

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**EXPOSICIÓN A ARSÉNICO ASOCIADO CON
TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN NIÑOS Y
NIÑAS DE ARICA**

CLAUDIA LÓPEZ ARAYA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA

Directora de Tesis: Dra. Verónica Iglesias Alamos

Santiago, Agosto, 2024

Agradecimientos

Tal como lo he mencionado previamente, que hoy esté concluyendo una etapa importante en la continuación de mis estudios, significa que existen personas que fueron fundamentales para alcanzar este desarrollo, los logros casi nunca son en solitario, sino que, por el contrario, son el resultado de un apoyo colectivo.

Agradezco profundamente a mi directora de tesis, Dra. Verónica Iglesias. Una excelente profesional y docente, pero por sobre todo, una gran persona. Agradezco su cercanía, solidaridad en compartir su sabiduría, la paciencia, la templanza y el cariño entregado. Ojalá todos los alumnos tuviesen la oportunidad de tener una docente guía de esta calidad, entregando más de lo pedido y motivando continuamente mi aprendizaje. Es una gran inspiración y ejemplo a seguir, gracias por tanto. Agradezco también a María Pía Muñoz, docente de esta Escuela, que sin esperar nada a cambio me brindó su ayuda, conocimiento y cariño.

De manera especial quiero agradecer a mis amigos y amigas, a mi familia, y principalmente a John, mi compañero de vida y a nuestra hija Laura. Gracias por creer en mí, por escuchar sin juzgar, por los consejos, por la paciencia, por la incondicionalidad, por comprender los tiempos de ausencia, por ser mi sustento, mi refugio y mi contención en este camino emprendido. Gracias por todo, los amo infinitamente.

Gracias a mi docente guía, a mis colegas, pacientes y alumnos, por sembrar el amor por la investigación y lo que significa y representa para la salud pública de este país. Espero volver, más temprano que tarde, a esta Escuela que tanto bien le hace a la salud de la sociedad, pero también al corazón de sus alumnos.

Índice de Contenidos

	Página
I. Resumen	3
II. Introducción	4
III. Marco Teórico	6
1. Exposición a arsénico	6
2. Efectos en la salud	7
3. Trastornos del neurodesarrollo	9
4. Contaminación ambiental en la comuna de Arica	17
IV. Hipótesis	20
V. Objetivos	20
Objetivo General	20
Objetivos Específicos	20
VI. Marco metodológico	20
1. Diseño de estudio	20
2. Población y muestra	20
3. Variables y su operacionalización	21
4. Recolección de los datos	24
5. Posibles sesgos	25
6. Análisis	26
7. Aspectos éticos	27
VII. Resultados: Borrador artículo “Exposición a arsénico asociado con trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas de Arica”	29
VIII. Conclusión	53
IX. Referencias bibliográficas	54
X. Anexos	61

Índice de Figuras y Tablas

Figuras	Página
Figura 1. Clasificación de suelos comuna de Arica	18
Gráfico 1. Análisis bivariado entre prevalencia de TND y variables sociodemográficas	39
Gráfico 2. Análisis bivariado entre prevalencia de TND y variables de exposición	40

Tablas	
Tabla 1. Características sociodemográficas y de exposición de la muestra en estudio	34
Tabla 2. Prevalencia de TEA, TDAH y TND según características sociodemográficas y de exposición	35
Tabla 3. Descripción del nivel de arsénico inorgánico en orina corregido por creatinina según características sociodemográficas y de exposición	37
Tabla 4. Asociación entre exposición a arsénico y TEA, TDAH y TND según reporte de los padres	41

Índice de Anexos

	Página
Anexo 1. Cuestionario proyecto FONIS 2A22 0119	61
Anexo 2. Acta de aprobación Comité ético científico de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo	72
Anexo 3. Carta de aprobación Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile	76
Anexo 4. Consentimiento informado	79
Anexo 5. Asentimiento informado	85

I. Resumen

Introducción: La prevalencia de los Trastornos del Neurodesarrollo (TND) ha aumentado en los últimos años, y se ha relacionado el efecto de los contaminantes ambientales como un posible factor de riesgo.

Objetivo general: Evaluar la asociación entre exposición a arsénico con la prevalencia de TND en niños y niñas de la comuna de Arica.

Método: Diseño transversal. La muestra corresponde a 450 niños. La variable respuesta -trastornos del neurodesarrollo- se obtuvo mediante autoreporte de los padres. La variable de exposición corresponde a la concentración de arsénico inorgánico en orina. Para estimar la asociación se utilizó un modelo de regresión logística ajustado por variables confusoras.

Resultados: La prevalencia de TND fue 12%. La media de concentración de arsénico inorgánico corregido por creatinina fue de 19,80 $\mu\text{g/g}$. Un 7,56% presentó valores $\geq 35 \mu\text{g/g}$. Al ajustar por escolaridad del tutor, N° de personas que habitan en el hogar, sexo y pertenencia a pueblos originarios aquellos niños con arsénico urinario $\geq 35 \mu\text{g/g}$ presentaron más posibilidad de presentar algún TND [OR: 2,93 (IC95% 1,11 – 7,75)].

Conclusión: Los hallazgos sugieren que existe asociación entre la exposición a arsénico y la prevalencia de TND, lo que contribuye a la escasa evidencia disponible. Asimismo permite generar una mejor comprensión de su relación e identificar oportunamente niños en riesgo, con el fin de minimizar los efectos del arsénico en el neurodesarrollo de la población infantil.

II. Introducción

La salud ambiental y la exposición a contaminantes ambientales son temas de gran interés en salud pública a nivel mundial. La salud infantil está ligada intrínsecamente al lugar y contexto en donde crecen los niños y niñas y por lo tanto si existe algún tipo de contaminación, ésta debe ser estudiada para determinar la manera en que influye. Si consideramos el entorno en donde crecen y se desarrollan, podemos apreciar que son varios los determinantes que influyen en que este desarrollo sea o no adecuado, es decir, frente a distintos ambientes y contextos que los rodean, distintos van a ser los resultados de su desarrollo. Es así, que las variaciones en el crecimiento van a estar afectados de acuerdo con el lugar donde viven, por lo que constituyen un determinante social al momento de evaluar su salud.

El problema de contaminación ambiental en la comuna de Arica se remonta a los años 80 en donde desde Suecia se importaron borras de polimetales que en teoría serían recicladas, sin embargo, este material fue abandonado en los cerros de la ciudad. Años después el Estado de Chile a través del SERVIU construyó viviendas sociales cerca de los “cerros negros” y la población que vivía en ellas comenzó a presentar síntomas asociados a la contaminación (1). El Estado de Chile el año 2012 promulgó la Ley 20.590, que estableció un programa de intervención en zonas con presencia de polimetales en la comuna de Arica (2), en donde esta población se mantiene bajo vigilancia en el Centro de Salud Ambiental (CSA), del Servicio de Salud de Arica y Parinacota. Sin embargo, la presencia de polimetales, específicamente el arsénico en algunos sitios de la comuna de Arica y el norte de Chile, se debe además a que el mineral se encuentra presente de manera natural, vinculado a procesos geológicos en la Cordillera de Los Andes (3). Según las recomendaciones de la Organización Mundial de la salud (OMS) y la norma chilena (4), el nivel máximo permitido de arsénico en el agua potable es de 0,01 mg/L (5,6). En Arica, de acuerdo con análisis realizados desde el 2010 al 2014 en los distintos puntos de distribución, 117 muestras (21,9 % del total) se encontraban con niveles de arsénico por sobre el máximo permitido, especialmente en las zonas identificadas como contaminadas previamente (6).

El neurodesarrollo comienza en la etapa embrionaria y continúa hasta la edad adulta (7). Dado que el desarrollo del cerebro fetal es extraordinariamente sensible a los tóxicos, las sustancias químicas que interfieren con su proceso de desarrollo pueden provocar déficits en el neurodesarrollo y trastornos relacionados durante la infancia, incluso a niveles de exposición bajos que pueden considerarse seguros para los adultos (8). Los mecanismos implicados en la neurotoxicidad mediada por metales tóxicos se deben principalmente a la inducción del estrés oxidativo, la activación microglial, la disrupción de metaloproteínas, el estrés del retículo endoplasmático, la estimulación autoinmune y la supresión de la glucólisis que frenan los procesos de neurodesarrollo y aceleran la vía de neurodegeneración, contribuyendo a los efectos neurotóxicos, la apoptosis y la neuroinflamación (9).

Existe evidencia que ha relacionado la contaminación ambiental y efectos en la salud infantil, los que incluyen problemas respiratorios, incidencia de diversos tipos de cáncer, enfermedades

cardiovasculares, dermatológicas (3) y últimamente investigaciones también a nivel neurológico (10). Se reconoce a la exposición a contaminantes ambientales, como un factor directo de incidencia para el déficit del desempeño cognitivo, en donde solo el vivir cerca de un área con actividad industrial (<1 km) se asocia con déficit neuroconductual en niños (11).

La exposición a arsénico en población infantil se ha asociado con problemas a nivel cognitivo, rendimiento académico (12), problemas de atención, impulsividad (13,14) y trastornos del neurodesarrollo (8). Entre ellos están el Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad (TDAH) y el Trastorno del Espectro Autista (TEA), los cuales tienen fuertes correlatos genéticos (8). Se ha propuesto que los dos trastornos comparten algunas vías neuroquímicas y de neurodesarrollo. Las características neuronales superpuestas, los patrones de comorbilidad y las similitudes en los factores de riesgo respaldan la hipótesis de que el TEA y el TDAH podrían existir conjuntamente y pueden compartir causas genéticas y ambientales (8). Estos trastornos, cada vez más frecuentes, generan impacto de por vida en la vida de los jóvenes, sus familias y comunidades (15).

