/kg y a su vez los niveles tienden a mantenerse superiores en la medida que las personas incrementan su concentración de As en cabello; además se pudo observar que el 21,5% de la población tiene niveles de As de alta importancia (ver tabla 18).

Los resultados de As en cabello fueron heterogéneos, ya que hay variedad de factores que influyen en la toxicocinética del As y pueden aumentar o disminuir su acumulación en el cuerpo, así como su eliminación, por tal motivo se tuvieron en cuenta las condiciones sociodemográficas de la población entre otras características.

Así pues, las concentraciones de As en cabello fueron más elevadas en el sexo masculino en comparación con el sexo femenino, lo que coincide con estudios que indican que las mujeres poseen una mejor capacidad de metilación del As, que podría representar una mejor eliminación de este elemento en su organismo, posiblemente debido a que los estrógenos pueden promover indirectamente el metabolismo del arsénico. Además, los hombres podrían estar expuestos a otros factores que inhiben la metilación del As, como los hábitos de fumar y el consumo de alcohol (46).

En cuanto la mediana calculada de As en cabello para los grupos etarios, el grupo clasificado como adultos (37-59 años) presentó una mediana (Mediana 1,04) mayor con respecto a los otros grupos. Es importante tener en cuenta que la exposición humana a As en el área de estudio puede ser de larga data por ser de origen natural y esto puede influir en las condiciones de salud de los habitantes del municipio de manera crónica, con una posible mayor incidencia de morbilidad en la población adulta joven, que ha tenido exposiciones tempranas.

Asimismo, cabe destacar que la mediana calculada para el grupo de menores de edad se encontró inmediatamente por debajo de este (mediana 0,90), lo cual corresponde a concentraciones consideradas en el límite crítico para exposición a As (61,103). Algunos estudios indican que la capacidad de eliminación de As en niños es ligeramente menor que en los adultos, lo que sugiere una mayor susceptibilidad de la toxicidad por el As (37); Además, los niños pueden estar expuestos a varias sustancias químicas a través del sistema materno y como se indicó en la toxicología del As, este puede atravesar la barrera fetoplacentaria, por lo que este sistema podría proporcionar ciertas exposiciones de As al feto en desarrollo (116).

Con referencia a la accesibilidad al agua y sus usos, las personas que presentaron concentraciones elevadas de As en cabello usan mayormente el agua del grifo para beber y cocinar, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La mayor parte de la población evaluada (41,8%) hierve el agua con el fin de disminuir los patógenos y a su vez referían que lo hacían con el fin de disminuir el As en el agua. No obstante, el iAs en el agua tiende a concentrarse durante la ebullición (37).

Los efectos de la cocción sobre el contenido de As varían según la tasa de adsorción, quelación y volatilización de los alimentos durante su cocción, pues se ha reportado que la concentración de arsénico puede incrementarse en algunos alimentos después de ser cocinados (34). Por ejemplo, el arroz puede tener un efecto quelante cuando es cocinado en agua contaminada con As, ya que, se han detectado concentraciones de As mayores en arroz cocinado que crudo (37).

Por lo tanto, los procesos de cocción de los alimentos influyen en las concentraciones de As y de esta manera podrían ser fuentes de exposición a As para el ser humano. Se ha documentado que las áreas con altas concentraciones de As en aguas superficiales y subterráneas muestran una alta bioacumulación de As en plantas, pescados/mariscos, carne de ganado, leche y queso, lo que podría causar un riesgo mayor para los habitantes locales (34).

Según los hallazgos clínicos identificados en la evaluación clínica realizada, se pudo observar que las personas con obesidad presentaron una mediana calculada de As en cabello más alta con relación al estado nutricional del resto de la población evaluada (Mediana = 0,99), lo que incrementaría el riesgo de padecer enfermedades metabólicas, cardiovasculares y tumores malignos entre otras (115), ya que según lo reportado por la literatura, el contenido de la grasa corporal podría tener un efecto sobre el almacenamiento y en el metabolismo del As, lo que incrementaría los efectos del As sobre la salud del individuo (37).

En cuanto los hallazgos clínicos no se evidenció una asociación significativa entre estos y las concentraciones de As en cabello, pues se presentaron signos característicos de toxicidad a As con mayor frecuencia en las personas con concentraciones de As en cabello menor al valor de referencia; esto puede atribuirse a que la población evaluada se encuentra expuesta a concentraciones variables de As en agua de consumo, que en general, por las condiciones geológicas de la zona estudiada, no alcanzan niveles lo suficientemente elevados que permitan compararlas con las encontradas en países con arsenicosis como Bangladesh y Argentina (9,117).

Hay que recordar que todos los casos de arsenicosis no tienen por qué presentar manifestaciones clínicas evidentes al examen clínico. Sin embargo, estos casos también deberán ser objeto de un seguimiento médico (41), ya que, hay estudios que indican que exposiciones a concentraciones de As en agua mayores a 50 µg/L pueden generar efectos dérmicos a los 3 años de exposición (118), así mismo, hay otros estudios que indican que exposiciones a concentraciones menores de As en agua (<10 µg/L) pueden producir alteraciones en el sistema urinario (proteinuria) al cabo de 8 años de exposición (119).

