



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“EXPOSICIÓN A ARSÉNICO EN AGUA
POTABLE, METABOLISMO, Y SUS
EFECTOS SOBRE LOS RESULTADOS
PERINATALES EN TACNA, PERÚ”

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN FISIOLÓGÍA

DIEGO ALEJANDRO FANO SIZGORICH

LIMA - PERÚ

2021

ASESOR

Dr. Gustavo Francisco Gonzales Rengifo

JURADO DE TESIS

DRA. LUZ AURORA CARBAJAL ARROYO
PRESIDENTE

DR. ARTURO EDUARDO VILLENA PACHECO
VOCAL

DR. FRANCISCO JOSÉ PEIRANO BLONDET
SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mis padres.

A mis abuelos.

A mi esposa.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a mi familia (en especial a mis padres y abuelos), y a mi esposa.

Al Dr. Gustavo F. Gonzales y al Laboratorio de Endocrinología y Reproducción.

A los Dres. Kyle Steenland, Maureen Lichtveld, Jeffrey Wickliffe y Matthew Gribble.

Al Dr. Claudio Ramírez, Julio Aguilar, Luis Lloja y Edwin Obando.

A Sandra Yucra, Diana Lloja, Alonso Plata y Sujey Gómez.

A todas las gestantes que amablemente decidieron participar del estudio.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Fogarty International Center – National Institutes of Health

Fondo número U01 TW0101 07.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Marco Teórico	5
1.2.1. Arsénico	5
1.2.2. Efectos del Arsénico sobre el Embarazo	23
1.3. Planteamiento del Problema	28
1.4. Justificación del Estudio	30
II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	32
III. HIPÓTESIS	33
IV. OBJETIVOS	34
V. METODOLOGÍA	36
5.1. Población y muestra	36
5.2. Procedimientos y Técnicas	38
5.2.1. Diseño	38
5.2.2. Recolección de Información de las Gestantes y Reclutamiento	40
5.2.3. Instrumento	42
5.2.4. Muestreo de Agua Potable	42
5.2.5. Muestreo de Orina	43
5.2.6. Cuantificación de Arsénico Total en Agua Potable	44
5.2.7. Cuantificación de Arsénico en Orina	45
5.2.8. Recolección de Datos Maternos y Perinatales	46
5.3. Consideraciones Éticas	47
5.4. Análisis Estadístico	50
5.4.1. Operacionalización de Variables	52
VI. RESULTADOS	55
6.1. Evaluación del riesgo de exposición al arsénico en el agua potable	55
6.2. Evaluación del arsénico urinario y sus metabolitos	59
6.3. Evaluación de la concentración de arsénico en orina según nivel de exposición en agua potable	61
6.4. Resultados materno-perinatales	63

6.5. Evaluación de la asociación entre la exposición al arsénico con los resultados perinatales	64
VII. DISCUSIÓN	84
7.1. Sobre las características demográficas de la muestra de estudio	84
7.2. Sobre las concentraciones de arsénico inorgánico en agua potable de los hogares de las gestantes evaluadas	85
7.3. Sobre las concentraciones de arsénico en orina y su metabolismo	88
7.4. Sobre los resultados perinatales.....	91
VIII. FORTALEZAS	103
IX. LIMITACIONES	105
X. CONCLUSIONES.....	108
XI. RECOMENDACIONES.....	111
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
XIII. ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: Se estima que alrededor de 140 millones de personas en el mundo se encuentran expuestas a niveles de arsénico en agua potable superiores al límite sugerido de la OMS de 10 µg/L. La exposición durante el embarazo se ha asociado con bajo peso al nacer, nacimiento pretérmino, pequeño para la edad gestacional (PEG), etc. En Perú, la provincia de Tacna ha mostrado concentraciones considerables de arsénico en agua potable.

Objetivo: El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto del consumo de arsénico en agua potable sobre los resultados perinatales en la provincia de Tacna.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional longitudinal en donde se reclutó a 150 gestantes que se encontraban hasta la semana 24 de gestación. Se recolectó una muestra de agua potable proveniente de su fuente de mayor consumo para el análisis de arsénico inorgánico total, y una muestra de orina para la evaluación de arsénico urinario total y sus distintos metabolitos (U-iAs^{III}, U-iAs^V, arsenobetaína, U-MMA y U-DMA). Los registros perinatales (peso al nacer, talla al nacer y edad gestacional) se obtuvieron de las historias clínicas del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. Se realizaron análisis de regresión lineal y logística para evaluar la asociación entre las concentraciones de arsénico urinario y sus metabolitos con los resultados perinatales. Los modelos fueron evaluados para multicolinealidad y bondad de ajuste.

Resultados: Alrededor del 66% de las gestantes se encontraba expuestas a concentraciones de arsénico en agua potable ≥ 25 µg/L, el nivel de exposición era dependiente del distrito de vivienda, siendo la zona sur la que menor concentración mostró. La concentración promedio de arsénico total en orina fue de 46.10 µg/L, siendo la zona norte la que mayor concentración mostró (56.02 µg/L, $p < 0.05$); mientras que en cuanto al metabolito DMA, la zona metropolitana mostró la mayor concentración de este (17.69 µg/L, $p < 0.05$). El peso al nacer promedio fue de 3618 g. La prevalencia de nacimiento prematuro, PEG y grande para la edad gestacional (GEG) fue de 3.75%, 4.38% y 29.38%, respectivamente, presentándose la menor prevalencia de GEG en la zona metropolitana (18.97%), y la mayor en la zona norte (40%) ($p = 0.01$). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el cuartil superior de U-iAs^{III} y el peso al nacer (β -coef: 232.93 g, 95%IC 5.91 – 459.95). Se observó una aparente, aunque no estadísticamente significativa, tendencia de mayor incidencia de nacimiento prematuro con una mayor concentración de U-tAs y los distintos metabolitos, a excepción de la arsenobetaína y el DMA.

Conclusión: Las zonas norte y centro de Tacna mostraron los mayores valores de arsénico en el consumo de agua por las gestantes, reflejado asimismo en la orina; igualmente en la zona centro se presentó la menor incidencia de GEG. La ausencia de asociación del arsénico sobre PEG puede deberse a algún polimorfismo por la antigüedad generacional de exposición al arsénico o a la ascendencia aymara de la población.

PALABRAS CLAVE: Arsénico urinario, Resultados perinatales, Tacna, Aymara

ABSTRACT

Introduction: It is estimated that about 140 million people worldwide are exposed to arsenic levels in drinking water above the WHO's suggested limit of 10 µg/L. Exposure during pregnancy has been associated with low birth weight, preterm birth, small for gestational age (SGA), etc. In Peru, the province of Tacna has shown considerable concentrations of arsenic in drinking water.

Objective: The aim of this study is to assess the effect of arsenic consumption in drinking water on perinatal outcomes in Tacna province.

Methods: A longitudinal observational study was carried out in which 150 pregnant women were recruited up to the 24th week of pregnancy. A drinking water sample from their most consumed source was collected for the analysis of total inorganic arsenic, and a urine sample for the evaluation of total urinary arsenic and its different metabolites (U-iAs^{III}, U-iAs^V, arsenobetaine, U-MMA and U-DMA). Perinatal records (birth weight, birth height and gestational age) were obtained from the clinical records of the Hipólito Unanue Hospital in Tacna. Linear and logistic regression analyses were performed to evaluate the association between urinary arsenic concentrations and its metabolites with perinatal results. Models were evaluated for multicollinearity and goodness-of-fit.

Results: About 66% of pregnant women were exposed to arsenic concentrations in drinking water ≥ 25 µg/L, the level of exposure was dependent on the housing district, with the southern area showing the lowest concentration. The average concentration of total arsenic in urine was 46.10 µg/L, with the northern zone showing the highest concentration (56.02 µg/L, $p < 0.05$); while for the metabolite DMA, the metropolitan zone showed the highest concentration (17.69 µg/L, $p < 0.05$). The average birth weight was 3618 g. The prevalence of premature birth, PEG and large for gestational age (GEG) was 3.75%, 4.38% and 29.38%, respectively, with the lowest prevalence of GEG in the metropolitan area (18.97%), and the highest in the northern area (40%) ($p = 0.01$). A statistically significant association was found between the upper quartile of U-iAs^{III} and birth weight (β -coef: 232.93 g, 95%IC 5.91 - 459.95). It was observed an apparent, although not statistically significant, trend of higher incidence of premature birth with a higher concentration of U-tAs and the different metabolites, except for arsenobetaine and DMA.

Conclusion: The northern and central areas of Tacna showed the highest values of arsenic in water consumption by pregnant women, also reflected in urine; also, in the central area was the lowest incidence of GEG. The absence of association of arsenic on PEG may be due to some polymorphism due to generational age of exposure to arsenic or to the Aymara ancestry of the population.

KEYWORDS: Urinary arsenic, Birth outcomes, Tacna, Aymara

I. INTRODUCCIÓN

1.1. *Antecedentes*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 150 millones de personas en 70 países distintos han estado consumiendo agua con niveles de arsénico mayores del límite establecido de 10µg/L (1).

El arsénico es un metaloide altamente tóxico ampliamente distribuido en la geosfera y la corteza terrestre. Los seres humanos están expuestos al arsénico inorgánico (iAs) a través del agua y los alimentos (2). El arsénico en los alimentos está presente principalmente en su forma orgánica, como metabolitos metilados que se eliminan del cuerpo y que de igual manera se consideran tóxicos (2).

El iAs absorbido tiene un tiempo de vida media de aproximadamente 4 días. Una vez ingresado al torrente sanguíneo, es llevado principalmente al hígado en donde sufre una serie de reacciones metabólicas de reducción y metilación (3), en las que el iAs es convertido a ácido monometilarsónico (MMA) y luego en ácido dimetilarsónico (DMA).

Tal como se menciona anteriormente, el iAs sufre de procesos metabólicos una vez ingresado al cuerpo, en donde según el estado de valencia, se convertirá en el respectivo MMA y finalmente en DMA, los cuales serán excretados fácilmente y casi exclusivamente a través de la orina.

La distribución de los metabolitos del arsénico en la orina es del 10% al 30% para el arsénico inorgánico, del 10% al 20% para la MMA y del 60% al 70% para la DMA, pero existen variaciones entre las poblaciones debido a la eficiencia del metabolismo del arsénico (4), explicado en parte por el polimorfismo benéfico del gen *as3mt*, como los que se encuentran en la población aymara de San Antonio de los Cobres en Argentina (5).

El arsénico inorgánico (iAs) es capaz de cruzar la barrera placentaria en humanos (6). Un estudio en el 2015 mostró que la concentración de arsénico en la placenta incrementa en un 31% cada vez que la concentración urinaria de arsénico total aumenta al doble, indicando una acumulación dosis dependiente, y sugiriendo un daño similar (7).

Los estudios reproductivos sugieren que el arsénico inorgánico presente en el agua potable o el suero materno tiene efectos adversos en los resultados reproductivos. Un artículo de revisión sistemática y meta-análisis encontró 10 estudios que relacionan el arsénico con el aborto espontáneo, 6 estudios relacionados con el peso al nacer y 3 estudios relacionados con el parto prematuro. Los autores encontraron que el aumento de arsénico se asoció significativamente con un menor peso al nacer y un mayor riesgo de aborto espontáneo, mientras que para parto pretérmino la asociación resultó no ser significativa (8); no obstante, su relación negativa con el nacimiento pretérmino es aún debatible (9).

Hasta la fecha no se conoce el mecanismo por el cual el arsénico estaría ocasionando su efecto sobre el desarrollo intrauterino; sin embargo, se ha

determinado que el iAs, en especial en su forma trivalente (arsenito o iAs^{III}) es capaz de interferir con la función de diversas enzimas como la piruvato deshidrogenasa o la enzima glutatión reductasa dada su alta afinidad a los grupos tioles de las proteínas, imposibilitando así la producción de ATP. Por otro lado, el arseniato o iAs^V compite con el grupo fosfato en la mitocondria durante la producción de ATP (10).

Otro de los mecanismos por los cuales el arsénico, de manera dosis-dependiente, evitaría el adecuado desarrollo embrionario y fetal es mediante la restricción de la vascularización durante el proceso de placentación (11), tal como se observó en modelos de ratón. Además el suplemento de glucosa se ve afectado debido a una disminución en los niveles de expresión del transportador de glucosa GLUT4 placentarios (12). Lo cual, sumado todo esto, ocasionaría una inadecuada alimentación del feto, conduciendo a restricciones del crecimiento intrauterino y muerte fetal.

A pesar que se considera a Bangladesh y la India como los principales países que tienen que lidiar con esta problemática (9), se han encontrado altos niveles de arsénico en países latinoamericanos como Argentina, Bolivia, Chile, México y Perú, donde se estima que 4,5 millones de personas están expuestas a niveles de iAs mayores a 50 µg/L (13). Esto es 5 veces el nivel recomendado por la OMS de 10 µg/L.

En Perú, se han encontrado altos niveles de arsénico en aguas superficiales, principalmente en las regiones de Moquegua, Tacna y Lima (14). Una reciente evaluación de riesgo realizada en febrero-marzo de 2019 a 158

gestantes de la provincia de Tacna, en donde se evaluó el iAs en el agua potable de sus hogares, encontró que el 29.75% se encontraba expuesta a concentraciones $\leq 10\mu\text{g/L}$, 35.44% y 34.81% a niveles iguales a $25\mu\text{g/L}$ y $\geq 50\mu\text{g/L}$, respectivamente (15).

Estos resultados ponen en evidencia la problemática de la región Tacna referente al arsénico, uno en la provincia de Tacna y otro en la provincia de Candarave respectivamente, aún falta por evaluar los efectos en salud de esta exposición, especialmente en infantes y gestantes. Estudiar esta última población vulnerable permitirá determinar cómo el consumo de arsénico está afectando la salud reproductiva de la región; no obstante, dicha relación no estará del todo esclarecida si no se evalúa la respuesta individual de cada gestante ante el consumo de este metaloide, lo cual se evidenciará a través del metabolismo del arsénico, analizando los metabolitos excretados en la orina durante el embarazo.

Si bien existe evidencia de la exposición extrema y crónica de la población tacneña al arsénico, esta no se ha evaluado en pobladores de la provincia de Tacna, y hasta la fecha ningún estudio se ha enfocado al análisis en poblaciones vulnerables, especialmente en gestantes y cómo afecta a la salud reproductiva de las mismas.

1.2. Marco Teórico

1.2.1. Arsénico

1.2.1.1. Propiedades Físicas y Químicas

El arsénico es un elemento químico perteneciente al grupo VA de la tabla periódica, con número atómico 33 y masa atómica 74.92. Su símbolo atómico es *As*. Posee propiedades tanto de los elementos no metales como de los metales, por lo que es considerado como un *metaloide*. El arsénico puede encontrarse en cuatro estados de oxidación, arsina (As^{-3}), elemental o metaloide (As^0), arsenito (As^{+3} o As^{III}) y arseniato (As^{+5} o As^{V}); sin embargo, los principales estados de oxidación son el Arsenito y el Arseniato (16). En la siguiente tabla se muestran las propiedades físicas del arsénico:

Tabla 1: Propiedades físicas del arsénico

Nombre	Arsénico
Símbolo	As
Número Atómico	33
Grupo en la Tabla Periódica	15 o VA
Masa Atómica	74.9216
Clasificación	Metaloide
Electronegatividad	2.18
Densidad (kgm^{-3})	5.727
Punto de Fusión ($^{\circ}\text{C}$)	817
Punto de Ebullición ($^{\circ}\text{C}$)	614 (sublimación)

Tabla adaptada de (17).

El arsénico es capaz de formar compuestos orgánicos, los cuales existen también con sus respectivos estados de oxidación; si bien existen diferentes

formas orgánicas de arsénico, solo algunas van a presentar relevancia clínica, tal como se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Compuestos arsenicales de relevancia clínica.

Nombre	Fórmula
Ácido Monometilarsenoso	$\text{CH}_3\text{As}(\text{OH})_2$, MMA ^{III}
Ácido Monometilarsónico	$\text{CH}_3\text{AsO}(\text{OH})_2$, MMA ^V
Ácido Dimetilarsenoso	$(\text{CH}_3)_2\text{AsOH}$, DMA ^{III}
Ácido Dimetilarsínico	$(\text{CH}_3)_2\text{AsO}(\text{OH})$, DMA ^V
Arsenobetaína	$(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$
Arsenocolina	$\text{CH}_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

Se indica la fórmula química del Compuesto y su abreviación. Adaptado de (1).

El ácido monometilarsenoso, monometilarsónico, dimetilarsenoso y dimetilarsínico son productos del metabolismo una vez que ingresa el arsénico inorgánico, ya sea en su estado de oxidación trivalente o pentavalente (3); mientras que la arsenobetaína y la arsenocolina son principalmente hallados en los alimentos, especialmente en los pescados y moluscos (1).

1.2.1.2. Distribución Ambiental

El arsénico es considerado el vigésimo elemento más abundante en la corteza terrestre; no obstante, es difícil encontrarlo en su forma elemental, ya que principalmente está presente en aleaciones azufradas que contienen otros metales como plata, níquel, cobalto, antimonio y hierro (16). La

presencia de este metaloide no es exclusiva de la corteza terrestre, también es posible encontrarlo en el aire y agua y suelos en general.

1.2.1.2.1. Aire

Actualmente no existe una norma o valor de referencia para la concentración de arsénico en el aire (18). Este metaloide forma parte del material particulado que se encuentra suspendido en la atmósfera, aunque en bajas concentraciones, varía según la zona; por ejemplo, en zonas rurales se ha estimado un rango entre 0.2-1.5ng/m³, y 0.5-3.0 ng/m³ para zonas urbanas en Europa (19), aunque de acuerdo a la CDC, la concentración media en zonas urbanas varía entre 20-30 ng/m³ (20).

El arsénico es liberado al ambiente por medio de procesos naturales como las erupciones volcánicas y mediante la erosión de los suelos; asimismo, hay una liberación de origen antropogénica ligada principalmente a la actividad pirometalúrgica, quema de combustibles fósiles o al uso de pesticidas que poseen este metaloide como componente (21).

1.2.1.2.2. Agua

La contaminación de arsénico en el agua representa uno de los mayores problemas en materia de Salud Pública, ya que, de acuerdo a reportes de

la OMS, alrededor de 150 millones de personas consumen agua con concentraciones de arsénico por encima de $10\mu\text{g/L}$ (22).

El arsénico puede alcanzar a los distintos cuerpos de agua ya sea de manera natural mediante procesos de lixiviación de la roca volcánica, como por causas antropogénicas. De esta manera no solo se contaminan cuerpos de agua superficiales, sino también subterráneos principalmente (23).

Las especies arsenicales que predominan en el agua son el arsenito y el arseniato; ambas coexistiendo en un rango de pH entre 6-9; aunque también el nivel de oxigenación del cuerpo de agua influye en la concentración de cada uno, favoreciendo la presencia de arseniato en agua óxicas, mientras que el arsenito en agua anóxicas (24), como el agua dulce, marina y subterránea.

En cuanto al agua superficial, se considera que la concentración de arsénico en estas es menor a comparación del agua subterránea (25), ya que esta última se encuentra en constante contacto con los depósitos o sedimentos ricos en arsénico, es por ello que se suele considerar al consumo de agua proveniente de pozos como uno de las principales fuentes de exposición (26).

Por otro lado, principalmente en países de América del Sur, el agua subterránea no resulta ser la fuente de exposición a arsénico, sino los cuerpos de agua superficiales (27). Esto es debido a la actividad volcánica presente en la Cordillera de los Andes, cuya roca lixiviana los depósitos de arsénico, contaminando las principales cuencas que posteriormente son utilizadas para el consumo humano, sean o no tratadas.

1.2.1.3. Exposición al Arsénico

El arsénico se distribuye tanto en aire, tierra y agua, por tanto, una persona puede estar expuesta a este metaloide mediante el consumo de alimentos, consumo de bebidas e incluso mediante la respiración (28), aunque la exposición principalmente es mediante el agua contaminada (29).

Si bien normalmente uno está expuesto constantemente al arsénico, los niveles de exposición pueden no ser lo suficientemente elevados para ocasionar efectos sobre la salud. Es por ello que se han establecido límites máximos permisibles por la OMS. En cuanto al consumo diario máximo permitido, se ha determinado un límite de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, con un rango 2-7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal. En el caso del agua potable, esta no debe de sobrepasar una concentración de 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ (18); aunque cada país es independiente en determinar sus límites.

El Ministerio del Ambiente del Perú en el año 2008, mediante el decreto supremo 002-2008-MINAM, se aprobaron los Estándares Nacionales de Calidad Ambiental para Agua, el cual contempló al arsénico. Con referente a aguas superficiales destinadas a la producción de agua potable, se estableció como una concentración máxima de 10 $\mu\text{g/L}$ para aguas que pueden ser potabilizadas con desinfección, y aguas que pueden ser potabilizadas con tratamiento convencional; mientras que para aguas que pueden ser potabilizadas por tratamiento avanzado el límite es de 50 $\mu\text{g/L}$.

El caso del aire resulta particular, puesto que se han estimado concentraciones que varían desde 0.02 hasta 4 ng/m^3 en áreas rurales, 3-200 ng/m^3 en zonas urbanas y mayores a 1000 ng/m^3 en ambientes cercanos a zonas industriales (22); sin embargo, no se han podido establecer límites (18).

1.2.1.3.1. Cifras Mundiales

La OMS ha estimado que aproximadamente 150 millones de personas, distribuidas en 70 países a nivel mundial, se encuentran expuestas a concentraciones de arsénico en agua potable superiores a 10 $\mu\text{g/L}$ (22,30), de los cuales 110 millones habitan en la zona del Sur y Sudeste Asiático (30).

Este problema es de especial magnitud para Bangladesh y la India. En el caso del primero, se ha estimado que en el 2011 un total de 19 millones de personas estuvieron expuestos a concentraciones de arsénico en agua potable mayores a 50 µg/L, y que 5 millones a concentraciones por encima de los 200 µg/L (31).

En Latinoamérica se ha estimado que alrededor de 4 millones y medio de personas están igualmente consumiendo agua potable con niveles de arsénico por encima de 50 µg/L y entre 10 a 13 millones de personas a niveles por encima de 10µg/L (32), siendo los países más afectados México, Perú, Argentina, Bolivia y Chile (13).

En la **Tabla 4** se muestra la cantidad conocida o estimada de personas expuestas a concentraciones de arsénico en agua >10 µg/L en distintos países.

Tabla 3: Número de personas expuestas a concentraciones de arsénico >10 µg/L en distintos países del mundo.

Continente	País	Cantidad de expuestos (millones de personas)
Asia	Bangladesh ⁺	28 - 60
	India ⁺	70 - 80
	Camboya ⁺	1.36
	Vietnam ⁺	10
	Birmania ⁺	3.4
	Pakistán ⁺	52.5
	China ⁺	3.5
	Nepal ⁺	>3
África	Tanzania [£]	0.8
	El Congo [£]	0.6
	Ghana (33)	~ 0.1

	Burkina Faso (34)	~ 0.56
	Nigeria [¥]	11.1
	España (35)	~ 24.8
	Llanura Panónica* (36)	~ 0.5
Europa	Serbia [¥]	2
	Portugal [¥]	2.8
	Grecia (37)	0.15
Oceanía	Guam [¥]	0.13
	Chile [§]	0.44
	Argentina [§]	2
América	Perú (32)	3
	Bolivia [§]	0.05
	México [§]	0.4
	Estados Unidos (38)	34 - 45

La referencia de la cual proviene la información es indicada como superíndice dentro de paréntesis. *Abarca los territorios de Hungría, Rumania, Croacia y Serbia. [¥]Datos extraídos de (39). [‡]Datos extraídos de (40). [¥]Datos extraídos de (41). [§] Datos extraídos de (42).

1.2.1.3.2. Situación en el Perú y Tacna

En el Perú, se han encontrado altos niveles de arsénico en aguas superficiales, principalmente en las regiones de Puno, Lima, Moquegua y Tacna (14,27), exponiendo entre 200 000 a 3 000 000 de personas (32).

En el caso de Puno y Lima, en un trabajo publicado en el 2014 se evaluó un total de 151 muestras de agua superficiales en 12 distritos diferentes, encontrándose que el 77% de las muestras superaban el límite de 10 µg/L, y el 41% mostraba valores por encima de 50 µg/L; no obstante, estos distritos eran considerados distritos mineros (27).

El origen de este metaloide es debido a causas antropogénicas como la minería o la refinación de metales por fundición, mas es principalmente debido al vulcanismo terciario y cuaternario que tiene lugar en la Cordillera de los Andes, el cual posteriormente lixivia a las fuentes de agua, contaminando cuencas del sur del país como Caplina, Locumba, Maure, Sama, Tambo, Uchusuma y Quilca-Chili-Vitor (32).

Se ha observado que en fuentes de agua no tratadas como ríos (43) o pozos de agua privados no regulados (44) la concentración de arsénico en agua varía significativamente entre la temporada seca y húmeda, siendo mayor en la primera, lo que significaría una mayor exposición y quizá un mayor daño a la salud.

Este comportamiento también se presenta en las diferentes cuencas que alimentan la Provincia de Tacna, como por ejemplo la cuenca Uchusuma con una concentración promedio de 127.7 $\mu\text{g/L}$ durante la temporada de avenidas, y 268 $\mu\text{g/L}$ en la temporada de estiaje. Un caso más extremo corresponde al río Maure, el cual abarca territorio peruano y boliviano, ya que muestra una media de 3330 $\mu\text{g/L}$ y 3740 $\mu\text{g/L}$ en ambas temporadas, respectivamente (43).

En un estudio realizado en el 2012, se encontró que el agua potable en la provincia de Tacna tenía una media de 56 $\mu\text{g/L}$, basada en 25 muestras en los distritos de Pocollay, Ciudad Nueva, Tacna y Gregorio Albarracín

(45); mostrando así el nivel de exposición al cual se encuentran los pobladores de la provincia de Tacna.

No solo se ha evaluado las concentraciones directamente de la fuente, sino también en la orina de los pobladores. Una tesis del 2013, realizada en la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, estudió las concentraciones de arsénico urinario total en los pobladores de la provincia del distrito de Ite perteneciente a la provincia de Jorge Basadre, encontrando una media de 36.49 $\mu\text{g/g}$ de creatinina (46).

Estos resultados se alinean con los reportes elaborados por la Dirección Regional de Salud de Tacna (47) (**Figura 1**) donde se evaluó la concentración de arsénico total en distintos centros poblados de los diferentes distritos en las 4 provincias de la Región de Tacna, por ejemplo, los distritos de Cairani y Camilaca presentaron valores de 42 $\mu\text{g/L}$ y 1.8 $\mu\text{g/L}$ (47).

Estos documentos indican que alrededor del 70% de toda la región se presenta concentraciones de arsénico en agua potable superiores a 10 $\mu\text{g/L}$, siendo los mayores niveles pertenecientes a la Provincia de Candarave. En cuanto a la Provincia de Tacna, el distrito de Gregorio Albarracín Lanchipa mostró 4.5 $\mu\text{g/L}$, siendo el valor distrital más bajo de la provincia (47).

1.2.1.4.1. Metilación del Arsénico

En el hígado, el arsénico sufrirá una serie de procesos metabólicos, principalmente metilaciones. Las metilaciones del arsénico son realizadas gracias a la acción de la enzima Arsénico-+3-Metil-Transferasa (AS3MT) (51), la cual es producida por el gen del mismo nombre.