Si bien a nivel internacional existen algunos estudios que han encontrado relación entre exposición a arsénico y la prevalencia o riesgo para el desarrollo de TEA o TDAH, en nuestro país la evidencia es limitada. Por lo anterior, la pregunta de investigación que surge es: *¿Cuál es la relación entre la exposición a arsénico y los trastornos del neurodesarrollo (TEA o TDAH) de niños y niñas de la comuna de Arica?*, con el propósito de generar evidencia respecto al efecto de este elemento en la salud de la población infantil que está expuesta a contaminantes ambientales en Chile, lo que finalmente serviría como sustento para futuras toma de decisiones. Asimismo, puede ayudar a identificar a los niños en riesgo de desarrollar dificultades cognitivas, de manera de utilizar la ventana de plasticidad cerebral (16), generando interacciones efectivas (7), permitiendo mayores posibilidades de aprendizaje (16) y minimizando los efectos de los trastornos del neurodesarrollo a lo largo de la vida (7).

III. Marco Teórico

Para comprender de mejor manera los objetivos planteados en esta investigación y favorecer su posterior análisis es que se presenta el marco teórico en cuatro ejes temáticos: 1) Exposición a arsénico; 2) Efectos en la salud; 3) Trastornos del neurodesarrollo; 4) Comuna de Arica.

En el primer apartado se describe al arsénico, sus fuentes de exposición y vías de ingreso al organismo, en la segunda sección se señalan los tipos de exposición, descripción de los efectos en la salud de la población, mecanismo por el cual se generan las alteraciones en la salud, la presencia de patologías en niños y niñas asociadas a esta contaminación, y alteraciones en su neurodesarrollo. En tercera instancia, se desarrolla el concepto de trastornos del neurodesarrollo y especialmente de TDAH y TEA, su prevalencia, factores de riesgo y la evidencia a nivel internacional y nacional de la exposición temprana a arsénico y su relación con el neurodesarrollo. Por último, se explica el contexto de la comuna de Arica, la contaminación por polimetales en la zona y la descripción demográfica de las personas expuestas a la presencia de polimetales.

1. Exposición a arsénico

El arsénico es un metaloide, es decir, tiene propiedades intermedias entre los metales y los no metales de la tabla periódica (3). Sus compuestos se pueden encontrar en estado de oxidación pentavalente y trivalente; y en formas inorgánicas y orgánicas. Las especies químicas del arsénico presentan una variabilidad en su grado de toxicidad, en donde los compuestos inorgánicos son más tóxicos que los orgánicos, y los compuestos trivalentes más tóxicos que los pentavalentes (17).

El arsénico es un elemento que se encuentra ampliamente distribuido en el medio ambiente (8), su concentración en el suelo varía entre 1 y 40 mg/kg, con un promedio de 5 mg/kg (3). En las aguas naturales se presenta entre 1–2 µg/L (5), y en general, las aguas subterráneas tienden a contenerlo en mayores concentraciones que las superficiales (3,5). A nivel nacional, la existencia de arsénico en aguas subterráneas está vinculada a procesos geológicos de volcanismo terciario y cuaternario que tienen su origen en la Cordillera de Los Andes, así como también a actividades de tipo antrópico que implican la explotación minera y refinera de metales por fundición, influyendo directamente en las fuentes de agua para consumo humano (3). Se estima que la producción mundial de arsénico ascendió a 54.500 toneladas en 2010, en donde China fue el principal productor, con cerca de la mitad de la producción, seguido de Chile con el 21% del total (18).

La exposición al arsénico puede estar dada por medio de tres vías principales: inhalación de aire, ingestión de alimentos y agua, y por absorción dérmica (17). El arsénico ingerido por vía digestiva se absorbe en un 95%, y en el caso de la absorción respiratoria varía entre un 60 a 90% (3). La ingesta diaria de arsénico total a partir de los alimentos y agua se ubica generalmente entre los 20 y 300 µg/día (3). Posterior a su absorción, ya sea digestiva o inhalatoria, el arsénico se distribuye por todo el organismo. La mayoría de los tejidos no lo retienen y lo desechan, a excepción de la piel, pelo, uñas, huesos y dientes. Posteriormente sufrirá sucesivas transformaciones metabólicas que facilitan su eliminación a través de la orina (3). Estas transformaciones se caracterizan por dos tipos de

reacciones principales: reacciones de reducción y reacciones de metilación del arsénico trivalente. Sin embargo, se ha descrito que la eficiencia de la capacidad de metilación disminuye frente a dosis altas de arsénico y que además existiría un componente genético, ya que se ha observado que los patrones en especies metiladas del arsénico presentes en la orina son similares entre hermanos y entre padres (3). Así también se aprecia un aumento en la retención del arsénico en los tejidos blandos, si es que esta exposición es de tipo crónica a niveles altos, principalmente debido a que se sobrepasa la capacidad hepática de metilación (3).

2. Efectos en la salud por arsénico

El arsénico, es un agente carcinogénico y ocasiona múltiples efectos negativos sobre la salud (17), especialmente a largo plazo, ya que las enfermedades asociadas al arsénico generalmente tienen un periodo de latencia prolongado, por lo que las personas expuestas pueden permanecer asintomáticas por muchos años (3,19).

La exposición al arsénico puede ser de tipo aguda o crónica y los efectos en salud dependerán de la concentración y el tiempo de exposición. La ingesta de grandes cantidades de arsénico puede provocar una intoxicación aguda con síntomas gastrointestinales, el que luego afecta al sistema cardiovascular y puede causar toxicidad en el sistema nervioso central. En aquellas personas que sobreviven a la intoxicación aguda, es posible que puedan desarrollar otras afecciones a largo plazo, tales como melanosis, depresión de la médula ósea, hepatomegalia y encefalopatía (20).

A medida que el tiempo de exposición se extiende, se convierte en un contexto de cronicidad y, por lo tanto, sus efectos serán distintos a los de la exposición aguda. Entre ellos están: efectos dermatológicos, que varían desde hiperqueratosis, líneas de Mees, dermatitis y leucomelanosis (3); efectos en sistema cardiovascular, ya que se ha descrito una asociación entre la exposición ocupacional al arsénico y un alza en la mortalidad por enfermedad cardiovascular (3), esto debido principalmente a que aumenta el estrés oxidativo, el que puede tener efectos sobre los procesos inflamatorios, la expresión de genes y la homeostasis del óxido nítrico endotelial, los cuales son fundamentales para mantener el tono vascular (20); también existen efectos a nivel hematológico, causando anemia, leucopenia y trombocitopenia. Asimismo, se ha descrito al arsénico como cancerígeno para la salud humana, principalmente cáncer de vejiga, pulmón y piel. Se ha determinado que la exposición a concentraciones de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (principalmente de óxido de arsénico III) durante un período de 25 años, triplica la tasa de mortalidad por cáncer del tracto respiratorio para mayores de 65 años (3). De igual forma se han descrito efectos en el sistema reproductivo, digestivo (3), eritropoyético, endocrino (17) y nervioso, en donde a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), se han determinado diversos efectos tales como neuropatía periférica, psicosis, cambios de personalidad (3) y neurotoxicidad (20).

Es por estas consecuencias, que especial atención requiere la población infantil, ya que niños y niñas se caracterizan por tener mecanismos de desintoxicación inmaduros, por lo que son más susceptibles que los adultos a los efectos de estas sustancias (18). Además, su mayor vulnerabilidad a este tipo de riesgo también está especialmente relacionada con los aspectos físicos (como las

etapas críticas de crecimiento y desarrollo), la alimentación (puesto que los niños beben más agua y comen más alimentos por unidad de peso corporal que los adultos), y especialmente por el comportamiento, ya que tienen contacto directo con el suelo y otras superficies, y además manipulan objetos y tienen la tendencia de llevarse todo a la boca (18). Por lo tanto, los efectos de la exposición a arsénico en niños resultan graves, ya que se encuentran en pleno proceso de crecimiento, por lo que las secuelas de la exposición pueden afectar sus habilidades y desarrollo cognitivo a futuro debido a su potencial neurotoxicidad en el desarrollo cerebral (21).

Entre los efectos tóxicos del arsénico en el sistema nervioso se describe la encefalopatía y neuropatía periférica que afecta a las neuronas sensoriales y motoras; efectos sensoriales que incluyen debilidad ascendente y parálisis; y otros trastornos cerebrales. Estos efectos se explican porque la exposición a arsénico aumenta el estrés oxidativo y por lo tanto se incrementa la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS); como superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno; los cuales desempeñan un papel esencial en el daño cerebral inducido por arsénico (22,23). Es así como, estudios in vitro sugieren que el estrés oxidativo puede ser el principal mecanismo de neurotoxicidad del arsénico (24,25). Asimismo, se suprime el sistema de defensa antioxidante, como los sistemas de glutatión y citocromo C, superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, lo que exacerba el daño oxidativo del ADN, las proteínas y los lípidos (22). En el mismo orden de ideas, en un estudio in vitro, se observó que la acumulación de proteínas mal plegadas en células expuestas a arsénico conduce a una respuesta de estrés del retículo endoplásmico (RE), que, si no se alivia, da como resultado la muerte celular (26). Además, puede inhibir la actividad de más de 200 enzimas (27), y el metabolismo de los neurotransmisores también se ve alterado, lo que provoca daño neuronal debido a la interrupción de la liberación de glutamato. Así también, en un estudio en ratas, se observó que las alteraciones colinérgicas mediadas por arsénico conducen a un deterioro de la memoria y las capacidades de aprendizaje (9).

En cuanto a la exposición a arsénico prenatal y postnatal temprana, los modelos animales lo relacionan con la reducción del peso del cerebro, reducción del número de glías y neuronas y alteraciones en los sistemas de neurotransmisores (24). En el caso de las mujeres embarazadas, ejerce un impacto sobre el sistema nervioso fetal, ya que atraviesa la barrera hemato-placentaria y se acumula en el tejido epitelial fetal en las primeras etapas del embarazo (27).