En cuanto los factores que influyeron significativamente en las concentraciones de As en cabello estuvieron las concentraciones de As en agua, el sector de residencia, el consumo diario de frutas y comprar los alimentos en la plaza de mercado, en la cual se distribuyen los alimentos generalmente cultivados en la zona.

Se observó que al aumentar las concentraciones de As en agua se incrementan las concentraciones de As en cabello humano (Tabla 24). También se pudo observar que las medianas de las concentraciones de As en cabello en los sectores de Ozanam (Mediana = 6,4), Pindaná (Mediana = 4,8), BITER (Mediana = 4,7) y El Triunfo (Mediana = 1,1) son significativamente mayores con respecto a los otros sectores evaluados (Figura 11).

De igual forma cabe resaltar que características evaluadas como el comprar los alimentos en la plaza de mercado, incrementan significativamente las concentraciones de As en cabello (prueba Kruskal Wallis) (Tabla 24), situación que valdría la pena profundizar en relación con la calidad alimenticia de la región, ya que, si los alimentos son cultivados en el área, probablemente el riego se realice con agua que contiene As, incrementando así la presencia de este elemento en los alimentos, como las frutas.

Estos hallazgos hacen necesario plantear alternativas de intervención enfocadas en la búsqueda de soluciones a una problemática relevante para la salud pública, las cuales deben considerar la identificación de fuentes alternativas de suministro de agua para la población que utiliza esta fuente como principal abastecimiento de agua, y la identificación de problemáticas de salud asociadas a la exposición crónica a As, considerando los diferentes efectos derivados de la exposición a largo plazo a dosis variables de As, así como desarrollar una estrategia de vigilancia de condiciones de salud y cuantificación de niveles de As en alimentos cultivados en la zona de influencia del río Campoalegrito.

5. Conclusiones, impacto, recomendaciones y limitaciones

5.1 Conclusiones

Los resultados de este estudio permitieron documentar la presencia de As en fuentes de agua para consumo humano, lo que a su vez permitió identificar la asociación existente entre las concentraciones de As en cabello humano y las concentraciones de As en agua de consumo, lo que indica que en el municipio de Santa Rosa de Cabal existen concentraciones de As en el agua de consumo humano que están generando un riesgo de salud por exposición al As, el cual es variable en función de factores como el sector de residencia, el consumo diario de algunos alimentos como las frutas, al igual que adquirir alimentos en la plaza de mercado, los cuales generalmente son cultivados en la zona y pueden provenir de lugares en donde se utiliza para riego agua con niveles de As superiores a los recomendados por la norma.

Esto se pudo reflejar en que el 40% de la población evaluada presentó concentraciones de As en cabello por encima de 1 mg/kg, valor que indica exposición a concentraciones de As en agua que representan riesgo para la salud humana (41,61,65,77,103) y que para este estudio presentó un promedio de As en agua de 20 µg/L. El 19% de las personas presentó concentraciones de 1 a 5 mg/kg, niveles que se presentan en regiones endémicas de arsenicosis y un número importante de personas presentaron concentraciones altas y extremas (21%) de As en cabello.

De lo anterior se concluye que gran parte de la población evaluada consume agua con concentraciones de As que superan los valores de seguridad establecidos por la normativa; dicha exposición se ve reflejada en la acumulación de As en cabello humano, la cual mostró una correlación significativa entre las concentraciones de As detectadas en cabello y las concentraciones de As documentadas en el agua de consumo del municipio ($p < 0,05$).

Con respecto al tipo del agua, no se observó una diferencia significativa en las concentraciones de As en cabello entre quienes reportaron consumir agua potabilizada o no potabilizada, ya que en ambos grupos se evidenció una mediana similar; por lo tanto, es importante tomar medidas estrictas desde las autoridades competentes a nivel local y regional para evitar que el As llegue a la población así sea en concentraciones bajas, ya que estamos frente a una situación de acumulación crónica de este metaloide en los habitantes del municipio.

También es importante destacar que el uso de filtros caseros o el someter el agua a procesos como hervirla por varios minutos, no son estrategias que representan efectividad frente a la mitigación del riesgo de exposición a As, por lo que los esfuerzos se deben dirigir a buscar alternativas que optimicen la remoción del As en el agua o en su defecto,

buscar alguna otra fuente diferente a la actualmente utilizada. Adicionalmente en este estudio se encontró que la muestra del agua superficial tomada en la bocatoma del río San Eugenio (fuente secundaria de abastecimiento de agua del municipio) presentó concentraciones de As por debajo de 10 µg/L, por lo tanto, se podría considerar como fuente segura de agua potable.

En cuanto las condiciones de salud de la población evaluada se observaron que dentro de las enfermedades prevalentes se identificaron la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes. Existe evidencia científica que el As posee acción diabetogénica, es promotor de enfermedades ateroscleróticas y cardiovasculares, lo cual puede estar generando alguna influencia sobre los resultados evidenciados en la población evaluada. Por tal motivo, es primordial hacer control de la exposición a este metaloide, pues si consideramos que estas patologías presentan una alta prevalencia en la región, controlar y reducir la exposición a As podría disminuir la incidencia de este tipo de patologías.

Respecto a los casos clínicos de mayor relevancia identificados en este estudio, los niveles elevados de As en cabello y en agua, asociados a los hallazgos clínicos incipientes documentados en dichas personas, y relacionados con el tiempo de exposición, y la historia de consumo de agua contaminada, son criterios suficientes para establecer la exposición a As (numeral 1.4.2), según los criterios dados por la guía de arsenicosis elaborada por la OMS (41,53).