Esta enzima empleará un grupo metilo donado por la S-Adenosil metionina (SAM), incorporándolo al arsénico en presencia del glutatión como cofactor (51) o en presencia de otros compuestos tiólicos (52). Esta metilación puede realizarse una o dos veces, produciendo monometilarsénico o dimetilarsénico, tal como se observa en la **Tabla 2**.

En la **Figura 2** se esquematiza el metabolismo general del arsénico inorgánico.

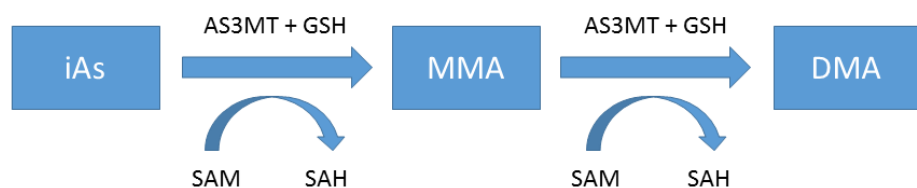


Figura 2: Esquema del metabolismo general del arsénico en el hígado. La enzima AS3MT emplea como cofactor al glutatión (GSH), transfiriendo un grupo metilo proveniente de la S-adenosil-metionina (SAM), la cual una vez donado el grupo metilo, se transforma en S-adenosilhomocisteína (SAH) (53). Elaboración propia.

Por último, el arsénico será excretado casi exclusivamente por la vía urinaria. La distribución de los metabolitos del arsénico en la orina es

del 10% al 30% para el arsénico inorgánico, del 10% al 20% para el MMA y del 60% al 70% para el DMA, pero existen variaciones entre las poblaciones debido a la eficiencia del metabolismo del arsénico (4).

Si bien se ha descrito el mecanismo general por el cual el arsénico es metabolizado en el cuerpo, específicamente en el hígado, este proceso varía según grupo etario o condición fisiológica, como puede ser durante el embarazo.

Durante el embarazo se ha observado de igual manera cambios respecto al metabolismo del arsénico. Uno de los primeros estudios que evaluó ello fue publicado en 1998; se evaluó la proporción urinaria de los distintos metabolitos de arsénico antes del parto, 2.8 semanas post-parto, 2.5 y 4.4 meses post-parto en un total de 10 gestantes en la localidad andina de San Antonio de los Cobres en Argentina, hallándose una disminución considerable del %DMA urinario (87%, 78%, 64% y 69% de DMA); brindando así los primeros indicios que durante la gestación, la metilación del arsénico es mejor (54).

En la **Figura 3** se muestra el ingreso del arsénico hacia la célula y cómo este es metabolizado:

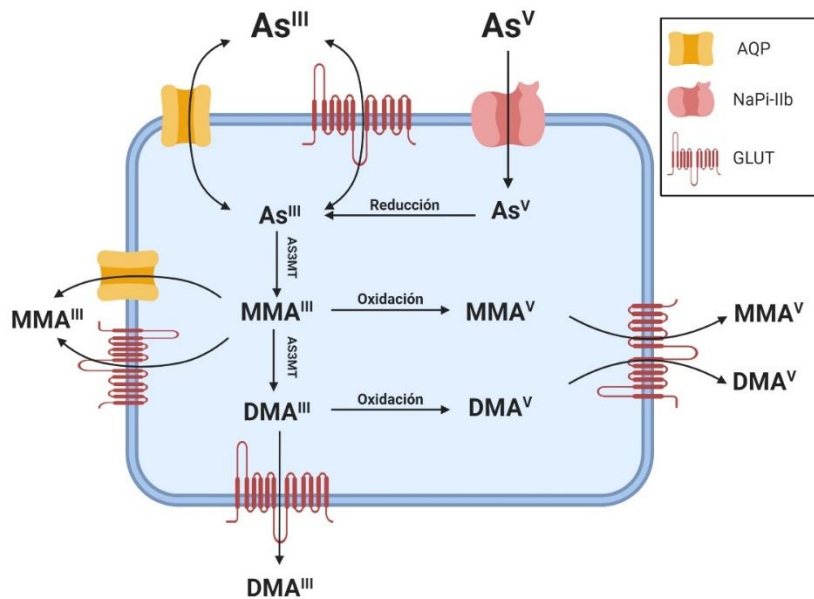


Figura 3: Transporte y metabolismo del arsenito y arseniato dentro de una célula, como por ejemplo el hepatocito. El arsenito ingresa al hepatocito por medio del aquagliceroporina o por medio del GLUT; mientras que el arseniato hace uso del transportador Sodio/Fosfato (NaPi-IIb). El arseniato es reducido a arsenito; y este es metabolizado por medio de la enzima AS3MT produciendo MMA^{III}. Posteriormente, el MMA^{III} será transportada al exterior de la célula por medio del AQP o del GLUT. En caso de no salir del ambiente celular, puede ser oxidado a MMA^V, o metilado a DMA^{III}, pudiendo o no ser oxidado a DMA^V. El MMA^V, DMA^{III} y DMA^V pueden ser transportadas fuera de la célula por medio del GLUT. Adaptado de (55).

1.2.1.4.2. Metilación y Toxicidad

Los procesos de metilación son considerados como desintoxicantes, aunque de igual manera poseen cierto grado de toxicidad. En la **Tabla 5** se presenta una modificación de la **Tabla 2**, en donde figura la toxicidad relativa de las distintas especies.

Tabla 4: Compuestos arsenicales de relevancia clínica y su toxicidad.

Nombre	Fórmula	Grado de Toxicidad
Arsenito	iAs (III)	1
Arsenato	iAs (V)	2
Ácido Monometilarsenoso	CH ₃ As (OH) ₂ , MMA ^{III}	3
Ácido Monometilarsónico	CH ₃ AsO (OH) ₂ , MMA ^V	4
Ácido Dimetilarsenoso	(CH ₃) ₂ AsOH, DMA ^{III}	5
Ácido Dimetilarsínico	(CH ₃) ₂ AsO (OH), DMA ^V	6
Arsenobetaína	(CH ₃) ₃ As ⁺ CH ₂ COO ⁻	No tóxico
Arsenocolina	CH ₃ As ⁺ CH ₂ CH ₂ OH,	No tóxico

Se indica la fórmula química del Compuesto y su abreviación; y la escala de toxicidad, siendo el nivel 1 considerado como el más tóxico. Adaptado de (1,14).

Como se puede observar, el grado de toxicidad es mayor para las especies inorgánicas, mientras que el dimetilarsénico muestra una menor toxicidad que el monometilarsénico (56). Esto radica en el hecho de que el arsénico requiere de por lo menos dos sitios de unión a grupos sulfhídricos para establecer una estructura estable; y el iAs^{III} tiene la capacidad de formar tres enlaces de coordinación, mientras que el MMA^{III} y DMA^{III} cuentan con dos y una, respectivamente (53).

1.2.1.4.3. Factores que Influyen en el Metabolismo del Arsénico

Tal como se menciona anteriormente, la distribución de los metabolitos del arsénico en la orina es del 10% al 30% para el arsénico inorgánico, del 10% al 20% para el MMA y del 60% al 70% para el DMA (4); sin

embargo, existen factores que alteran la eficiencia metabólica del individuo.

Se ha determinado al componente genético como el principal modificador del metabolismo. En poblaciones expuestas crónicamente al arsénico se han hallado polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) en el gen *as3mt*. Estos SNP's promueven los pasos 1 (iAs → MMA) y 2 (MMA → DMA) de la reacción de metilación, promoviendo la desintoxicación del arsénico, lo cual resulta beneficioso durante el embarazo, ya que los neonatos cuyas madres muestran estos polimorfismos presentan mejores resultados perinatales como un mayor peso al nacer (57).

Otro de los factores que influye en el metabolismo del arsénico es el estado nutricional, ya que hay micronutrientes que afectan la síntesis y disponibilidad de la SAM como la vitamina B6, B2 y el estado de folatos, puesto que una disminución de vitamina B12 está relacionado a un incremento de homocisteína, lo que produce un incremento de MMA% urinario en la madre, mientras que una deficiencia de folatos incrementa el MMA% en el cordón umbilical (58).

1.2.1.5. Toxicodinámica

Tal como se comentó anteriormente, el arsénico, en especial el As^{III} es capaz de interferir con la función de diversas enzimas su alta afinidad y capacidad de reaccionar con los grupos sulfhidrilos (59) las proteínas, imposibilitando así la producción de ATP (10). Esta inactivación enzimática no es exclusiva del arsenito, sino también es observable en las especies metiladas MMA^{III} y DMA^{III} (60).

Por otro lado, el As^{V} compite con el grupo fosfato en la mitocondria durante la producción de ATP durante la fosforilación oxidativa (10), produciendo una hidrólisis espontánea del ATP liberando $\text{ADP} + \text{As}^{\text{V}}$ libre (61). Esta capacidad de competir con los grupos fosfatos le permite al As^{V} interferir en la glucólisis, ya que reacciona con la glucosa pudiendo formar glucosa-6-arseniato, y finalmente inhibir a la hexoquinasa (60).

1.2.1.6. Biomarcadores para la Cuantificación del Arsénico Corporal

Para poder determinar cuál es el grado de exposición más exacto y certero a un compuesto, en este caso el arsénico, es necesario evaluar las concentraciones de dicho agente en el cuerpo mediante la medición de distintos biomarcadores, el cual se debe de ajustar al tipo de estudio y el objetivo del mismo (3), ya que existen biomarcadores que estiman mejor una exposición reciente de una crónica (3).

1.2.1.6.1. Orina

La orina es uno de los biomarcadores más empleados en la evaluación de la exposición, ya que correlaciona perfectamente con los niveles presentes en las fuentes de exposición, especialmente el agua y alimentos. Adicionalmente, a diferencia de la sangre, recolectar esta muestra no requiere de métodos invasivos, por lo que es sencillo obtenerla. Además, el tiempo de vida media, el cual ronda entre los 4-5 días, permite adquirir información de exposición reciente, pudiéndose extrapolar a un marco crónico (62).

Debido a que la dilución de la orina varía según el consumo de líquidos, suele considerarse una corrección o ajuste de este factor en base a un marcador constante, tal como la creatinina; no obstante, la excreción de creatinina es afectada por variables como el IMC, la masa muscular y el sexo.

Por otro lado, existen otros métodos de ajustar la dilución de la orina, como por ejemplo mediante la gravedad específica, la cual ha mostrado correlacionar mejor los niveles de arsénico urinario con los niveles de arsénico en el agua (63), mientras que el ajuste por creatinina puede generar una sobreestimación de la concentración real (64).

1.2.2. *Efectos del Arsénico sobre el Embarazo*

Considerando la relevancia y prioridad de proteger a las poblaciones vulnerables, como gestantes, se ha decidido dedicarles una sección especial a las consecuencias de la exposición a arsénico durante el embarazo, aspecto el cual no ha sido ampliamente abordado, especialmente en el Perú.

Se ha determinado que el arsénico es capaz de cruzar la barrera hemato-placentaria en humanos (6,54), lo que supondría un daño directo hacia el feto en desarrollo. Es por ello que la exposición a arsénico durante el embarazo se ha asociado con resultados adversos del nacimiento como bajo peso al nacer, aborto espontáneo y nacimiento pretérmino. Este último no mostró un efecto considerable o significativo (8) en un estudio, aunque una más reciente revisión, si muestra una asociación significativa entre el arsénico y el nacimiento pretérmino (9).

Hasta el momento no se ha determinado el mecanismo por el cual el arsénico provocaría estos resultados. Además de los efectos del metaloide sobre la función enzimática y su genotoxicidad, otro de los mecanismos por los cuales el arsénico, de manera dosis-dependiente, evitaría el adecuado desarrollo embrionario y fetal es mediante la restricción de la vascularización durante el proceso de placentación (11).

Adicionalmente, el suplemento de glucosa se ve afectado debido a una disminución en los niveles de expresión del transportador de glucosa GLUT4 placentarios (12). Sumado a todo esto, ocurriría una inadecuada alimentación del feto, conduciendo a restricciones del crecimiento intrauterino y muerte fetal.

En el 2019 se sustentó una tesis de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en donde se realizó un análisis semi-ecológico asociándose los niveles anuales de arsénico en el agua potable en el 2010, 2012 y 2016 con distintos resultados perinatales como el bajo peso al nacer, parto pretérmino y pequeño para la edad gestacional. Si bien no se encontró asociación alguna, el trabajo indica que esto pudo deberse al carácter ecológico de la exposición al arsénico asignada, o a la falta de una adecuada asignación de distritos de residencia de las gestantes (65). Esto se resuelve midiendo la exposición en cada gestante, tanto en el agua que consume como en los niveles urinarios de los metabolitos del arsénico.

A continuación, se describen los distintos marcadores de morbilidad y mortalidad materno-perinatal y el efecto del arsénico sobre cada uno de ellos.

1.2.2.1.Nacimiento Prematuro

La Organización Mundial de la Salud define al nacimiento prematuro o pretérmino como un nacimiento llevado a cabo antes de las 37 semanas completas de gestación, aunque se puede dividir en tres categorías: moderado a tardío (32 – 37 semanas), muy pretérmino (28 – 32).

Se estima que anualmente son 15 millones los nacimientos considerados como prematuros (66), siendo la mayor incidencia en el África, llegando hasta un 18% de casos , y la menor en Europa con un 5% (67). En cuanto al Perú, de acuerdo al Ministerio de Salud, en el 2015 se registró un 6.5% de partos prematuros, con la mayor prevalencia en la región Loreto con 8.09%, mientras Tacna tuvo un 5.98% (68).

Referente al arsénico, en un estudio de cohortes en Bangladesh que consistió de 1183 gestantes, encontró que el 22% de la población evaluada mostró una exposición al arsénico mayor a 50 $\mu\text{g/L}$, aunque la media fue de 2.2 $\mu\text{g/L}$ para agua potable y 1.2 $\mu\text{g/g}$ para la uña del pie, hallándose un riesgo relativo de 1.12 (IC 95% 1.07 – 1.17) y 1.13 (IC 95% 1.03 – 1.24) (69).

Mediante el análisis de 1.8 millones de registros materno-perinatales pertenecientes al estado de California, Estados Unidos, correspondiente a los años 2009 – 2012, se encontró que por cada aumento de 1.38 $\mu\text{g/L}$ en la concentración de arsénico en el agua potable, el riesgo de obtener un

nacimiento pretérmino incrementaba en 10%, siendo este efecto mayor en zonas urbanas que en rurales; aunque ajustando el modelo por las distintas covariables como edad, etnia y educación, el riesgo disminuyó a 7.2% (70). Similares resultados fueron encontrados en gestantes del estado de Ohio, OR=1.10 (IC 95% 1.06 – 1.15) ajustando por variables de control (71).

1.2.2.2. Pequeño para la Edad Gestacional

El concepto de Pequeño para la Edad Gestacional (PEG) relaciona dos variables perinatales de morbi-mortalidad, el peso al nacer y la edad gestacional, definiéndose PEG como aquel neonato con un peso por debajo del percentil 10 para su edad gestacional según una curva de referencia (72).

De acuerdo a los datos del SIP del 2016, la provincia de Tacna presentó una prevalencia de PEG de 3.2% (65). Si bien son distintos los factores que predisponen a que un neonato resulte ser considerado como PEG, la exposición a factores ambientales puede incrementar de igual manera el riesgo de PEG. Recientemente se publicó un estudio el cual evaluó la relación entre la concentración de arsénico en la sangre materna durante el segundo y tercer trimestre de gestación, y al momento del parto, con el nacimiento PEG en una población mexicana; hallándose un mayor riesgo de PEG en las gestantes que presentaron niveles elevados de arsénico en la sangre al momento del parto OR=1.44 (IC 95% 1.08 - 1.93) (73).

Por otro lado, en una población de Barcelona se evaluó en 178 gestantes la relación entre la concentración de distintos metales pesados como el cadmio, mercurio, arsénico, plomo y zinc presentes en la placenta y en el suero fetal y materno, con el riesgo de PEG. Contrario a lo esperado, se encontró una mayor concentración de arsénico en el suero materno dentro del grupo de neonatos considerados adecuados para la edad gestacional (1.9 $\mu\text{g/dL}$ vs 1.4 $\mu\text{g/dL}$); únicamente el cadmio mostró una mayor concentración en suero materno y fetal en el grupo PEG (0.05 $\mu\text{g/dL}$ y 1.36 $\mu\text{g/dL}$ vs 0.04 $\mu\text{g/dL}$ y 0.04 $\mu\text{g/dL}$) (74).

1.2.2.3. Grande para la Edad Gestacional y Macrosomía

Similar a PEG, Grande para la Edad Gestacional (GEG) se define como el recién nacido vivo con un peso al nacer superior al percentil 90 respecto a su edad gestacional (75). Mientras que un recién nacido macrosómico es aquel que presenta un peso al nacer ≥ 4000 g a término (76).

La prevalencia mundial de macrosomía fluctúa entre el 0.5% al 14.9% (77), mientras que en el Perú, en base a un análisis de la base del ENDES, la prevalencia para el año 2013 fue de 5.3% (78). No obstante, esto dista de lo reportado para el año 2005, en donde se determinó una prevalencia de 11.37%, siendo el hospital Hipólito Unanue de Tacna el que mayor índice mostró, 20.83% (79).

La relación o asociación entre la exposición a arsénico y GEG o macrosomía aún permanece sin esclarecer del todo. Hasta la fecha solo hay un estudio, que se realizó en una cohorte de gestantes mexicanas, el cual encontró que niveles crecientes de arsénico en la sangre de la madre al momento del parto, incrementan el riesgo de GEG (OR=2.03) (73). Es posible que tanto GEG como la macrosomía estén relacionados indirectamente con la exposición a arsénico, debido a sus efectos sobre la regulación de la glucosa durante el embarazo, y su posible riesgo de desarrollar diabetes gestacional (80).

1.3. Planteamiento del Problema

Es innegable el hecho que distintas zonas del Perú se enfrentan a una serie de retos en materia de salud pública producto de una exposición en particular hacia distintos contaminantes; como, por ejemplo, los habitantes de La Oroya, la cual producto de las actividades metalúrgicas del área, están expuestos a niveles de plomo alarmantes. Otro ejemplo es aquel el cual se manifestó en Lima durante los meses de febrero y marzo del presente año, en donde un grupo de habitantes de Cerro de Pasco manifestaron frente al Ministerio de Salud reclamando atención médica, dados los casos de leucemia infantil presentados en la zona, la cual se alegaba era producto de la contaminación a metales pesados a causa de la minería.

En el caso puntual del presente estudio, el interés ha sido la población tacneña, la cual, dadas las condiciones geográficas, se ha expuesto a niveles

considerables de arsénico históricamente. La información acerca de la magnitud del problema no ha sido debidamente reportada, siendo únicamente dada a conocer a nivel nacional, e inclusive solo local. Este desconocimiento, sumado a las dificultades para llevar a cabo investigaciones del calibre de estudios de cohorte en el Perú, ha permitido que no puedan evaluarse arduamente los efectos del arsénico sobre la salud de esta población; presentándose un mayor desconocimiento en poblaciones vulnerables como lo pueden ser niños o mujeres gestantes, siendo estas últimas el grupo considerado para la presente investigación.

Por otro lado, tal como se menciona párrafos atrás, esta exposición es natural y ha estado presente perennemente en la zona, por lo que, tal como se ha observado en otros países, concretamente Chile y Argentina, es posible que se hayan desarrollado mecanismos fisiológicos de respuesta especiales ante la intoxicación por arsénico. Investigar los marcadores que permitan evaluar este proceso, permitirán comprender la magnitud del efecto que puede estar ocasionando la exposición a arsénico en la población, lo cual, hasta el momento, no se ha llevado a cabo, siendo un campo novedoso de investigación.

1.4. *Justificación del Estudio*

A pesar de que es conocida la situación del agua potable de Tacna referente al arsénico, tanto por las autoridades correspondientes como por la población en general, los esfuerzos por entender de qué manera este metaloide está afectando a la población se han limitado principalmente a estudios descriptivos en cuanto a los niveles totales en el agua y en la orina, sin asociarse con efecto en la salud alguno ni evaluando la importancia de su metabolismo.

Este estudio no solo es de gran interés científico, ya que sería el primero que evalúe los efectos de la ingesta de arsénico por medio del consumo de agua potable en una población vulnerable como lo son las gestantes, sino también evaluará su metabolismo y su impacto sobre los resultados del nacimiento; lo que servirá para informar y alertar a las autoridades gubernamentales correspondientes, las cuales, en base a la evidencia científica, deberán de formular leyes para resolver esta situación que afecta no solo a la población tacneña, sino también a los distintos migrantes y turistas que llegan a la región.

Este estudio podrá servir de base para la formulación de estudios más ambiciosos en donde se realice el seguimiento de los recién nacidos, para la evaluación del desarrollo cognitivo, el cual es otro factor a tomar en cuenta para futuros proyectos. De igual manera, el estudio tiene potencial

para ser ampliado con análisis genéticos, con los cuales se podrá conocer acerca de las variantes genéticas o polimorfismos de estas poblaciones en referentes a los genes implicados en el metabolismo del arsénico, tal como el gen *as3mt*.

El proyecto desarrollado contribuye en establecer una nueva línea de investigación, especialmente en la región de Tacna, la cual combina a la salud ambiental, mediante estudios de exposición, y a la salud reproductiva, integrando a su vez conocimientos fisiológicos, bioquímicos y metabólicos, hasta genéticos; permitiendo conocer no solo el efecto de la exposición sobre la salud reproductiva, sino también los factores inherentes de las poblaciones, dígase capacidad metabólica, y cómo estos influyen en la relación ambiente-individuo.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a lo anteriormente expuesto, considerando los distintos efectos en la salud producto de una exposición crónica a arsénico, especialmente durante el embarazo, y cómo distintos factores, destacando el papel de la genética lo que modifica en gran parte la respuesta fisiológica de la persona una vez consumido el contaminante, surgieron dos preguntas:

- ¿Cómo se distribuyen los distintos metabolitos de arsénico en la población gestante de la provincia de Tacna con una exposición crónica a altos niveles de arsénico inorgánico en agua potable?
- ¿Cuál es el efecto de los distintos metabolitos de arsénico sobre los resultados del embarazo en la provincia de Tacna?

III. HIPÓTESIS

Para las preguntas de investigación establecidas, se plantearon las siguientes hipótesis:

- Las gestantes de la provincia de Tacna presentarán una alta proporción de metabolitos DMA/MMA.
- Las gestantes cuyos neonatos reporten los mejores resultados del nacimiento presentarán una mayor proporción DMA/MMA en la orina.

IV. OBJETIVOS

Generales

- Determinar la asociación entre los niveles de arsénico inorgánico consumidos en el agua potable con las concentraciones de arsénico en orina y sus metabolitos en gestantes de la provincia de Tacna, por zona de residencia.
- Determinar la asociación entre la concentración de arsénico urinario y sus metabolitos con los resultados del nacimiento por zonas en la provincia de Tacna.

Específicos

- Determinar la concentración de arsénico inorgánico en agua potable consumida por las gestantes de la provincia de Tacna en el segundo trimestre de embarazo.
- Determinar la concentración de arsénico urinario y sus metabolitos en el segundo trimestre del embarazo.
- Relacionar la proporción DMA/MMA con la incidencia de nacimiento pretérmino.
- Relacionar la proporción DMA/MMA con la incidencia de pequeño para la edad gestacional (PEG).

- Relacionar la proporción DMA/MMA con la incidencia grande para la edad gestacional (GEG).

V. METODOLOGÍA

5.1. Población y muestra

La población constó de todas las gestantes residentes de la provincia de Tacna. El estudio consideró los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Mujeres embarazadas residentes en la provincia de Tacna.
- Edad entre 18 – 40 años

Criterio de exclusión

- Múltiples gestaciones (p. Ej., Gemelos, trillizos, etc.).
- Edad gestacional mayor a 24 semanas.
- Mujeres embarazadas que han consumido pescado o mariscos 24 antes de tomar la muestra de orina
- Tiempo de residencia en la respectiva provincia <5 años.
- Mujeres embarazadas con infecciones crónicas (e.g. tuberculosis y hepatitis).
- Mujeres embarazadas con enfermedades crónicas del sistema nervioso (epilepsia, esclerosis múltiple).

- Mujeres embarazadas con enfermedades del colágeno (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémica, esclerosis sistémica).
- Mujeres embarazadas con nefropatías.
- Mujeres embarazadas con hipertensión arterial previamente existente.
- Mujeres embarazadas que migran constante, prolongada o permanentemente fuera de la Provincia de Tacna.

La muestra seleccionada para el presente trabajo fue de 150 gestantes que se encontraban hasta la semana 24 de gestación. La muestra se escogió en base a estudios previos en donde se evaluó de igual modo la asociación entre la exposición de arsénico en orina con distintos resultados perinatales (81–83).

En base a un análisis de base de datos secundaria provenientes del Sistema Informático Perinatal (SIP2000), se obtuvo una prevalencia de 36% para grande para la edad gestacional, asumiendo un intervalo de confianza de 95% y una potencia de prueba de 80%. Tomando en cuenta lo encontrado por Mullin et al., 2019, en donde se halló un OR de 1.46 para grande para la edad gestacional en mujeres expuestas a arsénico:

$$P_1 = \Pr(Y = 1|x = 1) = \frac{1.46 * 0.36}{(1 - 0.36) + 1.12 * 0.36}$$

$$P_1 = 0.50$$

Entonces para calcular el tamaño de muestra empleando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha}\sqrt{2P(1-P)} + z_{1-\theta}\sqrt{P_0(1-P_0) + P_1(1-P_1)})^2}{(P_1 - P_0)^2}$$

Donde:

$z_{1-\alpha}$: 1.645 con intervalo de confianza de 95% para cada cola

$z_{1-\theta}$: 0.842 con una potencia de 80%

Entonces:

$$n = \frac{(1.645\sqrt{2 * 0.36 * 0.64} + 0.842\sqrt{0.36 * 0.64 + 0.50 * 0.4744})^2}{(0.50 - 0.36)^2}$$

$$n = 92.8 = 93$$

5.2. Procedimientos y Técnicas

5.2.1. Diseño

Estudio de cohorte observacional de carácter longitudinal en el que se evaluó a 150 gestantes que habitan en la provincia de Tacna (reclutadas hasta la semana 24 de gestación. Para cada mujer embarazada, se midieron los niveles totales de arsénico de su principal fuente de agua, por ejemplo, agua proveniente del grifo de la cocina. Se obtuvo una muestra de orina para determinar los niveles de arsénico inorgánico y sus metabolitos orgánicos (MMA y DMA), ya que el arsénico urinario

es considerado como el indicador más útil para evaluar la exposición a arsénico por vía digestiva (38).

Se reclutaron aquellas gestantes que acudían a los distintos Establecimientos de Salud (EESS) para sus controles prenatales, pertenecientes y dirigidos por la Red de Salud Tacna. Fueron 15 los Establecimientos de salud considerados para el reclutamiento:

- Puesto de Salud Vista Alegre
- Puesto de Salud 5 de Noviembre
- Centro de Salud Viñani
- Centro de Salud Leoncio Prado
- Centro de Salud Ciudad Nueva
- Centro de Salud La Esperanza
- Centro de Salud San Francisco
- Centro de Salud La Natividad
- Centro de Salud Leguía
- Centro de Salud Metropolitano
- Centro de Salud Bolognesi
- Centro de Salud Pocollay
- Centro de Salud Alto de la Alianza
- Centro de Salud 28 de Agosto
- Puesto de Salud Cono Norte

Los EESS mencionados anteriormente están distribuidos en los distintos distritos de la provincia de Tacna.