Con esta evidencia, se apoya la idea de que el arsénico es un neurotóxico para el desarrollo del cerebro (28) y los efectos neuropsicológicos que se han observado corresponden a: escaso rendimiento cognitivo, disturbios en la percepción visual, y alteración en la velocidad psicomotora, atención, discurso y memoria (29). Un estudio realizado en Japón evidenció los graves efectos clínicos causados por la contaminación con arsénico de la leche en polvo utilizada para la preparación de sustitutos de la leche para lactantes. Los registros muestran que la fórmula láctea preparada contenía concentraciones de arsénico de 2 mg/L. De un total de 12.000 niños afectados, fallecieron 131, y el seguimiento de los niños expuestos reveló enfermedades neurológicas, disfunción neuroconductual y disminución de las habilidades cognitivas (28). Es así como, los bebés que sobrevivieron al incidente de envenenamiento con arsénico de la leche de Morinaga, tenían riesgos muy elevados de enfermedades neurológicas durante la vida adulta (21).

Varios estudios en niños han informado las secuelas neurológicas de la exposición crónica al arsénico (29). En un estudio en Tailandia realizado en 1995 se pudo relacionar la exposición crónica a arsénico medida en pelo (mediana = 2,42 $\mu\text{g/g}$) y el desarrollo intelectual, y se concluyó que el porcentaje de niños en el grupo de Coeficiente Intelectual (CI) promedio disminuyó notablemente a medida que aumentaba el nivel de arsénico (56,8% a 40%). Asimismo, el porcentaje de niños en el grupo con CI más bajo ($\text{CI} \leq 69$) aumentó de 0 a 6,3%, a medida que aumentaba también el nivel de arsénico (desde $< 1\mu\text{g/g}$ a $>5 \mu\text{g/g}$) (14). Otro estudio realizado en Bangladesh encontró que con niveles más altos de arsénico en el agua, el desempeño en la evaluación para coeficiente intelectual fue peor que en aquellos con niveles de arsénico menores (10 $\mu\text{g/L}$ v/s 50 $\mu\text{g/L}$, disminución de 3,8 y 6,4 puntos respectivamente) (30). En China, se encontró que los porcentajes de niños con menor puntaje ($\text{CI} < 69$) se presentaban en las zonas con los niveles más altos de arsénico en comparación a las zonas de control (8,3% v/s 0%, media arsénico en agua zonas altas = $190 \pm 183 \mu\text{g/L}$ v/s media de zona control = $2 \pm 3\mu\text{g/L}$) (31). Y en un estudio transversal realizado en India, se describió que los puntajes de funciones cognitivas, especialmente en lenguaje era menor con el aumento en concentraciones de arsénico inorgánico en orina (media de arsénico=78 $\mu\text{g/L}$, segundo tercil arsénico $\beta = -0,14$ IC95% $-0,37 - 0,10$, tercer tercil arsénico $\beta = -0,28$ IC95% $-0,55 - 0,008$) (14,32). En México se encontró una relación negativa entre arsénico urinario y la inteligencia verbal de los niños ($p < 0,01$) y en Taiwán al comparar a los estudiantes de nivel secundario residentes en un área contaminada por arsénico con estudiantes de una zona no afectada ($n = 109$), se observaron niveles más bajos en 3 de 4 pruebas de rendimiento neurocognitivo en los adolescentes de la zona contaminada (29). En el mismo orden de ideas, estudios han determinado que la exposición a arsénico está relacionada con el TDAH y menor coeficiente intelectual, lo que puede llevar a tener consecuencias en el rendimiento escolar (10). Por lo tanto, las exposiciones prenatales y postnatales tempranas al arsénico inorgánico del agua potable están asociadas con déficits cognitivos que son más evidentes en la edad escolar (21).

En Estados Unidos, la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (ATSDR) clasifica al arsénico como el número uno en su lista de 275 sustancias presentes en el medio ambiente que representan la amenaza potencial más significativa para la salud humana, medida por su abundancia, toxicidad y potencial de exposición en humanos (18). Por otra parte, se estima que más de 200 millones de niños menores de 5 años no están alcanzando su potencial de desarrollo debido a la exposición de múltiples factores de riesgo, incluida la pobreza, desnutrición, entornos domésticos inseguros y exposición temprana a contaminantes ambientales (33). Debido al impacto que causa el arsénico en el desarrollo cerebral, este estudio se enfocó en evaluar su efecto sobre los trastornos del neurodesarrollo. Una mejor comprensión de esta relación permitirá tomar acciones tempranas (34), así como también proponer medidas que permitan reducir las desigualdades en el desarrollo (7).

3. *Trastornos del neurodesarrollo*

El desarrollo cerebral es un proceso con cambios graduales y continuos que comienzan desde la gestación y continúan durante toda la vida. Alcanzar la madurez cerebral requiere aproximadamente de 20 años, siendo un período crítico los primeros años de vida (35). Se denomina

trayectoria de desarrollo típica, cuando el camino de desarrollo es similar al de la mayoría, es decir, cuando se adquieren los hitos dentro del plazo esperado. Sin embargo, cuando existe alteración en el desarrollo de una habilidad o competencia se habla de una trayectoria de desarrollo atípica, dado que la construcción cerebral, en ritmo y dirección no es común entre otros niños y niñas de la misma edad. Es así como los trastornos del neurodesarrollo responden o dan cuenta del desarrollo atípico y se refieren al estudio y evaluación de conductas o habilidades que se observan en este tipo de desarrollo (35).

En los últimos años se ha descrito que las personas pueden tener niveles elevados de dificultad en múltiples dimensiones (15). Es por esto, que los trastornos del neurodesarrollo (NDD por sus siglas en inglés: Neurodevelopmental Disorders, TND en español) son variados y pueden abarcar desde un desarrollo atípico del lenguaje o habilidades sensoriales, hasta una trayectoria atípica a nivel global (35). Los TND surgen desde los primeros años de vida o en la etapa escolar, lo que genera dificultades en distintas áreas del funcionamiento (35) y pueden conducir a deterioro de la cognición, la comunicación, el comportamiento adaptativo y las habilidades psicomotoras (36). De igual forma, se puede afectar el rendimiento académico, las interacciones sociales y la experiencia de vida de los niños (15). Se ha identificado que hasta el 10 % de los niños tienen uno o más TND y un porcentaje mayor requiere apoyo en la escuela o en otras áreas claves de funcionamiento (familiar, social o escolar) (15).

En la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V), publicado el 2013, se crea la categoría “Trastornos del neurodesarrollo” (37) el que acude en reemplazo de los “Trastornos que generalmente se diagnostican por primera vez en la niñez o la adolescencia” (16). En el mismo orden de ideas, el Manual para la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su undécima revisión (CIE-11) se sitúa en concordancia con el DSM-V y en su capítulo 6 describe y clasifica a los trastornos del neurodesarrollo, en donde los define como “trastornos cognitivos y del comportamiento que surgen durante el período del desarrollo y que implican dificultades significativas en la adquisición y ejecución de funciones intelectuales, motoras y sociales específicas” (38). Es así como, dentro de los trastornos del neurodesarrollo se encuentran:

- Trastornos del desarrollo intelectual
- Trastorno del desarrollo del habla o el lenguaje:
 - Trastorno del desarrollo del sonido del habla
 - Trastorno del desarrollo de la fluidez del habla
 - Trastorno del desarrollo del lenguaje
- Trastorno del Espectro Autista (TEA)
- Trastornos del Desarrollo del Aprendizaje (TDA)
- Trastorno del desarrollo de la coordinación motora
- Trastorno por Déficit de la Atención e Hiperactividad (TDAH)
- Trastorno por movimientos estereotipados
- Otros trastornos del neurodesarrollo
- Trastornos del neurodesarrollo, sin especificación (39)

Las nuevas clasificaciones y la concordancia entre ambos manuales permiten unir criterios e incluir al TDAH en esta nueva categoría, el cual actualmente es el más común entre los trastornos del neurodesarrollo, con una prevalencia mundial estimada del 7,6% en niños entre 3 a 12 años y 5,6% entre adolescentes de 12 a 18 años (40). Así también en el caso del TEA, se ha reconocido la variabilidad dentro de los trastornos, incorporando nuevas opciones diagnósticas, como el TEA con discapacidad intelectual o el TEA con el retraso del lenguaje (15). De igual manera, se reconoce que puede existir más de un diagnóstico en conjunto para una misma persona. Las dificultades de aprendizaje concurrentes están presentes en el 44% de los niños con TDAH y en el 65%–85% de los niños con TEA, y a nivel internacional estas 2 condiciones tienen prevalencias de coexistencia que oscilan entre el 30 % y el 70 % (15).

El SNC consta de diferentes áreas que son responsables de dominios funcionales específicos. Estas áreas se desarrollan en un orden secuencial, pero son interdependientes, por lo que la interferencia durante cualquier fase o proceso de maduración puede afectar las etapas posteriores del desarrollo (18). Por lo tanto, cada período de la etapa prenatal o postnatal es crucial para el correcto desarrollo del cerebro, ya que éste es un proceso multifásico que requiere una estricta regulación de la expresión génica (41).

En general, los factores genéticos parecen representar no más del 30-40% de todos los casos de TND (21). Se sabe que el desarrollo del cerebro prenatal y posnatal involucra la expresión coordinada de miles de genes para lograr especificidad regional (41). Existe evidencia suficiente que sugiere fuertemente que los miARN juegan un papel esencial en la patogénesis y fisiopatología de los trastornos del neurodesarrollo (41). Debido a que los procesos dinámicos y complejos del neurodesarrollo ocurren en las primeras etapas de la vida, incluso las exposiciones bajas pueden alterar el desarrollo y la maduración del cerebro (42), ya que el cerebro en desarrollo es más susceptible a la agresión ambiental tóxica que el cerebro adulto (41,43). Por lo tanto, la exposición a pesticidas y neurotóxicos que alteran la expresión de miARN, puede influir en el epigenoma y tales interacciones gen-ambiente podrían ocasionar una desregulación del proceso normal de desarrollo cerebral (41,42), lo que puede contribuir al aumento observado recientemente en los trastornos del neurodesarrollo, como problemas de aprendizaje, trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños (41,42).