Sin embargo, el diagnóstico de pacientes intoxicados con As es difícil, ya que es un xenobiótico que puede ejercer diferentes efectos en el cuerpo humano en función de su dosis y frecuencia de exposición, los cuales a su vez pueden ser similares a los originados por otros factores relacionados con las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel regional y mundial. Ahora bien, en esta región se ha identificado la ingesta de As a través del agua de consumo que proviene del río Campoalegrito de origen natural (drenaje termal); por lo tanto, en este caso se podría actuar acertadamente sobre las personas con dicha exposición, para evitar la intoxicación progresiva con consecuencias de salud tardías por el contacto con el As.

5.2 Impacto

Los hallazgos de esta investigación contribuyeron a documentar la situación de exposición de la población de Santa Rosa de Cabal al As a través del agua de consumo, lo cual se pudo observar a través de la medición de As en cabello en la que se identificó que el 40% de la población presentó niveles por encima del valor de referencia y otro porcentaje importante se encontró en concentraciones límites a este valor, lo que indica la exposición y, por ende, riesgo de toxicidad por este metaloide. Estos hallazgos son el punto de partida para tomar medidas enfocadas en la reducción de la exposición y la prevención del riesgo.

La medición de As en cabello representó para este estudio una herramienta sólida para identificar exposición en la población. Es importante mencionar que este biomarcador

podría ser usado en futuros estudios para realizar evaluación del riesgo en la región y contribuir al control de los efectos que acarrea la exposición a este elemento.

La información obtenida de este estudio contribuyó además a determinar factores que influyen en la exposición a As y que pueden incrementar el riesgo de toxicidad como lo son la presencia de concentraciones de As en agua de consumo humano por encima de la norma, consumir frutas, habitar en sectores específicos del municipio, y condiciones personales como IMC elevado, entre otras. Esto a su vez aporta un sustento científico actualizado para la toma de decisiones precisas y adecuadas por parte de los entes de control del municipio, con el propósito de eliminar o mitigar dicha exposición.

Debido a que hubo resultados no deseados en algunos sujetos (niveles anormales de As) que representan alto riesgo de toxicidad, se informó a las autoridades municipales de salud, con el fin que estuvieran enterados para efectuar el respectivo seguimiento al manejo que debe ser instaurado por la administradora de planes de beneficio de las personas afectadas.

5.3 Recomendaciones

1. Considerar la suspensión del suministro de agua proveniente del río Campoalegrito, con el fin de evitar la exposición a As a través del agua de consumo, para lo cual es fundamental identificar fuentes alternas de suministro que no tengan niveles elevados de As, como lo puede ser el río San Eugenio, y puedan remplazar a la actual fuente proveniente del río Campoalegrito, ya que es conocido que las concentraciones de As incrementan cuando proviene de aguas termales ya que contienen concentradas altas de azufre con ditioles donde el As se liga. Por lo que se indica evitar mezclas con fuentes de agua termal.
2. Optimizar el tratamiento de las aguas para su potabilización, y garantizar la remoción de arsénico, con metodologías ya probadas y conocidas a nivel mundial.
3. Por tratarse de una situación de relevancia en materia de salud pública, los resultados deben informarse a las autoridades de salud municipales, departamentales y nacionales, para que se tomen las medidas necesarias para su intervención y seguimiento.
4. Incrementar la frecuencia de monitoreo y seguimiento de niveles de As en agua en las diferentes fuentes de agua del municipio.

5. Promover por parte de las entidades de salud el desarrollo de estrategias de comunicación de riesgo para la población y capacitación para personal de salud, en temas relacionados con la prevención de la exposición y la identificación de los posibles efectos crónicos asociados a la exposición crónica al As. Lo anterior es de gran relevancia ya que habitualmente los médicos no conocen los efectos crónicos que origina la toxicidad por exposición ambiental al As, y capacitarlos en la identificación, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por As, contribuye a su detección temprana y al fortalecimiento de las estrategias de vigilancia que permiten reducir el riesgo de posteriores desenlaces adversos, los cuales pueden tener un periodo de latencia prolongado que hacen que su manifestación sea tardía si no se tiene la sospecha de la presencia de estos.
6. Brindar información a la comunidad respecto a diferentes estrategias preventivas frente a la exposición al As, dentro de la que se incluye el uso de fuentes alternas de agua (como el agua de botellón), el riesgo de cultivos con agua proveniente de fuentes diferentes a la del río Campoalegrito, y en casos extremos de necesidad de uso del agua, utilizar filtros de alta eficiencia para la remoción de As, los cuales deben ser remplazados periódicamente.
7. Complementar el estudio de los pacientes a quienes se les identificaron niveles elevados de As en cabello, por medio de otros exámenes paraclínicos y valoraciones complementarias de toxicología clínica que permitan definir si requieren alguna intervención terapéutica enfocada en la reducción de los niveles de As y el control de otros posibles efectos que se documenten.
8. Hacer uso de la medición de As en cabello como herramienta para identificar, diagnosticar y vigilar la exposición a As, lo cual es una estrategia de utilidad confirmada en zonas con toxicidad endémica por As (39).
9. Promover estudios específicos y más detallados en grupos de personas con mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos del As como la población infantil e idealmente incluir grupo de control.
10. Realizar estudios locales de análisis de As en alimentos que son consumidos frecuentemente por la comunidad.
11. Dilucidar la situación de las concentraciones elevadas de As tanto en agua como en cabello en sectores específicos del municipio.

