

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFIA

ALBERTO CAZORLA TALLERI



“Asociación de la presencia de arsénico en fuentes de agua potable con el bajo peso al nacer, pequeño para edad gestacional y partos pretérmino de recién nacidos de la región de Tacna (Perú)”

Tesis para optar el Título de

LICENCIADO EN BIOLOGIA

Patricio Gabriel Alberto Tokeshi Yamagusuku

Lima-Perú

2019

Asesores de la Tesis

Asesor principal: Dr. Gustavo Gonzales Rengifo

Coasesores: Lic. Diego Fano y Lic. Cinthya
Vásquez

Jurado Calificador

Presidenta: Dra. Luz Carbajal Arroyo

Vocal: Dra. Theresa Ochoa Woodell

Secretaria: Dra. Stella Hartinger Peña

A mis padres

Alberto Tokeshi y Ma. Cecilia Yamagusuku

A mi hermana

Gabriela Tokeshi

Albert Einstein

“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor,
la electricidad y la energía atómica: la voluntad”

Gustavo F. Gonzales

“El verdadero científico es aquel que ve más allá de
lo que otros ven”

Agradecimientos

Quiero agradecer a mis padres Alberto Tokeshi y Ma. Cecilia Yamagusuku, y a mi hermana Gabriela Tokeshi por su constante apoyo durante toda la carrera y sobre todo en esta fase culminante de la carrera.

También, quiero agradecer a mi asesor Gustavo Gonzales Rengifo y a mis coasesores y compañeros de carrera Diego Fano y Cinthya Vásquez por su ayuda en todo este proceso de la licenciatura, por abrirme las puertas del laboratorio de endocrinología y reproducción de los laboratorios de investigación y desarrollo (LID) de la UPCH, por los innumerables momentos de lectura para pulir y mejorar esta Tesis, y por todo el apoyo requerido.

A su vez, quiero agradecer a todo el equipo del laboratorio de endocrinología y reproducción del LID de la UPCH por brindarme sus instalaciones y equipos para poder realizar el análisis de los resultados y redactar el documento final de la presente Tesis.

Finalmente, quiero agradecer al Regional GeoHealth Hub Centered Peru por proporcionarme el financiamiento para la realización de la presente tesis, bajo el código de grant U01 TW0101 07 para investigación, y U2R TWOIOI 14 para entrenamiento. Y a las autoridades de la Universidad Peruana Cayetano Heredia por proveer la infraestructura necesaria para nuestro desenvolvimiento académico e institucional.

Abreviaturas en español

PEG:	Pequeño para edad gestacional
OMS:	Organización mundial de la salud
UPCH:	Universidad Peruana Cayetano Heredia
LID:	Laboratorio de investigación y desarrollo
DIRESA:	Dirección regional de salud
IMC:	Índice de masa corporal
SIP:	Sistema informático perinatal

Abreviaturas en Ingles

SGA:	Small for gestational age
BMI:	Body mass Index

Resumen

La región de Tacna es uno de los lugares del Perú donde se han encontrado los niveles más altos de arsénico en agua potable, y cuya principal fuente proviene de la roca volcánica. El arsénico inorgánico es causante de complicaciones a la salud, como: nacidos pequeño para la edad gestacional (PEG), bajo peso al nacer, y parto pretérmino.

El objetivo del presente trabajo es determinar si existe una asociación entre bajo peso al nacer, pequeño para edad gestacional y parto pretérmino con las concentraciones de arsénico que se encuentran en las fuentes de agua potable de la región de Tacna. Esta asociación es controlada con otros factores como índice de masa corporal de la madre (IMC), preeclampsia, edad de la madre, y número de atenciones prenatales de las gestantes.

El presente estudio analiza los datos provenientes del Sistema Informático Perinatal de nacimientos y de madres gestantes de Tacna correspondiente a los años 2010, 2012 y 2016, y la de las concentraciones de arsénico en fuentes de agua potable muestreados en los años 2010, 2012, y 2016 reportadas por la DIRESA Tacna.

En los resultados no se observó asociación entre una zona con mayor concentración de arsénico en agua potable y la presencia de tasas mayores de PEG, bajo peso al nacer (BPN) y parto pretérmino.

En conclusión, a diferencia de lo observado en otras poblaciones, en la población de Tacna no se observó una asociación entre el contenido de arsénico en el agua con el resultado perinatal. Esta asociación podría verse influenciada por otros factores no considerados en el presente trabajo, o también por las propias limitaciones del estudio.

Palabras clave: arsénico; PEG; bajo peso al nacer; parto pretérmino.

Abstract

Tacna is a Peruvian region where the highest levels of arsenic have been found in drinking water, and its main source is volcanic rock. Inorganic arsenic is the cause of health complications, such as: small for the gestational age (SGA), low birth weight, and preterm birth.

The objective of this study is to determine if there is an association between low birth weight, small for gestational age and preterm birth with high levels of arsenic in drinking water in the Tacna region. This association is controlled by other factors such as the mother's body mass index (BMI), preeclampsia, age of the mother, and the number of prenatal controls.

This study analyzes the data from the informatic system of births and pregnant mothers of Tacna of the years 2010, 2012 and 2016, and the data of the arsenic concentration in drinking water obtained in the years 2010, 2012, 2016 from DIRESA Tacna.

In the results, no association was observed between an area with a higher concentration of arsenic in drinking water and the presence of higher rates of PEG, low birth weight and preterm birth.

In conclusion, unlike what was observed in other populations, in the population of Tacna there was no association observed between the content of arsenic in water with the birth outcomes. This association could have been influenced by other factors, and it is possible that there are other variables (not studied in the present work) that may be influencing in the results, such as the ethnic factor or the own limitations of this study.

Keywords: arsenic; SGA; low birth weight; preterm birth

Índice

Parte	Página
I. Introducción	(1-13)
1.1 Planteamiento del problema	(11-12)
1.2 Justificación	(12-13)
II. Pregunta, Hipótesis y Objetivos	(13-14)
2.1 Pregunta de investigación	(13)
2.2 Hipótesis de investigación	(13)
2.3 Objetivos	(14)
2.3.1. Objetivo general	(14)
2.3.2. Objetivos específicos	(14)
III. Materiales y Métodos	(15-26)
3.1. Diseño	(15)
3.2. Población y muestra	(16)
3.3. Obtención de datos ambientales de concentración de arsénico en agua potable	(16-19)
3.4. Obtención de datos de las gestantes y nacimientos	(20)
3.5. Definición de variables y operacionalización	(21-24)
3.6. Plan de análisis	(25-26)
3.7. Aspectos Éticos	(26)
IV. Resultados	(27-34)
4.1 Descripción de las concentraciones promedio según distrito y año (2010, 2012 y 2016) de la población en estudio.	(27-29)

4.2	Descripción de los datos ambientales, de la gestante y del recién nacido, según provincia de Tacna y año de parto.	(29-31)
4.3	Análisis de regresión logística ajustado y no ajustado entre los resultados perinatales adversos con la concentración de arsénico y las demás variables confusoras, Tacna.	(31-33)
V.	Discusión	(34-39)
VI.	Limitaciones y futuras investigaciones	(39-42)
VII.	Conclusiones y observaciones finales	(42-43)
VIII.	Referencias bibliográficas	(43-48)

I. Introducción

En las últimas décadas se observa en el mundo un aumento de los casos de enfermedades crónicas como cáncer o diabetes, y de alteraciones en el desarrollo de los recién nacidos (1). Una de las principales causas por las que se cree que esto está ocurriendo es debido a que las personas están más expuestas a contaminantes en el ambiente. Estos contaminantes pueden tener origen tanto natural, como también, antropogénico (1).

En el caso de latinoamérica, la extracción de materias primas y recursos naturales (como la minería), es una actividad en aumento (1). Esto sumado a la baja calidad en los sistemas de salud, factor recurrente en muchos países de la región, y a las propias características geográficas como una alta actividad volcánica-sísmica, impactarían de sobre manera en la calidad de vida y salud de las personas, especialmente en poblaciones vulnerables. (2)

Debido a la presencia de la cordillera de los Andes y a diversas fallas geológicas, hacen que este continente y su población sea altamente vulnerable a la exposición de contaminantes ambientales (3). El Perú no es ajeno a estos problemas, es más, en todo el sur del Perú donde las actividades de extracción de minerales y los problemas causados por la alta actividad volcánica se juntan, lo convierten en una zona donde los problemas de salud son una amenaza continua (3).

A pesar de conocerse la problemática de exposición a contaminantes ambientales en la zona sur del país, son pocos los esfuerzos científicos realizados para encontrar los posibles efectos sobre la salud de los pobladores.

La región de Tacna (cuya capital y ciudad más poblada es la ciudad de Tacna) presenta una población de unos 346 000 habitantes aproximadamente (según datos de INEI) y se divide en 4 provincias (Tacna, Jorge Basadre, Tarata y Candarave). La región Tacna está ubicada en la costa sur del Perú cerca de las

fronteras de Chile y Bolivia, y colinda con océano Pacífico por el oeste (4). Algunas características geográficas son la presencia de volcanes, y tierras con material volcánico. (5). En esta región abundan volcanes como el Yucamani, ubicado a 5550 msnm en la provincia de Candarave (Tacna), que es de tipo Estratovolcán. (6)

Esta característica geográfica determina una alta presencia de arsénico en la región de Tacna. Se ha encontrado que, en algunas zonas de Tacna, como la provincia de Candarave, las concentraciones de arsénico pueden alcanzar valores por encima de los 0.6812 mg/L, una concentración que supera en demasía el ECA (Estándar de Calidad Ambiental) sugerido por la OMS, que es de 0.01 mg/L (10µg/L) (7 y 8).

Se cree que la presencia de este metaloide en fuentes de agua potable podría estar relacionada por la presencia de roca volcánica proveniente mayoritariamente del volcán Yucamani, en la provincia de Candarave (Tacna), mediante un proceso conocido como lixiviación (7). También se han descrito otras posibles fuentes de dicho arsénico como la abundante actividad minera de la zona, o el poco mantenimiento de los sistemas de cañerías (9).

También, es importante mencionar que la concentración de arsénico presente en las fuentes de agua superficial en el agua varía dependiendo la estación seca o húmeda, encontrándose una concentración mayor en la estación seca, debido a que es en esos meses donde los procesos de evaporación de agua son mayores, elevando así la concentración del arsénico, en otras palabras, factores como humedad y temperatura también pueden alterar ligeramente estas variables (10).

El arsénico es un metaloide con potente actividad carcinogénica que tiene la habilidad de ser absorbido por el cuerpo humano. Por ello, la exposición a altos niveles de este metaloide, podría estar relacionada con problemas de salud en las personas, entre estas, cáncer al pulmón, enfermedades a la piel, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc. En el caso de que este metaloide

sea consumido a través del agua potable contaminada, puede pasar rápidamente al torrente sanguíneo, y a través del mismo llegar y afectar a varios órganos del cuerpo (11).