De los 200 químicos neurotóxicos conocidos, casi la mitad de ellos tienen el potencial de causar neurotoxicidad en el desarrollo (41). Los niños pueden estar expuestos a elementos metálicos por medio de la ingesta de alimentos y agua, inhalación y/o absorción dérmica (18), y también tempranamente a través de la exposición de la madre y la movilización de diversos compuestos tóxicos de los tejidos maternos durante el embarazo y, en etapas posteriores, durante la lactancia (18). El desarrollo del SNC del feto es particularmente vulnerable a la interferencia mediada por tóxicos (21,23,42), la placenta no bloquea el paso de muchos tóxicos ambientales de la circulación materna a la fetal, y se han detectado más de 200 sustancias químicas extrañas en la sangre del cordón umbilical (21). Además, varios químicos ambientales se transfieren al bebé a través de la lactancia materna y la primera infancia, en donde la barrera hematoencefálica proporciona sólo una protección parcial contra la entrada de sustancias químicas en el SNC (21,44).

3.1 Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad

En 1930, los médicos Kramer y Pollnow, describían a la “enfermedad hiperquinética en la infancia”, que incluía a niños y niñas muy inquietos, a los que les costaba mucho estar sentados sin moverse. También les costaba terminar las tareas, mantener la atención o responder a lo que se les estaba preguntando. Sin embargo, no fue hasta 1980 cuando surge el nombre de Trastorno por Déficit Atencional con y sin Hiperactividad. En ese momento, los estudios mostraban que lo más característico eran las dificultades atencionales y que había que indicar si además había inquietud motora, lo que ocurría sólo en algunas personas. El último acuerdo mundial se tomó el 2013 y desde ese año se habla de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Lo más importante de este último acuerdo es que ya no se piensa que hay “tipos” de déficit atencional, sino que se considera que el TDAH es una sola entidad, en donde existe predominio de ciertas dificultades, ya sea falta de atención, o hiperactividad e impulsividad (35).

El TDAH se caracteriza por un patrón persistente, de al menos 6 meses, de falta de atención o hiperactividad e impulsividad, el cual se encuentra fuera de los límites de variación normal esperada para la edad y el nivel de funcionamiento intelectual. Asimismo, interfiere significativamente con el funcionamiento académico, laboral o social (38). La falta de atención se refiere a la distracción y a problemas de organización y también a una dificultad importante en el mantenimiento de la atención en tareas que no proporcionan un alto nivel de recompensas frecuentes o estimulación. Por otra parte, la hiperactividad se refiere a la dificultad para quedarse inmóvil y exceso de actividad motora, el cual se hace más evidente en situaciones estructuradas que requieren de un comportamiento de autocontrol. Por último, la impulsividad se describe como una tendencia a actuar en respuesta a los estímulos inmediatos, sin reflexión o consideración de los riesgos y consecuencias. Las manifestaciones específicas de estas áreas y el equilibrio relativo que tengan las personas con TDAH pueden cambiar en el curso del desarrollo, sin embargo, para un adecuado diagnóstico, el patrón de comportamiento debe ser claramente observable en más de un escenario (38).

Alrededor del 16% de la población menor de 18 años padece al menos uno de los trastornos del desarrollo (29), siendo el TDAH el trastorno neuroconductual más comúnmente diagnosticado en niños en edad escolar (45). Es llamativo que varios de los TND han mostrado un aumento de la prevalencia; en Estados Unidos, entre 1997 y 2008 la prevalencia del TDAH incrementó en un 30%, aumentando un 3% por año entre 1997 y 2006 y un 5,5% entre 2003 y 2007 (29). A nivel global se estima una prevalencia de TDAH del 7,6% en niños entre 3 a 12 años (IC95% 6,1 – 9,4%) (40), mientras que, en Estados Unidos, al menos 1 de cada 10 niños entre 4 a 17 años tiene TDAH (13). En el caso de España la prevalencia se estima entre un 4,9 y un 8,8% (45) y en Chile, el 10% de los niños y adolescentes han sido diagnosticados con TDAH (46). En un estudio en Arica, según lo informado por los padres, la prevalencia de TDAH fue de 6,4% (13). Y en un estudio realizado en el colegio La Greda de Ventanas, zona geográfica que está expuesta de manera permanente a contaminantes, la prevalencia de TDAH aumentó a 23% (13,46).

El TDAH tiene un componente genético o heredable, pero no es lo único que lo explica, puesto que existen factores biológicos, químicos, ambientales, psicológicos y sociales, que influyen en que se

presente el TDAH en una persona (35). En cuanto al sexo, esta condición se diagnostica 2 veces más en niños que en niñas y en ellas es más frecuente que se observen dificultades por inatención que por hiperactividad o impulsividad (35). En Estados Unidos, en una cohorte de 4297 niños seguidos por 5 años, el sexo masculino se asoció significativamente en los modelos con recibir diagnóstico de TDAH. Además, el factor étnico resultó ser importante, los niños afroamericanos tuvieron posibilidades ajustadas (a) significativamente más bajas de que tuvieran alguna vez un diagnóstico de TDAH ($OR_a = 0,40$ IC95% $0,27 - 0,59$) en comparación con niños de raza blanca. Se observó un patrón similar al comparar niños latinos versus blancos, en que las posibilidades de tener diagnóstico de TDAH eran más bajas ($OR_a = 0,37$ IC95% $0,22 - 0,60$) (47).

En una revisión sistemática se evaluó la asociación del Nivel Socioeconómico (NSE) con el diagnóstico de TDAH. El NSE se midió según los ingresos de los padres, su educación, la ocupación y el estado civil. En la revisión se incluyeron 42 estudios, de los cuales 35 encontraron una asociación significativa entre la desventaja socioeconómica y el TDAH. Los metaanálisis indican que los niños de familias de NSE bajo tienen en promedio entre 1,85 y 2,21 más probabilidades de tener TDAH que sus pares de familias de NSE alto (48). En el caso de la educación de la madre, en 6 estudios analizados en conjunto, se concluyó que, en promedio los hijos de una madre sin estudios o solo con estudios de enseñanza básica tenían casi el doble de posibilidades de tener TDAH que los hijos de madres con un alto nivel educativo (OR combinado = $1,91$ IC95% $1,21 - 3,03$ $I^2 = 91\%$) (48).

En cuanto al mecanismo de acción del arsénico, se ha descrito que el efecto neurotóxico se ha atribuido a su capacidad para inducir estrés oxidativo en el cerebro (9,13) que provoca daños en el ADN (18,25) y también parece estar relacionado con la alteración del sistema dopaminérgico (13). Se ha demostrado que la exposición al arsénico y sus metabolitos afectan a los receptores NMDA del hipocampo, que juegan un papel fundamental en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, lo que puede conducir a trastornos neuroconductuales y disfunciones cognitivas (18,25).

Experimentos a nivel celular han reportado que el arsénico tiene la propiedad de alterar el metabolismo de varios neurotransmisores como monoaminas, acetilcolina, GABA y glutamato (49). En un estudio se evaluó el papel mediador de los neurotransmisores en la exposición a metales pesados y el comportamiento neurológico en edad preescolar -medido a través de la escala de calificación de Conners-, en donde se pudo observar que el neurotransmisor glutamato mostró un efecto de mediación sugerente en la relación entre arsénico en sangre con el índice de impulsividad-hiperactividad y la puntuación de conducta. Se reportó además que la glicina sérica sirvió como mediador entre arsénico en sangre con la puntuación de conducta. Asimismo, se observó que el GABA, serina, glutamato y glicina en sangre pueden ser mediadores potenciales que regulan la relación entre la exposición a metales pesados y el deterioro del comportamiento neurológico, incluido el comportamiento conductual, el trastorno de aprendizaje, la impulsividad-hiperactividad, la ansiedad y el índice de TDAH (49).

Cada vez hay más evidencia de los efectos nocivos de la exposición al arsénico en la función intelectual de los niños. Específicamente, los estudios han demostrado una relación inversa entre la exposición a largo plazo al arsénico y el coeficiente intelectual verbal, el lenguaje, la comprensión

verbal, la memoria a largo plazo, la memoria de patrones y el cambio de atención (50). En un metaanálisis se identificaron 41 artículos que evaluaron los efectos del arsénico en el neurodesarrollo y los trastornos del comportamiento. La exposición se midió principalmente determinando biomarcadores de exposición en orina y agua potable (arsénico en orina entre 51 a 117 $\mu\text{g/L}$ y en agua entre 118 a 194 $\mu\text{g/L}$) y se observó que por cada aumento del 50% en los niveles de arsénico (ya sea en orina o en agua potable), podría existir una disminución de 0,5 en el coeficiente intelectual de los niños de 5 a 15 años (18).