12. Realizar una evaluación de riesgo a la salud de la población que consume agua proveniente del río Campoalegrito, con el fin de establecer el nivel de riesgo que puede representar esta situación, y contar con una información más clara y detallada de las condiciones de exposición, que permitan tomar las medidas indicadas para la gestión control del respectivo nivel de riesgo.

5.4 Limitaciones

Debido a situaciones relacionadas con la pandemia por COVID-19, este trabajo sufrió retrasos en las actividades de campo programadas, pues este incluía visitas casa a casa y tener contacto directo con los participantes. Igualmente, durante el trabajo de campo, en algunos casos se presentaron limitaciones para entrar en contacto con algunos sujetos que estaban prestos a participar pero que presentaban síntomas respiratorios.

Adicionalmente, esta pandemia generó contingencias operativas en el laboratorio en donde se realizó el procesamiento de las muestras, presentando retrasos importantes en la entrega de resultados.

Otra limitación identificada fue la difícil tarea de encontrar personas expertas nacionales relacionadas con el tema de arsénico y la exposición ambiental a este.

6.Fuente de financiación

La presente tesis de maestría fue financiada por el Servicio Geológico Colombiano en el marco del proyecto denominado “Concentraciones de arsénico en cabello de la población del municipio de Santa Rosa de Cabal (Risaralda) y su relación con el agua de consumo”.

Proyecto realizado por el grupo de Geología Médica de la Dirección de Recursos Minerales.

A. Anexo: Encuesta de captura de información

B. Anexo: Aval comité de ética

C. Anexo: Consentimiento informado

7. Bibliografía

1. Bundschuh J, Litter M. Situación de América Latina con relación al problema global del arsénico. Buenos Aires: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo; 2010. 1–28 p.
2. Organización Mundial de la Salud. Arsénico [Internet]. 15 de febrero de 2018. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>
3. Sanyal T, Bhattacharjee P, Paul S, Bhattacharjee P. Recent Advances in Arsenic Research: Significance of Differential Susceptibility and Sustainable Strategies for Mitigation. *Front public Heal* [Internet]. el 8 de octubre de 2020 [citado el 12 de junio de 2022];8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33134234/>
4. Mochizuki H. Arsenic neurotoxicity in humans. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14).
5. ATSDR. Substance Priority List | ATSDR [Internet]. U.S Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2019 [citado el 12 de junio de 2022]. p. 1–11. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/SPL/index.html>
6. Islam MM, Karim MR, Zheng X, Li X. Heavy metal and metalloid pollution of soil, water and foods in Bangladesh: A critical review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12).
7. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. Association of Arsenic with Adverse Pregnancy Outcomes / Infant Mortality: *Environmental Heal Perspect*. 2015;123(5):412–22.
8. ATSDR. Estudios de caso en medicina ambiental: La toxicidad del arsénico [Internet]. Estudios de caso en medicina ambiental (CSEM). 2009. p. 1–110. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/arsenic/docs/arsenic_csem_spanish.pdf
9. Navoni J. Arsénico: Contaminante natural en agua de consumo humano. *Fac Farm y Bioquímica- UBA* [Internet]. 2013;40–5. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/307477963_Arsenico_contaminante_natural_en_agua_de_consumo_humano_Situacion_en_la_Argentina
10. Lamm SH, Robbins SA, Zhou C, Lu J, Chen R, Feinleib M. Bladder/lung cancer mortality in Blackfoot-disease (BFD)-endemic area villages with low (<150µg/L) well water arsenic levels - An exploration of the dose-response Poisson analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2013;65(1):147–56. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.10.012>

11. Moe B, Peng H, Lu X, Chen B, Chen LWL, Gabos S, et al. Comparative cytotoxicity of fourteen trivalent and pentavalent arsenic species determined using real-time cell sensing. *J Environ Sci (China)* [Internet]. 2016;49(October):113–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jes.2016.10.004>
12. Renu K, Madhyastha H, Madhyastha R, Maruyama M, Arunachlam S, Abilash VG. Role of arsenic exposure in adipose tissue dysfunction and its possible implication in diabetes pathophysiology. *Toxicol Lett* [Internet]. 2018;284(October 2017):86–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.11.032>
13. Ministerio de Protección Social, Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo territorial Resolución 2115. Resolución 2115 de 2007, Sistema de control y vigilancia para la calidad del agua para consumo humana [Internet]. 2007. Disponible en: http://www.minambiente.gov.co/images/GestionIntegraldelRecursoHidrico/pdf/normaativa/Res_2115_de_2007.pdf.
14. Corporación Autónoma Regional de Risaralda (CARDER). Informe integral de avance de ejecución del plan de acción 2016-2019 “Risaralda biodiversa, sostenible y en paz” vigencia 2017. 2019;100.
15. Tabares LM, Mendoza OG, Zuluaga MC, Acevedo MP, Prieto G, Portilla KA, et al. Contenidos de arsénico en las cuencas de los ríos Campoalegrito y San Ramón, municipio de Santa Rosa de Cabal - Risaralda. Bogotá; 2021.
16. Bundschuh J, Pérez A, Litter M. Distribución del arsénico en las regiones de Ibérica e Iberoamérica. Jochen Bundschuh APCML, editor. Argentina: Cyted; 2008.
17. Alonso DL, Latorre S, Castillo E, Brandão PFB. Environmental occurrence of arsenic in Colombia: A review. *Environ Pollut* [Internet]. 2014;186:272–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2013.12.009>
18. Lampron É, Gagnon F, Langlois MF. Association between consumption of private well water contaminated by low levels of arsenic and dysglycemia in a rural region of Quebec, Canada. *Environ Res* [Internet]. 2017;159(August):232–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.049>
19. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol*. 2014;7(2):60–72.
20. Gnanaprakasam ET, Lloyd JR, Boothman C, Ahmed KM, Choudhury I, Bostick BC, et al. Microbial community structure and arsenic biogeochemistry in two arsenic-impacted aquifers in Bangladesh. *MBio*. 2017;8(6):1–18.
21. Victor AE, Rodriguez Pinilla Alfonso. Contaminated land in Colombia: A critical review of current status and future approach for the management of contaminated sites. *Sci Total Environ*. 2018;618:199–209.
22. Astros Fonseca IR. Propuesta de sistema de alerta temprana bajo el enfoque de