5.2.2. Recolección de Información de las Gestantes y Reclutamiento

El reclutamiento de las gestantes se llevó a cabo mediante una llamada telefónica. Para la recolección de los datos personales de las gestantes de cada EESS, tales como nombre, edad, dirección y número de teléfono, se solicitó una autorización al Director de la Red de Salud Tacna para poder adquirir el Libro de Seguimiento de Gestantes y Puerperas que maneja cada EESS. En dicho libro figura la siguiente información:

- Nombre
- Dirección
- Edad
- Número de Historia Clínica
- DNI
- Fecha de nacimiento
- Fecha de la última menstruación
- Número de teléfono
- Edad gestacional
- Fecha de registro de la edad gestacional

Una vez contado con el permiso, se asistió a cada uno de los EESS para solicitar el libro, cuya información fue transcrita a un cuaderno. Solo se consideró transcribir la información de aquellas gestantes que cumplieran con los criterios de inclusión mencionados posteriormente.

Con los datos correspondientes, se procedió a llamar por vía telefónica a la posible participante. Para ello, se siguió un orden en cuanto a la información brindada y consulta de participación, tal como se indica a continuación:

- Nombre de la persona que llama
- Confirmación de la identidad de la mujer embarazada.
- Notificación de selección de participación de proyecto.
- Breve explicación del proyecto.
- Explicación del procedimiento una vez aceptado (recolección de muestras y encuestas)
- Beneficios por participar en el proyecto.
- Programación de visita domiciliaria
- Agradecimientos

La visita domiciliaria se programó según disposición de la participante, esta podía ser de lunes a domingo en el horario en que la gestante creía conveniente, hasta un máximo de las 6 p.m. por seguridad del investigador y de la gestante.

En caso así lo deseaba la gestante, el reclutamiento podía ser realizado en el Establecimiento de Salud de su preferencia o bajo las condiciones dispuestas por la posible participante.

5.2.3. Instrumento

Se usó un cuestionario para recopilar información sobre la historia sociodemográfica, biológica, obstétrica. Dichos documentos fueron denominados Cuestionario de Salud y Cuestionario Sociodemográfico. Solo se realizaron dichos cuestionarios durante la primera visita correspondiente al segundo trimestre de gestación. Los cuestionarios tuvieron una duración de aproximadamente 20 minutos en total. La participante contaba con la facultad de decidir si responder o no alguna pregunta en especial.

5.2.4. Muestreo de Agua Potable

La muestra de agua potable provino de la fuente de mayor uso por la gestante, por ejemplo, del grifo de la cocina. El primer muestreo correspondiente al segundo trimestre de embarazo se realizó junto con las encuestas. El agua fue recolectada en frascos de plástico estériles especiales para toma de muestras. La muestra fue tomada por el investigador en la mayoría de los casos; en algunas oportunidades, por

decisión de la gestante, ella realizaba la recolección del agua, para lo cual se le proporcionaba el frasco, y se le indicaba el procedimiento.

Para la recolección de la muestra, se desenroscaba el frasco en el momento del muestreo. Se dejó fluir el agua durante 10 segundos para eliminar cualquier residuo de las tuberías. Se colectaron 100mL de agua potable. Finalmente, la muestra era colocada en un cooler junto con geles refrigerantes, y transportadas al Laboratorio de Biología de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann (UNJBG), en donde se almacenaban a -20°C . El mismo procedimiento se empleó para la recolección de la muestra de agua potable correspondiente al tercer trimestre de gestación.

5.2.5. Muestreo de Orina

Al final de la primera visita domiciliaria, se le otorgó a la participante 2 frascos de plástico estériles destinados para la recolección de orina. Se le indicó que debe ser la primera orina de la mañana, descartando el primer chorro en el inodoro y llenar subsecuentemente el frasco. El frasco fue llenado únicamente por la gestante, y entregado por ella al investigador; para ello se coordinó previamente la hora de recojo. En caso la participante no haya podido entregar la muestra en la mañana o dentro de la media hora, se le solicitó almacenar la muestra en la congeladora hasta su entrega, dentro del mismo día acordado, con el fin

de evitar su pronta degradación. Una vez recogido el frasco, se colocaba en un cooler junto con geles refrigerantes, siendo transportados al Laboratorio de Biología de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, en donde se alicuotó en 2 crioviales de 2 mL cada uno; siendo finalmente almacenados a -20°C .

5.2.6. Cuantificación de Arsénico Total en Agua Potable

El arsénico inorgánico total en agua se midió en un ambiente proporcionado por el Laboratorio de Biología de la UNJBG (Tacna). Dado que la muestra era almacenada a -20°C , se dejó descongelar a temperatura ambiente durante 3 horas previo al análisis. Se empleó un kit comercial (MQuant Arsenic Kit, Merck, EE. UU), siguiendo sus indicaciones. En breve, se vertieron 60mL de agua en la botella de reacción, y luego se añadieron 2 gotas del reactivo As-1 y se agitaron. Una vez que se obtuvo un color homogéneo, se añadió una cuchara llena de reactivo As-2 y se disolvió por completo, seguido del reactivo As-3. El frasco de reacción se cerró inmediatamente con la tira reactiva previamente colocada, y se dejó en reposo durante 20 minutos. Se quitó la tapa y se limpió la tira con agua destilada. Finalmente, se comparó el color de la tira con las referencias del kit. El kit detecta la concentración total de arsénico inorgánico basado en la suma de las concentraciones de As^{III} y As^{V} , dando un resultado cualitativo basado en los colores que

identifican las concentraciones de 0, 5, 10, 25, 50, 100, 250 y 500 $\mu\text{g/L}$ de arsénico.

5.2.7. Cuantificación de Arsénico en Orina

El total de As, As^{III} , As^{V} , el ácido monometilarsónico (MMA), el ácido dimetilarsínico (DMA) y la arsenobetaína se midieron en alícuotas de 250 μl de orina. Las muestras desconocidas se prepararon simultáneamente con tres muestras en blanco, muestras de calibración, material de referencia SRM 1643f del NIST y dos niveles de muestras de control de calidad por cada corrida analítica. Para las mediciones de As totales, las muestras se digirieron con ácido nítrico antes de diluirlas con una mezcla de patrones internos (indio, iridio, lutecio y rodio). Para los análisis especializados, las muestras de orina se diluyeron con los patrones internos y luego se separaron utilizando una cromatografía de intercambio aniónico fuerte con una elución de gradiente con carbonato de amonio $((\text{NH}_4)_2\text{CO}_3)$, sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (Na_2EDTA) y metanol.

Las muestras se analizaron después mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS), eliminando las interferencias espectrales con una célula de reacción de colisión. Las concentraciones de los elementos objetivo se determinaron a partir de la relación entre la respuesta del instrumento al analito nativo y la

respuesta a los estándares internos de la muestra, por comparación con la curva estándar. Se utilizó el NIST SRM 3667 como material de control de calidad. La gravedad específica se determinó utilizando un refractómetro automatizado que se calibró con agua antes de su uso.

5.2.8. Recolección de Datos Maternos y Perinatales

La provincia de Tacna cuenta con 4 establecimientos centros de salud públicos capaces de atender partos, el Centro de Salud San Francisco, el Centro de Salud Ciudad Nueva, el Centro de Salud La Esperanza, y el Hospital Hipólito Unanue; siendo en este último en donde se atienden aquellos partos que requieren de cesárea o con alto riesgo.

Los datos de los resultados materno-perinatales fueron obtenidos de los registros médicos del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. Los datos de interés son la edad gestacional, sexo y el peso al nacer, los cuales se emplearán para generar las variables Nacimiento Pretérmino, macrosomía, Grande para la Edad Gestacional y Pequeño para la Edad Gestacional. En los casos en donde la gestante no tuvo su parto en el Hospital, se consultó la historia clínica del centro de salud correspondiente. En algunos casos la atención se hizo a través del sistema privado, para lo cual se realizó una entrevista a la participante, consultándole sobre el peso al nacer de su hijo, la edad gestacional, el tipo de parto y sexo.

Los registros ubicados en cada uno de los registros de los establecimientos de Salud (Hospital Hipólito Unanue, San Francisco, Ciudad Nueva y La Esperanza) se encontraban anidados a cada una de las madres mediante la identificación del nombre, DNI y número de historia clínica de la madre y del recién nacido.

5.3. Consideraciones Éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética para Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, antes del inicio del proyecto, con código de registro SIDISI 104096, y Constancia número 390-16-19 (**Anexo 1**). A su vez, el proyecto contó con los permisos respectivos por parte de la Dirección Regional de Salud de Tacna (DIRESA) y la Red de Salud de Tacna (**Anexo 3**), los cuales autorizaron el acceso a la información de las gestantes manejada por cada uno de los Establecimientos de Salud considerados.

Cada voluntaria proporcionó su consentimiento informado (**Anexo 2**). No se realizó ninguna medición o entrevista antes de firmar el consentimiento. En el consentimiento informado se indicaba que podían abandonar el estudio en cualquier momento y que no se tomarían medidas en contra.

Todas las muestras recibieron un código único para identificar al participante. Los mismos códigos se emplearon en la base de datos para emparejar los datos. Los datos del nombre no se incluyeron en la base de datos para proteger la identidad de la gestante.

Los beneficios contemplados para los participantes fueron los siguientes:

- Las participantes conocieron la concentración de arsénico consumido en el agua potable, los cuales se compararon con los valores de referencia de la OMS.
- Las participantes conocieron la concentración de arsénico excretado en la orina.
- Las participantes obtuvieron mayor conciencia acerca de los riesgos de consumir altos niveles de arsénico.
- Las participantes supieron acerca de su capacidad metabólica frente al arsénico
- Las participantes recibieron una canasta de comestibles, en compensación por el tiempo dispensado para el estudio.

Mientras que el daño potencial considerado fue el siguiente, tal como figura en el protocolo aprobado:

- *“Los procedimientos que se llevarán a cabo en el presente estudio no generarán daño alguno a la participante; no obstante,*

es probable que, por motivos propios de embarazo, la gestante sienta malestar, para lo cual se le recomendará acudir al centro de salud más cercano o a su médico de confianza”.

Para mitigar el daño potencial, a todos los participantes se les proporcionó un número de contacto, en este caso del investigador encargado del reclutamiento, además del presente en el consentimiento informado, para que puedan comunicarse en caso de que presenten alguna molestia.

En los casos en que la gestante presentara una contaminación de arsénico en su agua potable por encima del límite de 10µg/L, establecido por la OMS y el Ministerio del Ambiente, se le proporcionó información respecto a las medidas cautelares que podía adoptar, como el consumo de alimentos ricos en antioxidantes y ácido fólico.

Las participantes recibieron informes periódicamente. El informe incluía información sobre las medidas antropométricas hechas a la participante, incluyendo peso, la talla y el índice de masa corporal; los análisis químicos para cuantificar el arsénico inorgánico presente en el agua potable y la orina.

5.4. Análisis Estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa STATA (STATA versión 15.0) para computadoras personales (Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845, EE. UU.).

Se consideraron dos unidades de análisis para el presente trabajo: la gestante y el recién nacido. Asimismo, para los análisis estadísticos realizados, se anidó a la mujer con su respectivo hijo, siendo evaluados como diada madre-hijo.

Se empleó un análisis de regresión logística para evaluar la relación entre el nacimiento prematuro, pequeño para la edad gestacional, macrosomía y grande para la edad gestacional, con niveles categóricos de arsénico, y los niveles continuos de arsénico urinario, metabolitos e índices de metilación. La regresión se controló mediante variables de confusión: edad, IMC pregestacional y zona de residencia de la madre. La regresión lineal se utilizó para el resultado del peso al nacer (continuo), ya sea restringiendo a los partos a término o ajustando la edad gestacional al nacer. Se realizaron transformaciones logarítmicas a los datos de arsénico urinario en caso no muestren una distribución normal; los modelos de regresión se realizaron de igual modo con estas transformaciones. Los valores de arsénico urinario fueron categorizados según cuartiles, asignándose a cada mujer a su valor

de exposición respectivo. Esta clasificación se empleó tanto para la regresión lineal como logística.

Los modelos de regresión lineal fueron evaluados para multicolinealidad empleando el Factor de Inflación de Varianza (VIF); se consideró que hay multicolinealidad cuando el $VIF > 10$, y el factor $1/VIF < 0.1$. Para el caso de las regresiones logísticas, se evaluó la multicolinealidad generando diversos modelos de regresión lineal entre la variable dependiente dicotómica con los distintos factores de ajuste. El modelo de regresión final se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, en donde un $p > 0.05$ indicaba que el modelo empleado era útil para analizar la asociación entre las variables.

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de georeferencia: Las coordenadas (latitud y longitud) de los hogares de las mujeres embarazadas se recogieron con la aplicación en línea gratuita UTM Geo Map. Utilizando el software gratuito R versión 3.5.2 y el folleto de las bibliotecas R, mapview, shiny, sp, rgeos, raster, mapview, webshot, dplyr, las coordenadas fueron localizadas en un mapa OpenStreetMap ajustado para la provincia de Tacna, y coloreado según la categoría de exposición al arsénico ($\leq 10 \mu\text{g/L}$, $25 \mu\text{g/L}$ o $\geq 50 \mu\text{g/L}$).

5.4.1. Operacionalización de Variables

Tabla 5: Variables dependientes, descripción y escala de medición.

Variables Dependientes	Definición	Escala
Nacimiento pre-término	Nacimiento producido antes de las 37 semanas de gestación	Nominal: 0) No (≥ 37 semanas) 1) Sí (< 37 semanas)
Pequeño para edad gestacional	Peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, de acuerdo a la curva de referencia de la OMS (84)	Nominal: 1) Sí 0) No
Grande para la edad gestacional	Peso al nacer por encima del percentil 90 para la edad gestacional, de acuerdo a la curva de referencia de la OMS (84)	Nominal: 1) Sí 0) No
Macrosomía	Peso al nacer mayor a 4000 gramos.	Nominal: 1) Sí 0) No
Peso al nacer	Peso al nacer en gramos	Razón: Continua
Edad Gestacional	Edad gestacional asignada al neonato	Razón: Continua

Tabla 6: Variables independientes, descripción y escala de medición.

Variables independientes	Definición	Escala
Arsénico inorgánico	Concentración de arsénico inorgánico presente en el agua potable	Categoría ordinal 1) 0 – 10µg/L 2) 25µg/L 3) >25µg/L
Arsénico total presente en la orina	Concentración de arsénico total presente en la orina ([iAs]+[Asb]+[MMA]+[DMA])	Razón: Continua
%DMA	Porcentaje de DMA presente en la orina ($[DMA]/([iAs]+[MMA]+[DMA])*100$)	Razón: Continua
%MMA	Porcentaje de MMA presente en la orina ($[MMA]/([iAs]+[MMA]+[DMA])*100$)	Razón: Continua
Proporción DMA/MMA	Concentración DMA / Concentración MMA	Razón: Continua
Índice de Metilación Primario (PMI)	$([MMA]+[DMA])/[tAs]$	Razón: Continua
Índice de Metilación Secundario (SMI)	$[DMA]/([MMA]+[DMA])$	Razón: Continua
Edad de la madre	Edad de la madre al momento del parto	Razón: Discreta
Sexo del recién nacido	Sexo asignado al recién nacido al momento del nacimiento	Nominal 1) Masculino 2) Femenino
Índice de Masa Corporal Pregestacional	Peso antes del embarazo en Kilogramos / Talla antes del embarazo en metros al cuadrado	Continua
Nivel de instrucción de la madre	Máximo nivel de instrucción obtenido por la madre.	Categoría a) Ninguno b) Primaria c) Secundaria d) Superior
Abortos previos	Evento de aborto en embarazos previos	Nominal 1) Sí 2) No

Estado civil	Estado civil de la gestante según autoidentificación	Nominal 1) Soltera 2) Casada 3) Conviviente 4) Viuda 5) Divorciada
Etnia	Etnia de la gestante según autoidentificación	1) Aymara 2) Quechua 3) Mestiza 4) Otro

VI. RESULTADOS

6.1. Evaluación del riesgo de exposición al arsénico en el agua potable

Durante los meses de febrero y marzo de 2019 se reclutó a un total de 161 gestantes que se atendían regularmente en uno de los 16 distintos establecimientos de salud de la provincia de Tacna, anteriormente mencionados. Se observa una distribución casi equitativa entre los tres niveles de exposición considerados, siendo el nivel intermedio ($As=25 \mu\text{g/L}$) el grupo con el mayor número de personas, seguido por la categoría $\geq 50 \mu\text{g/L}$ con 55 personas, y finalmente 47 gestantes expuestas a concentraciones menores o iguales al límite sugerido por la OMS ($\leq 10 \mu\text{g/L}$).

De acuerdo a lo observado en la **Tabla 7**, el nivel de exposición está significativamente relacionado con la ubicación geográfica en la cual vive la gestante ($p < 0.001$), siendo la zona norte de la provincia de Tacna (distritos de Alto de la Alianza, Ciudad Nueva y Pocollay) aquella con el mayor número de gestantes expuestas a concentraciones de arsénico en agua potable $\geq 50 \mu\text{g/L}$; mientras que la zona central (distrito de Tacna) muestra mayor exposición a $25 \mu\text{g/L}$, y siendo el sur de la provincia (distritos de Gregorio Albarracín Lanchipa y Viñani) asociada a niveles bajos de arsénico. Esto se observa mejor ilustrado en la **Figura 5**.

Por otro lado, se observa que el IMC promedio en cada uno de los grupos es superior a 25 kg/m^2 , perteneciendo a la categoría de sobrepeso; Con lo que, respecto a la etnicidad, se aprecia una gran proporción de gestantes que se consideran aymara. En cuanto al acceso a los servicios básicos (luz, agua y desagüe) se aprecia una asociación significativa, indicando que la zona sur tiene una mayor proporción de gestantes que solo tienen acceso a uno de los servicios.

Tabla 7: Características sociodemográficas de la población según la categoría de exposición al arsénico.

Características	Descripción	Categoría de arsénico (µg/L)			p
		≤10	25	≥50	
Participantes	N	47	56	55	-
	%	29.75	35.44	34.81	-
Zona Geográfica	Sur	38	13	1	<0.001
	Metropolitano	7	31	19	
	Norte	2	12	35	
Edad	Años	28.97	28.93	26.68	0.97
Viviendo en Tacna	Años	15.39	18.52	17.18	0.15
Edad gestacional al reclutamiento	Semanas	15.1	16.15	15.75	0.64
Hábitos pregestacionales	Tabaquismo	0.00	1.00	4.00	0.09
	Alcohol	1.00	5.00	8.00	0.09
IMC pregestacional	Media (kg/m ²)	27.13	25.93	26.58	0.80
	Deficiencia ponderal	0	2	1	
IMC categorizado	Normal	18	23	17	0.61
	Sobrepeso	17	21	20	
	Obesidad	12	10	17	
Acceso a servicios básicos (Agua, luz, desagüe)	Al menos 1	9	1	1	<0.001
	Al menos 2	5	0	1	
	Todos	33	55	53	
Educación	Primaria	2	4	4	0.77
	Secundaria	29	31	27	
	Superior	16	21	24	
Estado civil	Soltera	7	16	13	0.35
	Casada o conviviente	40	40	42	
Etnicidad	Aymara	30	23	34	0.08
	Quechua	8	8	2	
	Mestizo	12	26	14	
Ocupación	Ama de casa	28	33	29	0.63
	Trabajadora	16	21	25	
	Estudiante	3	2	1	

Las variables categóricas se presentan como recuentos, y las variables continuas como medias. Se usó la prueba de asociación Chi² para variables categóricas, excepto en las células con recuentos inferiores a 5, para ellas se calculó la prueba exacta de Fisher. ANOVA de una vía se empleó para variables continuas Edad, Viviendo en Tacna, Edad gestacional al reclutamiento e IMC pregestacional.

Como se menciona anteriormente, en la **Figura 4** se aprecia cómo varía la distribución de los niveles de arsénico en agua potable, siendo en la zona sur una predominancia de los valores ≤10 µg/L, en el centro iguales a 25

$\mu\text{g/L}$, y $\geq 50 \mu\text{g/L}$; aunque se aprecian casos en donde este patrón regular es alterado; por ejemplo, en el distrito de Coronel Gregorio Albarracín Lanchipa, en donde predomina el nivel de exposición más bajo, figuran contados casos con un nivel medio y alto de concentración de iAs.

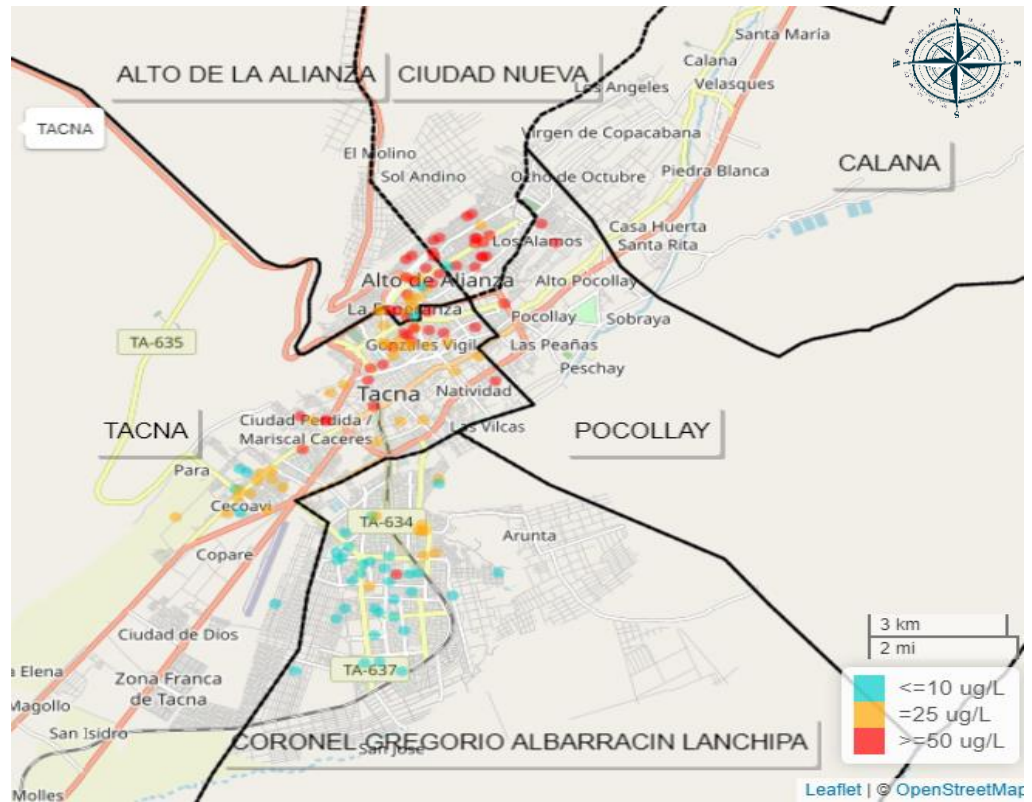


Figura 4: Distribución espacial de los niveles de exposición a arsénico en agua potable en las gestantes del estudio. Se observa cómo en el distrito de Coronel Gregorio Albarracín Lanchipa predominan un nivel bajo de exposición (celeste), mientras que en el distrito de Tacna el nivel intermedio (rojo); siendo los distritos de Alto de la Alianza, Ciudad Nueva y Pocolloy aquellos con un mayor número de casos con niveles de arsénico $\geq 50 \mu\text{g/L}$ (naranja).

6.2. Evaluación del arsénico urinario y sus metabolitos

En la **Tabla 8** se muestra una tabla resumen y estadística sumaria de los distintos parámetros de arsénico evaluados en la orina de las gestantes durante el segundo trimestre de gestación. Como se observa, la media geométrica de la concentración de arsénico urinario total (U-tAs) fue 46.10 $\mu\text{g/L}$, con un rango de 7.35 – 181.85 $\mu\text{g/L}$, el cual está compuesto por la suma de las distintas especies arsenicales: iAs, arsenobetaína, MMA y DMA. Por otro lado, el metabolito con mayor concentración resultó ser el ácido dimetilarsínico (U-DMA) con una media geométrica de 16.43 $\mu\text{g/L}$. En lo que respecta al porcentaje que cada una de las especies representa, se encontró que el metabolito más abundante fue el DMA con un 35.59 (95% IC 10.95 ; 12.56), mientras que en las especies orgánicas, el arsenito (As^{III}) era el más abundante representando el 13.51%.

Tabla 8: Estadística sumaria de los distintos parámetros de arsénico medidos en orina en gestantes de la provincia de Tacna.

Parámetro	Media	DE	95%IC	Mediana	Rango
U-tAs	46.10	1.89	41.51 – 51.21	44.49	7.35 – 181.85
U-iAs	5.99	2.92	4.42 ; 6.28	6.52	0.14 – 50.77
U-As^{III}	2.72	3.61	2.21 ; 3.36	3.68	0.04 - 32.04
U-As^V	2.25	2.87	1.90 ; 2.68	2.75	0.04 - 18.73
U-Asb	13.53	2.83	11.41 ; 16.04	12.26	0.93 – 138.95
U-MMA	2.77	2.79	2.34 ; 3.28	3.56	0.1 - 27.75
U-DMA	16.41	2.25	14.40 ; 18.75	18.90	1.12 - 93.57
U-DMA/MMA	5.91	1.77	5.39 ; 6.50	5.97	1.88 - 24.00
U-iAs (%)	14.16	8.35	12.79 ; 15.52	13.72	0.75 – 45.29
U-As^{III} (%)	8.24	5.50	7.34 ; 9.14	6.80	0.23 – 28.58
U-As^V (%)	5.91	3.23	5.39 ; 6.44	5.65	0.17 – 18.27
U-Asb (%)	38.05	23.07	34.28 ; 41.82	37.38	4.44 – 91.61
U-MMA (%)	7.44	4.26	6.74 ; 8.13	7.37	0.59 – 18.81
U-DMA (%)	40.35	18.35	37.35 ; 43.35	38.40	7.05 – 77.41
PMI	0.48	0.20	0.44 ; 0.51	0.46	0.07 – 0.85
SMI	0.84	0.07	0.83 ; 0.85	0.85	0.65 - 0.96

Para el U-tAs, U-iAs, U-As^{III}, U-As^V, U-MMA y U-DMA ($\mu\text{g/L}$) se muestra la media geométrica. **U-iAs(%)** es la suma de **U-As^{III}(%)** y **U-As^V(%)**. La suma de **U-iAs(%)**, **U-Asb(%)**, **U-MMA(%)** y **U-DMA(%)** constituyen el 100%. **DE:** Desviación Estándar. **IMP:** Índice de Metilación Primario. **IMS:** Índice de Metilación Secundario. **Asb:** Arsenobetaina

En la **Figura 5** se observan graficados el porcentaje que representa cada especie arsenical del total de la concentración obtenida. Tal como se aprecia, el DMA es la especie más abundante, seguido del arsénico inorgánico. Por otro lado, supera en 5.5 veces al MMA, indicando así la actividad metabólica de las gestantes ante el arsénico.