En España, se realizó un estudio en una zona industrializada con el objetivo de evaluar la asociación de la exposición postnatal al arsénico con la función de atención y el riesgo de TDAH en niños. Se reportó una atención selectiva y enfocada deficiente ($\beta = 0.50$ IC95% 0,03 – 0,97) y con un tiempo de reacción retrasado ($\beta = 5,5$ milisegundos IC95% 1,3 – 9,8). Además, se observó una relación dosis-respuesta entre los niveles de arsénico y dos medidas relacionadas con la inatención y la impulsividad (cambio de P_5 a P_{95} en la exposición se asoció con un aumento entre 10 y 15% en la prueba de atención y entre 3,8 y 4,3 puntos más en pruebas que evalúan impulsividad). Por lo tanto, el aumento de los niveles de arsénico en la orina se pudo asociar con problemas de atención en escolares incluso con niveles de arsénico considerados seguros (media geométrica de arsénico = 0,70 $\mu\text{g/L}$ IC95% 0,58 – 0,85) (45). En México, se utilizó la prueba de Conners para evaluar la conducta y comportamiento en niños y en comparación con los niños en el cuartil del ácido dimetilarsínico urinario (DMA) más bajo, aquellos en el tercer cuartil (DMA 39,4 – 54 $\mu\text{g/L}$) tenían mayor riesgo de recibir un puntaje de 65 o más en la subescala de Hiperactividad (OR= 1,8 IC95% 0,9 – 3,4). En comparación con el cuartil más bajo de DMA urinario, los del tercer (OR = 2,0 IC95% 0,9 – 4,1) y cuarto cuartil (OR = 2,0 IC95% 0,9 – 4,3) tenían un riesgo dos veces mayor de recibir una puntuación de 65 o más en el Índice de TDAH (50). Por último, a nivel nacional, en un estudio realizado en Arica, en niños atendidos en el Centro de Salud Ambiental, según lo reportado por los padres, un 8,1% era hiperactivo, 10,4% tenían déficit de atención y 6,4% presentaban trastorno por déficit de atención con hiperactividad. En cuanto a la asociación entre TDAH y arsénico inorgánico, el modelo ajustado mostró una mayor asociación en el quinto quintil (OR = 2,02 IC95% 1,12 – 3,61), es decir en el rango más alto de arsénico (arsénico en orina = 31,1 – 156,0 $\mu\text{g/L}$) (13).

3.2 Trastorno del espectro autista

La palabra “autismo” se usó por primera vez en 1911 para describir a personas con esquizofrenia que parecían estar inmersos en su mundo interno. En 1943, Leo Kanner documentó a un grupo de pacientes que, desde muy pequeños, tenían muy poco interés de interacciones sociales y dificultades para lidiar con el mundo que los rodeaba. Eran resistentes al cambio y poco flexibles ante las situaciones novedosas, compartían comportamientos como los movimientos repetitivos de “aletear” o mecerse en su asiento y dificultades en el lenguaje que incluían repetición de sílabas o errores en el uso de pronombres. En 1944, Hans Asperger describió una forma más leve de autismo. Se trataba de niños muy inteligentes, pero con dificultades importantes en la interacción social y con intereses que parecían obsesivos. En 1980, surge el nombre de “autismo infantil temprano” y en 1987 se comenzó a hablar de “Trastorno autista”, logrando incluir una perspectiva de desarrollo que va más allá de la infancia. En 1994 se realizó una actualización y se estableció el Trastorno

Generalizado del Desarrollo (TGD) y desde el 2013 se habla únicamente de “Trastorno del Espectro Autista”, reconociendo que este espectro contiene las distintas diferencias individuales (35).

“El TEA se caracteriza por déficits permanentes tanto en la comunicación social y la capacidad de iniciar y sostener la interacción social recíproca, como también por un rango de patrones de comportamiento e intereses restringidos, repetitivos e inflexibles” (38). El inicio del trastorno ocurre durante el período del desarrollo, principalmente en la primera infancia, sin embargo, los síntomas pueden no manifestarse hasta más tarde, cuando las demandas sociales exceden las capacidades limitadas. Estas dificultades son lo suficientemente graves como para causar deterioro a nivel particular, familiar, social, educativo, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento del individuo, y generalmente constituyen una característica persistente que es observable en todos los ámbitos, aunque puede existir variación dependiendo del contexto en que se encuentre (38). Existen 2 áreas que son particularmente desafiantes para las personas con TEA: La primera corresponde a las dificultades en la comunicación y la interacción social (8), y la segunda es la dificultad para ir flexibilizando y variando los comportamientos, intereses y actividades en la vida cotidiana, que muchas veces se acompaña de problemas frente a ciertos estímulos sensoriales del ambiente (8,35).

El hecho que el TEA sea considerado un trastorno del neurodesarrollo implica un desarrollo cerebral diferente, incluso antes de nacer, por lo que desde los primeros meses es posible identificar conductas consideradas como atípicas. No obstante, lo más frecuente es que se realice el diagnóstico en la infancia, durante la etapa escolar, cuando las dificultades se observan de manera más clara. En casos de menor gravedad el diagnóstico suele realizarse de forma más tardía, en la adolescencia o incluso en la adultez temprana. Esto ocurre debido a que las personas con un menor nivel de gravedad tienden a presentar mayores recursos para compensar las dificultades. Además, también puede acompañarse de otros trastornos del neurodesarrollo como TDAH, discapacidad intelectual o trastorno de la coordinación motora. El TEA es más frecuente en los hombres, con una proporción estimada de 4 hombres por cada mujer. Pero esta diferencia puede estar dada porque se ha estudiado más a los niños que a las niñas y es posible que no se estén detectando manifestaciones diferentes del TEA en las niñas, ya que muchas mujeres recién son diagnosticadas cuando son adultas (35).

Dentro de la población mundial, se estima que entre el 1% y 2% presenta TEA en sus distintos niveles de gravedad (35). En los países nórdicos y Estados Unidos se observa una prevalencia de alrededor del 1% (8). Sin embargo, la prevalencia reportada ha aumentado en las últimas décadas. En Estados Unidos la información de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (NHIS) reveló un aumento de casi cuatro veces en la prevalencia de TEA informado por los padres entre 1997-1999 y 2006-2008. La Red de Monitoreo de Autismo y Discapacidades del Desarrollo (ADDM) reveló un aumento del 78 % en la prevalencia de TEA entre 2002 y 2008 (51). A nivel nacional, la literatura es escasa y solo recientemente, el año 2021, se realizó un estudio con el objetivo de estimar la prevalencia de TEA en población urbana, obteniendo como resultado una prevalencia de 1,95% (IC95% 0,81 – 4,63) (52).

Existe un componente genético o hereditario en el TEA, ya que estudios con gemelos idénticos muestran que en el 70% de los casos ambos gemelos lo presentan (35). Sin embargo, no es la única causa que lo explica, las personas que presentan TEA presumiblemente tienen una etiopatogenia multifactorial, resultado de una interacción muy compleja entre factores genéticos, ambientales, sociales (53) e inmunológicos (51). En Estados Unidos, el 2018, en un estudio realizado en 11 estados, en 5 de ellos se observó una tendencia de menor prevalencia de TEA entre los niños que viven en áreas geográficas clasificadas como de mayor nivel socioeconómico (54). En el 2020, en las mismas áreas estudiadas con anterioridad, al combinar todos los estados la prevalencia de TEA fue menor entre las zonas con mayor NSE (55).

Históricamente, los niños de minorías raciales y étnicas tienen menos probabilidades de ser diagnosticados con TEA, sin embargo, tal como se ha observado en los estudios de prevalencia de la última década, se observa que los niños de minorías raciales/étnicas tienen elevadas prevalencias y una edad más temprana en el momento del diagnóstico (56). Para 2020 en Estados Unidos, por primera vez entre los niños de 8 años, la prevalencia de TEA fue menor entre los niños blancos que entre otros grupos étnicos, invirtiendo la dirección de las diferencias observadas en el pasado (prevalencia TEA x cada 1000 niños de 8 años: blancos no latinos = 24,3 IC95% 23,4 – 25,2; raza negra = 29,3 IC95% 27,9 – 30,9; latinos = 31,6 IC95% 30,0 – 33,3; asiáticos = 33,4 IC95% 30,5 – 36,4) (55). También en Estados Unidos, se observaron diferencias en cuanto al sexo, ya que para los niños blancos, negros y asiáticos, ser mujer retrasó la edad del diagnóstico en casi 2 años (4,40 v/s 2,67 años) (56). De igual forma, en otro estudio en el mismo país, se observó la raza y la nacionalidad de la madre y su asociación con el diagnóstico de TEA. Al ajustar los Riesgos Relativos (RR), éstos fueron más altos en los niños de madres negras nacidos en el extranjero (RR = 1,76 IC95% 1,41 – 2,18), un 26% más alto en centroamericanos y sudamericanos nacidos en el extranjero (RR = 1,26 IC95% 1,14 – 1,40) y entre 13 y 14% más alto en latinos y de raza negra nacidos en Estados Unidos (RR = 1,13 IC95% 1,04 – 1,22 y RR = 1,14 IC95% 1,02 – 1,26) en comparación con hijos de madres blancas nacidos en Estados Unidos (57).

Algunos estudios han sugerido que el TEA pueden ser causado por interacciones de genes susceptibles con el entorno en el que los desencadenantes ambientales pueden alterar la expresión génica (58). Asimismo, se ha señalado el papel del estrés oxidativo asociado a la exposición a arsénico y otros oligoelementos metálicos como causa de agresión neuronal en determinadas patologías como el TEA (18). Así también, pueden afectar la homeostasis de la metilación del ADN y los sistemas de neurotransmisores fetales, en donde la disfunción del sistema dopaminérgico se ha relacionado con el TDAH y el aumento de los niveles de serotonina en los pacientes con TEA (8,59).

Estudios realizados indican que los niños con TEA presentarían una capacidad más reducida de eliminación de metales tóxicos (44), lo que conduce a la acumulación de estos metales y por lo tanto un agravamiento de los síntomas (60). En comparación con las personas neurotípicas, los niños en el espectro autista son más susceptibles a los metales pesados porque su concentración de glutatión es más baja. Los resultados de un estudio de metaanálisis mostraron que los pacientes con TEA tenían concentraciones más bajas de glutatión (27%) y glutatión peroxidasa (18%), así como niveles más altos de glutatión oxidado (45%) en la sangre que aquellos sin TEA. Es por esto que, debido a

una capacidad reducida para eliminar metales tóxicos, el resultado es un mayor impacto corporal de estos metales (44).