Se ha determinado que el arsénico es capaz de atravesar la barrera hemato-placentaria, tanto en ratones como en humanos (12, 13, 14 y 15), llegando directamente al embrión/feto, pudiendo provocar alteraciones en su desarrollo (16). En algunos países ya se han hecho estudios para tratar de demostrar la asociación entre la exposición a arsénico, con problemas a la salud y con alteraciones en el recién nacidos (muchos en Bangladesh, Chile y México) (16).

Se ha observado que la exposición a arsénico durante la etapa gestacional incrementa el riesgo de resultados perinatales adversos como bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional (PEG) y nacimiento prematuro (16).

También, es importante mencionar que estos resultados perinatales descritos en los recién nacidos pueden conllevar a problemas posteriores en la adultez, tales como daños al sistema nervioso, desarrollo de enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, dislipidemias; enfermedades coronarias, daños al sistema reproductor femenino (menarquia adelantada), entre otros. (16)

Lo anteriormente expuesto amerita un estudio adicional que permita relacionar las prevalencias de los resultados del embarazo con la mayor o menor presencia de arsénico en el agua de cada una de las provincias de Tacna.

Adicionalmente, existen factores que pueden afectar a que el recién nacido sea PEG, tenga bajo peso al nacer a término, o sufra de parto prematuro, los cuales son los siguientes:

- **El IMC de la gestante:** En donde estudios previos han mostrado que a medida que la gestante tenga un IMC menor (equivalente a bajo

peso), existe una mayor probabilidad de que el recién nacido también sufra de bajo peso al nacer o sea considerado PEG (17).

- **El número de atenciones prenatales:** A medida que la gestante tenga un mayor número de controles prenatales, existe una mayor probabilidad de que el recién nacido no sufra de ningún malestar (18).
- **La edad de la gestante:** Se ha descrito que gestantes muy jóvenes (menores a los 15 años) como muy mayores (mayores a los 45 años), pueden sufrir de complicaciones que podrían afectar al desarrollo del feto, desembocando en resultados perinatales adversos como bajo peso al nacer a término, parto pretérmino, PEG, etc. (19).
- **Preeclampsia:** La preeclampsia es una condición que puede estar presente en gestantes luego de las 20 semanas de embarazo el cual se caracteriza cuando ésta presenta presión arterial alta y signos de daño hepático y renal. Esta condición puede provocar que una disminución en el transporte de nutrientes y oxígeno al feto a través de la placenta, y con ello disminuye la probabilidad de generar neonatos con pesos normales. Hasta puede provocar el desprendimiento repentino de la placenta (20); además de ser la causa principal de muerte materna (21).
- **La altura de residencia de la gestante:** A medida que la gestante se encuentra a mayor altura, la cantidad de oxígeno que puede pasar al feto a través de la sangre es menor, y con ello aumenta la probabilidad de que el feto sufra de complicaciones y no se desarrolle adecuadamente (22).
- **La raza:** Algunas etnias en el sur del Perú como la aymara tienen recién nacidos con pesos y circunferencias de cabeza mayores al promedio nacional (23). Sin embargo, se carece de estudios en Tacna hasta el momento, que demuestren en efecto que estas etnias presentan una resistencia genética al arsénico presente en el agua potable, tal como se ha observado en poblaciones indígenas de San Antonio de los Cobres, Argentina (24), y Quebrada de Camarones, Chile (25).

Adicionalmente, antes de plantear el tema de investigación del presente trabajo y de explicar la investigación, resulta indispensable realizar una descripción teórica detallada del metaloide en cuestión, de sus principales características químicas y físicas, cómo es su metabolismo en el organismo, y cuáles son sus principales efectos biológicos en el cuerpo humano.

Algunas de las características físicas y químicas del arsénico se encuentran resumidas en el cuadro n°1 (26).

Cuadro 1: Propiedades físicas y químicas del arsénico.

Características	Estado
Estado	Solido
Aspecto/Color	Gris
Estructura cristalina	Romboide
Densidad (g/ml)	5,72
Punto de ebullición (°C)	613
Punto de fusión (°C)	817
Numero atómico	33
Valencia	+3,-3,5, 0
Estado de oxidación	+5
Electronegatividad	2,1

Fuente: SIAFA SRL Arsénico.

El arsénico es un metaloide que se encuentra en la corteza terrestre de forma natural, y está presente en el aire, agua y tierra; además de ser liberado y distribuido por ciertas actividades antropogénicas. Es encontrado en 4 estados de oxidación: -3, 0, +3 y +5, siendo los arsénicos en estados de oxidación pentavalente (arseniato, +5) y trivalente (arsenito, +3) los que mayor preocupación e importancia tienen en la investigación científica, ya que estas son las especies más tóxicas y de mayor prevalencia en el agua (27).

Sin embargo, estas mismas formas arsenicales también están presentes en otros compuestos y alimentos, los cuales se encuentran resumidas en el cuadro n°2 (27).

Cuadro 2: Compuestos arsenicales presentes en alimentos y otros.

Compuesto arsenical	Alimento
Arsenito (+3) y Arsenato (+5)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hongos ✓ Vegetales ✓ Agua potable ✓ Arroz ✓ Trigo ✓ Bivalvos ✓ Leche ✓ Carne

Fuente: María Medina-Pizzali, Pamela Robles, Mónica Mendoza, Celeste Torres; “Arsenic Intake: Impact in Human Nutrition and Health”; 2018.

El arsénico puede ingresar al cuerpo humano a través de 3 vías: inhalación, ingestión de alimentos y agua contaminada, y por absorción dérmica. Sin embargo, en el presente estudio se analizó la vía de la ingestión de agua contaminada, en donde hay bastantes estudios que reportan la intoxicación crónica por arsénico a través del agua potable, y en países como: Bangladesh, Bengala Occidental, Argentina, Chile, China, India, México, Taiwán, Tailandia y los EE. UU. (16).

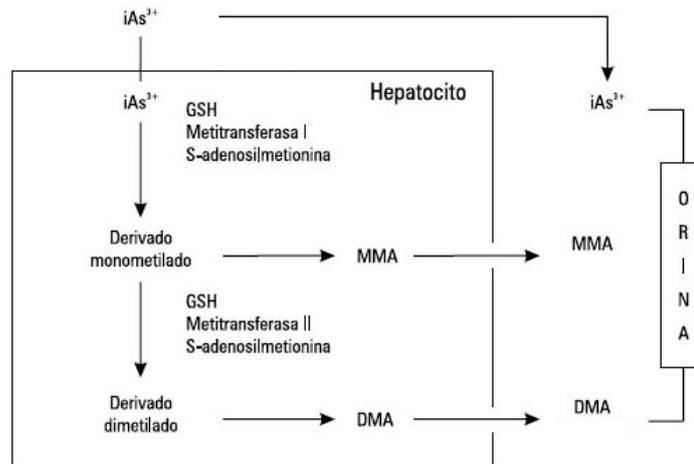
En Latinoamérica, especialmente en el norte de Argentina y Chile, y en México se han descrito concentraciones de arsénico en agua superficial que superan los límites establecidos por la OMS (0.01mg/L) (28), y Perú no es la excepción, ya que se han encontrado concentraciones de arsénico alto en el agua potable en varias regiones como Tacna, Moquegua, Puno, Lima, entre otras, que superan los límites de la OMS de 0.01 mg/L (8) , y cuyas principales causas son: naturales y por explotación minera. (Otras normativas como el Codex Alimentarius, el FDA de los Estados Unidos y la Unión han establecido límites de este metaloide en los alimentos). (8)

Una vez en el cuerpo humano, el arsénico (como el arsénico inorgánico trivalente) sufre una serie de transformaciones bioquímicas, las cuales se caracterizan por una serie de procesos de metilación oxidativa, y que dependen de: la forma química del arsénico que entra al cuerpo, de la concentración o dosis a la cual ingresa, del tiempo de exposición al metaloide, etc. Dicho metabolismo ocurre dentro del hígado.

Como ejemplo del proceso de metilación del arsénico dentro del organismo, se presenta a continuación el caso del arsénico inorgánico trivalente (iAs^{+3}), el cual está presente en el agua potable.

Una vez en el organismo, el arsénico inorgánico trivalente se metila y se convierte en ácido monometilarsónico (MMA), posteriormente sufre una segunda metilación y se convierte a ácido dimetilarsínico (DMA). En estas reacciones son muy importantes las funciones de la S-adenosinmetionina (donador de grupos metilo) y del glutatión (agente reductor). Todo este mecanismo se encuentra graficado en el esquema n°1 que se encuentra a continuación. (27).

Esquema 1: Metabolismo del arsénico inorgánico trivalente en el organismo.



Fuente: María Medina-Pizzali, Pamela Robles, Mónica Mendoza, Celeste Torres; “Arsenic Intake: Impact in Human Nutrition and Health”; 2018.

Una vez metabolizado el arsénico dentro del cuerpo, muchas de sus formas pueden ocasionar una serie de efectos tóxicos. Estos pueden dividirse tanto en efectos agudos como crónicos, entre los que cabe resaltar los crónicos, sobre todo si es que la persona está expuesta a una contaminación permanente por arsénico a través del agua potable. En este último caso, cuando el arsénico ha ingresado al organismo, puede generar una serie de trastornos y efectos nocivos, como los que se presentan resumidos en el grafico 1, y entre los que cabe resaltar el retraso en el desarrollo del feto y parto prematuro en madres embarazadas. (27)

También, es importante mencionar que la vida media del arsénico en el organismo es de un par de día, siendo eliminado a través de la orina dentro de las 48 horas (27).

Gráfico 1: Efectos tóxicos crónicos y trastornos del arsénico en el cuerpo humano.



Fuente: María Medina-Pizzali, Pamela Robles, Mónica Mendoza, Celeste Torres; “Arsenic Intake: Impact in Human Nutrition and Health”; 2018.

Como se puede ver, existen varios aspectos del arsénico. Sin embargo, lo que es importante recalcar es que, en la región de Tacna, el arsénico presente en el agua potable se encuentra a concentraciones que superan los límites de 0.01 mg/L de la OMS y su presencia se debe principalmente por causas naturales (29). Además, las personas de dicha región se encuentran expuestas de manera crónica a dicho arsénico, lo que podría presentar un riesgo a la salud de dichas personas.

Las madres gestantes resultan ser una población vulnerable, no solamente porque podría afectar a su salud directamente, sino porque afectaría al feto en desarrollo provocando posiblemente resultados perinatales adversos como bajo peso al nacer, PEG, y parto pretérmino.

Sin embargo, ¿este fenómeno que se observa en varios estudios de países en otros continentes ocurrirá efectivamente en Tacna? o ¿En Tacna ocurrirá una asociación diferente, como lo indican algunos datos del Ministerio de Salud, donde se observan una prevalencia baja de neonatos con bajo peso en dicha región? (30).

Es importante mencionar que a pesar de las altas concentraciones de arsénico en el agua potable a la que están expuestas las gestantes de Tacna, llama la atención que parte de las estadísticas nacionales de peso al nacer presentados por el ministerio de salud más bien muestran que el promedio del peso al nacer en la región de Tacna se encuentra entre los más altos del país, y que las tasas de macrosomía (nacimiento con >4000 g) son más altos en la región sur del Perú que en cualquier otra zona del país (31).