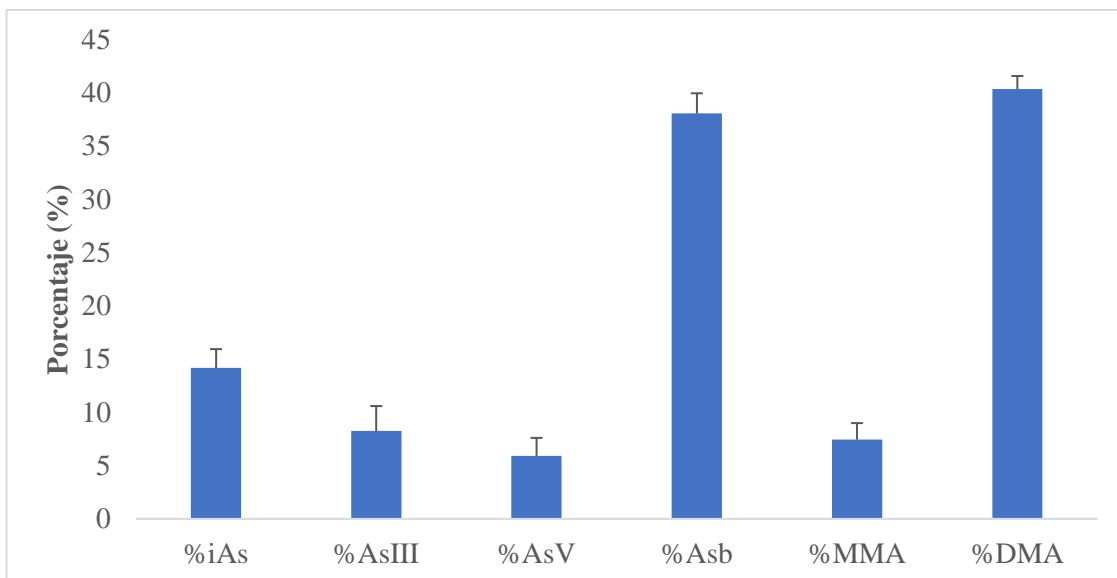


Figura 5: Porcentaje que representa cada especie de arsénico en relación a la concentración total.

6.3. Evaluación de la concentración de arsénico en orina según nivel de exposición en agua potable

En la **Tabla 9** se muestra la concentración de las distintas especies de arsénico medidas en la orina con respecto al grupo de exposición a arsénico en agua potable. Tal como se aprecia, hay un patrón de incremento de la concentración de cada especie, siendo esta asociación significativa para el U-tAs el U-Asb y el U-DMA ($p < 0.05$).

Tabla 9: Concentración de las distintas especies de arsénico urinario y sus transformaciones logarítmicas según grupo de exposición a arsénico en agua potable en gestantes de la provincia de Tacna.

Parámetro	≤10 µg/L	25 µg/L	≥50 µg/L	<i>p-value</i>
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
U-tAs	41.72 ± 22.76	54.99 ± 37.18	67.55 ± 36.75	<0.01
U-iAs	6.72 ± 5.66	7.10 ± 5.24	10.19 ± 9.40	0.1
U-As ^{III}	3.81 ± 3.30	4.12 ± 3.18	5.89 ± 5.91	0.11
U-As ^V	2.91 ± 2.49	2.97 ± 2.44	4.30 ± 3.86	0.07
U-Asb	13.77 ± 12.11	23.33 ± 26.76	25.99 ± 20.35	<0.01
U-MMA	3.58 ± 3.00	3.82 ± 2.83	5.16 ± 4.92	0.22
U-DMA	17.64 ± 13.31	20.76 ± 16.13	26.20 ± 18.49	0.01

Los valores se muestran como media geométrica ± DS geométrica. Se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las concentraciones de U-tAs, U-iAs, U-As^{III}, U-As^V, U-Asb, U-MMA y U-DMA.

Adicionalmente, considerando la asociación entre la zona geográfica de residencia de la madre con las concentraciones de arsénico total en agua, se evaluó si las concentraciones arsénico urinario y sus distintos metabolitos diferían entre zona. Tal como se observa en la **Tabla 10**, hay un incremento de los niveles de arsénico urinario total y las distintas especies, reportándose las menores concentraciones en la zona sur, y las mayores en la norte, siendo esta diferencia estadísticamente significativa para el U-tAs, U-As^V, U-MMA y U-DMA ($p < 0.05$). Esto guarda relación con la **Tabla 7**, ya que la mayor proporción de gestantes que consumían agua con una concentración de arsénico en agua potable ≤10 µg/L se encontraban en la zona sur, mientras que la zona norte mostraba la mayor exposición, reflejándose esto en los niveles de arsénico urinario.

Tabla 10: Concentraciones de arsénico urinario total y especies de acuerdo a la zona de residencia de la madre.

Parámetro	Sur	Metropolitana	Norte	<i>p-value</i>
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	
U-tAs	34.3 ± 22.76	49.55 ± 37.18	56.02 ± 36.75	<0.01
U-iAs	4.07 ± 5.66	5.27 ± 5.24	6.65 ± 9.40	0.13
U-As ^{III}	2.19 ± 3.30	2.84 ± 3.18	3.18 ± 5.91	0.23
U-As ^V	1.72 ± 2.49	2.17 ± 2.44	2.99 ± 3.86	<0.05
U-Asb	10.42 ± 12.11	14.9 ± 26.76	15.53 ± 20.35	0.12
U-MMA	2.12 ± 3.00	2.71 ± 2.83	3.63 ± 4.92	<0.05
U-DMA	11.52 ± 13.31	17.69 ± 13.16	15.53 ± 18.49	<0.01

Se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las concentraciones de U-tAs, U-iAs, U-As^{III}, U-As^V, U-Asb, U-MMA y U-DMA.

6.4. Resultados materno-perinatales

De las 160 gestantes reclutadas, 101 (63.12%) habían tenido uno o más embarazos exitosos previos; de los cuales el 67.04% eran gestantes que tuvieron solo un hijo antes, y el 32.96% más de uno. Por otro lado, 28 de las gestantes (16.87%) fueron hospitalizadas durante los últimos 12 meses hasta el momento en que se reclutaron, siendo la amenaza de aborto la razón principal de ello representando el 88.88% de los casos de hospitalización.

En cuanto a las características de los recién nacidos, 83 (51.8%) de los nacimientos fueron del sexo masculino y 77 (48.06%) femeninos. El peso al nacer promedio fue de 3631.45 g con un rango entre 2490 y 4950 g. La edad gestacional y la talla promedio resultaron 38.95 semanas y 50.67 centímetros, respectivamente.

No se registraron casos de bajo peso al nacer a término; mientras que solo hubo un caso de peso inferior a 2500 g independientemente de la edad gestacional, representando al 0.63% de la muestra total. Se presentaron 6 casos de nacimientos prematuros (3.75%), de los cuales 2 fueron a las 35 semanas de gestación y 4 a las 36 semanas. Treinta y cuatro neonatos superaron los 4000 g, siendo considerados macrosómicos, representando el 21.25%. En cuanto a pequeño para la edad gestacional (PEG) y grande para la edad gestacional (GEG), la proporción encontrada fue de 4.38% y

29.38%, respectivamente (**Tabla 11**). De esta manera se aprecia que el resultado perinatal más abundante es GEG siendo casi un tercio del total.

Tabla 11: Estadística descriptiva y sumaria de los antecedentes maternos (Hijos previos, #Hijos previos, Hospitalización durante los 12 meses previos al reclutamiento), y los resultados perinatales.

		μ o %	95% IC
Paridad		63.12	55.30 ; 70.31
	1	67.03	56.57 ; 76.04
# Hijos previos	2	25.27	17.28 ; 35.38
	3	5.49	2.27 ; 12.72
	4	2.20	0.54 ; 8.57
Hospitalización		16.87	11.86 ; 23.42
Sexo	Masculino	51.94	43.23 ; 60.53
	Femenino	48.06	39.47 ; 56.77
Peso al nacer		3618.72	3544.07 ; 3693.37
Edad gestacional		38.95	38.78 ; 39.13
Talla al nacer		50.67	50.37 ; 50.96
Bajo peso a término		0.8	0.11 ; 5.64
Prematuro		3.75	1.68 ; 8.16
Macrosomía		21.25	15.54 ; 28.35
PEG		4.38	2.08 ; 8.96
GEG		29.38	22.77 ; 36.97

PEG: Pequeño para la edad gestacional, **GEG:** Grande para la edad gestacional. El peso al nacer, la edad gestacional y la talla al nacer se presentan como medias; mientras que el resto de variables se muestran como proporciones.

6.5. Evaluación de la asociación entre la exposición al arsénico con los resultados perinatales

En un primer análisis realizado en base a tres diferentes concentraciones de arsénico presentes en el agua potable (**Tabla 12**) no se observa una clara diferencia en cuanto a los distintos resultados perinatales entre los tres grupos de exposición. No se encontró diferencia significativa entre los tres grupos de exposición.

Tabla 12: Resultados neonatales en cada uno de los tres grupos de exposición en base a la concentración de arsénico en agua potable.

	As en agua potable (µg/L)		
	≤10	25	≥50
Peso al nacer	3642.76 (3510.26 ; 3775.27)	3523.81 (3396.41 ; 3651.23)	3679.04 (3679.49 ; 3805.58)
Edad gestacional	38.85 (38.52 ; 39.18)	38.90 (38.60 ; 39.22)	39.07 (38.77 ; 39.37)
Prematuro	4.26 (1.04 ; 15.83)	3.64 (0.89 ; 13.69)	3.51 (0.86 ; 13.24)
Macrosomía	21.28 (11.71 ; 35.51)	16.36 (8.64 ; 28.80)	24.56 (14.99 ; 37.54)
PEG	2.13 (0.29 ; 14.06)	5.45 (1.74 ; 15.85)	5.26 (1.68 ; 15.33)
GEG	29.79 (18.33 ; 44.51)	23.64 (14.12 ; 36.82)	33.33 (22.22 ; 46.67)

El peso al nacer y edad gestacional se muestran como promedios. El nacimiento prematuro, macrosomía, pequeño para la edad gestacional (PEG) y grande para la edad gestacional (GEG) se indican como porcentajes. Toda medida es acompañada de su 95%IC. *p<0.05.

Al estratificar los resultados perinatales según zona de residencia de la madre, se observa que el peso al nacer resulta mayor en la zona norte, aunque mediante la prueba de análisis de varianza no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa (p=0.24). De igual modo se observa una aparente mayor proporción de macrosomía y GEG para la zona norte, aunque la que menor muestra este resultado es la zona metropolitana; mediante la prueba de chi-cuadrado se obtuvo que para GEG, la zona norte mostró la mayor proporción de esta característica (p=0.01). Para el resto de resultados perinatales no se aprecian diferencias (**Tabla 13**). Adicionalmente, al observar en conjunto las **Tablas 10 y 13**, se aprecia que la zona metropolitana, la cual muestra menor proporción de GEG, a su vez muestra una mayor concentración de U-DMA.

Tabla 13: Resultados perinatales estratificados según zona de residencia de la madre.

	Zona		
	Sur	Metropolitana	Norte
Peso al nacer	3574.32 ± 502.76	3577.41 ± 452.74	3712.80 ± 504.69
Edad Gestacional	38.78 ± 1.25	39.03 ± 1.10	39.04 ± 1.08
Prematuro	7.69% (4)	1.72% (1)	2.00% (1)
Macrosomía	21.15% (11)	15.52% (9)	28.00% (14)
PEG	3.85% (2)	5.17% (3)	4.00% (2)
GEG	30.77% (16)	18.97% (11)	40.00% (20)* ^α

El peso al nacer y edad gestacional se muestran como promedio ± desviación estándar. Prematuro, macrosomía, pequeño para la edad gestacional (PEG) y grande para la edad gestacional (GEG) se muestran como porcentaje (número de casos). Se utilizó el análisis de varianza para comparar el peso al nacer y edad gestacional entre grupos; para nacimiento prematuro, macrosomía, PEG y GEG se comparó utilizando la prueba de chi-cuadrado. *Chi-cuadrado $p < 0.05$. ^αComparación entre pares, GEG mostró ser mayor en la zona norte, $p = 0.01$.

Considerando la importancia de la zona de residencia de la madre, se llevó a cabo un análisis estratificado por zona de residencia de la madre. En la **Tabla 14** se observa el efecto de la zona de residencia de la madre sobre la asociación entre el peso al nacer y los distintos metabolitos de arsénico. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre Log-As^{III}, y %U-As^V ($p < 0.05$), y marginalmente con %U-iAs ($p = 0.05$) con el peso al nacer de los recién nacidos cuyas madres habitaban la zona metropolitana, apreciándose un aumento a mayor concentración y porcentaje de arsénico. Mientras que para la variable edad gestacional no se encontró significancia estadística al momento de estratificar los análisis por zona de residencia de la madre.

Tabla 14: Asociación entre el peso al nacer y las distintas especies de arsénico, estratificado por zona de residencia de la madre.

	Sur		Metropolitano		Norte	
	β -coeff (95% IC)	<i>p</i>	β -coeff (95% IC)	<i>p</i>	β -coeff (95% IC)	<i>p</i>
Log-tAs	-7.30 (-287.49 ; 272.89)	0.95	72.66 (-119.84 ; 265.17)	0.45	20.01 (-255.70 ; 295.73)	0.885
Log-iAs	-43.95 (-176.00 ; 88.09)	0.50	108.24 (-4.97 ; 221.46)	0.061	46.06 (-103.95 ; 196.08)	0.54
Log-As^{III}	-35.65 (-154.17 ; 82.86)	0.54	102.38 (7.47 ; 197.29)	0.035	54.73 (-55.98 ; 165.45)	0.32
Log-As^V	-43.97 (-175.69 ; 87.74)	0.50	84.33 (-31.49 ; 200.17)	0.15	16.16 (-146.82 ; 179.16)	0.84
Log-Asb	-66.28 (-228.11 ; 95.53)	0.41	52.25 (-51.29 ; 155.80)	0.31	26.54 (-129.07 ; 182.16)	0.73
Log-MMA	-22.42 (-160.05 ; 115.20)	0.74	68.35 (-49.41 ; 186.11)	0.24	-58.91 (-225.53 ; 107.70)	0.48
Log-DMA	-3.73 (-189.70 ; 182.23)	0.96	36.30 (-118.24 ; 190.86)	0.63	-48.58 (-253.21 ; 156.03)	0.63
U-iAs (%)	1.55 (-12.02 ; 15.14)	0.81	13.40 (-0.13 ; 26.94)	0.05	1.33 (-11.10 ; 13.78)	0.83
U-As^{III} (%)	3.96 (-17.88 ; 25.81)	0.71	18.53 (-1.96 ; 39.02)	0.07	4.30 (-14.83 ; 23.44)	0.65
U-As^V (%)	0.16 (-32.97 ; 33.29)	0.99	36.32 (0.68 ; 71.97)	0.04	-3.15 (-35.27 ; 28.96)	0.84
U-Asb (%)	-0.26 (-6.23 ; 5.70)	0.92	1.46 (-3.31 ; 6.25)	0.54	1.59 (-4.26 ; 7.46)	0.58
U-MMA (%)	-0.93 (-27.94 ; 26.07)	0.94	8.20 (-16.84 ; 33.24)	0.51	-19.68 (-45.82 ; 6.48)	0.13
U-DMA (%)	2.81 (-5.92 ; 11.55)	0.52	-0.51 (-7.26 ; 6.22)	0.87	-3.43 (-11.77 ; 4.89)	0.41

Se muestran los coeficientes de regresión β con el intervalo de confianza al 95%.

Considerando los resultados de la **Tabla 14**, se planteó ajustar los análisis de regresión lineal por las variables edad de la madre, IMC pregestacional y zona de residencia. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las distintas especies de arsénico con el peso al nacer; mientras que se encontró un incremento en la edad gestacional con Log-Asb y %U-Asb ($p < 0.05$), y una disminución de este parámetro a mayor %U-MMA, aunque modesta (β -coeff= -0.01, $p < 0.05$) (**Tabla 15**).

Tabla 15: Coeficientes β de regresión ajustados entre los distintos marcadores urinarios de arsénico con el peso al nacer y edad gestacional.

	Peso al nacer	EG
Log-tAs	21.57 (-111.90 ; 155.05)	0.01 (-0.31 ; 0.33)
Log-iAs	39.82 (-32.99 ; 112.63)	0.07 (-0.10 ; 0.25)
Log-As^{III}	46.04 (-13.94 ; 106.02)	0.09 (-0.04 ; 0.24)
Log-As^V	23.39 (-51.38 ; 98.17)	0.02 (-0.15 ; 0.21)
Log-Asb	-1.80 (-77.37 ; 73.76)	0.18 (0.001 ; 0.36)*
Log-MMA	7.05 (-69.76 ; 83.87)	0.00 (-0.18 ; 0.18)
Log-DMA	11.09 (-88.56 ; 110.76)	-0.18 (-0.42 ; 0.06)
U-iAs (%)	4.84 (-2.30 ; 12.00)	0.01 (-0.01 ; 0.02)
U-As^{III} (%)	8.79 (-2.35 ; 19.94)	0.01 (-0.01 ; 0.04)
U-As^V (%)	7.99 (-10.19 ; 26.18)	0.01 (-0.03 ; 0.05)
U-Asb (%)	0.13 (-2.97 ; 3.24)	0.01 (0.002 ; 0.01)*
U-MMA (%)	-3.27 (-17.65 ; 11.11)	0.01 (-0.03 ; 0.04)
U-DMA (%)	0.53 (-3.87 ; 4.94)	-0.01 (-0.02 ; -0.001)*
U-DMA/MMA	-3.58 (-20.61 ; 13.44)	-0.04 (-0.08 ; 0.001)

Ajustado por edad de la madre, IMC pregestacional y zona de residencia de la madre. * $p < 0.05$. Prueba de multicolinealidad, VIF < 10 para todos los cofactores.

Asimismo, debido a la aparente diferencia en las proporciones obtenidas de macrosomía y grande para la edad gestacional de acuerdo a la zona de residencia de la madre (**Tabla 13**), se realizó un análisis estratificado por este factor. En cuanto a la macrosomía, no se encontró efecto de la zona de residencia (**Tabla 16**); mientras que para GEG, se ve una asociación estadísticamente significativa con Log-iAs, Log-As^{III}, Log-As^V y Log-Asb (**Tabla 17**).

Tabla 16: Análisis de regresión logística entre macrosomía y las distintas especies de arsénico, estratificado por zona de residencia de la madre.

	Sur		Metropolitano		Norte	
	OR (95% IC)	<i>p</i>	OR (95% IC)	<i>p</i>	OR (95% IC)	<i>p</i>
Log-tAs	0.71 (0.20 ; 2.55)	0.61	1.29 (0.38 ; 4.32)	0.67	1.60 (0.48 ; 5.30)	0.44
Log-iAs	0.71 (0.39 ; 1.28)	0.26	1.16 (0.54 ; 2.52)	0.69	1.48 (0.73 ; 3.01)	0.27
Log-As ^{III}	0.70 (0.41 ; 1.18)	0.19	1.26 (0.61 ; 2.57)	0.52	1.57 (0.84 ; 2.94)	0.15
Log-As ^V	0.75 (0.42 ; 1.35)	0.35	1.03 (0.49 ; 2.18)	0.92	1.27 (0.61 ; 2.62)	0.51
Log-Asb	0.68 (0.32 ; 1.42)	0.31	1.41 (0.70 ; 2.86)	0.32	1.11 (0.57 ; 2.17)	0.75
Log-MMA	0.89 (0.47 ; 1.66)	0.71	0.81 (0.39 ; 1.69)	0.59	0.95 (0.47 ; 1.92)	0.88
Log-DMA	0.84 (0.36 ; 1.95)	0.68	0.71 (0.27 ; 1.86)	0.49	1.20 (0.49 ; 2.93)	0.68
U-iAs (%)	0.99 (0.93 ; 1.06)	0.95	1.02 (0.94 ; 1.10)	0.61	1.01 (0.96 ; 1.06)	0.58
U-As ^{III} (%)	0.99 (0.90 ; 1.10)	0.97	1.02 (0.90 ; 1.15)	0.72	1.03 (0.95 ; 1.11)	0.42
U-As ^V (%)	0.99 (0.85 ; 1.15)	0.93	1.08 (0.87 ; 1.33)	0.48	1.00 (0.87 ; 1.14)	0.96
U-Asb (%)	0.99 (0.97 ; 1.02)	0.94	1.01 (0.98 ; 1.04)	0.29	0.99 (0.97 ; 1.02)	0.96
U-MMA (%)	1.01 (0.89 ; 1.14)	0.84	0.90 (0.74 ; 1.08)	0.28	0.94 (0.83 ; 1.06)	0.32
U-DMA (%)	1.03 (0.89 ; 1.20)	0.61	0.97 (0.80 ; 1.17)	0.76	1.04 (0.92 ; 1.17)	0.51

Los resultados se expresan en OR (95% IC). Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para los distintos modelos, $p > 0.05$.

Tabla 17: Análisis de regresión logística entre grande para la edad gestacional y las distintas especies de arsénico, estratificado por zona de residencia de la madre.

	Sur		Metropolitano		Norte	
	OR (95% IC)	<i>p</i>	OR (95% IC)	<i>p</i>	OR (95% IC)	<i>p</i>
Log-tAs	0.61 (0.19 ; 1.95)	0.41	1.06 (0.33 ; 3.36)	0.91	1.41 (0.47 ; 4.18)	0.53
Log-iAs	0.53 (0.29 ; 0.97)	0.04	1.70 (0.71 ; 4.06)	0.22	1.24 (0.67 ; 2.27)	0.48
Log-As ^{III}	0.56 (0.33 ; 0.96)	0.03	1.62 (0.72 ; 3.65)	0.23	1.23 (0.77 ; 1.96)	0.37
Log-As ^V	0.53 (0.28 ; 0.99)	0.04	1.70 (0.72 ; 4.01)	0.22	1.16 (0.61 ; 2.21)	0.64
Log-Asb	0.45 (0.21 ; 0.94)	0.03	1.51 (0.76 ; 2.99)	0.23	0.99 (0.554 ; 1.82)	1
Log-MMA	0.70 (0.39 ; 1.25)	0.24	1.34 (0.63 ; 2.85)	0.43	1.06 (0.55 ; 2.05)	0.84
Log-DMA	0.81 (0.37 ; 1.74)	0.59	1.14 (0.45 ; 2.89)	0.77	1.31 (0.58 ; 2.97)	0.51
U-iAs (%)	0.97 (0.91 ; 1.03)	0.36	1.04 (0.96 ; 1.12)	0.3	0.99 (0.95 ; 1.04)	0.96
U-As ^{III} (%)	0.96 (0.87 ; 1.06)	0.45	1.04 (0.93 ; 1.17)	0.46	1.00 (0.93 ; 1.08)	0.88
U-As ^V (%)	0.91 (0.78 ; 1.07)	0.26	1.16 (0.94 ; 1.43)	0.16	0.97 (0.86 ; 1.10)	0.72
U-Asb (%)	0.98 (0.96 ; 1.01)	0.3	1.01 (0.98 ; 1.04)	0.34	0.99 (0.97 ; 1.01)	0.61
U-MMA (%)	0.98 (0.88 ; 1.10)	0.82	1.04 (0.90 ; 1.20)	0.58	0.96 (0.86 ; 1.06)	0.45
U-DMA (%)	1.01 (0.98 ; 1.05)	0.33	0.99 (0.95 ; 1.03)	0.9	1.00 (0.97 ; 1.03)	0.83

Los resultados se expresan en OR (95% IC). Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para los distintos modelos, $p > 0.05$.

De similar modo a la **Tabla 15**, al realizar los análisis de regresión logística ajustada por las distintas covariables (edad de la madre, IMC pregestacional y zona de residencia de la madre), no se encontró asociación estadísticamente significativa (**Tabla 18**).

Tabla 18: Asociación entre los distintos marcadores de arsénico con los resultados perinatales, ajustados por covariables.

	Prematuro	Macrosomía	PEG	GEG
Log-tAs	3.17 (0.65 ; 15.36)	1.04 (0.49 ; 2.17)	0.91 (0.25 ; 3.21)	0.86 (0.44 ; 1.70)
Log-iAs	1.65 (0.65 ; 4.15)	1.05 (0.72 ; 1.55)	0.75 (0.37 ; 1.53)	0.98 (0.68 ; 1.39)
Log-As^{III}	1.29 (0.61 ; 2.73)	1.11 (0.79 ; 1.54)	0.79 (0.46 ; 1.36)	1.00 (0.75 ; 1.34)
Log-As^V	1.91 (0.71 ; 5.10)	1.00 (0.67 ; 1.47)	0.77 (0.36 ; 1.67)	0.96 (0.67 ; 1.37)
Log-Asb	0.89 (0.39 ; 2.02)	0.92 (0.62 ; 1.38)	0.78 (0.34 ; 1.77)	0.79 (0.54 ; 1.15)
Log-MMA	2.25 (0.80 ; 6.32)	0.90 (0.60 ; 1.36)	0.98 (0.44 ; 2.17)	1.00 (0.68 ; 1.46)
Log-DMA	3.18 (0.87 ; 11.53)	0.97 (0.57 ; 1.64)	1.23 (0.41 ; 3.67)	1.15 (0.70 ; 1.88)
U-iAs (%)	1.01 (0.94 ; 1.09)	1.01 (0.97 ; 1.05)	0.95 (0.86 ; 1.05)	1.00 (0.97 ; 1.04)
U-As^{III} (%)	1.01 (0.90 ; 1.14)	1.03 (0.97 ; 1.09)	0.93 (0.81 ; 1.08)	1.01 (0.95 ; 1.06)
U-As^V (%)	1.06 (0.89 ; 1.26)	1.02 (0.93 ; 1.12)	0.86 (0.66 ; 1.13)	1.00 (0.91 ; 1.09)
U-Asb (%)	0.96 (0.93 ; 1.01)	0.99 (0.98 ; 1.01)	0.97 (0.93 ; 1.02)	0.98 (0.97 ; 1.01)
U-MMA (%)	1.06 (0.92 ; 1.23)	0.96 (0.89 ; 1.04)	1.03 (0.89 ; 1.19)	1.00 (0.93 ; 1.07)
U-DMA (%)	1.02 (0.97 ; 1.07)	0.99 (0.97 ; 1.02)	1.02 (0.97 ; 1.07)	1.01 (0.99 ; 1.03)
U-DMA/MMA	0.93 (0.73 ; 1.19)	1.03 (0.95 ; 1.13)	1.06 (0.92 ; 1.23)	1.02 (0.94 ; 1.11)

Los resultados se expresan en OR (95% IC). Regresión logística ajustada por edad de la madre, IMC pregestacional y zona de residencia de la madre. *p<0.05. Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para los distintos modelos, p>0.05.

Tomando en cuenta la distribución de los datos, se optó por llevar a cabo una estratificación de la exposición a las especies de arsénico urinario en base a cuartiles, y analizar su asociación con las distintas variables perinatales. En cuanto a la regresión lineal sin ajustar, se obtuvo que el tercer cuartil del índice de metilación secundario (SMI) muestra un incremento significativo del peso al nacer ($\beta=242.63$ g, 95%IC 21.73 ; 463.34). Con respecto a la edad gestacional, el cuartil superior de U-Asb

mostró un aumento de 0.56 semanas ($p=0.03$), y similar para %Asb; mientras que el segundo cuartil de %As^V mostró un aumento estadísticamente significativo de la edad gestacional en 0.68 semanas ($p=0.02$) (**Tabla 19**).

Tabla 19: Análisis de regresión lineal entre los cuartiles de marcadores de arsénico y el peso al nacer y edad gestacional.