Estudios realizados en el cabello de pacientes con TEA revelan una alta carga tóxica con metales como el aluminio en el 17,2%, el cadmio en el 8,5% y el plomo en el 4,8% de los pacientes, y una contaminación levemente menor relacionada con el mercurio y el arsénico, que se detectó en el 2,8% y 2,6% de pacientes con TEA, respectivamente (60). Sin embargo, al comparar la concentración con pacientes sin la patología, se ha informado que la concentración de arsénico en pacientes con TEA es mayor que en pacientes neurotípicos (9). En un estudio realizado en Polonia se observó que los niños diagnosticados con TEA sufren de deficiencia de calcio y sobrecarga de metales tóxicos (arsénico y plomo). La concentración media de arsénico en el cabello de niños con TEA fue de $0,216 \pm 0,09$ mg/kg, resultado superior y estadísticamente significativo ($p < 0,001$) a la concentración media de este elemento en el cabello de los niños sin trastornos neurológicos ($0,061 \pm 0,03$ mg/kg) (27). Otra investigación realizada en China, midió el nivel de arsénico en sangre de niños con TEA y niños neurotípicos y, en comparación con los controles los niños con TEA tenían niveles significativamente más altos de arsénico en sangre (media = $12,16 \pm 13,73$ $\mu\text{g/L}$ vs $4,11 \pm 8,02$ $\mu\text{g/L}$) ($p < 0,001$) (61).

En Estados Unidos, un estudio examinó la prevalencia de TEA y su relación con la cercanía a las instalaciones industriales más cercanas que emitían arsénico, plomo y mercurio. Ajustando por características sociodemográficas y socioeconómicas, se encontró que la prevalencia de TEA aumentó en las áreas ubicadas en el percentil 10 más cercano en comparación con el percentil 50 más alejado (53). En otro estudio, se pudo observar que las áreas con una combinación de concentraciones bajas de arsénico y plomo junto con concentraciones altas de mercurio tenían un aumento del 20 % en la prevalencia de TEA (RP 1,20, IC95% 1,03 – 1,40). Además, las áreas con bajas concentraciones de arsénico y altas concentraciones de plomo y mercurio también tuvieron un aumento del 26 % en la prevalencia de TEA (RP 1,26, IC95% 1,03 – 1,54) (58). Por último, en Noruega, se midió en sangre materna la concentración de 11 elementos en la semana 17 de gestación, y se encontró una asociación positiva, es decir, un mayor riesgo de presentar TEA, en el segundo cuartil de arsénico (OR = 1,77 IC95%: 1,26 – 2,49) (8).

4. *Contaminación ambiental en la comuna de Arica.*

La comuna de Arica, con una superficie total de 4.799 km², ubicada en la frontera septentrional de Chile, limita al Norte con la República del Perú, al Este con las comunas de General Lagos y Putre (provincia de Parinacota), al Sur con la comuna de Camarones y al Oeste con el Océano Pacífico. Forma parte de la Región XV de Arica y Parinacota que fue promulgada el 23 de marzo de 2007. En la comuna de Arica, según datos del Censo 2017, residen 221.364 habitantes que suponen un 97,92% del total de población regional (62).

Es necesario considerar que según datos del mismo censo el 35,7% de la población censada declaró pertenecer a algún pueblo indígena u originario (en su gran mayoría Aymara), mayor que el 12,8% registrado a nivel nacional. En tanto, 8% del total de la población planteó ser migrante internacional, cifra también superior al 4% presentado a nivel país. Ambas cifras refuerzan el carácter multicultural y fronterizo de la comuna (62).

La contaminación por polimetales de los suelos de Arica tiene dos componentes principales: En el caso del sector F, entre los años 1984 y 1985, la Empresa Procesadora de Metales Ltda. PROMEL, ingresó desde Suecia por el Puerto de Arica, cerca de 20.000 toneladas de barros con residuos peligrosos con altos contenido de plomo, arsénico, cadmio y mercurio, los cuales fueron almacenados en el denominado sitio F del Barrio Industrial, por lo que la contaminación fue provocada tanto por los acopios depositados e ingresados, como por el procesamiento de metales y relaves, ambos de la misma empresa (62). En el caso del sector Maestranza Chinchorro el origen de la contaminación, estuvo asociada al tránsito de camiones y ferrocarriles con minerales provenientes de Bolivia, con alto contenido de plomo (62).

Con el pasar del tiempo, el Sector F fue abandonado y el Servicio de Vivienda y Urbanismo (SERVIU) construyó viviendas sociales entre 1989 y 1995, las que fueron levantadas en condiciones irregulares en terrenos cercanos a las fuentes de contaminación. El SERVIU construyó las poblaciones Industriales I y III; y Cerro Chuño I, II, III, IV, V y VI en donde vivían más de 8 mil familias, las que representan a aproximadamente 21 mil personas expuestas a la contaminación por metales pesados (1).

El conflicto de la contaminación se expuso de manera pública hacia fines de 1990, momento en que se identificó la existencia de altas concentraciones de metales pesados (plomo, arsénico y mercurio) en las poblaciones de los sectores Cerro Chuño y Los Industriales, y se conoció el impacto en la salud (1).

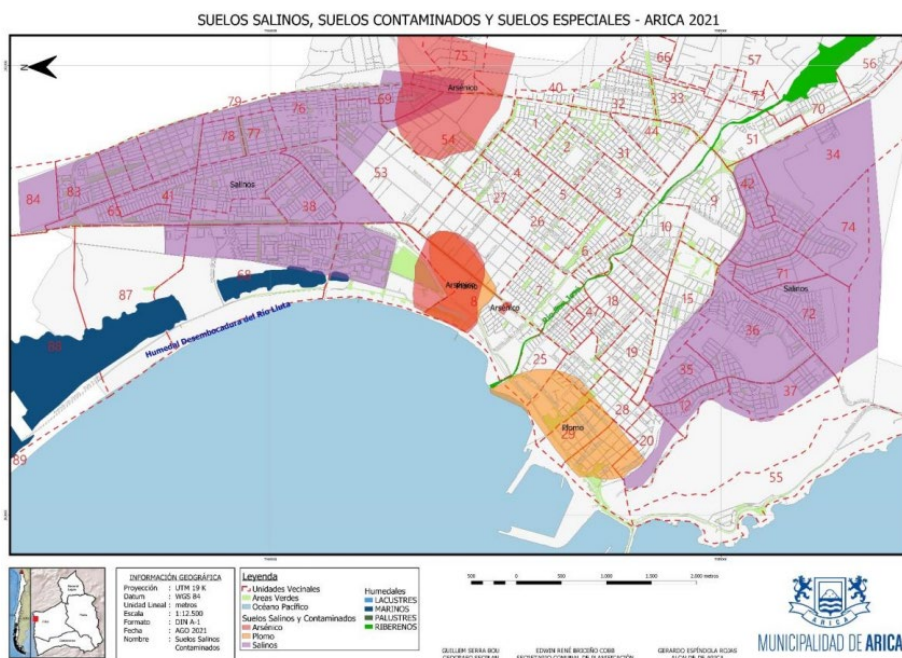


Figura 1. Clasificación de suelos comuna de Arica

Fuente: Plan de Desarrollo Comunal (PLADECO) 2020-2030

Debido al impacto mediático, se generó una rápida respuesta del gobierno, quienes deciden abordar la problemática desde el nivel central y en mayo del año 2012 se promulga la Ley N° 20.590 (1). Esta ley tiene por objetivo establecer un programa de acción en las zonas o terrenos específicos con presencia de polimetales en la comuna de Arica (1) y en los habitantes que cumplan con la calidad de beneficiarios (2). Se crea el Centro de Salud Ambiental (CSA) que da cumplimiento a la Ley 20.590 y que brinda atención médica a las personas acreditadas como beneficiarias, con el objetivo de detectar, controlar y tratar los efectos de la contaminación por metales pesados (63). No obstante, es importante señalar que, a pesar de que se conocen públicamente las zonas contaminadas, aún residen según los datos del Censo 2017, unas 14.643 personas que habitan 4.122 viviendas (62).

En estas últimas décadas se han realizado diversos análisis a la zona expuesta. Durante 2008 y 2009 se realizó un estudio de suelos para identificar las zonas contaminadas (AGRIQUEM S.A.). Se tomaron muestras de suelo en el radio urbano de la ciudad y se determinó que existe un porcentaje variable de No Conformidad para plomo según las normas y guías internacionales (Guía holandesa: 88% No cumplimiento, guía canadiense: 38% de las muestras fuera de rango) (6). Así también, se determinó la existencia de dos zonas con altos niveles de plomo en suelo; puerto y maestranza. En cambio, para la presencia de arsénico debido a la condición natural del suelo, existe una distribución más homogénea, pero destacando que para todas las guías internacionales existe un alto porcentaje de muestras sobre el nivel máximo establecido (guía EPA con un 100% de las muestras por sobre el nivel máximo, norma canadiense 19,2% sobre el nivel máximo y guía holandesa un 11,5%) (6). En el caso del agua potable, en los distintos puntos de distribución de la ciudad, un 21,9 % del total de muestras se encontraban con niveles de arsénico sobre el máximo permitido (6).

En base a los antecedentes expuestos, el arsénico podría afectar en distintas dimensiones mediante la neurotoxicidad en la población infantil, por lo que resulta necesario indagar sobre su relación y magnitud. En Chile son escasos los estudios que dan cuenta de esta relación. Una investigación realizada previamente en Arica evaluó el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños que forman parte de la Ley 20.590. El estudio realizado amplía la población en estudio al considerar a niños de toda la comuna de Arica, se enfoca en distintos tipos de trastornos del neurodesarrollo e incorpora variables de confusión no disponibles en estudios previos.