Justamente, existen estudios en Puno donde indican que la circunferencia de cabeza y los pesos de los recién nacidos son mayores al promedio nacional en estos grupos humanos, lo que indicaría que estas poblaciones genéticamente podrían poseer genes que les brindan una resistencia frente a los efectos adversos del arsénico en el agua potable. Evidencia de esta supuesta resistencia genética podría evidenciarse también en estudios que reportan a poblaciones con un polimorfismo en el gen (As3MT) de la enzima metiltransferasa, y que les permite excretar de su organismo grandes cantidades de arsénico en la orina (más que la población promedio) (32).

A esto último, se adiciona el hecho que la población aymara de Tacna representa casi el 40% de la población total de Tacna dividida por etnias (según cifras del INEI del censo del año 2017), y que esta cifra podría ir en aumento debido a la alta tasa migratoria de Puno (donde son predominantemente aymara) a Tacna.

1.1. Planteamiento del Problema

La región de Tacna está ubicada al sur del Perú, donde se han encontrado altas concentraciones de arsénico en fuentes de agua potable, según varios reportes de DIRESA (7).

Las causas que pueden explicar la aparición de este metaloide en las fuentes de agua son variadas, siendo las más importantes las relacionadas con la presencia de abundante roca volcánica en la zona, y por el proceso de lixiviación, el arsénico de la roca volcánica puede llegar a los acuíferos y ríos, y por un mal mantenimiento del sistema de alcantarillado de la red de agua potable (33 y 34). También es posible una presencia de arsénico por fuentes de la explotación minera.

El arsénico presente en esas fuentes de agua puede desembocar en un grave problema de salud a futuro, debido a que, al ser ingerido por las personas, se le asocia a varios tipos de cáncer, y enfermedades cardiovasculares, entre otros. También, se ha evidenciado que puede estar relacionado con problemas en el desarrollo del feto, debido a que el arsénico presente en la sangre de madres gestantes puede atravesar fácilmente la barrera hemato-placentaria. Ello puede provocar resultados perinatales adversos como bajo peso al nacer a término, PEG y parto pretérmino, lo que, a su vez, está asociado con cuadros de obesidad, diabetes, etc. en el adulto (35).

Últimamente, se está tomando mucho interés en observar cómo es que las altas concentraciones de arsénico en el cuerpo de las mujeres gestantes pueden influir negativamente en la salud de los recién nacidos (35), por lo que se necesitan de investigaciones que permitan esclarecer una asociación entre la concentración de arsénico en agua potable, y el bajo peso al nacer término, PEG y parto pretérmino (35).

1.2. **Justificación**

Tacna es la región del Perú con las mayores concentraciones de arsénico presente en fuentes de agua potable, en donde las mayores concentraciones se han registrado en Candarave (36 y 37) y, por lo tanto, la preocupación que este contaminante pueda causar graves daños a la salud de las personas y al desarrollo gestacional de las madres es de máxima importancia.

Por ello, son necesarios estudiar en Tacna si hay asociación entre el peso al nacer, PEG y parto pretérmino con las concentraciones de arsénico en fuentes de agua potable.

Este trabajo es importante debido a que puede servir como base para poder prevenir a la población de dicha región acerca de los riesgos que corren al consumir agua contaminada con arsénico, sobre todo a las madres gestantes, ya que son poblaciones vulnerables, y podrían presentar una serie de complicaciones, antes y después del parto.

Además, este estudio es muy importante, porque como se mencionó anteriormente, los cuadros de bajo peso al nacer, PEG y parto pretérmino pueden desembocar en cuadros de obesidad, diabetes, etc. en el futuro (en el adulto), disminuyendo su esperanza de vida, lo que

puede generar una disminución de la población económicamente activa (PEA) y grandes pérdidas económicas para un país.

II. Pregunta, Hipotesis y Objetivos

2.1. Pregunta de investigación

¿Existe asociación directamente proporcional entre las concentraciones de arsénico en las fuentes de agua potable con bajo peso al nacer a término, parto pretérmino y PEG de recién nacidos de cada una de las provincias de Tacna, Perú?

2.2. Hipotesis de investigación

Se encontrará asociación directamente proporcional entre las concentraciones de arsénico en agua potable con el bajo peso al nacer a término, parto pretérmino y PEG de recién nacidos de cada una de las provincias de Tacna, Perú.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo general

Determinar si existe una asociación entre la concentración de arsénico de agua potable con los datos de bajo peso al nacer a término, parto pretérmino y PEG en recién nacidos en todas las provincias de la región de Tacna, Perú.

2.3.2. Objetivos específicos

- Describir los datos de concentración de arsénico obtenidos de fuentes de agua potable de todas las provincias de la región de Tacna (estudio de DIRESA Tacna, Perú).
- Describir los datos de edad de la madre, índice de masa corporal de la madre (IMC), diagnóstico de preeclampsia, y número de atenciones prenatales de todas las provincias de Tacna (Base de datos del SIP del Hospital Hipólito Unanue).
- Describir los datos de partos pretérmino, PEG, y bajo peso al nacer a término de recién nacidos de todas las provincias de Tacna, Perú (base de datos del SIP del Hospital Hipólito Unanue).
- Determinar si hay una asociación entre parto pretérmino, PEG, y bajo peso al nacer a término en recién nacidos, de acuerdo a la concentración de arsénico encontrado en fuentes de agua potable de todas las provincias de la región de Tacna (Perú).

III. Materiales y métodos

3.1. Diseño

El diseño del presente trabajo corresponde a uno Semi-Ecológico. Los datos materno-perinatales fueron obtenidos de la base del Sistema Informático Perinatal (SIP), administrado por el Hospital Hipólito Unanue de Tacna. Esta base recopila la información proveniente de los distintos Establecimientos de Salud de Tacna con capacidad de atender partos. Los datos considerados corresponden a los años 2010, 2012 y 2016.

En cuanto a los datos de concentración de arsénico en agua potable, se extrajeron de los informes publicados por la Dirección Regional de Salud de Tacna (DIRESA Tacna) en los años 2010, 2012, 2016 (**36 y 37**). Estos valores corresponden a promedios anuales por cada distrito muestreado.

Para converger la información materno-perinatal y de arsénico, se tomó como referencia el código de ubicación geográfica (Ubigeo) reportado en el SIP, el cual indica el distrito donde habita cada gestante, asignándole su valor de exposición correspondiente al distrito de residencia y al año de parto.

Esta misma metodología ha sido utilizada en otro estudio de similares características a nivel internacional (**38**).

3.2. Población y muestra

La población de estudio está conformada por las historias clínicas de 9, 946 madres gestantes de la región de Tacna, que dieron a luz en los años 2010, 2012 y 2016, con su respectivo neonato, y provenientes de todas las provincias de Tacna.

3.3. Obtención de datos ambientales de concentración de arsénico en agua potable

Los datos de concentraciones de arsénico inorgánico en agua potable fueron obtenidos de estudios de DIRESA de Tacna (7, 36 y 37).

Dichos estudios se basaron en muestreos realizados en campo en 3 años: 2010, 2012 y 2016, y fueron realizados en diferentes localidades, de todos los distritos, de todas las provincias de Tacna.

A continuación, se indica el número de localidades por provincia en donde DIRESA realizó sus muestreos para obtener concentraciones de arsénico. DIRESA realizó su estudio en un total de 79 localidades, de todos los distritos, dentro de las 4 provincias de la región de Tacna. Esta misma información también se puede observar a detalle en el mapa 1 que se presente más adelante:

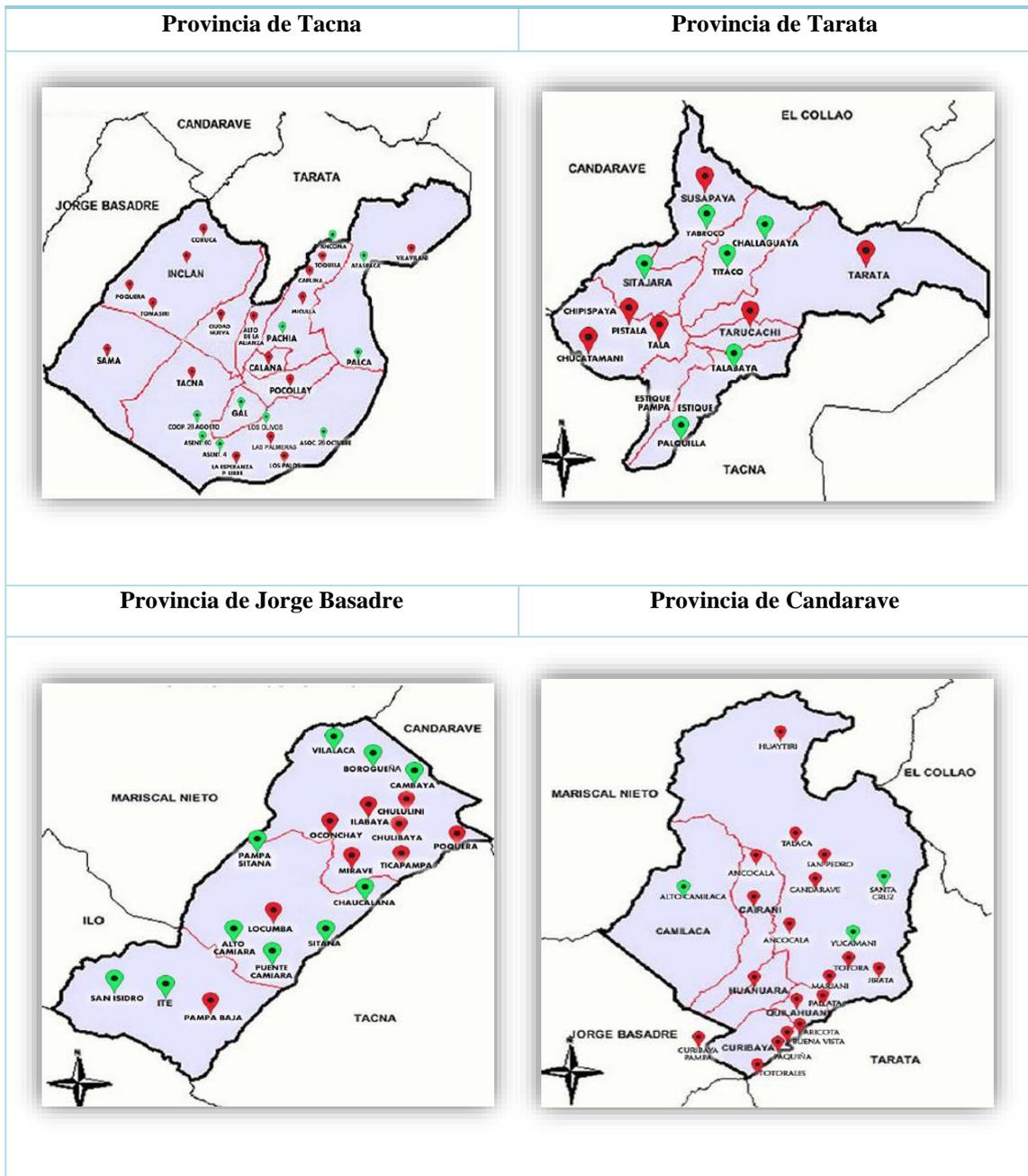
- ✓ Provincia Tacna: 27 localidades muestreadas.
- ✓ Provincia Tarata: 12 localidades muestreadas.
- ✓ Provincia Candarave: 21 localidades muestreadas.
- ✓ Provincia Jorge Basadre: 19 localidades muestreadas.