	Peso al nacer	Edad gestacional
U-tAs		
≤30.91	Ref.	Ref.
30.92 - 48.49	104.84 (-118.03 ; 327.72)	0.21 (-0.32 ; 0.75)
48.50 - 73.21	158.78 (-62.56 ; 380.13)	0.35 (-0.18 ; 0.88)
>73.21	132.62 (-90.25 ; 355.49)	0.13 (-0.40 ; 0.67)
U-iAs		
≤3.07	Ref.	Ref.
3.07 - 7.19	141.66 (-80.44 ; 363.77)	0.51 (-0.01 ; 1.05)
7.20 - 10.59	194.05 (-26.52 ; 414.63)	0.48 (-0.04 ; 1.01)
>10.59	138.46 (-83.63 ; 360.57)	0.01 (-0.51 ; 0.55)
U-iAs^{III}		
≤1.85	Ref.	Ref.
1.86 - 3.73	59.05 (-163.72 ; 281.82)	0.41 (-0.12 ; 0.95)
3.74 - 6.2	60.13 (-162.64 ; 282.90)	0.22 (-0.31 ; 0.76)
>6.2	173.47 (-50.82 ; 397.76)	0.19 (-0.34 ; 0.73)
U-iAs^V		
≤1.22	Ref.	Ref.
1.23 - 2.72	164.28 (-58.54 ; 387.11)	0.27 (-0.25 ; 0.81)
2.73 - 4.26	88.61 (-135.74 ; 312.96)	0.44 (-0.09 ; 0.98)
>4.26	130.63 (-92.19 ; 353.46)	0.01 (-0.53 ; 0.54)
U-Asb		
≤7.1	Ref.	Ref.
7.2 - 15.81	-84.32 (-307.44 ; 138.79)	0.05 (-0.48 ; 0.58)
15.82 - 30.44	-17.24 (-240.36 ; 205.87)	0.18 (-0.34 ; 0.72)
>30.44	74.32 (-147.26 ; 295.91)	0.56 (0.03 ; 1.09)*
U-MMA		
≤1.38	Ref.	Ref.
1.39 - 3.32	90.03 (-133.83 ; 313.90)	0.43 (-0.10 ; 0.97)
3.33 - 6.07	101.14 (-122.83 ; 325.01)	0.18 (-0.35 ; 0.72)
>6.07	38.51 (-183.82 - 260.84)	0.18 (-0.34 ; 0.72)
U-DMA		
≤10.56	Ref.	Ref.

10.57 - 17.87	-92.33 (-316.33 ; 131.65)	-0.02 (-0.56 ; 0.51)
17.88 - 27.34	-6.11 (-231.63 ; 219.41)	-0.02 (-0.57 ; 0.51)
>27.34	-13.82 (-237.82 ; 210.17)	-0.32 (-0.86 ; 0.21)
DMA/MMA		
≤3.92	Ref.	Ref.
3.93 - 5.86	105.07 (-118.38 ; 328.54)	0.00 (-0.53 ; 0.54)
5.87 - 8.47	105.00 (-116.92 ; 326.92)	-0.37 (-0.91 ; 0.15)
>8.47	11.18 (-212.27 ; 234.65)	-0.21 (-0.75 ; 0.31)
PMI		
≤0.33	Ref.	Ref.
0.34 - 0.49	-116.33 (-346.01 ; 113.34)	-0.21 (-0.77 ; 0.34)
0.50 - 0.67	-158.87 (-371.51 ; 53.76)	-0.25 (-0.76 ; 0.26)
>0.67	-36.30 (-254.77 ; 182.16)	-0.31 (-0.84 ; 0.21)
SMI		
≤0.79	Ref.	Ref.
0.80 - 0.85	74.00 (-155.63 ; 303.63)	-0.19 (-0.75 ; 0.36)
0.86 - 0.89	242.63 (21.73 ; 463.54)*	-0.25 (-0.79 ; 0.29)
>0.89	-14.36 (-226.08 ; 197.35)	-0.45 (-0.96 ; 0.06)
%iAs		
≤8.71	Ref.	Ref.
8.72 - 13.72	87.51 (-150.18 ; 325.21)	0.26 (-0.31 ; 0.83)
13.73 - 17.29	122.72 (-151.16 ; 396.61)	0.01 (-0.64 ; 0.68)
>17.29	64.28 (-164.10 ; 292.68)	0.19 (-0.35 ; 0.74)
%iAs^{III}		
≤5.13	Ref.	Ref.
5.14 - 6.79	109.05 (-133.43 ; 351.53)	0.38 (-0.19 ; 0.97)
6.80 - 10.81	28.31 (-212.38 ; 369.01)	0.05 (-0.52 ; 0.63)
>10.81	122.08 (-97.45 ; 341.63)	0.27 (-0.25 ; 0.80)
%iAs^V		
≤3.49	Ref.	Ref.
3.50 - 5.65	159.33 (-77.48 ; 396.15)	0.68 (0.11 ; 1.25)*
5.66 - 7.22	162.36 (-79.52 ; 404.25)	0.40 (-0.17 ; 0.97)
>7.22	88.39 (-132.25 ; 309.04)	0.31 (-0.20 ; 0.84)
%Asb		
≤15.21	Ref.	Ref.
15.22 - 37.38	-40.13 (-272.87 ; 192.60)	0.37 (-0.18 ; 0.93)
37.39 - 55.17	-22.97 (-268.57 ; 222.62)	0.30 (-0.28 ; 0.89)
>55.17	33.75 (-183.97 ; 251.47)	0.53 (0.01 ; 1.05)*
%MMA		
≤3.41	Ref.	Ref.
3.42 - 7.36	-41.18 (-268.95 ; 186.58)	0.01 (-0.54 ; 0.55)
7.37 - 11.08	-30.76 (-281.78 ; 220.24)	-0.17 (-0.77 ; 0.43)
>11.08	42.65 (-172.90 ; 258.21)	0.14 (-0.37 ; 0.66)
%DMA		

≤25.91	Ref.	Ref.
25.92 - 38.40	-82.39 (-322.02 ; 157.23)	-0.44 (-1.01 ; 0.13)
38.41 - 52.80	-135.56 (-395.25 ; 124.12)	-0.16 (-0.78 ; 0.45)
>52.80	-30.11 (-272.48 ; 212.25)	-0.51 (-1.09 ; 0.06)

Coefficiente de regresión β (95%IC) no ajustado de peso al nacer y edad gestacional por cada cuartil de exposición de arsénico. * $p < 0.05$.

Al ajustar la regresión lineal con las distintas covariables, se mantuvo la asociación encontrada con el tercer cuartil de SMI $\beta=251.46$, 95% IC 33.84 ; 469.08; mientras que el cuarto cuartil de exposición a U-As^{III} mostró una asociación positiva estadísticamente significativa β -coeff=140.48, 95%IC 3.41 ; 362.39 ($p < 0.05$). De similar modo se observan asociaciones positivas estadísticamente significativas entre la edad gestacional U-iAs, U-Asb y %As^{III} ($p < 0.05$). A su vez, el cuartil superior de SMI y %DMA muestra una disminución estadísticamente significativa en la edad gestacional en -0.53, 95%IC -1.04 ; -0.02, y -0.67, 95%IC -1.24 ; -0.09, respectivamente (**Tabla 20**).

Tabla 20: Análisis de regresión lineal entre los cuartiles de marcadores de arsénico y el peso al nacer y edad gestacional, ajustada por covariables.

	Peso al nacer	Edad gestacional
U-tAs		
≤30.91	Ref.	Ref.
30.92 - 48.49	70.82 (-152.53 ; 294.17)	0.14 (-0.40 ; 0.68)
48.50 - 73.21	134.76 (-88.64 ; 358.17)	0.30 (-0.24 ; 0.84)
>73.21	85.21 (-145.44 ; 315.87)	0.04 (-0.51 ; 0.61)
U-iAs		
≤3.07	Ref.	Ref.
3.07 - 7.19	132.99 (-84.70 ; 350.69)	0.56 (0.04 ; 1.08)*

7.20 - 10.59	175.93 (-41.92 ; 393.79)	0.46 (-0.05 ; 0.98)
>10.58	94.77 (-124.86 ; 314.40)	0.02 (-0.50 ; 0.54)
U-iAs^{III}		
≤1.85	Ref.	Ref.
1.86 - 3.73	84.29 (-134.21 ; 302.81)	0.36 (-0.17 ; 0.89)
3.74 - 6.2	42.72 (-178.97 ; 264.42)	0.20 (-0.33 ; 0.74)
>6.2	140.48 (3.41 ; 362.39)*	0.12 (-0.41 ; 0.66)
U-iAs^V		
≤1.22	Ref.	Ref.
1.23 - 2.72	142.50 (-78.17 ; 363.17)	0.30 (-0.22 ; 0.84)
2.73 - 4.26	51.99 (-170.50 ; 274.49)	0.42 (-0.11 ; 0.96)
>4.26	90.73 (-132.71 ; 314.17)	-0.001 (-0.54 ; 0.53)
U-Asb		
≤7.1	Ref.	Ref.
7.2 - 15.81	-67 (-286.41 ; 151.18)	-0.00 (-0.52 ; 0.52)
15.82 - 30.44	-68.51 (-291.34 ; 154.32)	0.30 (-0.22 ; 0.83)
>30.44	38.69 (-181.36 ; 258.74)	0.59 (0.07 ; 1.12)*
U-MMA		
≤1.38	Ref.	Ref.
1.39 - 3.32	109.55 (-117.66 ; 336.77)	0.33 (-0.22 ; 0.88)
3.33 - 6.07	65.55 (-156.01 ; 287.13)	0.17 (-0.36 ; 0.71)
>6.07	30.79 (-192.88 ; 254.48)	0.10 (-0.43 ; 0.64)
U-DMA		
≤10.56	Ref.	Ref.
10.57 - 17.87	-98.19 (-316.96 ; 120.57)	-0.06 (-0.59 ; 0.45)
17.88 - 27.34	-10.93 (-238.43 ; 216.56)	-0.19 (-0.74 ; 0.35)
>27.34	-47.98 (-275.34 ; 179.38)	-0.50 (-1.04 ; 0.04)
DMA/MMA		
≤3.92	Ref.	Ref.

3.93 - 5.86	138.21 (-84.54 ; 360.98)	-0.05 (-0.58 ; 0.48)
5.87 - 8.47	107.31 (-111.21 ; 325.84)	-0.47 (-1.00 ; 0.05)
>8.47	48.92 (-171.76 ; 269.62)	-0.30 (-0.84 ; 0.22)

PMI

≤0.33	Ref.	Ref.
0.34 - 0.49	-128.85 (-353.34 ; 95.64)	-0.24 (-0.79 ; 0.29)
0.50 - 0.67	-135.18 (-344.82 ; 74.45)	-0.33 (-0.84 ; 0.17)
>0.67	-47.60 (-262.69 ; 167.48)	-0.40 (-0.92 ; 0.11)

SMI

≤0.79	Ref.	Ref.
0.80 - 0.85	109.17 (-120.07 ; 338.41)	-0.21 (-0.77 ; 0.34)
0.86 - 0.89	251.46 (33.84 ; 469.08)*	-0.34 (-0.88 ; 0.18)
>0.89	17.36 (-191.67 ; 226.39)	-0.53 (-1.04 ; -0.02)*

%iAs

≤8.71	Ref.	Ref.
8.72 - 13.72	103.16 (-130.38 ; 336.71)	0.31 (-0.25 ; 0.87)
13.73 - 17.29	147.31 (-119.76 ; 414.39)	0.01 (-0.63 ; 0.66)
>17.29	75.22 (-148.00 ; 298.44)	0.24 (-0.30 ; 0.78)

%iAsIII

≤5.13	Ref.	Ref.
5.14 - 6.79	154.85 (-82.55 ; 392.27)	0.42 (-0.15 ; 1.00)
6.80 - 10.81	46.72 (-186.65 ; 280.10)	0.04 (-0.52 ; 0.61)
>10.81	160.89 (-53.28 ; 375.06)	0.26 (-0.26 ; 0.78)

%iAsV

≤3.49	Ref.	Ref.
3.50 - 5.65	166.75 (-64.18 ; 397.69)	0.71 (0.16 ; 1.27)*
5.66 - 7.22	132.91 (-104.00 ; 369.84)	0.42 (-0.14 ; 0.99)
>7.22	91.71 (-125.40 ; 308.82)	0.39 (-0.12 ; 0.91)

%Asb

≤15.21	Ref.	Ref.
15.22 - 37.38	-25.22 (-254.87 ; 204.41)	0.25 (-0.28 ; 0.80)
37.39 - 55.17	-62.17 (-306.72 ; 182.36)	0.36 (-0.22 ; 0.94)
>55.17	15.84 (-197.03 ; 228.73)	0.61 (0.11 ; 1.12)*
%MMA		
≤3.41	Ref.	Ref.
3.42 - 7.36	109.55 (-117.66 ; 336.77)	-0.05 (-0.59 ; 0.49)
7.37 - 11.08	65.55 (-156.01 ; 287.13)	-0.11 (-0.70 ; 0.48)
>11.08	30.79 (-192.88 ; 254.48)	0.11 (-0.39 ; 0.63)
%DMA		
≤25.91	Ref.	Ref.
25.92 - 38.40	-98.19 (-316.96 ; 120.57)	-0.48 (-1.04 ; 0.07)
38.41 - 52.80	-10.93 (-238.43 ; 216.56)	-0.24 (-0.85 ; 0.36)
>52.80	-47.98 (-275.34 ; 179.38)	-0.67 (-1.24 ; -0.09)*

Coefficiente de regresión β (95%IC) de peso al nacer y edad gestacional por cada cuartil de exposición de arsénico. Regresión ajustada por edad de la madre, IMC pregestacional y zona de residencia de la madre. * $p < 0.05$. Prueba de multicolinealidad, VIF < 10.

En el análisis de regresión logística sin ajustar según cuartil de exposición de los distintos marcadores arsenicales, no se observa asociación estadísticamente significativa con los distintos resultados perinatales (**Tabla 21**).

Tabla 21: Odds Ratios (95%IC) sin ajustar, según cuartil de exposición de arsénico para nacimiento prematuro, macrosomía, pequeño para la edad gestacional (PEG) y grande para la edad gestacional (GEG).

	Prematuro	Macrosomía	PEG	GEG
U-tAs				
≤30.91	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30.92 - 48.49	2.11 (0.18 ; 24.43)	1.03 (0.32 ; 3.31)	0.50 (0.04 ; 5.76)	1.03 (0.37 ; 2.90)
48.50 - 73.21	1	1.18 (0.37 ; 3.68)	1.00 (0.13 ; 7.50)	1.14 (0.41 ; 3.14)
>73.21	3.27 (0.32 ; 33.03)	1.64 (0.54 ; 4.94)	1.02 (0.13 ; 7.72)	1.35 (0.49 ; 3.68)
U-iAs				
≤3.07	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
3.07 - 7.19	1.02 (0.06 ; 17.09)	2.46 (0.74 ; 8.10)	0.32 (0.03 ; 3.26)	0.90 (0.31 ; 2.56)
7.20 - 10.59	1.00 (0.06 ; 16.61)	2.05 (0.61 ; 6.86)	0.64 (0.10 ; 4.12)	1.46 (0.54 ; 3.93)
>10.58	3.27 (0.32 ; 33.03)	1.82 (0.53 ; 6.23)	0.32 (0.03 ; 3.26)	1.18 (0.43 ; 3.27)
U-iAs^{III}				
≤1.85	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1.86 - 3.73	0.97 (0.05 ; 16.15)	1.14 (0.36 ; 3.56)	0.30 (0.03 ; 3.08)	0.73 (0.26 ; 2.05)
3.74 - 6.2	0.97 (0.05 ; 16.15)	0.96 (0.30 ; 3.10)	0.30 (0.03 ; 3.08)	0.84 (0.30 ; 2.32)
>6.2	3.18 (0.31 ; 32.13)	1.59 (0.52 ; 4.79)	0.64 (0.10 ; 4.12)	1.28 (0.48 ; 3.43)
U-iAs^V				
≤1.22	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1.23 - 2.72	0.97 (0.05 ; 16.15)	2.40 (0.78 ; 7.31)	0.30 (0.03 ; 3.08)	0.96 (0.35 ; 2.61)
2.73 - 4.26	1.00 (0.06 ; 16.62)	1.00 (0.28 ; 3.45)	0.64 (0.10 ; 4.12)	0.87 (0.31 ; 2.41)
>4.26	3.08 (0.30 ; 31.17)	1.37 (0.42 ; 4.46)	0.30 (0.03 ; 3.08)	0.96 (0.35 ; 2.61)
U-Asb				
≤7.1	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
7.2 - 15.81	4.50 (0.47 ; 42.37)	0.72 (0.22 ; 2.34)	0.32 (0.03 ; 3.26)	0.52 (0.18 ; 1.48)
15.82 - 30.44	1	1.03 (0.34 ; 3.13)	0.66 (0.10 ; 4.24)	0.71 (0.26 ; 1.91)
>30.44	1.00 (0.06 ; 16.61)	1.34 (0.46 ; 3.90)	0.31 (0.03 ; 3.17)	0.88 (0.33 ; 2.32)
U-MMA				
≤1.38	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1.39 - 3.32	1.02 (0.06 ; 17.09)	1.39 (0.47 ; 4.06)	1.59 (0.24 ; 10.13)	1.35 (0.49 ; 3.68)
3.33 - 6.07	1.02 (0.06 ; 17.09)	0.87 (0.28 ; 2.72)	1	1.03 (0.37 ; 2.90)
>6.07	3.17 (0.31 ; 32.03)	0.84 (0.27 ; 2.63)	1.00 (0.13 ; 7.50)	1.14 (0.41 ; 3.14)
U-DMA				
≤10.56	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
10.57 - 17.87	0.31 (0.03 ; 3.17)	0.46 (0.14 ; 1.56)	0.97 (0.05 ; 16.15)	0.53 (0.17 ; 1.57)
17.88 - 27.34	0.66 (0.10 ; 4.24)	1.15 (0.40 ; 3.29)	2.05 (0.17 ; 23.77)	1.13 (0.42 ; 3.06)
>27.34	1	0.82 (0.27 ; 2.45)	3.08 (0.30 ; 31.17)	1.23 (0.46 ; 3.27)
DMA/MMA				
≤3.92	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
3.93 - 5.86	0.32 (0.03 ; 3.26)	1.22 (0.39 ; 3.81)	2.11 (0.18 ; 24.43)	2.04 (0.72 ; 5.77)
5.87 - 8.47	0.31 (0.03 ; 3.17)	1.37 (0.45 ; 4.19)	2.05 (0.17 ; 23.72)	1.74 (0.61 ; 4.93)
>8.47	0.32 (0.03 ; 3.26)	1.22 (0.39 ; 3.81)	2.11 (0.18 ; 24.43)	1.39 (0.47 ; 4.06)

PMI				
≤0.33	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
0.34 - 0.49	2.50 (0.21 ; 29.01)	0.46 (0.14 ; 1.51)	1.34 (0.08 ; 22.40)	0.63 (0.21 ; 1.85)
0.50 - 0.67	2.83 (0.28 ; 28.58)	0.49 (0.17 ; 1.42)	2.05 (0.17 ; 23.58)	0.69 (0.26 ; 1.83)
>0.67	1	0.66 (0.23 ; 1.87)	3.54 (0.35 ; 35.72)	1.17 (0.45 ; 3.03)
SMI				
≤0.79	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
0.80 - 0.85	1.17 (0.15 ; 8.85)	1.45 (0.43 ; 4.91)	2.41 (0.20 ; 27.98)	2.27 (0.75 ; 6.88)
0.86 - 0.89	1	2.20 (0.71 ; 6.79)	1.00 (0.06 ; 16.62)	2.34 (0.80 ; 6.82)
>0.89	0.82 (0.11 ; 6.20)	1.14 (0.35 ; 3.66)	2.62 (0.26 ; 26.39)	1.60 (0.55 ; 4.63)
%iAs				
≤8.71	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
8.72 - 13.72	0.59 (0.03 ; 9.94)	0.88 (0.27 ; 2.84)	0.28 (0.02 ; 3.31)	0.77 (0.26 ; 2.27)
13.73 - 17.29	1	0.70 (0.17 ; 2.88)	0.54 (0.04 ; 6.44)	0.98 (0.29 ; 3.32)
>17.29	2.00 (0.21 ; 18.84)	1.05 (0.34 ; 3.19)	0.70 (0.11 ; 4.50)	1.03 (0.37 ; 2.84)
%iAs^{III}				
≤5.13	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
5.14 - 6.79	0.93 (0.05 ; 15.65)	1.12 (0.32 ; 3.81)	0.45 (0.03 ; 5.25)	1.25 (0.41 ; 3.76)
6.80 - 10.81	0.90 (0.05 ; 15.15)	0.88 (0.25 ; 3.12)	0.90 (0.11 ; 6.84)	0.88 (0.28 ; 2.73)
>10.81	1.81 (0.17 ; 18.25)	1.36 (0.45 ; 4.08)	0.57 (0.07 ; 4.28)	1.37 (0.50 ; 3.72)
%iAs^V				
≤3.49	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
3.50 - 5.65	1	0.82 (0.25 ; 2.68)	1	0.69 (0.23 ; 2.02)
5.66 - 7.22	0.45 (0.03 ; 5.25)	1.49 (0.48 ; 4.61)	0.93 (0.17 ; 5.01)	0.90 (0.31 ; 2.63)
>7.22	0.91 (0.14 ; 5.80)	0.64 (0.20 ; 1.99)	0.18 (0.01 ; 1.89)	0.80 (0.30 ; 2.13)
%Asb				
≤15.21	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
15.22 - 37.38	1.36 (0.21 ; 8.72)	1.02 (0.32 ; 3.21)	1.36 (0.21 ; 8.72)	1.10 (0.39 ; 3.04)
37.39 - 55.17	0.53 (0.04 ; 6.23)	0.93 (0.27 ; 3.18)	0.53 (0.04 ; 6.23)	0.83 (0.27 ; 2.53)
>55.17	1	1.03 (0.35 ; 3.02)	0.31 (0.02 ; 3.59)	0.79 (0.29 ; 2.11)
%MMA				
≤3.41	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
3.42 - 7.36	1.30 (0.17 ; 9.71)	0.96 (0.32 ; 2.89)	2.74 (0.27 ; 27.72)	1.23 (0.44 ; 3.43)
7.37 - 11.08	1.95 (0.25 ; 14.77)	0.56 (0.15 ; 2.14)	1	0.63 (0.18 ; 2.19)
>11.08	1	0.90 (0.31 ; 2.56)	2.08 (0.20 ; 20.97)	1.41 (0.53 ; 3.72)
%DMA				
≤25.91	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
25.92 - 38.40	0.93 (0.12 ; 6.92)	0.57 (0.18 ; 1.80)	0.50 (0.02 ; 8.36)	1.03 (0.35 ; 3.03)
38.41 - 52.80	1.44 (0.19 ; 10.87)	0.58 (0.16 ; 2.03)	0.76 (0.04 ; 12.92)	0.58 (0.16 ; 2.03)
>52.80	1	0.71 (0.23 ; 2.20)	2.30 (0.24 ; 21.83)	1.38 (0.47 ; 4.05)

*p<0.05. Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para los distintos modelos, p>0.05.

Similar a lo encontrado en la regresión logística sin ajustar, en el modelo ajustado por la distintas covariables no se encontró relación estadísticamente significativa (**Tabla 22**), aunque se aprecia una tendencia no estadísticamente significativa en cuanto al OR de nacimiento prematuro según cuartil de U-iAs, en donde el cuartil de exposición más alto muestra el OR más alto (4.87, 95%IC 0.44 ; 53.29), observándose un patrón similar con U-As^{III}, U-As^V, %iAs, %iAs^{III} e iAs^V. Por otro lado, se observa un patrón no estadísticamente significativo entre la macrosomía con U-iAs, mostrando que, a mayor exposición, el riesgo de esta característica disminuye.

Tabla 18: Odds Ratios (95%IC) ajustados, según cuartil de exposición de arsénico para nacimiento prematuro, macrosomía, pequeño para la edad gestacional (PEG) y grande para la edad gestacional (GEG).

	Prematuro	Macrosomía	PEG	GEG
U-tAs				
≤30.91	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30.92 - 48.49	3.79 (0.30 ; 47.41)	0.84 (0.23 ; 3.00)	0.25 (0.01 ; 6.38)	0.84 (0.27 ; 2.62)
48.50 - 73.21	1	1.06 (0.30 ; 3.67)	0.39 (0.02 ; 7.46)	0.99 (0.32 ; 3.05)
>73.21	9.68 (0.76 ; 122.26)	1.39 (0.40 ; 4.85)	0.13 (0.004 ; 4.24)	1.11 (0.35 ; 3.52)
U-iAs				
≤3.07	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
3.07 - 7.19	1.16 (0.06 ; 19.88)	2.53 (0.72 ; 8.80)	0.03 (0.00 ; 3.13)	0.85 (0.28 ; 2.59)
7.20 - 10.59	1.30 (0.07 ; 22.74)	1.99 (0.55 ; 7.17)	0.01 (0.00 ; 5.72)	1.38 (0.47 ; 4.02)
>10.58	4.87 (0.44 ; 53.29)	1.46 (0.38 ; 5.48)	0.001 (0.00 ; 2.24)	0.93 (0.30 ; 2.86)
U-iAs^{III}				
≤1.85	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.