IV. Hipótesis

El mayor nivel de exposición a arsénico se asocia con mayor prevalencia de trastornos del neurodesarrollo (TEA o TDAH) en niños y niñas de la comuna de Arica.

V. Objetivos

Objetivo General:

Evaluar la asociación entre exposición a arsénico con la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo (TEA o TDAH) en niños y niñas de la comuna de Arica.

Objetivos Específicos:

1. Describir la exposición a arsénico en niños y niñas de la comuna de Arica.
2. Describir los trastornos del neurodesarrollo (TEA o TDAH) en niños y niñas de la comuna de Arica según variables sociodemográficas y de exposición ambiental.
3. Estimar la asociación entre exposición a arsénico y los trastornos del neurodesarrollo ajustando por variables confusoras, en niños y niñas de la comuna de Arica.

VI. Marco metodológico

1. Diseño de estudio:

La presente investigación corresponde a un análisis de datos secundarios del estudio “Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 de la ciudad de Arica” (FONIS #SA22I0119). El estudio marco tiene por objetivo “Evaluar la asociación entre la concentración de arsénico inorgánico en orina y citoquinas proinflamatorias en niños nacidos en Arica entre el 2013-2016”. Para responder a la pregunta de investigación de esta tesis se realizó un estudio de tipo transversal analítico, pues tanto la variable de exposición (nivel de arsénico) como la variable respuesta (trastornos del neurodesarrollo) fueron medidas durante el 2023 entre los meses de junio a agosto. Este diseño permite responder a la pregunta de investigación planteada. Asimismo permite utilizar la información disponible de manera tal que sirva para levantar evidencia y posteriormente complementar con estudios primarios.

2. Población y muestra:

En Arica, la población infantil, según el Censo del año 2017 era de 51.137 habitantes entre 0 y 14 años, representando un 23,27% del total comunal.

La población del estudio marco corresponde a 1709 niños de Arica cuyas madres durante su embarazo participaron en el estudio “*Prevalencia de arsénico y plomo en el binomio madre-niño*” realizado por la SEREMI de Salud de Arica y Parinacota entre los años 2013 y 2016. La base de datos de dicho estudio fue proporcionada por la SEREMI en virtud de un convenio de colaboración con la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. A fines del 2022 en el marco del proyecto FONIS, se inició el contacto de las personas que participaron en el estudio entre el 2013 y 2016. En el estudio piloto se logró contactar a un 30% de las mamás. Este bajo porcentaje se debió principalmente al tiempo transcurrido entre ambos estudios y el cambio de teléfono de muchas madres. Con la participación de personal de apoyo en la ciudad de Arica se lograron actualizar los números telefónicos y contactar en total a 780 madres o tutores.

El tamaño muestral del estudio marco corresponde a 450 niños y niñas, quienes tienen actualmente entre 7 y 10 años. Del total de personas dispuestas a participar se realizó un muestreo probabilístico estratificado por sectores de la ciudad, de manera tal que todos los sectores estuvieran representados. Si bien en primera instancia se utilizó la muestra seleccionada de manera estratificada, finalmente dado las dificultades para concretar las visitas domiciliarias, se incluyó a todas las madres que aceptaron participar hasta que se alcanzó el tamaño de muestra del estudio marco. Sin perjuicio de lo anterior, la representatividad espacial de la vivienda de los participantes estuvo bien lograda (datos mostrados en el estudio marco). Para responder a los objetivos de esta tesis se analizó la muestra de 450 niños y niñas del estudio principal, tamaño que permitió alcanzar un poder mayor a 80% y reducir el error tipo II, es decir, disminuir la probabilidad de no detectar el efecto si éste realmente existe.

Criterios de inclusión:

- Las madres hayan participado del estudio primario “*Prevalencia de arsénico y plomo en el binomio madre-niño*” realizado por la SEREMI de Salud de Arica y Parinacota entre los años 2013 y 2016.
- Las madres hayan participado del proceso de reclutamiento que se realizó entre los meses de Diciembre de 2022 a Marzo del 2023.

Criterios de exclusión:

- Niños y niñas participantes que no vivieran actualmente en la ciudad de Arica.

3. Variables y su operacionalización:

3.1 Variable Resultado:

- a. **Trastornos del neurodesarrollo:** Para efectos de este estudio, se consideró como trastornos del neurodesarrollo al TEA y TDAH. Ambas condiciones tienen prevalencias de coexistencia que oscilan entre el 30 % y el 70 % (15), y por lo tanto estudiarlas en conjunto contribuye a la escasa evidencia existente del tema, ya que a nivel nacional no hay datos actuales de su

comorbilidad. La medición de ambas patologías fue mediante autoreporte de los padres a través de un cuestionario (*Anexo 1*). Esta metodología -el autoreporte de enfermedades- corresponde a una metodología válida y es una de las fuentes de datos para conseguir los indicadores de morbilidad (64), tal como se realiza en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) para obtener la prevalencia de IAM, ACV, sedentarismo (65) y desarrollo funcional infantil (66), entre otros. Para ello a partir del estudio marco se creó una nueva variable, en donde se consideró ausencia (0) o presencia (1) de trastorno del neurodesarrollo si presentaba al menos una de las dos patologías auto reportadas (TEA o TDAH). Esta variable corresponde a una variable cualitativa dicotómica.

3.2 Variable de exposición:

- a. **Exposición a arsénico:** Para esta variable se consideró la concentración actual de arsénico inorgánico en orina. La medición de arsénico en orina corresponde a la realizada en el estudio marco, durante los meses de junio a agosto del 2023. Las muestras fueron recolectadas durante la entrevista, posteriormente refrigeradas a 4°C y luego enviadas a Santiago para ser analizadas en un laboratorio privado acreditado mediante el método de espectrometría de masa cuyo LD es <2,5 µg/L. Mediante este análisis se determinó la concentración de arsenobetaina, ácido dimetil arsénico, ácido monometil arsénico, arsénico +3 y arsénico +5. El arsénico inorgánico corresponde a la suma de ácido dimetil arsénico, ácido monometil arsénico, arsénico +3 y arsénico +5. La variable está medida en escala continua y está corregida por concentración de creatinina, la que se midió en el mismo laboratorio.

3.3 Posibles variables de confusión

- a. **Exposición a pantallas:** Variable cuantitativa continua, medida en horas al día de exposición en total (computador, celular, tablet, videojuegos, televisión). Escala de medida desde 0 horas.
- b. **Nivel educacional de la madre o tutor:** Variable cualitativa ordinal, medida como: educación básica incompleta, educación básica completa, educación media científico-humanista incompleta, educación media científico-humanista completa, técnica comercial o industrial, educación media técnica profesional, técnico nivel superior incompleto, técnico nivel superior completo, profesional incompleto, profesional completo, postgrado incompleto y postgrado completo.
- c. **Presencia de enfermedades crónicas:** Variable cualitativa dicotómica, medida mediante listado predeterminado (0:No; 1:Si).
- d. **Nº de personas que habitan en el hogar:** Variable cuantitativa discreta, medida mediante el número total de personas que viven junto al niño o niña.

- e. **Exposición a plomo prenatal:** Variable cuantitativa continua, medida en sangre del cordón umbilical al momento del parto. Información proporcionada por el estudio “*Prevalencia de arsénico y plomo en el binomio madre-niño*”. Los datos de plomo sanguíneo corresponden a 1147 muestras medidas con la técnica *Leadcare* y 224 medidas por espectrofotometría de absorción atómica en el Instituto de Salud Pública (ISP). El límite de detección (LD) de la técnica *Leadcare* es de 3,3 µg/dL, a las muestras que se presentaron bajo el límite de detección se les asignó el valor medio entre 0 y 3,3 µg/dL, es decir 1,65 µg/dL. El límite de detección para la técnica realizada en el ISP es 1 µg/dL, y a las muestras bajo el límite de detección, se les asignó el valor medio entre 0 y el LD, es decir, 0,5 µg/dL.
- f. **Exposición a pesticidas:** Variable cualitativa dicotómica, medida de acuerdo con la utilización de pesticidas en la vivienda (0:No; 1:Si).

3.4 Variables Sociodemográficas y de características personales

- a. **Sexo:** Variable cualitativa nominal (0: Hombre; 1:Mujer; 2: Intersexual).
- b. **Edad:** Variable cuantitativa discreta, medida en años cumplidos.
- c. **Pertenencia a pueblos originarios:** Variable cualitativa categórica (0:Ninguno; 1:Aymara; 2:Otro (Mapuche, Rapa Nui, Lickanantay, Quechua, Colla, Diaguita, Kawésqar, Yagán, Chango, Otro).
- d. **Curso:** Variable cualitativa ordinal, que abarca desde 1° básico hasta 6° básico.
- e. **Repitencia:** Variable cualitativa dicotómica (0:No; 1:Si).
- f. **Pertenencia a PIE (Programa de Integración Escolar):** Variable cualitativa dicotómica (0:No; 1:Si).
- g. **Asistencia a escuela diferencial o especial:** Variable cualitativa dicotómica (0:No; 1:Si).
- h. **Tipo de establecimiento educacional según financiamiento:** Variable cualitativa categórica (0:Público; 1:Privado; 2: Subvencionado).

3.5 Otras variables de exposición ambiental

- a. **Frecuencia de exposición a pesticidas:** Variable cualitativa categórica (0:No utiliza; 1:Al menos una vez al año; 2:Mensual; 3:Semanal; 4:Diaria).
- b. **Fuentes de agua para beber:** Variable cualitativa categórica (0:Agua embotellada o bidón; 1:Red pública, Agua Potable Rural (APR) o camión aljibe; 2:Pozo o río).