Es importante mencionar que los muestreos y la obtención de concentración de arsénico en agua potable fueron obtenidos de piletas de agua pública, ubicadas en todas las localidades mencionadas previamente (7 y 37).

Todos los datos de concentración de arsénico obtenidos en las localidades de un distrito específico de una provincia de Tacna, se promediaron en un solo dato de arsénico en agua potable por distrito de Tacna (ver mapa 2). Son esos promedios los que se le asignará a cada madre gestante, según el distrito/ubigeo donde vive, como medición aproximada de la exposición a arsénico. La razón, por la cual se pensó en esta metodología fue que los datos de las gestantes del hospital no me brindan información precisa de la localidad de procedencia, solo el distrito y la provincia.

Más adelante, se presentan los mapas de las localidades de muestreo donde trabajó DIRESA.

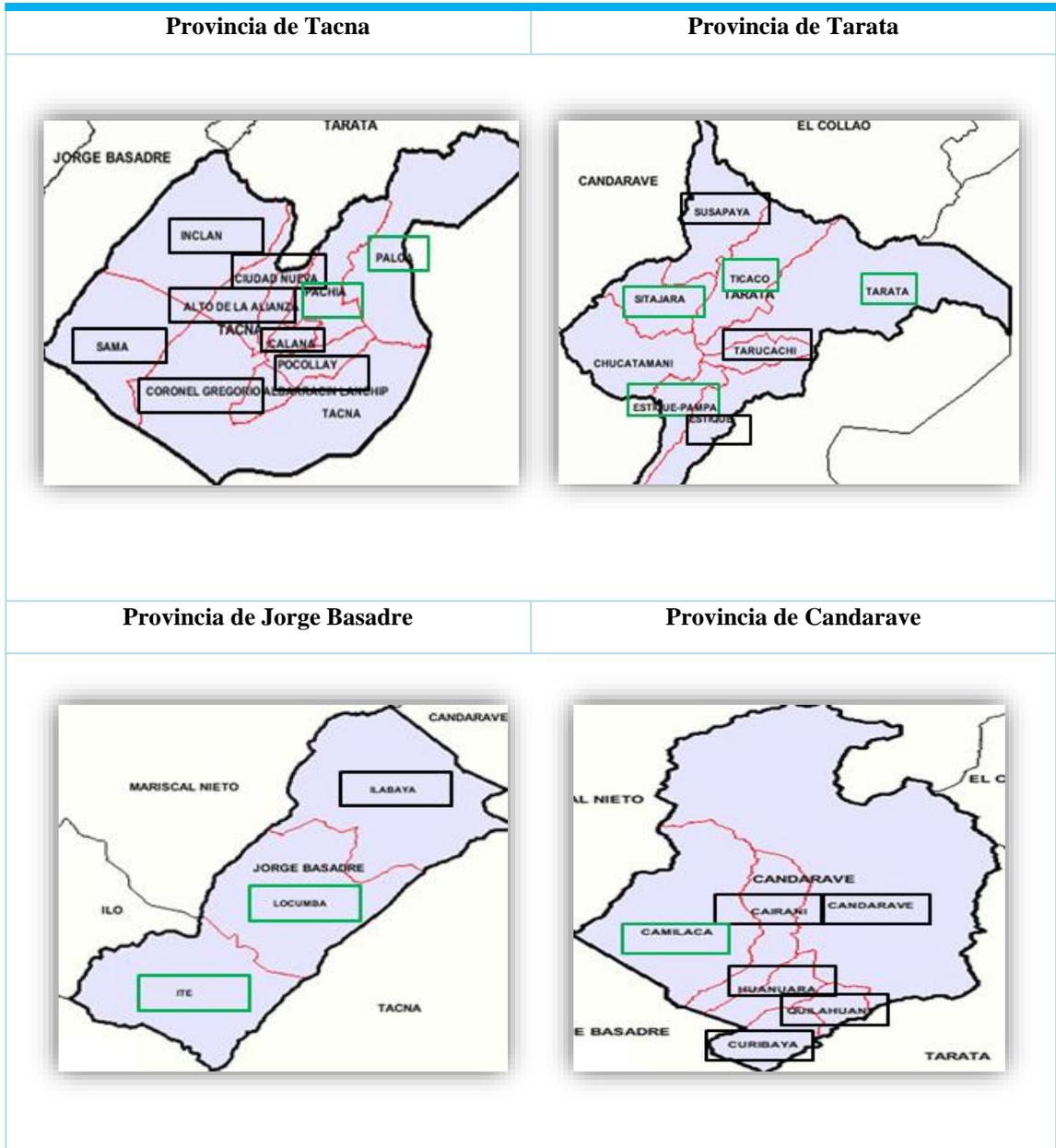
Mapa 1: Niveles de arsénico en agua potable por localidades muestreadas por DIRESA de la región de Tacna (dividido por provincias).



Leyenda: punto rojo (alto As), punto verde (bajo As).

Fuente: Datos de concentraciones de arsénico en agua potable por localidades de Tacna, según reportes publicados por DIRESA de Tacna.

Mapa 2: Promedios de concentraciones de arsénico en agua potable según distritos de cada provincia de Tacna.



Leyenda: rectángulo negro (alto promedio de arsénico en el distrito), rectángulo verde (bajo promedio de arsénico en el distrito).

Fuente: Datos de concentraciones de arsénico en agua potable por localidades de Tacna, según reportes publicados por DIRESA de Tacna.

Elaboración propia.

3.4. Obtención de datos de las gestantes y nacimientos

De la base de datos obtenida a través del SIP respecto a las gestantes y su neonato, solo se consideró a madres gestantes que hayan tenido edades entre 15 a 49 años al momento del parto, que viviera únicamente en la región Tacna, y que tuvieron parto normal eutócico.

Como criterios de exclusión en los recién nacidos, se consideraron: procedencia de la madre distinta a la región de Tacna, partos gemelares o trillizos (parto múltiple), etc. Además, se eliminaron de la base de datos a todas las gestantes que no dieron a luz en los años 2010, 2012 y 2016 específicamente.

Tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, la base de datos de más de 30, 000 gestantes se redujeron a 9, 946 madres gestantes con su respectivo recién nacido.

La razón por la cual se consideró la información del Hospital Hipólito Unanue para el presente estudio es debido a que este Hospital es un centro de referencia regional y debido a que recopila la información del SIP manejado en cada uno de los centros de atención materna de la región.

3.5. Definición de variables y operacionalización

Variables del recién nacido:

- Bajo peso al nacer.
- Pequeño para edad gestacional o PEG.
- Parto pretérmino.

Variables de la madre:

- Índice de masa corporal de la madre (IMC) pregestacional.
- Preeclampsia.
- Número de atenciones prenatales.
- Edad de la madre.

Variable ambiental:

- Concentración de arsénico inorgánico en fuentes de agua potable.

La operacionalización de estas variables se presenta a detalle en los siguientes cuadros (ver cuadros 3, 4 y 5).

Cuadro 3: Cuadro de operacionalización de variables del recién nacido.

Nombre de variable del recién nacido	Descripción	Tipo	Escala de medición
Bajo peso al nacer	Peso del recién nacido a término (entre las 37 y 42 semanas) que sale inferior a 2500g.	Cualitativa	Dicotómica y nominal
Parto pretérmino	Parto del recién nacido que ocurre antes de las 37 semanas.	Cualitativa	Dicotómica y nominal
PEG	Recién nacidos con peso al nacer debajo del percentil 10 (para la edad gestacional) (39).	Cualitativa	Dicotómica y nominal

/...

Elaboración propia.

.../

Cuadro 4: Cuadro de operacionalización de variable ambiental del trabajo.

Nombre de variable ambiental	Descripción	Tipo	Escala de medición
Concentración de arsénico inorgánico en fuentes de agua potable.	Concentración de arsénico en agua potable (mg de arsénico/ L de agua)	Cuantitativa	Continua, de razón.

/...

Elaboración propia.

.../

Cuadro 6: Cuadro de operacionalización de variables de la madre.

Nombre de variable de la madre	Descripción	Tipo	Escala de medición
Índice de masa corporal pregestacional de la madre (IMC)	Relación entre masa corporal pregestacional de la persona con la talla de la persona (Kg/ m ²). Se consideró peso normal, bajo peso (insuficiencia ponderal), sobrepeso y obesidad (insuficiencia ponderal: menor a 18.5, peso normal: entre 18.5 y 24.99, sobrepeso: entre 25 y 29.99 y obesidad: mayor a 30).	Cualitativa	Politómica, ordinal.
Número de atenciones prenatales	Número de atenciones prenatales que recibió la madre antes del parto.	Cuantitativa	Continua, de razón
Preeclampsia	Preeclampsia durante el periodo de embarazo (hipertensión inducida durante el periodo de embarazo).	Cualitativa	Dicotómica, nominal.
Edad de la madre gestante	Edad de la madre gestante en años.	Cuantitativa	Continua, de razón.

Elaboración propia.

3.6. Plan de análisis

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa STATA v.12.0. El nivel de significancia utilizado para los diferentes análisis fue de 0.05.

Primero, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables: concentración de arsénico, bajo peso al nacer a término, parto pretérmino y PEG, índice de masa corporal de la madre (IMC) pregestacional, preeclampsia, edad de la madre y número de atenciones prenatales que recibió la madre, según provincia de Tacna. Para evaluar asociación se utilizó la prueba de Chi² (variables cualitativas) y para comparar promedios entre las provincias y entre los tres años 2010, 2012 y 2016, se utilizó la técnica del ANOVA que nos proporciona la prueba estadística F.

Luego, se realizó un análisis de regresión logística (no ajustado) para ver si existía asociación entre cada una de las variables del estudio como la concentración de arsénico y las otras variables confusoras o co-variables con los resultados perinatales adversos de PEG, bajo peso y parto pretérmino, de manera individual.

Posteriormente, se realizó una regresión logística (análisis ajustado), para observar si las variables de concentración de arsénico, índice de masa corporal pregestacional de la madre (IMC), preeclampsia, edad de la madre y número de atenciones prenatales de manera conjunta influían en las variables dependientes de bajo peso al nacer a término, parto pretérmino y PEG.

La razón por la cual se escogió a la regresión logística como método de análisis fue debido a que las tres variables dependientes de interés que son PEG, parto pretérmino y bajo peso son cualitativas dicotómicas.

3.7. Aspectos éticos

El presente proyecto se llevó a cabo una vez que recibió la aprobación del CIEI de la UPCH. El certificado se encuentra anexado en la parte final de la Tesis.