- evaluación de riesgo por metales vehiculados en agua de consumo humano en Colombia [Internet]. 2019. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/73065/2/IvanRodrigoAstrosFonseca.2019.pdf>
23. Manahan S. Introducción a la Química Ambiental. Universidad Nacional Autónoma de México, editor. México D.F.: Reverté Ediciones; 2007. 789 p.
 24. Silva LG. Arsénico, El Elemento Inclasificable. Educ Química. 2013;24:495–500.
 25. Nordberg G, Fowler B, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals. 4a ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
 26. Domínguez Carmona M. El arsénico y la salud. 2007. p. 153–243.
 27. Del Razo LM, García-Vargas GG, Valenzuela OL, Castellanos E, Sánchez-Peña LC, Currier JM, et al. Exposure to arsenic in drinking water is associated with increased prevalence of diabetes: A cross-sectional study in the Zimapán and Lagunera regions in Mexico. Environ Heal A Glob Access Sci Source. 2011;10(1):1–12.
 28. Bundschuh J, Pérez A, Litter M. IBEROARSEN: distribución del arsénico en las regiones Ibérica e Iberoamericana. CYTED Ciencia y Tecnología para el Desarrollo, editor. España; 2008.
 29. Liang CP, Chien YC, Jang CS, Chen CF, Chen JS. Spatial analysis of human health risk due to arsenic exposure through drinking groundwater in Taiwan's Pingtung Plain. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(1).
 30. Calatayud M, Farias S. Arsenic exposure of child populations in Northern Argentina. Sci Total Environ. 2019;669.
 31. Hasanuzzaman M, Nahar K, Fujita M, editores. Mechanisms of Arsenic Toxicity and Tolerance in Plants. Singapore: Springer Singapore; 2018.
 32. Yu G, Sun D, Zheng Y. Health Effects of Exposure to Natural Arsenic in Groundwater and Coal in China: An Overview of Occurrence. Environ Health Perspect [Internet]. abril de 2007 [citado el 31 de mayo de 2022];115(4):636. Disponible en: </pmc/articles/PMC1852669/>
 33. Abiye TA, Bhattacharya P. Arsenic concentration in groundwater: Archetypal study from South Africa. Groundw Sustain Dev [Internet]. 2019;9(January):100246. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gsd.2019.100246>
 34. Bundschuh J, Nath B, Bhattacharya P, Liu CW, Armienta MA, Moreno López M V., et al. Arsenic in the human food chain: the Latin American perspective. Sci Total Environ. el 1 de julio de 2012;429:92–106.
 35. Baker BA, Cassano VA, Murray C, Dreger M. Arsenic exposure, assessment, toxicity, diagnosis, and management: Guidance for occupational and environmental physicians. J Occup Environ Med [Internet]. 2018 [citado el 28 de diciembre de 2021];60(12):E634–9. Disponible en: [https://journals.lww.com/joem/Fulltext/2018/12000/Arsenic_Exposure,_Assessment ,_Toxicity,_Diagnosis,.16.aspx](https://journals.lww.com/joem/Fulltext/2018/12000/Arsenic_Exposure,_Assessment,_Toxicity,_Diagnosis,.16.aspx)