1.86 - 3.73	1.19 (0.06 ; 20.90)	1.40 (0.42 ; 4.63)	0.11 (0.01 ; 1.86)	0.86 (0.25 ; 2.95)
3.74 - 6.2	1.47 (0.08 ; 25.92)	0.88 (0.25 ; 3.07)	0.14 (0.01 ; 3.53)	0.76 (0.25 ; 2.30)
>6.2	4.86 (0.44 ; 53.67)	1.40 (0.42 ; 4.65)	0.19 (0.01 ; 2.73)	1.11 (0.37 ; 3.27)

U-iAs^V

≤1.22	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1.23 - 2.72	1.26 (0.07 ; 21.80)	2.38 (0.72 ; 7.87)	0.50 (0.03 ; 7.79)	0.86 (0.29 ; 2.55)
2.73 - 4.26	1.56 (0.08 ; 27.89)	0.82 (0.21 ; 3.18)	0.60 (0.06 ; 5.92)	0.70 (0.22 ; 2.15)
>4.26	4.73 (0.43 ; 51.16)	1.10 (0.30 ; 4.03)	0.26 (0.01 ; 3.63)	0.74 (0.24 ; 2.27)

U-Asb

≤7.1	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
7.2 - 15.81	6.22 (0.58 ; 61.12)	0.84 (0.24 ; 2.93)	0.15 (0.01 ; 2.54)	0.57 (0.19 ; 1.71)
15.82 - 30.44	1	0.72 (0.20 ; 2.47)	1.28 (0.11 ; 14.60)	0.48 (0.16 ; 1.47)
>30.44	1.36 (0.07 ; 25.65)	1.26 (0.39 ; 4.00)	0.40 (0.02 ; 5.60)	0.70 (0.24 ; 2.04)

U-MMA

≤1.38	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1.39 - 3.32	1.70 (0.09 ; 30.73)	1.78 (0.54 ; 5.84)	1.04 (0.08 ; 12.78)	1.84 (0.59 ; 5.72)
3.33 - 6.07	1.43 (0.08 ; 24.74)	0.72 (0.21 ; 2.47)	1	0.90 (0.29 ; 2.76)
>6.07	5.38 (0.49 ; 58.43)	0.80 (0.22 ; 2.84)	0.47 (0.03 ; 6.66)	0.90 (0.39 ; 3.82)

U-DMA

≤10.56	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
10.57 - 17.87	0.18 (0.01 ; 2.02)	0.41 (0.11 ; 1.50)	0.92 (0.04 ; 20.61)	0.48 (0.15 ; 1.57)
17.88 - 27.34	0.53 (0.07 ; 3.81)	1.28 (0.41 ; 4.00)	1.16 (0.09 ; 18.83)	1.28 (0.43 ; 3.81)
>27.34	1	0.71 (0.21 ; 2.45)	1.30 (0.09 ; 18.83)	1.22 (0.40 ; 3.71)

DMA/MMA

≤3.92	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
3.93 - 5.86	0.25 (0.02 ; 2.66)	1.31 (0.37 ; 4.58)	1.46 (0.07 ; 30.40)	2.73 (0.86 ; 8.68)
5.87 - 8.47	0.36 (0.03 ; 3.86)	1.39 (0.41 ; 4.75)	1.27 (0.06 ; 24.96)	1.93 (0.61 ; 6.05)
>8.47	0.31 (0.03 ; 3.30)	1.53 (0.43 ; 5.42)	1.99 (0.08 ; 44.41)	1.90 (0.59 ; 6.06)

PMI

≤0.33	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
0.34 - 0.49	2.42 (0.19 ; 29.66)	0.46 (0.13 ; 1.66)	2.94 (0.11 ; 77.67)	0.57 (0.18 ; 1.81)
0.50 - 0.67	2.65 (0.24 ; 29.27)	0.61 (0.18 ; 2.02)	1.36 (0.09 ; 18.90)	0.82 (0.28 ; 2.35)
>0.67	1	0.71 (0.22 ; 2.26)	2.82 (0.20 ; 38.78)	1.25 (0.44 ; 3.56)
SMI				
≤0.79	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
0.80 - 0.85	0.90 (0.11 ; 7.35)	1.61 (0.43 ; 6.05)	1.87 (0.08 ; 42.19)	3.16 (0.92 ; 10.82)
0.86 - 0.89	1	2.31 (0.66 ; 8.12)	0.58 (0.02 ; 16.94)	2.85 (0.87 ; 9.30)
>0.89	0.86 (0.11 ; 6.83)	1.43 (0.39 ; 5.18)	2.68 (0.12 ; 58.36)	2.17 (0.68 ; 6.86)
%iAs				
≤8.71	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
8.72 - 13.72	0.64 (0.03 ; 11.38)	0.80 (0.21 ; 2.92)	0.17 (0.01 ; 3.82)	0.82 (0.26 ; 2.62)
13.73 - 17.29	1	0.63 (0.13 ; 3.04)	0.10 (0.00 ; 3.16)	1.14 (0.30 ; 4.32)
>17.29	2.01 (0.20 ; 19.87)	1.02 (0.29 ; 3.54)	0.77 (0.06 ; 9.26)	1.09 (0.37 ; 3.20)
%iAs^{III}				
≤5.13	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
5.14 - 6.79	0.92 (0.05 ; 16.41)	1.34 (0.37 ; 4.89)	0.26 (0.01 ; 5.03)	1.67 (0.51 ; 5.46)
6.80 - 10.81	0.97 (0.05 ; 16.95)	0.88 (0.23 ; 3.36)	0.31 (0.02 ; 4.69)	0.91 (0.27 ; 3.10)
>10.81	1.87 (0.17 ; 20.01)	1.67 (0.53 ; 5.28)	0.46 (0.04 ; 5.41)	1.78 (0.61 ; 5.19)
%iAs^V				
≤3.49	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
3.50 - 5.65	1	0.80 (0.23 ; 2.77)	1	0.66 (0.21 ; 2.09)
5.66 - 7.22	0.53 (0.04 ; 6.59)	1.28 (0.38 ; 4.30)	0.77 (0.07 ; 7.52)	0.74 (0.23 ; 2.37)
>7.22	0.87 (0.12 ; 5.92)	0.59 (0.17 ; 1.95)	0.21 (0.01 ; 3.57)	0.78 (0.27 ; 2.24)
%Asb				
≤15.21	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
15.22 - 37.38	1.51 (0.21 ; 10.70)	1.23 (0.33 ; 4.57)	1.08 (0.11 ; 9.97)	1.38 (0.44 ; 4.26)
37.39 - 55.17	0.46 (0.03 ; 5.89)	0.66 (0.17 ; 2.60)	0.76 (0.04 ; 13.26)	0.57 (0.16 ; 1.94)
>55.17	1	0.76 (0.23 ; 2.46)	0.67 (0.04 ; 10.55)	0.62 (0.21 ; 1.79)

%MMA

	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≤3.41				
3.42 - 7.36	1.35 (0.17 ; 10.44)	0.94 (0.27 ; 3.24)	4.93 (0.18 ; 131.22)	1.43 (0.47 ; 4.35)
7.37 - 11.08	1.84 (0.22 ; 15.18)	0.43 (0.09 ; 1.91)	1	0.49 (0.12 ; 1.94)
>11.08	1	0.94 (0.29 ; 3.01)	3.62 (0.14 ; 88.72)	1.54 (0.54 ; 4.34)

%DMA

	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≤25.91				
25.92 - 38.40	0.83 (0.10 ; 6.38)	0.57 (0.16 ; 2.01)	1.16 (0.04 ; 27.64)	1.11 (0.35 ; 3.56)
38.41 - 52.80	1.19 (0.14 ; 9.56)	0.83 (0.21 ; 3.22)	0.66 (0.02 ; 14.89)	0.73 (0.19 ; 2.76)
>52.80	1	0.93 (0.26 ; 3.29)	2.01 (0.14 ; 28.22)	2.02 (0.62 ; 6.56)

OR ajustado por edad de la madre, IMC pregestacional y zona de residencia de la madre.
*p<0.05. Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para los distintos modelos,
p>0.05.

Conforme a lo que se observa en la **Tabla 23**, las concentraciones de los distintos metabolitos arsenicales, los índices de metilación, y el porcentaje que representa cada uno, no muestran diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (ausencia vs presencia del resultado perinatal); no obstante, se puede apreciar que, para el caso de nacimiento prematuro, la concentración de arsénico total es aparentemente mayor en los casos, y asimismo para el porcentaje que representan en la orina. En cuanto a macrosomía y grande para la edad gestacional, no hay mayor tendencia o aparente diferencia entre los marcadores. Cabe resaltar que, para el caso de pequeño para la edad gestacional, el %DMA es quien muestra la tendencia más clara hacia la diferencia, siendo mayor el porcentaje en los casos.

Tabla 19: Promedio de arsénico y metabolitos urinarios según ausencia (izquierda) o presencia (derecha) del resultado perinatal.

	Prematuro		<i>p</i>	Macrosomía		<i>p</i>	PEG		<i>p</i>	GEG		<i>p</i>
U-tAs	45.81 ± 2.11	53.53 ± 9.27	0.42	55.07 ± 3.29	58.45 ± 5.99	0.62	56.04 ± 2.97	51.27 ± 11.51	0.72	55.57 ± 3.50	56.38 ± 5.09	0.89
U-iAs	8.02 ± 0.61	11.12 ± 3.26	0.31	7.93 ± 6.70	8.94 ± 1.58	0.49	8.24 ± 0.62	6.30 ± 2.19	0.49	7.94 ± 0.67	8.65 ± 1.29	0.59
U-iAs^{III}	4.62 ± 0.39	6.49 ± 2.09	0.32	4.53 ± 0.38	5.28 ± 1.01	0.40	4.74 ± 0.38	3.85 ± 1.47	0.61	4.56 ± 0.41	5.02 ± 0.79	0.57
U-iAs^V	3.40 ± 0.26	4.63 ± 3.14	0.34	3.39 ± 0.27	3.65 ± 0.64	0.68	3.50 ± 0.26	2.45 ± 1.92	0.38	3.37 ± 0.28	3.63 ± 0.53	0.64
U-Asb	21.81 ± 1.82	14.50 ± 5.00	0.41	20.81 ± 1.84	24.03 ± 4.72	0.45	21.80 ± 1.82	15.81 ± 6.62	0.47	21.94 ± 2.19	20.49 ± 2.91	0.71
U-MMA	4.17 ± 0.32	6.14 ± 1.69	0.21	4.36 ± 0.37	3.87 ± 0.54	0.52	4.24 ± 0.32	4.38 ± 1.66	0.92	4.25 ± 0.39	4.24 ± 0.50	0.98
U-DMA	21.68 ± 1.41	26.76 ± 4.62	0.46	21.96 ± 1.58	21.61 ± 2.76	0.91	21.74 ± 1.41	24.76 ± 14.35	0.64	21.43 ± 1.67	22.98 ± 2.41	0.61
DMA/MMA	7.06 ± 4.62	5.84 ± 1.30	0.52	6.91 ± 0.41	7.35 ± 0.88	0.63	6.92 ± 0.37	8.85 ± 2.69	0.27	6.96 ± 0.45	7.12 ± 0.68	0.84
IMP	0.49 ± 0.01	0.58 ± 0.07	0.35	0.50 ± 0.02	0.48 ± 0.04	0.53	0.49 ± 0.01	0.60 ± 0.09	0.17	0.49 ± 0.01	0.51 ± 0.03	0.52
IMS	0.84 ± 0.005	0.83 ± 0.02	0.70	0.84 ± 0.006	0.84 ± 0.01	0.78	0.84 ± 0.005	0.86 ± 0.02	0.45	0.83 ± 0.006	0.84 ± 0.009	0.56
%iAs	14.04 ± 0.70	16.81 ± 3.74	0.42	13.87 ± 0.73	15.17 ± 1.79	0.43	14.31 ± 0.71	11.01 ± 2.08	0.30	14.18 ± 0.81	14.09 ± 1.31	0.95
%iAs^{III}	8.18 ± 0.46	9.45 ± 2.37	0.58	8.01 ± 0.48	9.03 ± 1.17	0.35	8.32 ± 0.47	6.50 ± 1.55	0.39	8.24 ± 0.53	8.24 ± 0.86	0.99
%iAs^V	5.85 ± 0.27	7.35 ± 1.58	0.26	5.85 ± 0.29	6.14 ± 0.66	0.65	5.99 ± 0.27	4.51 ± 0.55	0.23	5.94 ± 0.31	5.85 ± 0.50	0.87
%Asb	38.52 ± 1.96	27.00 ± 7.14	0.23	37.79 ± 2.10	38.94 ± 4.47	0.80	38.53 ± 1.96	28.39 ± 7.01	0.25	38.61 ± 2.26	36.69 ± 3.58	0.64
%MMA	7.34 ± 0.36	9.56 ± 1.68	0.21	7.62 ± 0.40	6.77 ± 0.71	0.32	7.38 ± 0.35	8.55 ± 2.15	0.47	7.45 ± 0.42	7.40 ± 0.63	0.95
%DMA	40.08 ± 1.10	46.61 ± 5.34	0.39	40.70 ± 1.67	39.10 ± 3.58	0.66	39.76 ± 1.55	52.03 ± 6.20	0.08	39.74 ± 1.78	41.80 ± 2.90	0.53

Los datos se muestran como Media ± DS. Se empleó la prueba Suma – Rango de Wilcoxon para comparar entre los grupos de nacimiento prematuro y PEG; mientras que la prueba t de Student para macrosomía y GEG.

VII. DISCUSIÓN

La presente tesis es la primera dedicada a la evaluación en gestantes de Tacna en cuanto al riesgo a exposición de arsénico en agua potable; concentración y porcentaje de los distintos metabolitos presentes en la orina de las gestantes durante el segundo trimestre de embarazo; metabolismo e índices de metilación del arsénico durante el segundo trimestre de embarazo; y la asociación de estos factores con los resultados perinatales (nacimiento prematuro, macrosomía, pequeño para la edad gestacional, y grande para la edad gestacional).

Actualmente se conoce muy poco sobre la situación de Tacna con respecto a la exposición a arsénico, habiendo un total de tres artículos publicados en revistas indizadas; mientras que el resto de evidencia se encuentra en modo de tesis de pregrado (65).

A continuación, se discutirán los resultados obtenidos.

7.1. Sobre las características demográficas de la muestra de estudio

La edad promedio de las gestantes al momento del reclutamiento fue alrededor de 28 años; de acuerdo a los datos del Sistema Informático Perinatal, la edad promedio de las gestantes durante 2000 – 2016 fue de 27 años; asimismo, en esta base de datos figura que el IMC promedio era 25.99

kg/m², mientras que el 84% eran convivientes o casadas, siendo esto similar a los resultados obtenidos para la muestra; esto indica que las características sociodemográficas de la población gestante y puérpera de Tacna siguen no han variado considerablemente a lo largo del tiempo.

7.2. Sobre las concentraciones de arsénico inorgánico en agua potable de los hogares de las gestantes evaluadas

Se encontró que ~70% de las mujeres embarazadas en la provincia de Tacna están expuestas a niveles de arsénico inorgánico en el agua potable ≥ 25 $\mu\text{g/L}$, de las cuales, el 35% mostró concentraciones ≥ 50 $\mu\text{g/L}$. Tal como se observa en la **Figura 4**, existe un mayor riesgo de estar expuesto a altas concentraciones de arsénico si se es residente en Ciudad Nueva y Pocollay. Esto muestra que cada categoría de arsénico predomina en un área específica del mapa. En el caso del Sur (el distrito del Coronel Gregorio Albarracín Lanchipa), el distrito se abastece de agua subterránea, mientras que el área metropolitana y norte se abastecen de los ríos Uchusuma, Sama y Caplina (agua superficial) (85), siendo estos últimos la fuente principal de arsénico en Tacna.

En 2014, George y col. encontraron que el 77% de un total de 151 muestras de agua de 12 distritos del Perú mostraban niveles de arsénico por encima del límite de la OMS de 10 $\mu\text{g/L}$ y el 41% por encima de 50 $\mu\text{g/L}$ (27); sin embargo, las muestras recolectadas en ese estudio correspondían a zonas

con alta actividad minera en distintas ciudades de Puno y Lima, mientras que la hallada en Tacna, tiene su origen en la cordillera de los Andes (43), siendo así de origen geogénico o natural, en vez de antropogénico.

Causa interés el hecho que el origen de la contaminación por arsénico en Tacna provenga del agua superficial, siendo esto muy distinto a las fuentes de exposición reportadas en países no andinos como Bangladesh, la India, Vietnam y Camboya (86), en donde el origen de la contaminación es a través del agua subterránea. Posiblemente esta marcada diferencia se deba a las características geográficas y geológicas otorgadas principalmente por la Cordillera de los Andes (87).

Se encontró una asociación entre las concentraciones de arsénico en los suministros de agua potable con el acceso a servicios públicos como la electricidad, el agua y el alcantarillado, el cual es un reflejo del nivel socioeconómico, en donde aquellas gestantes con menor acceso a servicios, mostraban menor concentración de arsénico en su agua. Esto puede deberse a que los asentamientos más recientes en Tacna se establecieron en el área del distrito de Gregorio Albarracín Lanchipa (85), incluso hoy en día sigue creciendo este distrito a un ritmo acelerado.

Esta rápida expansión está relacionada a la falta de acceso a servicios públicos dado que los asentamientos inician como invasiones; sin embargo, la Entidad Prestadora de Servicios de Saneamiento Tacna (EPS) se encarga

de elaborar pozos con el fin de utilizar el agua subterránea de la zona, la cual es posteriormente tratada y distribuida (85). Por otro lado, queda la interrogante sobre por qué el agua subterránea no muestra concentraciones elevadas de arsénico.

Aproximadamente el 50% de las gestantes indicó que su ocupación es ser ama de casa, especialmente en la zona sur de la provincia. Es posible que aquellas gestantes que se dedican principalmente a su hogar se encuentran expuestas durante la mayor parte del día a los niveles encontrados en su hogar; mientras que aquellas con una ocupación diferente (trabajadora dependiente, independiente o estudiante), a lo largo del día deban movilizarse a distintas zonas, y por tanto se expongan a concentraciones distintas de arsénico en agua potable. Esto debe de ser analizado a mayor detalle en estudios posteriores.

Una limitación del estudio respecto a este punto es que el método para cuantificar la concentración de arsénico en el agua potable es de carácter cualitativo, por lo que no es una medición precisa de la exposición real. No obstante, nos da una aproximación sobre el riesgo al cual están expuestas las gestantes de Tacna, y su descendencia.

Por otro lado, otra limitación es que solo se ha considerado al agua como la principal fuente de exposición; sin embargo, de acuerdo con otros estudios, los alimentos y la dieta son potenciales vías de consumo del arsénico como

es el caso del arroz, el cual puede incrementar significativamente la cantidad de arsénico diario consumido, tal como lo obtenido en la localidad de New Hampshire en Estados Unidos, en donde las gestantes que consumían arroz mostraron una concentración de total arsénico urinario de 5.27 $\mu\text{g/L}$, frente a 3.38 $\mu\text{g/L}$ del grupo no consumidor (88).

La dieta de Tacna se basa en los carbohidratos, especialmente el arroz, pero se cultiva en los valles septentrionales del Perú, Tumbes, distribuyéndose luego al país. Según un estudio reciente se encontró que 7 de 29 muestras de arroz de los campos de cultivo en Tumbes presentaban niveles de arsénico $>200 \mu\text{g/kg}$, y una media de 167.94 $\mu\text{g/kg}$ (89). Es necesaria la evaluación del consumo de arsénico a través de fuentes alimentarias, por lo que este aspecto debe de ser considerado en futuras investigaciones.

7.3. Sobre las concentraciones de arsénico en orina y su metabolismo

Los niveles de arsénico urinarios encontrados en nuestra población son casi cinco veces más altos que los niveles en la población femenina adulta de los EE.UU (90), y tres veces más que una cohorte de mujeres embarazadas de Arica, Chile, mostrando una media de U-tAs de 14.95 $\mu\text{g/L}$ (91). Asimismo, si bien no existen una normativa que establezca un límite para la concentración de arsénico en orina, aproximadamente el 64% de las gestantes mostró una concentración de U-tAs superior al límite de 35 $\mu\text{g/L}$ sugerido por el Consejo Gubernamental Americano de Higienistas

Industriales (92); aunque cabe resaltar que este límite es de carácter ocupacional.

En la capital de Uruguay, Montevideo, se reportó una media de 0.45 $\mu\text{g/L}$ de arsénico en agua potable, lo cual se vio reflejado en las bajas concentraciones urinarias de este metaloide, obteniéndose una media de 9.89 $\mu\text{g/L}$ (2.2 – 47.70) de U-tAs (93). Por otro lado, en zonas que muestran altas concentraciones de arsénico en el agua, los valores urinarios incrementan, tal como se reporta en estudios de Bangladesh y la India (9). Esto indica que la ingesta de arsénico por medio del agua potable contribuye significativamente con los valores que se encontrarán posteriormente en la orina, reflejando así una relación directa entre estos dos marcadores de exposición tal como se observa en la **Tabla 12 y 13**.

Con respecto a las concentraciones de arsénico inorgánico en la orina y sus estados de valencia (U-iAs^{III} y U-iAs^V), para la población del presente estudio, se obtuvo una media de 5.99 $\mu\text{g/L}$, 2.72 $\mu\text{g/L}$ y 2.25 $\mu\text{g/L}$, respectivamente, indicando que la forma pentavalente es la menos presente en la orina, reflejándose inclusive en el porcentaje que representan del total de metabolitos: 14.16%, 8.24% y 5.91%, respectivamente. A diferencia del agua, hasta la fecha no existen límites sugeridos en cuanto a las concentraciones de arsénico en orina; no obstante, los valores encontrados son de gran relevancia clínica puesto que se ha observado que niveles inferiores de U-iAs(P₅₀ 0.79 $\mu\text{g/L}$) y sus distintos estados de oxidación U-

iAs^{III} (P₅₀ 0.30 µg/L) y U-iAs^V (P₅₀ 0.21 µg/L), tal como los encontrados en una cohorte de Taiwán, están asociados a daños en el DNA durante el embarazo (94).

En cuanto a las especies metiladas de arsénico, se encontró un %MMA y %DMA de 7.44% y 40.35%, respectivamente. Estos valores son contrarios a lo esperado, ya que, en comparación a lo reportado en una población de gestantes ariqueñas, se obtuvo un %MMA y %DMA 8.6% y 83% (91). No obstante, las mediciones de ese estudio no consideraron a la arsenobetaina como parte del cálculo; y sustrayendo este componente para nuestros resultados, se obtiene un %MMA promedio de 11.77%, y %DMA de 64.73%; de similar modo, al comparar el coeficiente DMA/MMA, el encontrado en ese estudio fue ~13.00, mientras que nuestra muestra 5.91.

En una población boliviana en donde se evaluó a 2 grupos étnicos: Quechua-Aymara y Uru, se encontró un %MMA de 7.7, y %DMA de 80, siendo mayor en el grupo Quechua-Aymara (8.1 vs 5.9 para %MMA, y 79 vs 84 para %DMA) (95). En una población de Los Ángeles, cuyo componente racial fue considerado hispano, se encontró un menor %DMA de 75.1%, y siendo una población con baja exposición (U-tAs 5.66 µg/L) (81); sin embargo, aún mayor a nuestros resultados. Debido al alto porcentaje de gestantes que se consideraban pertenecientes a la etnia aymara, se esperaba que tanto el %DMA como el DMA/MMA sean parecidos a los encontrados en la población ariqueña o boliviana. Hasta el

momento no hay una explicación certera que permita responder esta diferencia, aunque podrían estar involucrados factores genéticos como nutricionales asociados al metabolismo del arsénico como el gen AS3MT (13), o la ruta del folato (6); no obstante, esto requiere futuras investigaciones.

7.4. Sobre los resultados perinatales

En la muestra del estudio se obtuvo un peso al nacer promedio de aproximadamente 3618 g, este peso es superior a la media nacional reportada para el 2008, el cual fue de 3297 g, de acuerdo a los datos del Sistema Informático Perinatal de 29 hospitales (96); el promedio detectado en nuestra muestra es superior, inclusive a comparación de la capital.

Esto indica que Tacna presenta el mayor peso al nacer; sin embargo, las razones detrás de ello aún son inciertas, pudiendo ser atribuibles al fuerte componente aymara de la región de Tacna (97), ya que se ha reportado que cuanto más patrón de ascendencia aymara tenga el recién nacido, su peso al nacer será mayor (98), y, de acuerdo a nuestros resultados, alrededor del 55% de las gestantes se consideraban parte de esta etnia.

Un hallazgo interesante en nuestro estudio fue la alta prevalencia de GEG y de macrosomía en nuestra población (29.38% y 21.25%, respectivamente), que es ~4 veces la media nacional en Perú (78). Del mismo modo, nuestra

proporción de GEG es mayor que a comparación de otros estudios que han observado asociaciones entre la exposición a arsénico con los resultados del nacimiento (73). Esta alta prevalencia de GEG y macrosomía puede ocultar cualquier asociación con resultados de nacimiento específicos en nuestra población.

Tacna puede mostrar una alta prevalencia de GEG y de macrosomía dado su componente étnico; alrededor del 55% de las gestantes se consideró perteneciente a este grupo étnico. Tal como se ha observado en otros estudios, los aymaras se caracterizan por su alto peso al nacer (98), el cual incrementa cuanto mayor sea la ascendencia étnica del recién nacido. Este factor debería ser explorado genéticamente y considerado en futuros estudios.

Por otro lado, dados los altos porcentajes obtenidos de GEG y macrosomía, es que se puede observar una baja prevalencia de PEG (4.38%), siendo esto menor al 10% reportado a nivel nacional durante el 2005 (99),. En cuanto al nacimiento prematuro o pretérmino, obtuvimos una prevalencia del 3.75%, siendo menor a lo reportado para Tacna en el 2016 (6.1%) (100), y para el Perú en el 2015 (6.5%) (68); no obstante, esta diferencia observada, especialmente con el caso de Tacna, puede deberse a que se consideraron a las gestantes a partir de los 10 años de edad, mientras que por nuestros criterios de exclusión, se consideraron a partir de los 18.

En el análisis de regresión lineal ajustado por las distintas covariables se obtuvo una asociación estadísticamente marginal ($p=0.05$) entre la concentración logarítmica de U-iAs^{III} con el peso al nacer, el cual incrementa en 59.02 g (95 IC 0.00 ; 118.04). Este resultado llama la atención, ya que, de acuerdo a la literatura actual, la exposición a arsénico disminuye el peso al nacer (8,9); sin embargo, hasta la fecha aún no es clara la asociación con las especies inorgánicas presentes en la orina, como es el caso del As^{III}.

Una posible explicación sobre este efecto hallado en nuestros resultados puede deberse a lo reportado en un estudio del 2017, en donde se expuso a ratas preñadas a distintas concentraciones de arsenito (101), encontrando que los niveles de glucosa en el grupo de mayor exposición eran mayores, indicando que estas ratas desarrollaron una intolerancia a la glucosa, y reducción de la sensibilidad a la insulina, quizá mediante un daño a las células β del páncreas; sugiriendo así que la exposición a concentraciones altas de arsenito durante el embarazo pueden conducir al desarrollo de diabetes gestacional, siendo esta una de las posibles causas de por qué en algunos estudios de cohorte se ha encontrado un mayor riesgo de diabetes gestacional a mayor concentración de arsénico en agua y en orina (102).

A su vez, al igual que un elevado IMC pregestacional (103), la diabetes gestacional está asociada a un mayor peso al nacer, lo cual incrementa el riesgo de un nacimiento grande para la edad gestacional o macrosómico

(104). Nuestra muestra presenta dos características importantes, un elevado IMC ($\sim 26 \text{ kg/m}^2$), y un alto porcentaje de autodenominación como aymara ($\sim 55\%$), y, tal como se ha encontrado en otros estudios, los aymaras si bien pueden presentar un alto IMC, su tasa de diabetes mellitus tipo 2 es muy baja (105). Si bien no se obtuvieron datos sobre diabetes gestacional para el estudio, es probable que también que las prevalencias sean bajas, y que esto se deba a una serie de componente étnicos propios del grupo aymara.

En cuanto a otra de las especies de arsénico evaluadas, la arsenobetaina, en el análisis por regresión lineal ajustada se obtuvo una asociación positiva entre esta especie con la edad gestacional. Esto puede deberse a que la arsenobetaina es considerada como una especie no tóxica, ya que no es metabolizada por el hígado, además que es de fácil excreción, entre el 50 – 80% al cabo de 2 días (106). Pocos son los estudios que incluyen la evaluación de arsenobetaina al momento de analizar la exposición por arsénico, por lo que este marcador suele ser excluido del modelo o del análisis en general (80,83); sin embargo, se ha encontrado que esta especie arsenical está asociada con marcadores de relevancia clínica como el puntaje HOMA- β , indicando que una exposición elevada podría contribuir en la disfunción pancreática y desarrollo de síndrome metabólico o diabetes (107). Asimismo, en cuanto a sus efectos en el desarrollo fetal, se observó que concentraciones mayores a $2.25 \mu\text{g/L}$ incrementaron el riesgo de pequeño para la edad gestacional en 65%, en una población que con un bajo nivel de exposición a arsénico, no obstante, estos resultados deben de

tratarse con cuidado debido a la falta de evidencia sobre los efectos de la arsenobetaina en el embarazo (108), por lo que esta asociación podría ser producto del azar.

Un resultado similar se reportó en un estudio realizado en 212 mujeres de Estados Unidos, mostrando una reducción en la edad gestacional al nacer a mayor concentración de U-DMA pero solo en recién nacidos mujeres (-0.44 semanas, $p=0.02$) (109); aunque cabe resaltar que su concentración media de U-tAs y U-DMA era 7.77 y 3.44 $\mu\text{g/L}$, respectivamente, muy por debajo de los niveles de exposición de nuestra muestra. Si bien este resultado parece ir en contra de lo establecido, hay estudios que reportan efectos negativos del U-DMA, en donde a mayor concentración de Ln(U-DMA) , el peso al nacer en varones disminuye en 90 gramos (110), por lo que aún queda por evaluar a mayor detalle esta asociación.