Se realizó un análisis en base a la data del SIP de madres gestantes y partos de los años 2010, 2012 y 2016 del Hospital Hipólito Unanue de Tacna y se recopiló la data de concentración de arsénico de DIRESA de Tacna. No se obtuvo muestras directas de trabajo de campo, todo fue un análisis de datos secundarios. Para esto, dicho hospital dio el permiso para utilizar sus datos de las gestantes y partos. La firma que confirma el permiso de utilizar dicha base de datos se encuentra anexado en anexos.

En el presente estudio no interesó saber la identidad de la madre gestante ni de su historia clínica completa, solo se consideró las variables de interés del estudio por cada gestante atendida en el hospital. Por ello, no fue necesario tener el permiso previo de la gestante. Sin embargo, es importante mencionar que el Hospital tuvo que identificar (dentro de su base de datos) a cada una de las madres gestantes atendidas según un código de número (sin utilizar su nombre real), con el fin de proteger la identidad de las madres gestantes.

IV. Resultados

4.1. Descripción de las concentraciones promedio según distrito y año (2010, 2012 y 2016) de la población en estudio.

En la tabla se resume el número de las gestantes del presente estudio y la concentración promedio de arsénico a la que se encontraban expuestas, agrupadas según la provincia y el distrito de dónde proviene cada una, además del año (2010, 2012 o 2016) en la que dieron a luz (Tabla 1).

De la tabla n°1, y n°2 (en la siguiente sección), se puede visualizar que:

- ✓ En la provincia de Candarave se observó las concentraciones de arsénico en agua potable más altas. Las concentraciones promedio de arsénico en agua potable empiezan con 0.435 mg/L en el año 2010, luego esta concentración baja a 0.385 mg/L en el año 2012, y vuelve a subir en 2016 a 0.526 mg/L.
- ✓ En la provincia de Jorge Basadre se observó que las concentraciones promedio de arsénico en agua potable empiezan con 0.122 mg/L en el año 2010, y luego sube en los años 2012 y 2016 a 0.140 mg/L y 0.115 mg/L, respectivamente.
- ✓ En la provincia de Tarata no se encontraron registros de gestantes en el año 2010, pero si en los años 2012 y 2016 según la data del SIP del Hospital Hipólito Unanue. En esa misma se observan que las concentraciones promedio de arsénico en agua potable empiezan con 0.058 mg/L en el año 2012 y luego baja a 0.038 mg/L en el año 2016. /L.
- ✓ En la provincia de Tacna las concentraciones promedio de arsénico en agua potable empiezan con 0.026 mg/L en el año 2010, luego esta concentración sube ligeramente en los años 2012

y 2016 a 0.037 y 0.059 mg/L, respectivamente. Con lo que se debería esperar que las prevalencias de PEG, bajo peso y parto pretérmino también deberían subir en esa misma cronología.

Tabla 1: Promedio de concentraciones de arsénico y número de gestantes según distritos de la región Tacna, y según años 2010, 2012 y 2016.

Provincia	Distritos	2010			2012			2016		
		Numero de gestantes	% gestantes	*As mg/L promedio	Numero de gestantes	% gestantes	*As mg/L promedio	Numero de gestantes	% gestantes	*As mg/L promedio
Tacna	Tacna	2564	82.2060	0.020	2774	86.3100	0.0348	2205	74.8470	0.0600
	Alto de la Alianza	0	0.0000	No	155	4.8230	0.0545	0	0.0000	No
	Calana Ciudad Nueva	24	0.7690	0.0600	8	0.2490	0.0303	30	1.0183	0.0600
	Inclan	406	13.0170	0.0500	199	6.1920	0.0545	470	15.9540	0.0500
	Pachia	5	0.1600	0.1500	0	0.0000	No	26	0.8830	0.1500
	Palca	8	0.2560	0.0020	6	0.1870	0.0553	10	0.3390	0.0014
	Pocollay	0	0.0000	No	1	0.0310	0.0185	8	0.2720	0.0075
	Sama	61	1.9560	0.0500	45	1.4000	0.0537	96	3.2590	0.0500
Candarave	Candarave	11	0.3530	0.2400	7	0.2180	0.191	9	0.3050	0.3100
	Cairani	4	0.1280	0.7600	1	0.0310	0.2261	6	0.2040	0.7599
	Camilaca	1	0.0320	0.4200	3	0.0930	0.2843	0	0.0000	No
	Curibaya	4	0.1280	0.0020	0	0.0000	No	5	0.1700	0.0002
	Huanuara	0	0.0000	No	1	0.0310	0.6810	3	0.1020	0.6394
	Quilahuani	2	0.0640	0.6600	1	0.0310	0.5530	0	0.0000	No
Jorge Basadre	Quilahuani	0	0.0000	No	0	0.0000	No	4	0.1360	0.7500
	Locumba	13	0.4170	0.0200	4	0.1240	0.0280	14	0.4750	0.0200
	Ibabaya	8	0.2560	0.0700	0	0.0000	No	18	0.6110	0.0270
Tarata	Ite	8	0.2560	0.3400	4	0.120	0.2520	13	0.4410	0.3400
	Tarata	0	0.0000	No	3	0.0930	0.0460	22	0.7470	0.0500
	Héroes Albarracín	0	0.0000	No	1	0.0310	0.1520	0	0.0000	No
	Estique	0	0.0000	No	0	0.0000	No	2	0.0680	0.0029
	Ticaco	0	0.0000	No	1	0.0310	0.0030	5	0.1700	0.0038
Total		3119	100	0.2030	3214	100	0.160	2946	100	0.1820

*As: Arsénico

Letras en Negrita: Son las concentraciones promedio de arsénico según distrito y año de parto.

Fuente: Datos de concentración de arsénico en agua potable por distritos de Tacna, según reportes publicados por DIRESA de Tacna y data de gestantes del SIP del del Hospital Hipólito Unanue años 2010, 2012 y 2016.

Elaboración propia.

Es importante mencionar, que el presente trabajo ha realizado una descripción de los datos ambientales, de la gestante y del recién nacido, según el año (2010, 2012 o 2016) en el que dio a luz la madre y según la provincia de la cual proviene la madre.

4.2. Descripción de los datos ambientales, de la gestante y del recién nacido, según provincia de Tacna y año de parto.

En la tabla 2 se puede observar un resumen descriptivo de todas las variables ambientales, del recién nacido y de la gestante, según provincia y año de parto.

Luego de los análisis respectivos, se pudo observar que en varias variables referidas a la gestante como edad, número de atenciones prenatales, prevalencias de IMC y preeclampsia, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre provincia y año de parto, indicando así que las poblaciones entre las provincias no varían mucho y por lo tanto son comparables (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de concentración de arsénico, edad de la madre, IMC de la madre, número de atenciones prenatales y preeclampsia, PEG, bajo peso y parto pretérmino, según provincia y año de parto.

Variable	Provincias												
	Tacna			Candarave			Jorge Basadre			Tarata			
	2010	2012	2016	2010	2012	2016	2010	2012	2016	2010	2012	2016	
Concentración media de arsénico (mg/L)	0.0260	0.0370	0.0590	0.4350	0.3850	0.5260	0.1220	0.1400	0.1150	No	0.0580	0.0380	
IMC pregestacional	Insuficiencia ponderal (%)	1.5	1.1	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	No	0.0	0.0
	Sobrepeso (%)	34.7	34.3	35.7	9.0	16.6	33.3	41.3	25.0	37.7	No	60.0	37.9
	Obesidad (%)	14.9	20.6	21.7	27.2	33.3	27.7	17.2	12.5	28.8	No	0.0	13.7
Preeclampsia	Si (%)	1.4	0.3	4.7	0.0	0.0	0.0	0.0	6.6	No	0.0	6.8	
Promedio de número de atenciones prenatales		6.041	4.591	6.039	5.500	6.500	4.611	5.840	3.000	6.222	No	5.276	4.000
Promedio de edad de la madre		26.049	26.611	27.227	19.182	27.333	29.611	26.310	20.500	26.511	No	19.000	27.862
PEG	(%)	3.1	3.1	3.2	18.2	0.0	0.0	0.0	0.0	4.4	No	20.0	3.4
Parto pretérmino	(%)	5.1	6.4	5.6	0.0	33.3	5.5	0.0	0.0	11.1	No	20.0	3.4
Bajo peso al nacer a término	(%)	3.4	4.3	3.7	0.0	33.3	0.0	0.0	0.0	4.4	No	40.0	6.8

Fuente: Data de gestantes del SIP del Hospital Hipólito Unanue de Tacna (2010, 2012 y 2016) y datos de arsénico de DIRESA.

Elaboración propia.

De la tabla 2 también se puede visualizar que:

- ✓ En la provincia de Candarave se puede observar que las prevalencias de PEG bajan del año 2010 a los años 2012 y 2016. Sin embargo, las prevalencias de parto pretérmino y bajo peso al nacer suben del año 2010 al 2012 y luego vuelven a bajar al año 2016.
- ✓ En la provincia de Jorge Basadre no se reportan casos de PEG, bajo peso ni parto pretérmino en los años 2010 ni 2012, reportándose datos únicamente en el año 2016.
- ✓ En la provincia de Tarata se puede observar que las prevalencias de PEG, parto pretérmino y bajo peso al nacer bajan del año 2012 al 2010 y 2016.

- ✓ En la provincia de Tacna se puede observar que las prevalencias de PEG suben del año 2010 a los años 2012 y 2016. Sin embargo, las prevalencias de parto pretérmino y bajo peso al nacer suben del año 2010 al 2012 y luego vuelven a bajar al año 2016.

4.3. Análisis de regresión logística ajustado y no ajustado entre los resultados perinatales adversos con la concentración de arsénico y las demás variables confusoras, Tacna.

En la tabla 3, se muestra el resultado del análisis de la regresión logística (prueba ajustada), encontrando los siguientes resultados:

- ✓ El número de atenciones salió como factor protector (OR menor a 1.00) y la preeclampsia de la madre salió como factor de riesgo (OR mayor a 1.00) estadísticamente significativos tanto para PEG, como para parto pretérmino y bajo peso al nacer, debido a que el intervalo de confianza no incluyó a 1.00.
- ✓ En el caso de bajo peso al nacer y PEG, la variable de IMC de la madre que indicaba bajo peso o insuficiencia ponderal salió como factor de riesgo estadísticamente significativo.
- ✓ Sin embargo, las otras variables, incluida la concentración de arsénico no salieron como factores de riesgo estadísticamente significativos.

En la misma tabla, también se puede observar los siguientes resultados:

- ✓ Para el caso del PEG, el número de atenciones prenatales, así como el sobrepeso de la madre según su IMC resultaron ser

factores protectores (OR menor a 1.00), y la preeclampsia de la madre, así como la insuficiencia ponderal o bajo peso de la madre resultaron factores de riesgo (OR mayor a 1.00) estadísticamente significativos (intervalo de confianza no incluyó a 1.00).