36. Casarett D. Essentials of toxicology. 8th ed. EE.UU: Mc Graw Hill; 2013. 1064–1068 p.
37. Tseng CH. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* el 15 de marzo de 2009;235(3):338–50.
38. Choudhury MIM, Shabnam N, Ahsan T, Ahsan SMA, Kabir MS, Khan RM, et al. Cutaneous Malignancy due to Arsenicosis in Bangladesh: 12-Year Study in Tertiary Level Hospital. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
39. ATSDR. Panel de discusión sobre el análisis del cabello de la ATSDR [Internet]. [citado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/HAC/hair_analysis/4.1.html
40. Ramírez A V. Exposición ocupacional y ambiental al arsénico. Actualización bibliográfica para investigación científica. *An Fac med* 2013;74(3)237-47. 2013;74(3):237–47.
41. World Health Organization. A Field Guide for detection, management and surveillance of arsenicosis cases. Deoraj Caussy, editor. New Delhi; 2005.
42. Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic, and Chromium. *Chem Res Toxicol* [Internet]. el 1 de enero de 2008;21(1):28–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/tx700198a>
43. Watson WH. Molecular Mechanisms in Arsenic Toxicity [Internet]. 1a ed. Vol. 9, *Advances in Molecular Toxicology*. Elsevier B.V.; 2015. 35–75 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802229-0.00003-7>
44. Ladou Joseph HR. Diagnóstico y tratamiento en Medicina Laboral y ambiental. 5a ed. México D.F.: Manual Moderno; 2015. 524–557 p.
45. Harari F, Concha G, Colque G, Vahter M, Broberg K. N-6-Adenine-Specific DNA Methyltransferase 1 (. 2013;121(7):797–803.
46. Shen H, Niu Q, Xu M, Rui D, Xu S, Feng G, et al. Factors affecting arsenic methylation in arsenic-exposed humans: A systematic review and meta-analysis. Vol. 13, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2016.
47. Islam K, Wang QQ, Naranmandura H. Molecular Mechanisms of Arsenic Toxicity [Internet]. 1a ed. Vol. 9, *Advances in Molecular Toxicology*. Elsevier B.V.; 2015. 77–107 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802229-0.00002-5>
48. Hoffman R, Howland MA, Lewin N, Nelson L, Goldfrank L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. En: *Academic Emergency Medicine*. 10a ed. New: Mc Graw Hill; 2011.
49. Oberoi S, Barchowsky A, Wu F. The global burden of disease for skin, lung, and bladder cancer caused by arsenic in food. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(7):1187–94.

50. Gibb H, Haver C, Gaylor D, Ramasamy S, Lee JS, Lobdell D, et al. Utility of recent studies to assess the National Research Council 2001 estimates of cancer risk from ingested arsenic. *Environ Health Perspect*. 2011;119(3):284–90.
51. Wei S, Zhang H, Tao S. A review of arsenic exposure and lung cancer. *Toxicol Res (Camb)*. 2019;8(3):319–27.
52. Poggi L, Ibarra O, López Del Aguila J, Villanueva M, Camacho F, Tagle M, et al. Angiosarcoma hepático: reporte de un caso y revisión de literatura. *Rev Gastroenterol del Perú*. 2012;32(3):317–22.
53. Guha Mazumber D. Chapter 4 : Diagnosis and treatment of chronic arsenic poisoning By Institute of Post Graduate Medical Education and Research. *Med Educ [Internet]*. 2000; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/254434266_Chapter_4_Diagnosis_and_treatment_of_chronic_arsenic_poisoning
54. Fu J, Woods CG, Yehuda-Shnaidman E, Zhang Q, Wong V, Collins S, et al. Low-level arsenic impairs glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells: Involvement of cellular adaptive response to oxidative stress. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):864–70.
55. Currier JM, Ishida MC, González-Horta C, Sánchez-Ramírez B, Ballinas-Casarrubias L, Gutiérrez-Torres DS, et al. Associations between arsenic species in exfoliated urothelial cells and prevalence of diabetes among residents of chihuahua, Mexico. *Environ Health Perspect*. 2014;122(10):1088–94.
56. Tsuji JS, Garry MR, Perez V, Chang ET. Low-level arsenic exposure and developmental neurotoxicity in children: A systematic review and risk assessment. *Toxicology [Internet]*. 2015;337:91–107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2015.09.002>
57. Tang Q, Bai LL, Zou Z, Meng P, Xia Y, Cheng S, et al. Ferroptosis is newly characterized form of neuronal cell death in response to arsenite exposure. *Neurotoxicology [Internet]*. 2018;67(1):27–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.04.012>
58. Zierold KM, Knobeloch L, Anderson H. Prevalence of Chronic Diseases in Adults Exposed to Drinking Water. 2004;94(11):1936–7.
59. Kuo CC, Moon KA, Wang SL, Silbergeld E, Navas-Acien A. The Association of Arsenic Metabolism with Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes: A Systematic Review of the Epidemiological Evidence. *Environ Health Perspect [Internet]*. el 1 de agosto de 2017 [citado el 29 de diciembre de 2021];125(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796632/>
60. Scannell Bryan M, Sofer T, Afshar M, Mossavar-Rahmani Y, Hosgood HD, Punjabi NM, et al. Mendelian randomization analysis of arsenic metabolism and pulmonary function within the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Sci Rep [Internet]*. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 29 de diciembre de 2021];11(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34188144/>
61. Dani SU, Walter GF. Chronic arsenic intoxication diagnostic score (CASIDS). *J Appl*