Debido a la ruta de metabolismo y metilación del arsénico en el hígado, la cual es dependiente del metabolismo de carbono único, se incrementan considerablemente los niveles de homocisteína producto de la hidrólisis de la S-adenosilhomocisteína una vez que su precursor, la S-adenosilmetionina, donó el grupo metilo requerido para la metilación del arsénico (111). Niveles elevados de homocisteína durante el embarazo se han asociado a resultados adversos como preeclampsia, muerte fetal, desórdenes hipertensivos, y nacimiento pretérmino (112). Para evitar su excesiva acumulación, la homocisteína producida debe de ser rápidamente

convertida a metionina por medio de la enzima Betaína-homocisteína S-metiltransferasa; sin embargo, se ha observado que el arsénico podría ser capaz de inhibir esta enzima, por tanto facilitando la acumulación de la homocisteína, estresando así la ruta del metabolismo de carbono único (111).

Por otro lado, debido al alto requerimiento de grupos metilos para la metabolización del arsénico, es posible que se dé un desvío en el uso de los grupos metilo, favoreciendo la metilación del arsénico en vez de emplearse en procesos del crecimiento fetal (113), especialmente en mujeres con bajo consumo de folatos en la dieta (114). De acuerdo al testimonio de las mujeres que participaron en el estudio, todas consumían los suplementos de hierro-ácido fólico que eran entregados en el establecimiento de salud; sin embargo, es posible que haya un sesgo de información en este punto, ya que se ha observado que la adherencia a este suplemento es de alrededor del 30% (115). Dicho lo anterior, es posible que la asociación negativa hallada se deba a la acumulación de homocisteína, producto de una preferencia hacia la metilación del arsénico; sin embargo, se necesitan estudios que evalúen la concentración de este aminoácido, además de marcadores de inflamación placentaria.

Al comparar los resultados perinatales entre las distintas zonas de residencia de la madre, solo se obtuvo que la proporción de GEG fue mayor en la zona norte (40%, $p=0.01$); sin embargo, no se encontró asociación

estadísticamente significativa entre el U-tAs y los distintos metabolitos con el nacimiento pretérmino, PEG, GEG o macrosomía. Por otro lado, en el análisis por cuartiles (**Tabla 22**) se puede apreciar una aparente creciente tendencia sobre el riesgo de nacimiento pretérmino a mayor cuartil de exposición de arsénico, a excepción de la arsenobetaína y del %DMA, siendo más evidente y consistente para el arsenito (As^{III}) y el arseniato (As^{V}), tanto a nivel de concentración total, como toxicocinética (% As^{III} y % As^{V}). De igual modo se observa que a un mayor cuartil de concentración de MMA, el riesgo de nacimiento pretérmino incrementa, aunque sin mostrar significancia estadística.

Esta aparente tendencia se ve reforzado por lo observado en la **Tabla 23**, ya que, si bien no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, probablemente a que la muestra actual no proporciona el poder estadístico necesario, las mujeres cuyos neonatos nacieron prematuros mostraron una concentración mayor de U-tAs (45.81 vs 53.53 $\mu\text{g/L}$), U-iAs (8.02 vs 11.12 $\mu\text{g/L}$), arsenito (4.62 vs 6.49 $\mu\text{g/L}$) y arseniato (3.40 vs 4.63 $\mu\text{g/L}$) urinario, y MMA (4.17 vs 6.14 $\mu\text{g/L}$), junto con sus respectivos porcentajes en la orina; mientras que las concentraciones y porcentajes de arsenobetaína (21.81 vs 14.50 $\mu\text{g/L}$) y DMA (21.68 vs 26.76 $\mu\text{g/L}$) eran menores. Un estudio del tipo casos-contróles tampoco encontró diferencia significativa entre las concentraciones de arsénico en fluido amniótico del segundo trimestre de los partos considerado pretérmino (17.29 $\mu\text{g/L}$) y los partos normales (15.26 $\mu\text{g/L}$) (116); si bien la concentración de arsénico en nuestra

muestra es aparentemente mayor, la relación de la concentración entre los casos/controles es similar, 1.13 para el estudio, y 1.16 para nuestra muestra, por lo que quizá sea esta la razón por la cual no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa, aunque, al igual como mencionan los autores, puede deberse al bajo número muestral usado; aunque quizá los autores no encontraron diferencias debido al bajo nivel de exposición.

Por el contrario, en un estudio realizado en Tanzania (n=961), encontraron una concentración de U-tAs correspondiente al segundo trimestre de gestación de 9.3 µg/L en una población dedicada a la minería artesanal o a pequeña escala, mientras que la población no dedicada a esta actividad mostró una exposición de 6.3 µg/L (las concentraciones no fueron ajustadas por dilución urinaria), niveles muy por debajo a los de nuestra muestra, estableciendo un riesgo relativo ajustado de 1.17 (95%IC 1.01 – 1.36) en la población más expuesta (40). Esto indica que, incluso a bajos niveles de exposición, el arsénico puede producir un nacimiento prematuro.

Si bien con respecto a GEG, tal como se menciona anteriormente, no se encontró asociación estadísticamente significativa, hasta la fecha solo un estudio ha encontrado que una mayor concentración de arsénico en sangre al momento del parto aumenta el riesgo de GEG en una población mexicana (73); cabe indicar que, tal como lo señalan los autores, los niveles de exposición encontrados son bajos (media 0.85 µg/L).

Si bien el biomarcador utilizado es distinto al nuestro (orina), al comparar con un estudio realizado en Bangladesh en donde se evaluó ambos biomarcadores, la concentración medio de arsénico en sangre fue de 8.8 $\mu\text{g/L}$, y U-tAs 257 $\mu\text{g/L}$ (81), pudiéndose inferir que la exposición encontrada en nuestra muestra es mayor. Por otro lado, en ese estudio solo se encontraron un total de 22 casos de GEG, que representaron al 4% de los nacimientos, siendo un valor mucho menor al de nuestra muestra, en donde se obtuvo 47 casos de GEG, siendo un casi un 30% de los casos. Probablemente, la alta prevalencia encontrada se deba principalmente al componente aymara de la población tacneña, ya que se ha reportado que a mayor ascendencia aymara, el peso al nacer es significativamente mayor (98); sin embargo, es necesario realizar más estudios que evalúen este efecto étnico.

Aún los mecanismos por los cuales el arsénico afectaría el desarrollo fetal no se encuentran determinados; en párrafos anteriores se mencionan posibles vías de acción, pudiéndose indicar que el sistema de regulación de glucosa podría ser el más afectado, ya que una mayor exposición permitiría desarrollar una intolerancia a la glucosa (101). Por otro lado, también se ha observado en modelos animales que la exposición a dosis de hasta 20 $\mu\text{g/L}$ daña estructurales en la placenta en cuanto a la microvascularización, mostrándose microinfartos con infiltrados celulares, aunque a su vez se observó un incremento en la expresión de GLUT 3, el cual se encarga del transporte de glucosa de la placenta al feto, sugiriéndose así un estado

hiperglicémico durante el embarazo (12), aunque la manera en cómo el cuerpo respondería a estos cambios de la glucosa, variarían entre poblaciones, contribuyendo en determinar el efecto de arsénico, de ahí una posible explicación de por qué la exposición a este metaloide puede asociarse con PEG y GEG a la vez (73).

Aunque, por otro lado, es necesario tomar en cuenta que la vía glucolítica está estrechamente relacionada con la vía de las pentosas fosfato, siendo esta una vía paralela a la glucólisis, la cual actúa como el principal donador de NADPH para mantener al glutatión en su forma reducida, actuando, así como un potente antioxidante. Sin embargo, se ha observado en estudios *in vitro* que el arsénico puede inhibir la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, impidiendo la producción de NADPH a través de la vía de las pentosas fosfato, reduciendo los niveles de glutatión reducido, y, por tanto, induciendo a un estrés oxidativo (117).

Asimismo, la exposición a arsénico está relacionado a alteraciones inmunes durante el embarazo, incrementando la expresión de marcadores proinflamatorios como TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1, etc.; sin embargo, esta asociación parece ser en forma de U, siendo de menor producción en el rango de 36 – 70 $\mu\text{g/L}$ de U-tAs (118), precisamente el rango en el cual se encuentra nuestra muestra, lo cual podría explicar por qué para nuestra muestra no se observó mayor asociación entre la exposición a arsénico con los resultados perinatales, y a su vez explicar por qué poblaciones con una

menor exposición que la encontrada en nuestra muestra sí se ve afectada por el arsénico. Otra posible explicación es la activación de vías de señalización relacionadas a reducir el daño oxidativo producto de la exposición a arsénico a nivel placentario, como del factor de transcripción NFE2L2 o Nrf2, promoviendo así elementos de respuesta antioxidantes (ARE's) (119), siendo este gen es el encargado de la síntesis de alrededor del 90% de los genes antioxidantes (120); y además se encuentra altamente expresado en poblaciones adaptadas a la altura como los aymara (121). Estos factores, a modo de evaluar la respuesta inmune y antioxidante en la población tacneña, deben de ser considerados en futuras investigaciones.

Por otro lado, considerando lo expuesto en los dos párrafos anteriores, y considerando la importancia de los factores genéticos que influyen en el metabolismo del arsénico, cabe resaltar que para el caso del *as3mt*, producto de una exposición generacional, se han encontrado polimorfismos beneficios en grupos étnicos expuestos a arsénico durante varios años, y en nuestro caso, encontramos que una gran parte de las gestantes se consideraba perteneciente al grupo aymara. El lugar de origen de los aymaras todavía no está claro, pero se acepta ampliamente que han vivido en la meseta de los Andes durante más de 3 milenios, situados al sur del Perú y al norte de Bolivia, Chile y Argentina. Aunque fueron conquistados por los incas y posteriormente por los españoles, permanecieron casi aislados, por lo que según los estudios genéticos de los marcadores de ADN mitocondrial y del cromosoma Y, existen diferencias entre los quechuas y

los aymaras, presentando estos últimos un mayor componente nativo-americano (122).

Adicionalmente, algunas poblaciones del norte de Argentina han sido evaluadas por el polimorfismo AS3MT, estas fueron los Collas (>3500 msnm), Calchaquíes y Wichís. Los Collas presentaron dos copias de un alelo asociado a un mejor metabolismo del arsénico (123). Esto es particularmente interesante porque esta etnia se llama Collas porque vivían en la parte sur del Tahuantinsuyo (imperio incaico), conocida como Collasuyo (que es, como se ha dicho, el sur del Perú, y el norte de Chile, Argentina y Bolivia), por lo que hay influencia aymara en esas regiones. Tal vez los Aymaras poseen un perfil genético especial para la sensibilidad al arsénico, el cual en conjunto con la expresión de factores de protección placentaria como los ARE's, les permita no verse afectados en gran medida.

VIII. FORTALEZAS

Cabe señalar que una fortaleza del estudio en este punto es que se realizó un tamizaje de casi toda la provincia de Tacna, permitiendo una evaluación robusta de la distribución de los niveles de arsénico en esta área. De igual modo, esto asegura que el muestreo llevado a cabo sea significativo para la población no solo en cuanto a la exposición, sino también con respecto a las características sociodemográficas, manteniendo así la homogeneidad de la muestra.

Otra de las fortalezas es la completa caracterización de los distintos metabolitos urinarios de arsénico, otorgando así una vista certera sobre los niveles de exposición, e información acerca del metabolismo de las gestantes de Tacna.

A pesar que la corrección por creatinina suele ser la más empleada, en el presente trabajo se optó por la corrección en base a la gravedad específica. Este método, de acuerdo a distintos autores, es más confiable (63) debido a que no se ve afectado por distintos factores como el IMC y la masa muscular, edad, ingesta de proteína, etc., a diferencia de la creatinina (91). Inclusive el ajuste por creatinina puede sobreestimar el valor real (64); y, considerando que la creatinina también varía durante el embarazo, produciéndose un mayor aclaramiento (clearance) debido a un hiperfiltrado glomerular durante el segundo trimestre (124), usar esta técnica podría

significar un sesgo analítico considerable. Por tanto, el uso de la gravedad específica es una de las grandes fortalezas del estudio.

En nuestro caso, la novedad de la propuesta ha permitido contribuir en el establecer las bases de la medicina geológica en el Perú, y cuya evidencia servirá de sustento para la formulación y ejecución de futuros proyectos más ambiciosos. Por otro lado, de acuerdo a la literatura actual, hay estudios en los cuales se han empleado tamaños muestrales similares al del presente trabajo, encontrando asociaciones estadísticamente significativas, por lo que las diferencias halladas entre el presente estudio con los otros pueden radicar en diversos factores que condicionen el efecto del arsénico sobre el desarrollo fetal, como por ejemplo la dieta, el status de folato y vitamina B12, la genética, epigenética, la etnicidad, entre otras.

IX. LIMITACIONES

En primer lugar, se encuentra el tamaño muestral. Diversos estudios los cuales buscan establecer una asociación entre estas variables emplean tamaños muestrales que pueden superar el millar de personas, permitiéndoles realizar análisis estadísticos más robustos, aunque estos son llevados a cabo principalmente en países en donde la problemática del arsénico se conoce y se viene estudiando durante varias décadas, como es en el caso de Bangladesh o China.

Por otro lado, el periodo de exposición evaluado puede no ser suficiente para establecer una relación, ya que el As no persiste apreciablemente en el cuerpo, siendo casi totalmente eliminado a través de la orina en 3 - 5 días (125), y una sola muestra durante el segundo trimestre puede no haber captado con precisión la exposición media durante el embarazo.

Los factores nutricionales, como la deficiencia de folato, también pueden afectar directamente al metabolismo del As y, potencialmente, a los efectos relacionados con el As (58), por lo que factores como el estado de los folatos y la vitamina B12 deben considerarse para estudios posteriores.

Otro factor que podría influir es la ingestión de arsénico a través de los alimentos, que está presente principalmente en los alimentos a base de arroz, lo que podría conllevar riesgos para la salud en etapas posteriores de la vida;

no obstante, en un estudio de cohorte de 1616 mujeres embarazadas de Bangladesh no se encontró ninguna asociación entre el consumo de arroz y la concentración de arsénico en las uñas de los pies (126). Sin embargo, dado el porcentaje y concentración encontrada de arsenobetaina, es posible que el arsénico sea ingerido no solo a través del agua, sino de los alimentos como el pescado o el arroz.

Otra de las limitaciones del estudio es que no se pudieron considerar en el análisis factores maternos como el diagnóstico de preeclampsia, el número de controles prenatales, diabetes gestacional, nivel de hemoglobina o anemia. En el caso de la preeclampsia, se ha determinado que este es de uno de los mayores factores de riesgo para el parto prematuro (127).

En cuanto a la diabetes mellitus gestacional, existe evidencia indicando una asociación directa entre el arsénico y el riesgo de desarrollar diabetes gestacional, pudiendo ser la ventana de exposición susceptible durante el primer trimestre; aunque la asociación se encontró empleando arsénico sérico (128). No obstante, en un estudio llevado a cabo en Arica, Chile, no se encontró este resultado, presentando las mujeres con diabetes gestacional una concentración de U-tAs de 14.72 $\mu\text{g/L}$ frente a los controles con 15.12 $\mu\text{g/L}$ (91).

En cuanto a la hemoglobina, se ha observado que el arsenito, arseniato y el MMA^{III} son capaces de unirse a esta molécula, y acumularse (129),

pudiendo ocasionar daños o dificultades en el transporte de oxígeno; no obstante, aún se requieren mayores estudios para evaluar los efectos del arsénico sobre los parámetros hematológicos.

Otra limitación del estudio es la falta de evaluación de factores genéticos y epigenéticos que pueden modificar la eficiencia de metabolismo del arsénico y, por tanto, reducir el daño en el desarrollo fetal, conllevando a unos mejores resultados perinatales, como por ejemplo los polimorfismos beneficiosos encontrados en genes relacionados al metabolismo del arsénico como el *as3mt* (4), así como también en genes relaciones al metabolismo de carbono único (o one-carbon metabolism).

X. CONCLUSIONES

De acuerdo al presente estudio, alrededor del 66% de la población gestante de la provincia de Tacna se encuentra expuesta a niveles de arsénico en agua potable superiores al límite sugerido de la OMS, 10 µg/L, el cual se refleja en las crecientes concentraciones urinarias.

La distribución de la concentración de arsénico en agua potable varía de acuerdo a la locación geográfica, siendo menor en el distrito del sur Coronel Gregorio Albarracín Lanchipa, el cual se alimenta por agua subterránea, mientras que concentraciones mayores son encontradas al centro y norte de la provincia, suministradas por agua superficial (río).

La zona de residencia de la madre es un factor influyente en cuanto a los resultados perinatales obtenidos, encontrándose una aparente mayor prevalencia de niños GEG o macrosómicos en la zona norte.

Los niveles crecientes de arsénico en agua potable se ven reflejados en las concentraciones urinarias, especialmente en la concentración de arsénico urinario total, U-Asb y U-DMA. Si bien no existe un límite establecido para la concentración de arsénico en orina, el 64% (P₃₆ 35.21 µg/L) de las gestantes mostró un nivel superior al recomendado por la Conferencia Gubernamental de Higienistas Industriales de Estados Unidos.

A pesar de los niveles de exposición a arsénico encontrados, tanto en agua potable como en orina, se encontró una incidencia de grande para la edad gestacional (GEG) superior a la media nacional, y mucho mayor que en otros países, siendo esta superior en las madres que residían en la zona norte de la provincia de Tacna. A su vez, se encontró una asociación significativa entre el cuartil superior de U-As^{III} con un mayor peso al nacer.

Por otro lado, se encontró una tendencia no estadísticamente significativa entre U-tAs y los distintos metabolitos, a excepción de U-Asb y U-DMA, con el riesgo de nacimiento prematuro.

En conclusión, la presente tesis ha permitido realizar por primera vez una evaluación de riesgo en cuanto a la exposición de arsénico en agua potable y a nivel urinario, en la población gestante de la provincia de Tacna. Si bien no se encontraron efectos claros en cuanto a la exposición con los resultados perinatales, esto solo abre mayores interrogantes de por qué, a pesar de los altos niveles encontrados a comparación con otras poblaciones, Tacna muestra de los pesos al nacer más altos y prevalencias más bajas de nacimiento prematuro. Es posible que detrás de ello estén involucrados distintos factores genéticos asociados a la etnicidad de la gestante, principalmente aymara, los cuales pueden promover una mejor respuesta frente a la intoxicación por arsénico. Para responder ello, se deben de llevar a cabo futuros estudios que evalúen otros factores que pueden influir como distintas fuentes de exposición, la dieta (principalmente enfocado al folato),

marcadores placentarios, y, quizá más importante, marcadores genéticos y étnicos.

XI. RECOMENDACIONES

Con el fin de continuar investigando sobre este tema de gran relevancia no solo para la salud pública del país, sino para el entendimiento de la relación biológica entre el arsénico y la salud humana, puntualmente durante el embarazo, se recomienda lo siguiente:

- Considerar un mayor tamaño de muestra con el fin de realizar análisis estadísticos más robustos.
- Utilizar métodos cuantitativos, como HPLC-MS, para el análisis de arsénico en agua potable con el fin de obtener datos sobre las valencias presentes (arsenito y arseniato).
- Considerar otras fuentes de exposición, principalmente a través de la dieta, y alimentos como el arroz.
- Realizar tomas de muestra en cada uno de los trimestres del embarazo, a modo de realizar una estimación más certera de la exposición.
- Realizar evaluaciones alimentarias, principalmente enfocadas al consumo de folatos y vitamina B12.
- Considerar otros biomarcadores como tejido queratinizado, sangre o plasma, incluyendo la placenta, de tal modo analizar cómo se está distribuyendo el arsénico en los distintos tejidos.

- Considerar factores maternos como el nivel de hemoglobina, diagnóstico de preeclampsia, y diagnóstico de diabetes gestacional o nivel de glucosa.
- Realizar evaluaciones genéticas relacionadas al metabolismo del arsénico y de la ruta del folato.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thakur JK, Thakur RK, Ramanathan A, Kumar M, Singh SK, Thakur JK, et al. Arsenic Contamination of Groundwater in Nepal—An Overview. *Water* [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 21];3(1):1–20. Available from: <http://www.mdpi.com/2073-4441/3/1/1>
2. Vall O, Gómez-Culebras M, Garcia-Algar O, Joya X, Velez D, Rodríguez-Carrasco E, et al. Assessment of Prenatal Exposure to Arsenic in Tenerife Island. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 16];7(11). Available from: www.plosone.org
3. Marchiset-Ferlay N, Savanovitch C, Sauvart-Rochat M-P. What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water? *Environ Int* [Internet]. 2012 Feb [cited 2019 Apr 26];39(1):150–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22208756>
4. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* [Internet]. 2002 Dec 27 [cited 2019 Apr 16];181–182:211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505313>
5. Engström K, Vahter M, Mlakar SJ, Concha G, Nermell B, Raqib R, et al. Polymorphisms in Arsenic(+III Oxidation State) Methyltransferase (AS3MT) Predict Gene Expression of AS3MT as Well as Arsenic Metabolism. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 16];119(2):182. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3040604/>
6. 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]. 2007 Oct [cited 2019 Apr 16];115(10):1503–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938743>
7. Punshon T, Davis MA, Marsit CJ, Theiler SK, Baker ER, Jackson BP, et al. Placental arsenic concentrations in relation to both maternal and infant biomarkers of exposure in a US cohort. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 21];25(6):599–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805251>
8. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Apr 16];123(5):412–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626053>
9. Milton AH, Hussain S, Akter S, Rahman M, Mouly TA, Mitchell K, et al. A Review of the Effects of Chronic Arsenic Exposure on Adverse Pregnancy Outcomes. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 21];14(556). Available from:

10. Akter KF, Owens G, Davey DE, Naidu R. Arsenic speciation and toxicity in biological systems. *Rev Environ Contam Toxicol* [Internet]. 2005 [cited 2019 Apr 21];184:97–149. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790174>
11. He W, Greenwell RJ, Brooks DM, Calderón-Garcidueñas L, Beall HD, Douglas Coffin J. Arsenic Exposure in Pregnant Mice Disrupts Placental Vasculogenesis and Causes Spontaneous Abortion. *Toxicol Sci* [Internet]. 2007 [cited 2019 Apr 22];99(1):244–53. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/63f9/3c3bd89070f07c46f689823e7ec4a06affa5.pdf>
12. Gutiérrez-Torres DS, González-Horta C, Del Razo LM, Infante-Ramírez R, Ramos-Martínez E, Levario-Carrillo M, et al. Prenatal Exposure to Sodium Arsenite Alters Placental Glucose 1, 3, and 4 Transporters in Balb/c Mice. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 Aug 3 [cited 2019 Apr 22];2015:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/175025/>
13. McClintock TR, Chen Y, Bundschuh J, Oliver JT, Navoni J, Olmos V, et al. Arsenic exposure in Latin America: biomarkers, risk assessments and related health effects. *Sci Total Environ* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2019 Apr 16];429:76–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119448>
14. Castro De Esparza ML. Presencia de arsénico en el agua de bebida en América Latina y su efecto en la salud pública [Internet]. Ciudad de México; 2006 [cited 2019 Apr 16]. Available from: <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/cd51/arsenico-agua.pdf>
15. Fano D, Vásquez-Velásquez C, Aguilar J, Gribble MO, Wickliffe JK, Lichtveld MY, et al. Arsenic Concentrations in Household Drinking Water: A Cross-Sectional Survey of Pregnant Women in Tacna, Peru, 2019. *Expo Heal* [Internet]. 2019 Dec 7 [cited 2019 Dec 9]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12403-019-00337-5>
16. International Agency for Research on Cancer. Arsenic and Arsenic Compounds. In: *Arsenic, Metals, Fibres and Dusts* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012 [cited 2019 May 26]. p. 41–95. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C-6.pdf>
17. Plant JA, Kinniburgh DG, Smedley PL, Fordyce FM, Klinck BA. Arsenic and Selenium. *Treatise on Geochemistry* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2019 May 26];17–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0080437516090472>
18. World Health Organization. Exposure to Arsenic: A Major Public Health Concern [Internet]. Ginebra, Suiza; 2010 [cited 2019 May 26]. Available from: <https://www.who.int/ipcs/features/arsenic.pdf>

19. Tirez K, Vanhoof C, Peters J, Geerts L, Bleux N, Adriaenssens E, et al. Speciation of inorganic arsenic in particulate matter by combining HPLC/ICP-MS and XANES analyses. *J Anal At Spectrom* [Internet]. 2015 Sep 23 [cited 2019 Jun 18];30(10):2074–88. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5JA00105F>
20. Agencia para Sustancias Tóxicas el Registro de Enfermedades. Resumen de Salud Pública: Arsénico [Internet]. Atlanta; 2005 [cited 2019 Jun 18]. Available from: www.atsdr.cdc.gov/es/
21. Sánchez-Rodas D, de la Campa AMS, Alsioufi L. Analytical approaches for arsenic determination in air: A critical review. *Anal Chim Acta* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Jun 18];898:1–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003267015012015>
22. World Health Organization. Arsenic in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality [Internet]. Ginebra, Suiza; 2011 [cited 2019 Apr 21]. Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/arsenic.pdf
23. Chung J-Y, Yu S-D, Hong Y-S. Environmental Source of Arsenic Exposure. *J Prev Med Public Heal* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 26];47:253–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.3961/jpmph.14.036>
24. Shankar S, Shanker U, Shikha. Arsenic contamination of groundwater: a review of sources, prevalence, health risks, and strategies for mitigation. *Sci World J* [Internet]. 2014 Oct 14 [cited 2019 Jun 18];2014:304524. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374935>
25. Ahmed Baig J, Gul Kazi T, Qadir Shah A, Abbas Kandhro G, Imran Afridi H, Balal Arain M, et al. Speciation and evaluation of Arsenic in surface water and groundwater samples: A multivariate case study. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2019 Jun 18];73(5):914–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651310000035>
26. Ayotte JD, Medalie L, Qi SL, Backer LC, Nolan BT. Estimating the High-Arsenic Domestic-Well Population in the Conterminous United States. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 18];51:12443–54. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.7b02881>.
27. George CM, Sima L, Arias MHJ, Mihalic J, Cabrera LZ, Danz D, et al. Arsenic exposure in drinking water: an unrecognized health threat in Peru. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2019 Apr 16];92(8):565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25177071>
28. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Statement Arsenic [Internet]. Atlanta; 2007 [cited 2019 May 26]. Available from: www.atsdr.cdc.gov/
29. Laine JE, Fry RC. A Systems Toxicology-based Approach Reveals

- Biological Pathways Dysregulated by Prenatal Arsenic Exposure. *Ann Glob Heal* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 7];82(1):189–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325076>
30. Brammer H, Ravenscroft P. Arsenic in groundwater: A threat to sustainable agriculture in South and South-east Asia. *Environ Int* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Apr 21];35(3):647–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110310>
 31. Flanagan S V, Johnston RB, Zheng Y. Arsenic in tube well water in Bangladesh: health and economic impacts and implications for arsenic mitigation. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2019 May 26];90(11):839–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226896>
 32. Castro De Esparza ML. El Arsénico en los Recursos Hídricos del Perú. In: Sociedad Geográfica de Lima, editor. *Aguas y Arsénico Natural en Perú*. Lima: Academia Nacional de Ciencias; 2015. p. 52–67.
 33. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Aug 21];121(3):295–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458756>
 34. Bretzler A, Lalanne F, Nikiema J, Podgorski J, Pfenninger N, Berg M, et al. Groundwater arsenic contamination in Burkina Faso, West Africa: Predicting and verifying regions at risk. *Sci Total Environ* [Internet]. 2017 Apr 15 [cited 2019 Aug 26];584–585:958–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159307>
 35. Medrano MJ, Boix R, Pastor-Barriuso R, Palau M, Damián J, Ramis R, et al. Arsenic in public water supplies and cardiovascular mortality in Spain. *Environ Res* [Internet]. 2010 Jul [cited 2019 Aug 26];110(5):448–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880104>
 36. Rowland HAL, Omoregie EO, Millot R, Jimenez C, Mertens J, Baciu C, et al. Geochemistry and arsenic behaviour in groundwater resources of the Pannonian Basin (Hungary and Romania). *Appl Geochemistry* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2019 Aug 26];26(1):1–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883292710002271>
 37. Nordstrom DK. Public Health: Enhanced: Worldwide Occurrences of Arsenic in Ground Water. *Science* (80-) [Internet]. 2002 Jun 21 [cited 2019 Aug 26];296(5576):2143–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077387>
 38. Frost FJ, Muller T, Petersen H V, Thomson B, Tollestrup K. Identifying US populations for the study of health effects related to drinking water arsenic. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2003 May 13 [cited 2019 May 29];13(3):231–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743617>

39. Uppal JS, Zheng Q, Le XC. Arsenic in drinking water—recent examples and updates from Southeast Asia. *Curr Opin Environ Sci Heal* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2019 Jun 4];7:126–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468584418300655>
40. Nyanza EC, Bernier FP, Manyama M, Hatfield J, Martin JW, Dewey D. Maternal exposure to arsenic and mercury in small-scale gold mining areas of Northern Tanzania. *Environ Res* [Internet]. 2019 Jun [cited 2019 Jun 4];173:432–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30974369>
41. Chakrabarti D, Singh SK, Rashid MH, Rahman MM. Arsenic: Occurrence in Groundwater. In: *Reference Module in Earth Systems and Environmental Sciences* [Internet]. 1st ed. London: Elsevier; 2018 [cited 2019 Aug 26]. p. 1–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124095489106347>
42. Bernex N. Introducción. In: *Academina Nacional de Ciencias*, editor. *Aguas y Arsénico Natural en Perú*. Lima; 2014. p. 9.
43. Ocola Salazar JJ. Arsénico en los Ríos Caplina, Uchusuma y Locumba - Tacna. In: Bernex Weiss N, editor. *Aguas y Arsénico Natural en Perú*. 1st ed. Lima: Academia Nacional de Ciencias; 2015. p. 68–93.
44. Ornelas Van Horne Y, Parks J, Tran T, Abrell L, Reynolds KA, Beamer PI. Seasonal Variation of Water Quality in Unregulated Domestic Wells. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 May 5 [cited 2019 May 23];16(9):1569. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31060292>
45. Ticona M, Tejada E, Vargas H. Contaminación del agua potable con arsénico y frecuencia del cáncer en la ciudad de Tacna 2001-2010. *Rev Médica Basadrina* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 16];6(1):4–6. Available from: <http://www.unjbg.edu.pe/revista-medica/pdf/revistamV6-1.pdf>
46. Pérez Vásquez P. Evaluación de Arsénico en Orina de Pobladores Adultos del Distrito de Ite. Tacna. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2013.
47. Dirección Regional de Salud de Tacna. *Análisis de Situación de Salud Región Tacna 2017* [Internet]. Tacna; 2017 [cited 2019 May 10]. Available from: <http://diresatacna.gob.pe/media/ckeditor/files/ASIS-TACNA-2017.pdf>
48. Dirección Regional de Salud de Tacna. *Análisis de Situación de Salud Región Tacna 2015*. Tacna; 2015.
49. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. *La toxicidad del arsénico* [Internet]. CDC. 2009 [cited 2019 Jun 4]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/arsenic/>
50. Drobná Z, Walton FS, Paul DS, Xing W, Thomas DJ, Stýblo M. Metabolism of arsenic in human liver: the role of membrane transporters.