- ✓ Para el caso del parto pretérmino, el número de atenciones prenatales, así como el sobrepeso de la madre resultaron como factores protectores (OR menor a 1.00), y la preeclampsia de la madre, así como la obesidad de la madre resultaron factores de riesgo (OR mayor a 1.00) estadísticamente significativos (intervalo de confianza no incluyó a 1.00). A su vez, también se obtuvo que el que el parto se diera en el año 2010 como un factor protector estadísticamente significativo para tener parto prematuro, y el que naciera en el año 2012 como factor de riesgo estadísticamente significativo.
- ✓ Finalmente, para el caso del bajo peso al nacer, el número de atenciones prenatales, así como el sobrepeso de la madre resultaron ser factores protectores (OR menor a 1.00) estadísticamente significativos (intervalo de confianza no incluyó a 1.00), y la preeclampsia de la madre, así como la obesidad y bajo peso de la madre y la provincia de Tarata resultaron factores de riesgo (OR mayor a 1.00) estadísticamente significativo.
- ✓ Sin embargo, al igual que en la prueba ajustada, las otras variables como la concentración de arsénico no salieron como factores estadísticamente significativos.

Tabla 3. OR asociando bajo peso al nacer a término, PEG y parto pretérmino con respecto a concentración de arsénico, año de parto, números de atenciones prenatales, IMC, edad de la gestante, provincia y preeclampsia.

Variables	PEG						Parto pretérmino						Bajo peso al nacer					
	No ajustado			ajustado			No ajustado			ajustado			No ajustado			ajustado		
	OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%	
Concentración de arsénico (As) en agua potable	0.64	(0.03 14.09)		0.15	(0 7.22)		1.00	(0.123 8.09)		0.31	(0.02 6.24)		0.523	(0.02 9.44)		0.12	(0.00 6.46)	
Insuficiencia Ponderal de la madre	2.86*	(1.48 5.53*)		2.35*	(1.11 4.97*)		1.67	(0.89 3.14)		1.47	(0.71 3.01)		2.30*	(1.19 4.43*)		2.17*	(1.04 4.51*)	
Sobrepeso de la madre	0.77*	(0.6 0.98*)		0.78	(0.58 1.04)		0.79*	(0.66 0.96*)		0.86	(0.69 1.07)		0.76*	(0.60 0.95*)		0.81	(0.61 1.06)	
Obesidad de la madre	0.99	(0.74 1.32)		0.95	(0.67 1.33)		1.50*	(1.239 1.83*)		1.18	(0.92 1.5)		1.29*	(1.01 1.65*)		1.03	(0.76 1.39)	
Preeclampsia	4.07*	(2.62 6.33*)		4.51*	(2.8 7.25*)		8.22*	(6.08 11.12*)		8.96*	(6.37 12.62*)		10.83*	(7.87 14.91*)		13.28*	(9.17 19.25*)	
Numero de atenciones prenatales	0.92*	(0.88 0.95*)		0.93*	(0.89 0.97*)		0.83*	(0.81 0.85)		0.84*	(0.81 0.86*)		0.81*	(0.78 0.84*)		0.82*	(0.79 0.85*)	
Edad de la madre	0.99	(0.97 1.01)		0.99	(0.972 1.01)		1.01	(1.00 1.03)		1.00	(0.99 1.02)		1.00	(0.99 1.02)		0.99	(0.97 1.01)	
Año de parto 2010	0.98	(0.77 1.24)		0.84	(0.59 1.19)		0.81*	(0.67 0.97*)		1.05	(0.80 1.38)		0.81	(0.65 1.01)		1.03	(0.73 1.45)	
Año de parto 2012	0.98	(0.77 1.25)		0.94	(0.69 1.29)		1.22*	(1.02 1.457*)		1.06	(0.83 1.34)		1.24	(1.00 1.53)		1.14	(0.85 1.53)	
Año de parto 2016	1.03	(0.81 1.31)		1.11	(0.83 1.48)		1.00	(0.83 1.19)		0.95	(0.76 1.18)		0.98	(0.79 1.22)		0.91	(0.69 1.2)	
Provincia de Candarave	1.87	(0.45 7.857)		3.85	(0.69 21.44)		1.55	(0.47 5.07)		2.45	(0.53 11.28)		1.51	(0.36 6.34)		3.27	(0.60 17.75)	
Provincia de Jorge Basadre	0.77	(0.18 3.14)		0.9	(0.21 3.74)		1.07	(0.43 2.66)		1.16	(0.44 3.05)		0.62	(0.15 2.54)		0.66	(0.15 2.9)	
Provincia de Tarata	1.94	(0.46 8.11)		1.72	(0.4 7.41)		1.03	(0.24 4.31)		0.79	(0.17 3.59)		3.35*	(1.17 9.56*)		2.90	(0.92 9.16)	

Referencias que no se analizaron en la Tabla 3: Provincia de Tacna e IMC que indica Peso normal de la madre.

OR: Odds ratio; e **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%.

En asterisco y negrita: Datos que salieron estadísticamente significativos.

Fuente: Data de gestantes del SIP del Hospital Hipólito Unanue de Tacna (2010, 2012 y 2016) y datos de arsénico de DIRESA.

Elaboración propia.

V. Discusión

Es importante indicar que según el análisis múltiple con la regresión logística para PEG, parto pretérmino y bajo peso al nacer, la variable de número de atenciones prenatales resultó factor protector estadísticamente significativo ($P < 0.05$). Este resultado era de esperarse, ya que, según la literatura, un mejor control con un mayor número de visitas regulares al médico por parte de la madre permite que la gestante se cuide adecuadamente, ayudando también a la salud del futuro niño y evitando que tenga resultados perinatales adversos. (Tabla 3, **18 y 40**)

Del mismo análisis, también se observó que para PEG, parto pretérmino y bajo peso al nacer la preeclampsia de la madre resultó factor de riesgo estadísticamente significativo que coincide con información previa respecto a la preeclampsia durante el embarazo que está relacionado con un menor flujo sanguíneo de la madre al feto (a través de la placenta) (**12**), lo que conllevaría a un menor transporte de nutrientes y buen desarrollo del feto, ocasionando su bajo desarrollo. Además, la preeclampsia en la madre se ha relacionado con un desprendimiento temprano de la placenta lo que podría desembocar, desde partos prematuros hasta abortos espontáneos (en el caso de que no se trate tempranamente a la madre) (Tabla 3, **20 y 40**).

En el caso de bajo peso al nacer y PEG, el bajo peso o insuficiencia ponderal de la madre resultó factor de riesgo estadísticamente significativo. Resultado similar a reportes donde encontraron que el bajo peso de la madre debido a una malnutrición puede influir también en el bajo desarrollo del feto, en donde, no le llegaran suficientes nutrientes a través de la placenta, y podría desembocar en cuadros de PEG y bajo peso al nacer (Tabla 3, **17 y 40**).

Aunque también un IMC elevado se ha asociado a un menor peso al nacer; no obstante, hay que considerar que la población tacneña está compuesta de un alto factor aymara, y según un estudio realizado en el 2015, aquellos recién

nacidos que presentaban un mayor componente aymara, de acuerdo a una evaluación de los apellidos, presentaron un mejor peso al nacer (23).

Sin embargo, al realizar la regresión logística no ajustada (a parte de las variables que salieron significativas para el análisis ajustado), otras variables también salieron como factores de riesgo o protector estadísticamente significativos.

La razón por la cual algunas variables nuevas aparecen como estadísticamente significativos en el análisis no ajustado, pero no en el ajustado, es debido a que en un análisis ajustado puede ocurrir el enmascaramiento de una variable con otra debido a que se analizan las asociaciones de los resultados perinatales teniendo la influencia de todas las variables a analizar. En cambio, en el análisis no ajustado uno compara solamente una asociación sin influencia de otras variables (Tabla 3).

Por ejemplo, se puede observar que con las pruebas no ajustadas para el caso del PEG y parto pretérmino, el sobrepeso de la madre resultó factor protector estadísticamente significativo, resultados que se esperaba, ya que según la literatura, se ha mencionado que el sobrepeso de la madre puede provocar que el niño nazca también con un mayor peso (17 y 40), aunque este último concepto todavía sigue en debate por los especialistas ya que pueden existir circunstancias en donde no se llega a cumplir esta asociación (40). Mientras que para el caso de parto pretérmino la obesidad de la madre resultó factor de riesgo estadísticamente significativo, en este último caso también se esperaba dicho resultado, ya que, según información previa, se indica que los cuadros de obesidad pueden llevar también a malformaciones y un reducido desarrollo y crecimiento del feto (Tabla 3, 17 y 40).

Para el caso del bajo peso al nacer, el sobrepeso de la madre también resultó factor protector estadísticamente significativo; además, la obesidad de la madre salió como factor de riesgo estadísticamente significativo (Tabla 3, 17 y 40).

Sin embargo, al realizar los dos tipos de análisis de regresión logística (ajustado y no ajustado), las otras variables del estudio, sobre todo, la concentración de arsénico en el agua potable (variable principal del estudio), no resultaron ser factores de riesgo estadísticamente significativo. Lo que difiere de lo reportado en literatura abundante en otros países (Tabla 3), en donde se lo describe al arsénico como un metaloide carcinogénico, el cual, al ser consumido por la gestante a través del agua potable, puede traspasar fácilmente la barrera hemato-placentaria, provocando en el feto desarrolle una serie de resultados adversos, como bajo peso, y una serie de enfermedades posteriores cuando el niño es adulto (**12, 14 y 16**).

Parte de este resultado observado se observa en la tabla 2. En dicha tabla se visualiza como van variando las concentraciones de arsénico en el agua potable según el año y la provincia, en donde en la mayoría de los casos no se cumplió con lo que se esperaba según la concentración promedio de arsénico reportada en cada provincia (Tabla 2).

Con esos datos de arsénico, se esperaba que, en el caso de Tacna, las prevalencias de PEG, bajo peso y parto pretérmino debieron subir del año 2010 al 2012 y 2016 (**35**). Sin embargo, en lo obtenido, solo PEG aumento su prevalencia, las prevalencias del bajo peso y parto pretérmino se redujeron del año 2010 al 2012 y luego volvieron a aumentar para el año 2016. (Tabla 2)

En el caso de Candarave, se esperaba que las prevalencias de PEG, parto pretérmino y bajo peso debían reducirse del año 2010 al 2012 y luego volver a subir para el año 2016 (**35**). Sin embargo, en los resultados, el parto pretérmino y bajo peso tuvieron una tendencia completamente opuesta a la esperada, y la prevalencia de PEG aumento del 2010 al 2016 (Tabla 2).

En el caso la provincia de Jorge Basadre, se esperaba que las prevalencias de bajo peso, parto pretérmino debían aumentar del año 2010 al 2012 y luego reducirse al 2016 (**35**). Lamentablemente, las reales prevalencias de los tres resultados perinatales fueron de 0.00% y luego subían para el año 2016 (Tabla 2).

Finalmente, para el caso de la provincia de Tarata, se esperaba que las prevalencias de PEG, parto pretérmino y bajo peso (35), y en efecto esto ocurrió según los resultados observados en la Tabla 2 (El único en donde ocurrió lo esperado).

Existen varias razones por las cuales la asociación principal que se quería observar entre la concentración de arsénico con los resultados adversos perinatales no se observó en el presente estudio.