- Toxicol [Internet]. el 1 de enero de 2018 [citado el 29 de diciembre de 2021];38(1):122–44. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.unal.edu.co/doi/full/10.1002/jat.3512>
62. Peters BA, Hall MN, Liu X, Neugut YD, Pilsner JR, Levy D, et al. Creatinine, arsenic metabolism, and renal function in an arsenic-exposed population in Bangladesh. *PLoS One* [Internet]. el 1 de diciembre de 2014 [citado el 29 de diciembre de 2021];9(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25438247/>
 63. Liu S, Guo X, Wu B, Yu H, Zhang X, Li M. Arsenic induces diabetic effects through beta-cell dysfunction and increased gluconeogenesis in mice. *Sci Rep*. 2014;4:1–10.
 64. Wei B, Yu J, Kong C, Li H, Yang L, Xia Y, et al. Effects of arsenic methylation and metabolism on the changes of arsenic-related skin lesions. *Environ Sci Pollut Res*. 2018;25(24):24394–402.
 65. ATSDR. Toxicological Profile for Arsenic. ATSDR's Toxicological Profiles. Atlanta; 2007.
 66. World Health Organization. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. *Environmental Health Criteria* 155. 1993;82. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm#SectionNumber:1.1>
 67. Ramírez A V. Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia. *An la Fac Med*. 2013;67(1):49.
 68. Marchiset-Ferlay N, Savanovitch C. What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water? *Environ Int* [Internet]. 2012;39:150–71. Disponible en: <https://doaj.org/article/5343f5bf7b79479a8f640eb0db25c386>
 69. Chen B, Cao F, Lu X, Shen S, Zhou J, Le XC. Arsenic speciation in hair and nails of acute promyelocytic leukemia (APL) patients undergoing arsenic trioxide treatment. *Talanta*. el 1 de julio de 2018;184:446–51.
 70. Lansdown AB. Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. *Crit Rev Toxicol*. 1995;25(5):397–462.
 71. Hindmarsh JT. Caveats in hair analysis in chronic arsenic poisoning. *Clin Biochem*. febrero de 2002;35(1):1–11.
 72. Hinwood AL, Sim MR, Jolley D, de Klerk N, Bastone EB, Gerostamoulos J, et al. Hair and toenail arsenic concentrations of residents living in areas with high environmental arsenic concentrations. *Environ Health Perspect*. 2003;111(2):187–93.
 73. Hughes MF. Biomarkers of Exposure: A Case Study with Inorganic Arsenic. *Environ Health Perspect*. noviembre de 2006;114(11):1790–6.
 74. Vahter M, Envall J. In vivo reduction of arsenate in mice and rabbits. *Environ Res*. octubre de 1983;32(1):14–24.

75. Abbas M, Cheema KJ, Shehzadi R. Correlation of arsenic level in drinking water and hair of male respondents of district Sheikhpura. *J Pak Med Assoc.* 2019;499–503.
76. Yang L, Wang W, Hou S, Williams WP, Peterson PJ. Arsenism clinical stages and their relation with hair arsenic concentration of residents of Bayinmaodao rural district, inner Mongolia, China. *Environ Geochem Health* [Internet]. diciembre de 2002 [citado el 25 de marzo de 2021];24(4):337–48. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1020503600916>
77. Katz SA. On the use of hair analysis for assessing arsenic intoxication. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(6).
78. Bommarito P, Rowan B, Douillet C, Del Razo LM. Evaluation of plasma arsenicals as potential biomarkers of exposure to inorganic arsenic. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019;29(5):718–29.
79. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible. Decreto 1076 de 2015, Decreto Único Reglamentario del Sector Ambiente y Desarrollo Sostenible [Internet]. Bogotá; 2015. Disponible en: <https://www.parquesnacionales.gov.co/portal/wp-content/uploads/2013/08/Decreto-Unico-Reglamentario-Sector-Ambiental-1076-Mayo-2015.pdf>
80. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Número 4506 De 2013 [Internet]. “Por la cual se establecen los niveles máximos de contaminantes en los alimentos destinados al consumo humano y se dictan otras disposiciones” 2013 p. 1–10. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-4506-de-2013.pdf>
81. US EPA. National Primary Drinking Water Regulations. Vol. 1. Estados Unidos; 2009.
82. Consejo de la Unión Europea. Directiva 98/83/CE relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano (DWD). 1998.
83. Health Canada. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality—Summary Table. Ottawa; 2019.
84. Government of Japan. Environmental quality standards for water pollution. 1997.
85. INN. Norma Chilena Oficial NCh409/1.Of2005. 2006.
86. Secretaría de Estado de Salud Pública. Código Alimentario Argentino (CAA). Capítulo XII Bebidas hídricas, Agua y Agua gasificada. 2021.
87. NHMRC, NRMCC. Australian Drinking Water Guidelines Paper 6 National Water Quality Management Strategy. Canberra: Commonwealth of Australia; 2011.
88. Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, Salud Ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamiento a que debe someterse el agua para su potabilización. México; 2000.