- Arch Toxicol [Internet]. 2010 Jan 18 [cited 2019 Jun 7];84(1):3–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20020104>
51. Rehman K, Naranmandura H. Arsenic metabolism and thioarsenicals. Metallomics [Internet]. 2012 Aug [cited 2019 May 31];4(9):881. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358131>
 52. Watanabe T, Hirano S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. Arch Toxicol [Internet]. 2013 Jun 19 [cited 2019 May 31];87(6):969–79. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00204-012-0904-5>
 53. Hall MN, Gamble M V. Nutritional Manipulation of One-Carbon Metabolism: Effects on Arsenic Methylation and Toxicity. J Toxicol [Internet]. 2012 Mar 14 [cited 2019 Aug 13];2012:1–11. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jt/2012/595307/>
 54. Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to Inorganic Arsenic Metabolites during Early Human Development [Internet]. Vol. 44, Toxicological Sciences. 1998 [cited 2019 Apr 16]. Available from: <https://academic.oup.com/toxsci/article-abstract/44/2/185/1611532>
 55. Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds [Internet]. Vol. 8, Oncotarget. 2017 [cited 2019 May 31]. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
 56. Naranmandura H, Xu S, Sawata T, Hao WH, Liu H, Bu N, et al. Mitochondria Are the Main Target Organelle for Trivalent Monomethylarsonous Acid (MMA^{III})-Induced Cytotoxicity. Chem Res Toxicol [Internet]. 2011 Jul 18 [cited 2019 Apr 16];24(7):1094–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21648415>
 57. Drobná Z, Martin E, Kim KS, Smeester L, Bommarito P, Rubio-Andrade M, et al. Analysis of maternal polymorphisms in arsenic (+3 oxidation state)-methyltransferase AS3MT and fetal sex in relation to arsenic metabolism and infant birth outcomes: Implications for risk analysis. Reprod Toxicol [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 16];61:28–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928318>
 58. Laine JE, Ilievski V, Richardson DB, Herring AH, Stýblo M, Rubio-Andrade M, et al. Maternal one carbon metabolism and arsenic methylation in a pregnancy cohort in Mexico. J Expo Sci Environ Epidemiol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2019 Jun 16];28(5):505–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30068932>
 59. Spehar RL, Fiandt JT, Anderson RL, DeFoe DL. Comparative toxicity of arsenic compounds and their accumulation in invertebrates and fish. Arch Environ Contam Toxicol [Internet]. 1980 [cited 2019 Jun 16];9(1):53–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7369786>

60. Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett* [Internet]. 2002 Jul 7 [cited 2019 Jun 16];133(1):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076506>
61. Pelley JW. Glycolysis and Pyruvate Oxidation. In: Elsevier's Integrated Review Biochemistry [Internet]. 2nd ed. W.B. Saunders; 2012 [cited 2019 Jun 16]. p. 49–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323074469000064>
62. Normandin L, Ayotte P, Levallois P, Ibanez Y, Courteau M, Kennedy G, et al. Biomarkers of arsenic exposure and effects in a Canadian rural population exposed through groundwater consumption. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [Internet]. 2014 Mar 6 [cited 2019 Aug 11];24(2):127–34. Available from: <http://www.nature.com/articles/jes201380>
63. Middleton DRS, Watts MJ, Polya DA. A comparative assessment of dilution correction methods for spot urinary analyte concentrations in a UK population exposed to arsenic in drinking water. *Environ Int* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2020 Oct 19];130. Available from: </pmc/articles/PMC6686075/?report=abstract>
64. Yassine H, Kimzey MJ, Galligan MA, Gandolfi AJ, Stump CS, Lau SS. Adjusting for Urinary Creatinine Overestimates Arsenic Concentrations in Diabetics. *Cardiorenal Med* [Internet]. 2011 Dec 23 [cited 2020 Oct 19];2(1):26–32. Available from: </pmc/articles/PMC3318926/?report=abstract>
65. Tokeshi P. 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). Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
66. World Health Organization. Preterm birth [Internet]. Preterm Birth. 2018 [cited 2019 Aug 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
67. Huertas Tacchino E. Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. *Rev Peru Ginecol y Obstet* [Internet]. 2018 Sep 28 [cited 2019 Aug 8];64(3):399–404. Available from: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/2104>
68. Ministerio de Salud. Boletín Estadístico de Nacimientos Perú: 2015. Lima; 2016.
69. Rahman ML, Kile ML, Rodrigues EG, Valeri L, Raj A, Mazumdar M, et al. Prenatal arsenic exposure, child marriage, and pregnancy weight gain: Associations with preterm birth in Bangladesh. *Environ Int* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Apr 17];112:23–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29245039>
70. Huang H, Woodruff TJ, Baer RJ, Bangia K, August LM, Jelliffe-Palowski LL, et al. Investigation of association between environmental and

- socioeconomic factors and preterm birth in California. *Environ Int* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Aug 11];121:1066–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412018306135>
71. Almerberg KS, Turyk ME, Jones RM, Rankin K, Freels S, Graber JM, et al. Arsenic in drinking water and adverse birth outcomes in Ohio. *Environ Res* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Apr 16];157:52–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28521257>
 72. Díaz L, Quiñones P, Vargas D, Cópola F. Recién nacidos pequeños para la edad gestacional: sensibilidad del diagnóstico y su resultado. *Horiz Med (Barcelona)* [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 8];14(2):6–10. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v14n2/a02v14n2.pdf>
 73. Mullin AM, Amarasiriwardena C, Cantoral-Preciado A, Henn BC, Leon Hsu H-H, Sanders AP, et al. Maternal blood arsenic levels and associations with birth weight-for-gestational age. *Environ Res* [Internet]. 2019 Oct [cited 2019 Aug 11];177:108603. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935119304001>
 74. Sabra S, Malmqvist E, Saborit A, Gratacós E, Gomez Roig MD. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. *PLoS One* [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 11];12(10):e0185645. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28985223>
 75. Khambalia AZ, Algert CS, Bowen JR, Collie RJ, Roberts CL. Long-term outcomes for large for gestational age infants born at term. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Oct 18];53(9):876–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868781/>
 76. Najafian M, Cheraghi M. Occurrence of Fetal Macrosomia Rate and Its Maternal and Neonatal Complications: A 5-Year Cohort Study. *ISRN Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 [cited 2020 Oct 18];2012:1–5. Available from: [/pmc/articles/PMC3504382/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC3504382/?report=abstract)
 77. Henriksen T. The macrosomic fetus: A challenge in current obstetrics [Internet]. Vol. 87, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 2008 [cited 2020 Oct 18]. p. 134–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18231880/>
 78. Alves da Cunha AJL, Sobrino Toro M, Gutiérrez C, Alarcón-Villaverde J. Prevalence and associated factors of macrosomia in Peru, 2013. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Jan 1;34(1):36–42.
 79. Ticona M, Huanco D. Macrosomía Fetal en el Perú Prevalencia, Factores de Riesgo y Resultados Perinatales. *Cienc Desarro* [Internet]. 2006 [cited 2019 May 10];(10):59–62. Available from: <http://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/CYD/article/view/200>
 80. Farzan SF, Gossai A, Chen Y, Chasan-Taber L, Baker E, Karagas M. Maternal arsenic exposure and gestational diabetes and glucose intolerance

in the New Hampshire birth cohort study. *Environ Heal* [Internet]. 2016 Dec 8 [cited 2019 Jun 17];15(1):106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825389>

81. Howe CG, Liu X, Hall MN, Slavkovich V, Ilievski V, Parvez F, et al. Associations between blood and urine arsenic concentrations and global levels of post-translational histone modifications in Bangladeshi men and women. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 7];124(8):1234–40. Available from: </pmc/articles/PMC4977054/?report=abstract>
82. Liao KW, Chang CH, Tsai MS, Chien LC, Chung MY, Mao IF, et al. Associations between urinary total arsenic levels, fetal development, and neonatal birth outcomes: A cohort study in Taiwan. *Sci Total Environ*. 2018 Jan 15;612:1373–9.
83. Fei DL, Koestler DC, Li Z, Giambelli C, Sanchez-Mejias A, Gosse JA, et al. Association between in Utero arsenic exposure, placental gene expression, and infant birth weight: A US birth cohort study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2013 [cited 2020 Sep 21];12(1):58. Available from: </pmc/articles/PMC3733767/?report=abstract>
84. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. Myers JE, editor. *PLOS Med* [Internet]. 2017 Jan 24 [cited 2019 Apr 26];14(1):e1002220. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28118360>
85. EPS Tacna. Sistema de Tratamiento de Agua Potable - Resumen [Internet]. Tacna; [cited 2019 Jul 27]. Available from: http://www.epstacna.com.pe/eps-pw/getf.v2.php?t=pdf&f=admin/dbfiles/public.det_contenido/1360153291.pdf
86. McCarty KM, Hanh HT, Kim K-W. Arsenic geochemistry and human health in South East Asia. *Rev Environ Health* [Internet]. 2011 [cited 2020 Aug 9];26(1):71–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714384>
87. Tapia J, Murray J, Ormachea M, Tirado N, Nordstrom DK. Origin, distribution, and geochemistry of arsenic in the Altiplano-Puna plateau of Argentina, Bolivia, Chile, and Perú. *Sci Total Environ* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2019 Jul 12];678:309–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969719316043>
88. Gilbert-Diamond D, Cottingham KL, Gruber JF, Punshon T, Sayarath V, Gandolfi AJ, et al. Rice consumption contributes to arsenic exposure in US women. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 Dec 20 [cited 2020 Jul 21];108(51):20656–60. Available from: </pmc/articles/PMC3251121/?report=abstract>

89. Mondal D, Periche R, Tineo B, Bermejo LA, Rahman MM, Siddique AB, et al. Arsenic in Peruvian rice cultivated in the major rice growing region of Tumbes river basin. *Chemosphere*. 2020 Feb 1;241:125070.
90. CDC, Nceh, DLS, Od. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2019 [Internet]. Atlanta; 2019 [cited 2020 Apr 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.
91. Muñoz MP, Valdés M, Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Rubilar P, Pino P, et al. Urinary Inorganic Arsenic Concentration and Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women from Arica, Chile. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 17];15(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976896>
92. American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of biological exposure indices. 7th ed. ACGIH Worldwide, editor. Cincinnati; 2001.
93. Desai G, Barg G, Vahter M, Queirolo EI, Peregalli F, Mañay N, et al. Executive functions in school children from Montevideo, Uruguay and their associations with concurrent low-level arsenic exposure. *Environ Int*. 2020 Sep 1;142:105883.
94. Chou W-C, Chung Y-T, Chen H-Y, Wang C-J, Ying T-H, Chuang C-Y, et al. Maternal arsenic exposure and DNA damage biomarkers, and the associations with birth outcomes in a general population from Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 16];9(2):e86398. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558361>
95. De Loma J, Tirado N, Ascui F, Levi M, Vahter M, Broberg K, et al. Elevated arsenic exposure and efficient arsenic metabolism in indigenous women around Lake Poopó, Bolivia. *Sci Total Environ* [Internet]. 2019 Mar 20 [cited 2019 Apr 22];657:179–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30537579>
96. Ticona Rendón M, Huanco Apaza D. Factores Maternos que Influyen en el Peso al Nacer. In: Ticona Rendón M, Huanco Apaza D, editors. *Características del peso al nacer en el Perú*. Lima: Concytec; 2012. p. 6–37.
97. Fano D, Vásquez-Velásquez C, Ramirez-Atencio C, Yucra S, Gonzales GF. Reproductive outcomes in pregnant women and its association with arsenic contamination in drinking water, in a region characterized by high birth weight rates in Peru [Internet]. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2019 [cited 2020 Mar 24]. p. 1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31842652>
98. Rothhammer F, Fuentes-Guajardo M, Chakraborty R, Lorenzo Bermejo J, Dittmar M. Neonatal Variables, Altitude of Residence and Aymara Ancestry in Northern Chile. West J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 17 [cited 2019 Apr 30];10(4):e0121834. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0121834>

99. Ticona-Rendón M, Huanco-Apaza D. 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. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2007;
100. Liendo Cáceres LM. Perfil Epidemiológico del Parto Pretérmino en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2016. *Rev Médica Hosp Hipólito Unanue* [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 17];10(2):19–23. Available from: <https://revista.hospitaltacna.gob.pe/index.php/revista2018/article/view/42>
101. Bonaventura MM, Bourignon NS, Bizzozzero M, Rodriguez D, Ventura C, Cocca C, et al. Arsenite in drinking water produces glucose intolerance in pregnant rats and their female offspring. *Food Chem Toxicol*. 2017;100:207–2016.
102. Ettinger AS, Zota AR, Amarasiriwardena CJ, Hopkins MR, Schwartz J, Hu H, et al. Maternal arsenic exposure and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2009 Jul [cited 2019 Jun 17];117(7):1059–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654913>
103. Liu L, Ma Y, Wang N, Lin W, Liu Y, Wen D. Maternal body mass index and risk of neonatal adverse outcomes in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1).
104. Yang Y, Wang Z, Mo M, Muyiduli X, Wang S, Li M, et al. The association of gestational diabetes mellitus with fetal birth weight. *J Diabetes Complications*. 2018;32(7):635–42.
105. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Gilma RH, Miele CH, Checkley W, Wells JC, et al. Geographical variation in the progression of type 2 diabetes in Peru: The CRONICAS Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:135–45.
106. Fowler BA, Chou SJ, Jones RL, Chen CJ. Arsenic. In: *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. Elsevier; 2007. p. 367–406.
107. Baek K, Lee N, Chung I. Association of arsenobetaine with beta-cell function assessed by homeostasis model assessment (HOMA) in nondiabetic Koreans: Data from the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2009. *Ann Occup Environ Med* [Internet]. 2017 Jul 10 [cited 2020 Sep 21];29(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5504790/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC5504790/?report=abstract)
108. Thomas S, Arbuckle TE, Fisher M, Fraser WD, Ettinger A, King W. Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: The MIREC study. *Environ Res* [Internet]. 2015 [cited 2019 May 24];140:430–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.04.018>
109. Shih Y-H, Islam T, Hore SK, Sarwar G, Shahriar MH, Yunus M, et al. Associations between prenatal arsenic exposure with adverse pregnancy

- outcome and child mortality. *Environ Res* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 30];158:456–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692928>
110. Gilbert-Diamond D, Emond JA, Baker ER, Korrick SA, Karagas MR. Relation between in Utero arsenic exposure and birth outcomes in a cohort of mothers and their newborns from New Hampshire. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 13];124(8):1299–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26955061>
 111. Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health [Internet]. Vol. 29, *Annual Review of Nutrition*. *Annu Rev Nutr*; 2009 [cited 2020 Sep 27]. p. 381–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19575603/>
 112. Chaudhry SH, Taljaard M, MacFarlane AJ, Gaudet LM, Smith GN, Rodger M, et al. The role of maternal homocysteine concentration in placenta-mediated complications: Findings from the Ottawa and Kingston birth cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2020 Sep 28];19(1):75. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2219-5>
 113. Gelmann ER, Gurzau E, Gurzau A, Goessler W, Kunrath J, Yeckel CW, et al. A pilot study: The importance of inter-individual differences in inorganic arsenic metabolism for birth weight outcome. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013 Nov 1;36(3):1266–75.
 114. Gamble M V., Liu X, Ahsan H, Pilsner JR, Ilievski V, Slavkovich V, et al. Folate and arsenic metabolism: A double-blind, placebo-controlled folic acid-supplementation trial in Bangladesh. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2020 Sep 28];84(5):1093–101. Available from: </pmc/articles/PMC2046214/?report=abstract>
 115. Munares-García O, Gómez-Guizado G. Adherencia a la suplementación con hierro en gestantes. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2018 Mar 23 [cited 2020 Sep 28];60(2,mar-abr):114. Available from: <http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/8348>
 116. Johnson J, Robinson S, Smeester L, Fry R, Boggess K, Vora N. Ubiquitous identification of inorganic arsenic in a cohort of second trimester amniotic fluid in women with preterm and term births [Internet]. Vol. 87, *Reproductive Toxicology*. Elsevier Inc.; 2019 [cited 2020 Sep 30]. p. 97–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778474/>
 117. Sabir S, Akash MSH, Fiayyaz F, Saleem U, Mehmood MH, Rehman K. Role of cadmium and arsenic as endocrine disruptors in the metabolism of carbohydrates: Inserting the association into perspectives. Vol. 114, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS; 2019.
 118. Ahmed S, Khoda SM e., Rekha RS, Gardner RM, Ameer SS, Moore S, et al. Arsenic-associated oxidative stress, inflammation, and immune disruption in human placenta and cord blood. *Environ Health Perspect*.

2011 Feb;119(2):258–64.

119. Winterbottom EF, Moroishi Y, Halchenko Y, Armstrong DA, Beach PJ, Nguyen QP, et al. Prenatal arsenic exposure alters the placental expression of multiple epigenetic regulators in a sex-dependent manner. *Environ Heal* [Internet]. 2019 Dec 28 [cited 2019 Jun 21];18(1):18. Available from: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-019-0455-9>
120. Lisk C, McCord J, Bose S, Sullivan T, Loomis Z, Nozik-Grayck E, et al. Nrf2 activation: A potential strategy for the prevention of acute mountain sickness. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 12];63:264–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23722164/>
121. Eichstaedt CA, Antão T, Cardona A, Pagani L, Kivisild T, Mormina M. Genetic and phenotypic differentiation of an Andean intermediate altitude population. *Physiol Rep* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Oct 12];3(5):e12376. Available from: <http://doi.wiley.com/10.14814/phy2.12376>
122. Gayà-Vidal M, Moral P, Saenz-Ruales N, Gerbault P, Tonasso L, Villena M, et al. mtDNA and Y-chromosome diversity in Aymaras and Quechuas from Bolivia: Different stories and special genetic traits of the Andean Altiplano populations. *Am J Phys Anthropol* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2020 Sep 3];145(2):215–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajpa.21487>
123. Eichstaedt CA, Antao T, Cardona A, Pagani L, Kivisild T, Mormina M. Positive selection of AS3MT to arsenic water in Andean populations. *Mutat Res* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Apr 30];780:97–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366667>
124. Wiles K, Bramham K, Seed PT, Nelson-Piercy C, Lightstone L, Chappell LC. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Oct 20];4(3):408–19. Available from: [/pmc/articles/PMC6409397/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144441/)
125. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* [Internet]. 2003 Jul [cited 2019 Jun 9];79(933):391–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897217>
126. Lin PID, Bromage S, Mostofa MG, Allen J, Oken E, Kile ML, et al. Associations between diet and toenail arsenic concentration among pregnant women in bangladesh: A prospective study. *Nutrients*. 2017 Apr 23;9(4).
127. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth [Internet]. Vol. 371, *The Lancet*. Lancet; 2008 [cited 2020 Aug 19]. p. 75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18177778/>
128. Xia X, Liang C, Sheng J, Yan S, Huang K, Li Z, et al. Association between serum arsenic levels and gestational diabetes mellitus: A population-based

birth cohort study. *Environ Pollut* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2019 Jun 17];235:850–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29348076>

129. Lu M, Wang H, Li XF, Lu X, Cullen WR, Arnold LL, et al. Evidence of hemoglobin binding to arsenic as a basis for the accumulation of arsenic in rat blood. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Sep 1];17(12):1733–42. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15606151/>

XIII. ANEXOS

13.1. Anexo 1: Constancia de Aprobación de Ética



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CONSTANCIA³⁹⁰ - 16-19

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité de Ética.

Título del Proyecto : "Consumo de arsénico en agua potable sobre los niveles de arsénico y sus metabolitos en orina de gestantes de la provincia de Tacna, Perú, y su impacto sobre la incidencia de parto pretérmino y pequeño para la edad gestacional".

Código de inscripción : 104096

Investigador principal : Fano Sizgorich, Diego Alejandro

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. **Protocolo de investigación**, versión recibida en fecha 15 de julio del 2019.
2. **Consentimiento informado**, versión 2.0 de fecha 15 de julio del 2019.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **14 de julio del 2020**.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 15 de julio del 2019.

Dra. Frine Samalvides Cúba
Presidenta
Comité Institucional de Ética en Investigación

/s/

13.3. Anexo 3: Permiso de la Red de Salud Tacna



DIRECCIÓN
REGIONAL
SALUD

DIRECCIÓN
RED
SALUD

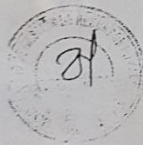
"AÑO DE LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN E IMPUNIDAD"
"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"

AUTORIZACION

LA DIRECCION EJECUTIVA DE LA RED DE SALUD, DE LA
DIRECCION REGIONAL DE SALUD TACNA, AUTORIZA A:

DIEGO FANO SIZGORICH
CINTHYA MARGARITA VASQUEZ VELASQUEZ
SANDRA YUCRA SEVILLANO

EQUIPO DE INVESTIGACION DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA,
QUIENES VAN A REALIZAR EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD (SEGÚN ANEXO
ADJUNTO) EL ESTUDIO TITULADO: "EVALUACION DEL METABOLISMO DEL
ARSENICO INORGANICO EN MUJERES GESTANTES DE LA CIUDAD DE TACNA Y SU
EFECTO SOBRE LOS RESULTADOS DEL NACIMIENTO"; POR LO QUE SIRVASE
BRINDAR LAS FACILIDADES DEL USO DE LABORATORIO Y EL PADRON NOMINAL
DE HISTORIAS CLINICAS DE GESTANTES.



TACNA, 28 DE FEBRERO DEL 2019

DR. RENAN ALEJANDRO WEIRA ZEGARRA
DIRECTOR EJECUTIVO RED DE SALUD
CMP N° 17005

RANZ/CMGA/EDMV/KGS/mhz

Blondell N° 206-108 Teléfono N° (052) 411498 - 283938
redtacna2009@gmail.com
Tacna - Perú



DIRECCIÓN
REGIONAL
SALUD

DIRECCIÓN
RED
SALUD

"AÑO DE LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN E IMPUNIDAD"
"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"

ESTABLECIMIENTOS DE SALUD:

PUESTO DE SALUD BEGONIAS
PUESTO DE SALUD RAMON COPAJA
CENTRO DE SALUD POCOLLAY
PUESTO DE SALUD JESUS MARIA
CENTRO DE SALUD ALTO ALIANZA
PUESTO DE SALUD HABITAT
PUESTO DE SALUD CALANA
PUESTO DE SALUD PACHIA
CENTRO DE SALUD 28 DE AGOSTO
PUESTO DE SALUD PAMPA BAJA
PUESTO DE SALUD ITE
PUESTO DE SALUD CONO NORTE
PUESTO DE SALUD BOCA DEL RIO
PUESTO DE SALUD JUAN VELASCO ALAVARADO
PUESTO DE SALUD LA YARADA



REGIÓN
TACNA
Creando futuro, es posible

DIRECCIÓN
REGIONAL
SALUD

DIRECCIÓN
RED
SALUD

"AÑO DE LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN E IMPUNIDAD".

ESTABLECIMIENTOS DE SALUD:

PUESTO DE SALUD VISTA ALEGRE
PUESTO DE SALUD 5 NOVIEMBRE
CENTRO DE SALUD VIÑANI
CENTRO DE SALUD LEONCIO PRADO
CENTRO DE SALUD CIUDAD NUEVA
CENTRO DE SALUD LA ESPERANZA
CENTRO DE SALUD SAN FRANCISCO
CENTRO DE SALUD LA NATIVIDAD
CENTRO DE SALUD LEGUIA
CENTRO DE SALUD METROPOLITANO
CENTRO DE SALUD BOLOGNESI