Con respecto al modelo de estudio realizado: Primero, todos los datos de los resultados perinatales y las concentraciones de arsénico en agua potable no fueron obtenidos directamente en campo, sino que fueron obtenidos de datos del SIP del Hospital Hipólito Unanue y de reportes de DIRESA, respectivamente. Por lo tanto, se desconoce si estas instituciones tomaron adecuadamente los datos. Segundo, el tipo de estudio Semi-Ecológico, en donde se asocian datos individuales de gestantes con sus respectivos partos, con los datos agrupados del arsénico promedio proveniente de un distrito específico (grupal), podría llevar a una falacia ecológica, ya que no se conoce si realmente la concentración de arsénico promedio obtenido en un distrito es, en efecto, una concentración de arsénico real a la que estuvo expuesta la madre de manera individual. Tercero, la cantidad de gestantes analizadas en distritos distintos a Tacna metropolitana son muy bajos.

Con respecto a los datos de arsénico obtenidos: Primero, el dato de concentración de arsénico que se le asignó a cada gestante no es individual, es un promedio estimado según la zona de residencia de cada gestante. Esto, no asegura que sea una concentración real a la que estuvo expuesta la madre individualmente. Segundo, el dato de concentración de arsénico en agua potable manejado solo refleja la concentración que ingresa al organismo, mas no la que realmente es metabolizada, y la que llega a ingresar y afectar al organismo, por ello, es necesario realizar estudios que permitan medir también la cantidad de arsénico en orina lo que permitiría medir la concentración que está siendo eliminada (27). Tercero, DIRESA solo reporta una concentración de arsénico promedio anual más no por meses, esto no permite ver

estacionalidad de las concentraciones, un factor importante que debe de tomarse en cuenta ya que la literatura reporta que dichas concentraciones varían según estación seca y húmeda, siendo mayor en la estación seca, ya que, al evaporarse el agua, el arsénico se concentra más (10). Además, se debe de considerar otras variables en un futuro estudio donde se considere las mediciones de humedad y temperatura anual.

Finalmente, estos resultados también podrían indicar que existen otros factores no analizados en el presente trabajo ni tomados en cuenta por el propio hospital que podrían estar también influyendo en las prevalencias de PEG, bajo peso al nacer y parto pretérmino, como la etnia o raza de la gestante, ya que estudios previos realizados en Puno y en el sur de Perú han indicado que las poblaciones aymara de la sierra tiene promedios de pesos al nacer y perímetro de cabeza mucho mayores al promedio nacional (22), y se ha visto que la población de Tacna tiene un porcentaje relativamente alto de personas de raza aymara entre el 30% y el 40%, cifra que podría ir en aumento debido a la alta tasa migratoria de Puno a Tacna (INEI del censo del año 2017).

Esta información se complementa con el hecho de que, en efecto, existen reportes del ministerio del ambiente, en donde se ha observado que los porcentajes de bajo peso al nacer son de los más bajos, con respecto a la media nacional (30 y 31).

Pareciera ser que la etnia podría estar actuando como factor protector contra los efectos adversos del arsénico en estas poblaciones, ya que, entre otros reportes interesantes, estas poblaciones del sur peruano han estado expuestas al arsénico natural en agua por miles de años (41), al igual que en el norte de Chile (Quebrada de Camarones) y Argentina (San Antonio de los Cobres), países en donde ya hay evidencia de que sí existe tal factor protector, pero que en Perú no se ha logrado realizar estudios científicos de ese tipo hasta el momento (24 y 25).

La siguiente pregunta que uno se debería hacer es ¿la etnia y las tasas de PEG, bajo peso y parto pretérmino, están asociados? o ¿las madres gestantes del sur

peruano (con el pasar del tiempo) han desarrollado alguna defensa genética frente a las altas concentraciones de arsénico en el agua?, etc. (24 y 25)

Es necesario que los resultados encontrados en el presente trabajo no se agoten ni se limiten al mismo, sino que se hagan más investigaciones en campo que corrijan las observaciones y limitaciones de este trabajo y que logren ir más a fondo de lo que está ocurriendo realmente en Tacna y su problemática del arsénico presente en el agua potable.

VI. Limitaciones del estudio y futuras investigaciones

Entre las limitaciones del estudio podemos considerar:

1. La naturaleza de datos secundarios, ya que los datos de los resultados perinatales y las concentraciones de arsénico en agua potable no fueron obtenidos directamente en campo, sino que fueron obtenidas de datos del SIP del Hospital Hipólito Unanue de Tacna y de reportes de DIRESA y, por lo tanto, se desconoce si las terceras instituciones tomaron adecuadamente los datos, o si sufrieron complicaciones al momento de tomar los datos, etc.
2. Los datos de las gestantes del SIP del hospital no proporcionan una localidad de residencia específica para cada gestante, solo distrito y provincia. Sin embargo, DIRESA muestrea concentraciones de arsénico también por localidad. Esto obliga a tener que promediar las concentraciones de arsénico de las localidades obtenidas por DIRESA y agruparlas por distritos y provincias. Recién en ese momento se le asigno el valor a la gestante.
3. La población analizada en el presente estudio recoge información mayoritariamente de la zona metropolitana Tacna, pero no suficiente información de gestantes de otros distritos más alejados, por lo que es

recomendable manejar una población que represente un poco más a las otras provincias de Tacna.

4. El dato de concentración de arsénico que se le asignó a cada gestante no es individual, ya que es un aproximado, porque se estimó un promedio según la zona de residencia de cada gestante (tomando los datos de DIRESA).
5. La propia naturaleza del estudio también pudo presentar complicaciones para el presente trabajo, ya que al ser un estudio Semi-Ecológico, se están asociando datos individuales (gestantes con sus respectivos partos) con datos grupales (el arsénico proveniente de un distrito, provincia y año), lo cual podría llevar a una falacia ecológica, ya que se desconoce si realmente la concentración de arsénico obtenido en un distrito según el estudio de DIRESA es una concentración real de arsénico a la que estuvo expuesta la madre individualmente.
6. El hecho de que solamente se midió el arsénico en el agua potable, no es un indicador real de la concentración de arsénico exacta que se encuentra dentro del cuerpo de la madre y que le podría generar estragos en su salud, ya que solamente toma la cantidad de arsénico que ingresa al cuerpo, pero no considera al arsénico que se está siendo eliminando ni el que está siendo metabolizado por el cuerpo. El presente estudio no obtiene datos de arsénico considerando la propia vida media (48 horas) dentro del organismo (27).
7. Los datos del SIP proveniente del Hospital Hipólito Unanue analizada no consideran la estacionalidad de la toma de muestras de arsénico en las muestras de agua, ya que DIRESA solo reporta un promedio anual en cada localidad de cada distrito y provincia de Tacna, pero como se ha visto en la literatura, sí existe variabilidad entre estación seca y húmeda, siendo mayor la concentración en la estación seca. Por ello, en un futuro estudio es necesario obtener muestras de concentraciones

de arsénico que además reflejen la estacionalidad. Además, DIRESA tampoco muestran factores como la temperatura y humedad de cada zona de muestreo, factores que también pueden alterar las concentraciones de arsénico en el agua (10).

8. Debió tomarse en cuenta otras variables como el factor raza/etnia de la gestante, no solamente las variables confusoras propuestas, para tener una visión un poco más amplia del panorama que está ocurriendo en Tacna. Por ejemplo, como se ha visto en algunos estudios en el sur del Perú, los pesos al nacer pueden variar si la gestante tiene ascendencia aymara o no. Este estudio no toma en consideración ese factor que probablemente también está influyendo (23, 24 y 25).

9. Por lo tanto, se recomienda que:

- ✓ Para futuras investigaciones, realizar trabajos directamente en campo, y no solamente mediante un análisis de data secundaria o estudios Semi-Ecológicos, evitando así la probable ocurrencia de la falacia ecológica y evitar sesgos de medición
- ✓ Considerar mediciones de arsénico tanto en agua como en orina para obtener datos más precisos sobre la concentración de arsénico real a la que están expuestas las gestantes en su organismo (27).
- ✓ Considerar a futuro tomar otros factores en cuenta, como el factor étnico o raza, para poder realizar análisis más completos (23, 24 y 25).
- ✓ Debería tomarse en cuenta la obtención de muestras de arsénico en agua según estación seca y húmeda en cada año, lo que permitiría comparar las muestras de arsénico y las gestantes según mes húmedo o seco y tener una data más precisa, a su vez debe de considerarse para futuras investigaciones medir otras variables ambientales como

humedad y temperatura que también pueden influenciar en los datos de arsénico en el agua (10).

- ✓ Realizar un futuro trabajo en campo con una muestra mayor en cada distrito y provincia de Tacna.

VII. Conclusiones y observaciones finales

- Se obtuvo un resultado contrario a lo que se esperaba.
- Se encontró un resultado que difiere de lo encontrado en otros países, ya que en esos estudios se encontró que, al estar expuesto a mayores concentraciones de arsénico, la prevalencia de neonatos con bajo peso al nacer a término, PEG y que nacieron prematuramente deberían ser mayores. En cambio, en el presente estudio se observó que esa relación no es así. Es más, cuando se realizó el análisis de regresión logística (tanto ajustado como no ajustado), ninguna asociación con respecto al arsénico resultó estadísticamente significativa.
- Por otro lado, viendo los dos tipos de análisis de regresión (ajustado y no ajustado), los factores como preeclampsia de la madre e IMC de la gestante que indicaban insuficiencia ponderal o bajo peso resultaron ser factores de riesgo significativo para desarrollar neonatos con parto pretérmino, PEG y bajo peso, mientras que la variable de números de atenciones prenatales resultó ser factor protector estadísticamente significativo contra PEG, bajo peso al nacer y parto pretérmino.
- Las limitaciones mencionadas en este estudio pudieron estar influyendo en los resultados, entre ellas el propio modelo de estudio, que no fue directamente en campo y que fue uno Semi-Ecológico con análisis de data secundaria.

- También, pudo existir otro factor, como el factor étnico/raza que no se midieron, y que pudieron haber estado influyendo en los resultados observados.
- Hacen falta más investigaciones en el tema para obtener data más precisa, que brinden un panorama más exacto de lo que está ocurriendo en Tacna.

VIII. Referencias bibliográficas

- 1 Agencias para sustancias toxicas y el registro de enfermedades (ATSDR). ¿Cuáles son los efectos fisiológicos de la exposición al arsénico? octubre de 2011.
- 2 José Antonio Rivera Tapia; “La actividad volcánica y su relación con el medio ambiente y salud”; Posgrado en Ciencias Ambientales y Centro de Investigaciones Microbiológicas del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (ICBUAP); 2004.
- 3 Galetovic Carabantes A. Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública. Diciembre de 2003. Rev. Bras. Cienc. Farm. vol.39 no.4. São Paulo. Páginas 1 al 5.
- 4 Oficina de gestión descentralizada y cooperación técnica del SINEACE (Perú). Caracterización de la región Tacna. Páginas 4 al 18.
- 5 Iperu.org. Geografía de Tacna.
- 6 INEI. Departamento de Tacna cuenta con una población de 346 mil habitantes. 26 de agosto de 2016.
- 7 Quispe Cabrera E; Chávez de Orellana D; Salazar Anco M; Fernández delgado G; Mamani Pino H; Iglesias Salazar B; Choquecota Aratea J; Patiño Espinoza R; Rosado Zavala M; Yatto Becerra N; Montalvo Chávez P; y Gamero Sevilla M. Mesa de concertación de lucha contra

la pobreza; Alerta: Situación de la calidad de agua para consumo humano en la región Tacna-2017. 2017. Páginas 7 al 10.