89. Government of Bangladesh. The Environment Conservation Rules. 1997.
90. Ministerio de ambiente Vivienda y Desarrollo territorial. Áreas naturales locales protegidas en Risaralda. Risaralda; 1999.
91. Oficina de Planeación y Estadística Hospital San Vicente de Paul Secretaria de Planeación Alcaldía Municipal Secretaria de Salud Alcaldía Municipal. Análisis de Situación de Salud con el Modelo de los Determinantes Sociales de Salud. Santa Rosa de Cabal-Risaralda; 2014. p. 24.
92. Alberto J, López M, Augusto C, Bermúdez Á. ESTUDIO SOCIO-ECONÓMICO SANTA ROSA DE CABAL 2017. 2017.
93. Empocabal. Página web Empocabal. 2021.
94. Empocabal. Proceso de tratamiento de agua - Tratamiento no convencional para la remoción de arsénico. Risaralda; 2021.
95. DANE. Proyecciones de población municipal. Resultados y proyecciones 2005-2020. 2018.
96. Secretaría de Salud y Seguridad Social. Análisis de Situación de Salud con el Modelo de Determinantes Sociales de Salud Municipio de Santa Rosa de Cabal. Risaralda; 2020.
97. Umaña J, Tabares L, Acevedo M, Dorado L. Concentraciones de arsénico en cabello de la población del municipio de Santa Rosa de Cabal (Risaralda) y su relación con el agua de consumo. Bogotá; 2022.
98. Sun G, Xu Y, Zheng Q, Xi S. Arsenicosis history and research progress in Mainland China. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. el 1 de septiembre de 2011 [citado el 28 de enero de 2022];27(9):377–81. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.kjms.2011.05.004>
99. Currenti H, Navarro R. Procedimiento de colección y preservación de muestras de pelo humano para la determinación de metales. *Rev Cuba Investig Biomédicas* [Internet]. 1997;14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001995000100010
100. Moncada S. “ Revisión sistémica sobre arsénico en las aguas”. Universidad de Valladolid; 2018.
101. Genie EJ, González RJ. Efectos a la salud por exposición crónica a arsénico en agua de bebida en habitantes adultos de comunidades rurales del Municipio Larreynaga_Malpaisillo. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León; 2017.
102. Lara A. Determinación de arsénico en cabello de poblaciones expuestas en Matehuala, San Luis Potosí, México. [Internet]. Vol. 23. Instituto Potosino de investigación Científica y Tecnológica, A.C.; 2017. Disponible en: http://congresogeoquimica.ipicyt.edu.mx/wp-content/uploads/2017/10/Actas-INAGEQ-XXVII-Congreso-Nacional-de-Geoquímica-2017_V4.pdf

103. Hashim JH, Radzi RSM, Aljunid SM, Nur AM, Ismail A, Baguma D, et al. Hair arsenic levels and prevalence of arsenicosis in three Cambodian provinces. *Sci Total Environ.* el 1 de octubre de 2013;463–464:1210–6.
104. Precotox, Ministerio de salud de Argentina. Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE). Argentina; 2011.
105. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. Peripheral neuropathy: the importance of rare subtypes. *JAMA Neurol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2015 [citado el 28 de enero de 2022];72(12):1510. Disponible en: /pmc/articles/PMC5087804/
106. Valappil A V., Mammen A. Subacute Arsenic Neuropathy: Clinical and Electrophysiological Observations. *J Neurosci Rural Pract* [Internet]. 2019 [citado el 28 de enero de 2022];10(3):529. Disponible en: /pmc/articles/PMC6785343/
107. Departamento de Salud Ambiental. Guía para la obtención, conservación y transporte de muestras para análisis toxicológicos [Internet]. Ministerio de Salud de la Nación. 2016. 56 p. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=muestras+d+eorina+en+intoxicaciones+>
108. Instituto Nacional de Salud. Perfil de Riesgo de Arsénico en arroz en Colombia. Colombia; 2013.
109. Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, Haq QMR. Heavy metals and human health: Mechanistic insight into toxicity and counter defense system of antioxidants. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):29592–630.
110. Padilla CR. Intoxicación por arsénico. *Rev Med Leg Costa Rica.* 38(2):2020.
111. Rahman MM, Sengupta MK, Ahamed S, Chowdhury UK, Lodh D, Hossain A, et al. Arsenic contamination of groundwater and its health impact on residents in a village in West Bengal, India. *Bull World Health Organ.* 2005;83(1):49–57.
112. Guerrero J, Del Razo L. Arsénico y fluoruro. En: *Toxicología ambiental, clínica y cotidiana Bases y casos de estudio.* Manual Moderno; 2022.
113. Monroy R, Espinoza JA, Pérez RM. Evaluación de las prácticas de alimentación y nutrición en una población expuesta a arsénico: una propuesta para integrar indicadores de exposición nutricional. *Nutr Clínica y Dietética Hosp.* 2016;36(2):140–9.
114. Muñoz P. Estudio de Dieta Total: Estimación de la Ingesta de Arsénico Total e Inorgánico en la Población Valdiviana. Universidad Austral de Chile; 2014.
115. Steinmaus C, Castriota F, Ferreccio C, Smith AH, Yuan Y, Liaw J, et al. Obesity and excess weight in early adulthood and high risks of arsenic-related cancer in later life. *Environ Res* [Internet]. el 1 de octubre de 2015 [citado el 11 de mayo de 2022];142:594–601. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301739/>
116. Kimmel GL. An overview of children as a special population - Relevance to predictive biomarkers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;206(2):215–8.

-
117. Flanagan S V., Johnston RB, Zheng Y. Aarsenic dans l'eau des puits tubulaires au Bangladesh: Impacts sanitaires et économiques, et implications en vue de sa réduction. *Bull World Health Organ.* 2012;90(11):839–46.
 118. Hossain MK, Khan MMH, Alam MA, Chowdhury AK, Hossain MD, Ahmed MF, et al. Manifestation of arsenicosis patients and factors determining the duration of arsenic symptoms in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. el 1 de octubre de 2005 [citado el 14 de octubre de 2022];208(1):78–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16164963/>
 119. Chen Y, Parvez F, Liu M, Pesola GR, Gamble M V., Slavkovich V, et al. Association between arsenic exposure from drinking water and proteinuria: results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2011 [citado el 14 de octubre de 2022];40(3):828–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343184/>