- 8 OMS. Arsénico. 15 de febrero de 2018.
- 9 Erniez Castro DW. Nivel alto de arsénico y su repercusión en la salud. 2015. Revista Ciencia & Desarrollo. 19:740 ISSN 2304-8891. Páginas 89 a la 90.
- 10 PUCP e IANAS; “Aguas y Arsénico Natural en Perú: Jornada de la Academia Nacional de Ciencias”; Páginas 82 y 84; Lima-Perú; septiembre de 2014.
- 11 Conde Williams A. Efectos nocivos de la contaminación ambiental sobre la embarazada. Rev. Cubana Hig Epidemiol. vol.51. no.2. ciudad de la Habana, Cuba. de mayo a agosto de 2013. Páginas 226 a la 227.
- 12 Jin Y, Xi S, Li X, Lu C, Li G, Xu Y, et al.; “Arsenic speciation transported through the placenta from mother mice to their newborn pups”; Environ Res [Internet]; julio de 2006 [revisado en mayo de 2019];101(3):349–55; disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458287>
- 13 Ramsey KA, Larcombe AN, Sly PD, Zosky GR; “In utero exposure to low dose arsenic via drinking water impairs early life lung mechanics in mice”; BMC Pharmacol Toxicol [Internet]; diciembre de 2013 [revisado en mayo de 2019];14(1):13; disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419080>
- 14 Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M.; “Exposure to Inorganic Arsenic Metabolites during Early Human Development Exposure to Inorganic Arsenic Metabolites during Early Human Development”; Concha, G [Internet]; Vol. 44; Toxicological Sciences; 1998 [revisado en mayo de 2019]; disponible en: <https://academic.oup.com/toxsci/article-abstract/44/2/185/1611532>
- 15 Hall M, Gamble M, Slavkovich V, Liu X, Levy D, Cheng Z, et al. “Determinants of arsenic metabolism: blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamin, and homocysteine concentrations in maternal-newborn pairs”; Environ Health Perspect [Internet]; octubre de 2007 [revisado en mayo de 2019];115(10):1503–9; disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938743>

- 16** Chakraborti D, Rahman MM, Mukherjee A, Alauddin M, Hassan M, Dutta RN, Pati S, Mukherjee SC, Roy S, Quamruzzman Q, Rahman M, Morshed S, Islam T, Sorif S, Selim M, Islam MR, y Hossain MM. Groundwater arsenic contamination in Bangladesh-21 years of research; *J Trace Elem. Med. Biol.* Enero de 2015. 31:237-48. Doi: 10.1016/j.jtemb.2015.01.003. Páginas 1 al 5.
- 17** MSc. Mage, Valdés Yong, MSc. Jónathan Hernández Núñez, Dra. Lídice Chong León, MSc. Ivón de las Mercedes González Medina, MSc. Martha María García Soto Almberg KS, Turyk ME, Jones RM, Rankin K, Freels S, Graber JM, Stayner LT; “Perinatal outcomes in pregnant women suffering of excess nutritional disorders”; *Rev. Cubana Obstet Ginecol* vol.40 no.1; Ciudad de la Habana; enero a marzo de 2014.
- 18** Carlos Eduardo Venegas Tresierra y Margori Khiara Miñano Reyes; “Control prenatal inadecuado como factor asociado a parto pretérmino en pacientes del Hospital Regional Docente de Trujillo”; julio de 2017; Trujillo-Perú.
- 19** Organización Mundial de la Salud; “Metas mundiales de nutrición 2025: Documento normativo sobre bajo peso al nacer”; 2017.
- 20** Jara Olivera, Diana Ines; “Factores de riesgo de preeclampsia severa y su asociación para parto pretérmino en el instituto nacional materno perinatal 2017”; Universidad privada Norbert Wiener, facultad de ciencias de la salud, escuela académico profesional de obstetricia; Lima – Perú; 2017.
- 21** Manuel Gómez-Gómez y Cecilia Danglot-Banck; “El neonato de madre con preeclampsia-eclampsia”; revista mexicana de pediatría; 2006; revisado en mayo de 2019.
- 22** Gustavo F. Gonzales; “Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación”; *Rev. Peru Med Exp Salud Publica*; 2012.
- 23** Rothhammer F, Fuentes-Guajardo M, Chakraborty R, Lorenzo Bermejo J, Dittmar M; “Neonatal variables, altitude of residence and aymara ancestry in northern Chile”; 2015.
- 24** Carina M. Schlebusch, Cecil M. Lewis Jr., Marie Vahter, Karin Engström, Raúl Y. Tito, Alexandra J. Obregón-Tito, Doris Huerta, Susan I. Polo, Ángel C. Medina, Tom D. Brutsaert, Gabriela Concha, Mattias Jakobsson, y Karin Broberg; “Possible Positive Selection for

an Arsenic-Protective Haplotype in Humans”; 2013; revisado en mayo de 2019.

- 25 Edelweiss Airam Rangel Montoya, Lilia E. Montañez Hernández, Miriam P. Luévanos Escareño y Nagamani Balagurusamy; “Impact of Arsenic on the Environment and its Microbial Transformation”; 2015; revisado en mayo de 2019.
- 26 SIAFA SRL Arsénico; revisado el 30 de mayo de 2019; URL: <http://www.siafa.com.ar/notisiafa/12/Arsenico>.
- 27 María Medina-Pizzali, Pamela Robles, Mónica Mendoza, Celeste Torres; “Arsenic Intake: Impact in Human Nutrition and Health”; revisado el 29 de mayo de 2019; Rev. Peru Med Exp Salud Publica; 2018; <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3604>
- 28 María Luisa Castro de Esparza; “Minimización de riesgos para la salud por metales pesados en el agua de consumo humano: Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú. Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático”; Lima, 19 de octubre de 2016; revisado en mayo de 2019.
- 29 Dra. Ma. Teresa Alarcón Herrera, Dra Luz O. Leal, Q. Quim. Silvia Miranda N., Ing. Alejandro Benavides, M. Ignacio R., Martín Domínguez; Centro de Investigación en Materiales Avanzados Chihuahua, Chih., México “Arsénico en Agua Presencia, cuantificación analítica y mitigación”; 2013; revisado en mayo de 2019.
- 30 Instituto Nacional de Estadística e Informática – ENDES; Prevalencia de recién nacidos con bajo peso en Tacna y el Perú del año 2009 al 2018; y Ministerio de Salud - Oficina General de Tecnologías de Información.
- 31 Manuel Ticona Rendón y Diana Huanco Apaza; Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; “Macrosomía fetal en el Perú prevalencia, factores de riesgo y resultados perinatales”; 2006; revisado en mayo de 2019.
- 32 Francisco Javier García-Alvarado, Honorio Neri-Meléndez, Luz Pérez Armendáriz, Mario Rivera Guillen; “Polymorphisms of the arsenite methyltransferase (As3MT) gene and urinary efficiency of arsenic metabolism in a population in northern Mexico”; 2018; revisado en mayo de 2019.

- 33** Quispe C, Malpartida Ardetta V, y Franco, J. Evaluación preliminar de la calidad del agua para consumo humano de la población del distrito de Sama y alternativas de tratamiento. *Rev. Ciencia y desarrollo*. Núm. 22. 2018. Páginas 91 al 94.
- 34** Flanagan SV, Johnston RB, y Zheng Y. Arsenic in tube well water in Bangladesh: health and economic impacts and implications for arsenic mitigation. *Bulletin of the World Health Organization*; Type: Policy & practice; Article ID: BLT.11.101253. Páginas 1 a la 7.
- 35** Quansah R, Armah FA, Esumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, Cobbina SJ, Nketiah-Amponsah E, Namujju PB, Obiri S, y Dzodzomenyo M. Association of Arsenic with adverse pregnancy Outcomes/Infant mortality: A Systematic Review and meta-analysis. 1 de mayo de 2015. Volumen 123. Núm. 5. *Rev. Environmental health perspectives*. Páginas 412 a la 413.
- 36** Galdos Rodríguez O, Dávalos Luque C, Tejada Vásquez EH, Vilca Coronado C, Ramírez Atencio C, Castañón Gutiérrez M, Villanueva Roque J, Mendoza Salinas F, y Amerí Villegas P. Dirección ejecutiva de epidemiología ASIS 2015. Análisis de situación de salud región Tacna 2015. 2015. Páginas 7 a la 31.
- 37** Ramírez Atencio C, Aguilar Vilca J, Tejada Vásquez EH, Neira Zegarra R, Vargas Zeballos J, Hurtado Ramos EH, Paravicino Ruelas CG, Monge Figueroa JG, Villanueva Roque J, Mendoza Salinas F, y Amerí Villegas P. Dirección ejecutiva de epidemiología ASIS 2017. Análisis de situación de salud región Tacna. 2017. 2017. Páginas 6 a la 32.
- 38** Cécile Marie, Stéphanie Léger, Aline Guttman, Olivier Rivière, Nathalie Marchiset, Didier Lémery, Françoise Vendittelli, y Marie-Pierre Sauvart-Rochat; “Exposure to arsenic in tap water and gestational diabetes: A french semi ecological study”; *Environmental research*; Elsevier ;10 de noviembre de 2017; Francia.
- 39** Manuel Ticona Rendón, Diana Huanco-Apaza; “Curva de referencia peruana del peso de nacimiento para la edad gestacional y su aplicación para la identificación de una nueva población neonatal de alto riesgo”; 2007; revisado en mayo de 2019.
- 40** Alejandro Estrada-Restrepo, Sandra Lucía Restrepo, Natalia Del Carmen Ceballos Feria, Francisco Mardones Santander; “Factores

maternos relacionados con el peso al nacer de recién nacidos a término, Colombia, 2002-2011”; CSP.

- 41** Carina M. Schlebusch, Marie Vahter, Karin Engström, y Lucie Gattepaille; “Human adaptation to Arsenic-rich environment”; 2015; revisado en mayo de 2019.

Anexos

Cronograma de actividades

Debido a que el trabajo consistió en un análisis de una base de datos secundarios, las actividades no fueron muchas, las cuales se describen a continuación.

Cronograma de actividades										
Actividades/ fechas	Septiembre (2018)	Octubre (2018)	Noviembre (2018)	Diciembre (2018)	Enero (2019)	Febrero (2019)	Marzo (2019)	Abril (2019)	Mayo (2019)	Junio (2019)
Obtención de base de datos.										
Preparación de protocolo.										
Revisión y aprobación de Protocolo por revisores.										
Presentación y aprobación del protocolo al comité de Ética.										
Análisis de datos de la base de datos obtenida.										
Redacción de informe final.										
Preparación para exposición.										
Presentación de la Tesis final.										

Elaboración propia.