- c. **Fuentes de agua para cocinar:** Variable cualitativa categórica (0:Agua embotellada o bidón; 1:Red pública, Agua Potable Rural (APR) o camión aljibe; 2:Pozo o río).
- d. **Consumo de agua no purificada al día:** Variable cuantitativa continua, medida en número de vasos al día de agua potable. Escala de medida desde 0 a 15.
- e. **Tipo de piso dentro de la vivienda:** Variable cualitativa categórica, de acuerdo con el material de piso presente en la mayoría de la vivienda (0:Parquet, madera o piso flotante; 1:Cerámico, porcelanato o flexit; 2:Baldosa de cemento o radier; 3:Tierra).
- f. **Pavimento en el patio o antejardín del hogar:** Variable cualitativa categórica, de acuerdo con la presencia mayoritaria de pavimento (0:No; 1:Si).
- g. **Pavimento de la calle frente a la vivienda:** Variable cualitativa categórica, de acuerdo con la presencia mayoritaria de pavimento (0:No; 1:Si).
- h. **Exposición a tabaco las últimas 72 horas:** Variable cualitativa categórica (0:No; 1:Si).
- i. **Exposición a tabaco dentro del hogar:** Variable cualitativa categórica, de acuerdo con el lugar del hogar en donde se permite consumir tabaco (0:No; 1:Solo en algunas ocasiones; 2:Balcón, ventana o patio interior; 3:Permitido en cualquier ocasión y lugar).

4. *Recolección de los datos.*

Para la recolección de datos en el estudio marco se utilizó un software de captura de datos electrónicos llamado REDCap. Este sistema permite incorporar todos los instrumentos en una misma plataforma web siguiendo el flujo de acuerdo con las fases progresivas de recolección de datos, que inicia con el llamado telefónico para la cita hasta los posteriores análisis de laboratorio. El cuestionario que contiene las preguntas para caracterizar la muestra en estudio, la exposición a arsénico y las posibles variables confusoras fue piloteado durante el mes de abril de 2023, en población de las mismas características. Con este proceso realizado, se pudieron identificar dificultades en su comprensión o inexistencia de opciones de respuesta en algunas preguntas, las que fueron corregidas previo a su incorporación en el REDCap. La versión definitiva se piloteó directamente en la población objetivo durante el mes de mayo de 2023. Para ello el equipo de terreno fue capacitado tanto en el uso de REDCap, como en la aplicación de cuestionario y demás mediciones del estudio marco.

La aplicación del cuestionario y la toma de muestras estuvo a cargo de 2 equipos de trabajo conformados cada uno por una enfermera y una Técnico en Enfermería Nivel Superior (TENS). A la muestra de personas que en la fase de pre-enrolamiento y enrolamiento aceptaron participar del estudio, posteriormente se les visitó en el domicilio -durante junio a agosto del 2023- se les aplicó el consentimiento informado, se solicitó la toma de muestra de orina y se les administró el

cuestionario ya mencionado. En el software indicado se incluyó el cuestionario que contiene las preguntas para caracterizar a la muestra en estudio, el consentimiento y asentimiento informado. Asimismo, se registró la toma de muestra de arsénico.

5. Posibles sesgos

Todos los estudios epidemiológicos están sujetos a cierto margen de error. Por esta razón resulta muy importante conocer sus potenciales fuentes y los diferentes procedimientos utilizados para minimizar su impacto en los resultados (67). El equipo de investigación del estudio marco identificó potenciales sesgos durante la fase de planificación y mediante distintas estrategias minimizó la ocurrencia.

5.1 Sesgo de selección

Puede existir este tipo de sesgo debido a la naturaleza del estudio, principalmente porque la contaminación producida en Arica es un aspecto que es conocido por la población y por lo tanto en su mayoría quieren participar. Este sesgo fue minimizado mediante la selección probabilística de la muestra, es decir, que todas las participantes del listado original contactadas tuvieran igualdad de oportunidad en ser seleccionadas.

5.2 Sesgo de información

Dentro de esta categoría pueden existir distintos tipos de sesgos tales como:

- a. **Sesgo de memoria:** Los padres o tutores pueden no recordar algunos datos preguntados durante la aplicación del cuestionario. Este sesgo se minimizó con preguntas claras que no requieran evocar el pasado. El estudio piloto permitió disminuirlo.
- b. **Sesgo de procesamiento de datos:** Los procedimientos utilizados para la obtención de la muestra, el transporte, conservación y procesamiento de la muestra puede variar si es que existen múltiples personas que realicen estos pasos. Para minimizar este sesgo el equipo de terreno estuvo conformado por 5 personas cada una con tareas específicas. También se consideró tener a una sola persona encargada del traslado de las muestras y solo un laboratorio para el procesamiento de las muestras obtenidas, de manera tal de reducir la multiplicidad de técnicas distintas al existir más personas involucradas. Además, el uso de REDCap también permitió minimizar los errores de digitación y maximizar la completitud de datos.
- c. **Sesgo del entrevistador:** Es posible que el entrevistador conozca a la persona que contestará el cuestionario y por lo tanto conozca sus condiciones de exposición u otras, y como consecuencia pueda hacer más énfasis en aquellas preguntas relacionadas a la exposición e inducir alguna respuesta. Este sesgo si bien es difícil de eliminar por completo, puesto que son seres humanos quienes son los encargados de recolectar los datos, se minimizó mediante una adecuada capacitación.

5.3 Sesgo de confusión

Los resultados de un estudio podrían estar sesgados por la influencia de variables confusoras que no fueron controladas ya sea en la fase de diseño o de análisis (67). En este caso, el estudio marco no consideraba responder a la pregunta de investigación planteada en la tesis. Sin embargo, durante la fase de diseño se pudieron incluir en el cuestionario algunas variables para ajustar posteriormente en la etapa de análisis, tales como: exposición a pantallas, y coexistencia de enfermedades crónicas. Por otro lado, no pudo ser incorporada la variable sobre presencia de la patología en otros miembros de la familia, de manera tal que pudiera ser utilizada como variable proxy del componente genético, lo que finalmente representa una limitación del estudio.

6. Análisis

La estrategia de análisis consideró desde un análisis exploratorio de las variables estudiadas hasta modelos estadísticos para evaluar la asociación planteada en la hipótesis de este estudio:

- a. Análisis exploratorio de los datos para evaluar distribución de variables, datos perdidos y anómalos. Para las variables cuantitativas, tales como: edad, IMC, concentración de arsénico inorgánico, exposición a pantallas, entre otras, se describieron en medianas y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas como: trastornos del neurodesarrollo, pertenencia a pueblos originarios, sexo, curso, nivel socioeconómico, entre otras, se describieron las frecuencias.
- b. Descripción de la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo según variables sociodemográficas y de exposición. Comparación mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher (para variables con menos de 5 observaciones).
- c. Descripción de la concentración de arsénico inorgánico en orina corregido por creatinina según variables sociodemográficas y de exposición. Comparación mediante la prueba de Wilcoxon (Mann-Whitney) para variables dicotómicas y Test de Kruskal-Wallis para variables categóricas.
- d. Análisis bivariado mediante modelos de regresión logística y estimación de OR (Odds Ratio e intervalos de confianza (IC) 95%) considerando como variable respuesta -trastornos del neurodesarrollo- y como variables de interés, concentración de arsénico en orina, exposición a plomo prenatal, exposición a pesticidas, pertenencia a PIE, exposición a pantallas, escolaridad de la madre, tipo de vivienda, tipo de establecimiento educacional, repitencia, pertenencia a pueblos originarios, sexo, entre otros. Este análisis permitió conocer la fuerza de asociación entre las variables y sus resultados fueron presentados en gráficos donde se describen los OR e IC95%. Además se evaluó individualmente la asociación con TEA y con TDAH.
- e. Para evaluar la hipótesis se construyó un modelo de regresión logística multivariado. Las variables confusoras a incluir en el modelo fueron identificadas mediante la realización de

un Grafo Acíclico Dirigido, (DAG por sus siglas en inglés) y se confirmó según porcentaje de cambio en el estimador. El modelo final fue determinado según el criterio de información de Akaike (AIC), en donde un valor más bajo de AIC indica el modelo que mejor se ajusta a los datos con el menor número de parámetros posibles.

- f. Posteriormente se exploró si alguna de las variables modificaba la asociación entre arsénico en orina y trastornos del neurodesarrollo. Para este análisis, fue necesario agregar al modelo ajustado las posibles variables modificadoras de efecto y sus correspondientes términos de interacción, evaluando posteriormente su significancia el modelo.
- g. Por último, mediante modelo ajustado de regresión logística y estimación de OR e IC95%, se evaluó si la asociación -entre exposición a arsénico y trastornos del neurodesarrollo- era significativa lo que condujo a aceptar la hipótesis planteada anteriormente.

7. Aspectos éticos

Los aspectos éticos resultan fundamentales para el adecuado desarrollo de la investigación. Evaluar y conocer los posibles riesgos y beneficios para los participantes de manera anticipada, sienta las bases de un correcto estudio. Es así como se debe resguardar tanto el bienestar físico, como psicológico y además la dignidad del sujeto de investigación.

Para asegurar las condiciones mencionadas, es importante que los estudios sean revisados por Comités de expertos que eviten distorsiones, prejuicios o conflictos de intereses. El estudio marco fue revisado y autorizado por el Comité ético científico de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo (#2022-81) (*Anexo 2*). Sin perjuicio de lo anterior, el estudio propuesto para esta Tesis fue presentado y aprobado por el Comité de ética de investigación en seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (*Anexo 3*).

Las consideraciones al momento de realizar esta investigación fueron en primera instancia que las personas accedieran a participar, lo que quedó plasmado en la firma de consentimiento informado (*Anexo 4*) para los padres y asentimiento informado (*Anexo 5*) para el caso de los menores de edad. Enfatizando que este documento no representa solo un llenado de información, sino que es un proceso acompañado, que fomenta el diálogo, la aclaración de dudas y el resguardo de la identidad de cada participante. Los datos resultantes del estudio están presentados de manera agregada, de tal forma que se mantenga la confidencialidad. Asimismo, en relación con los productos que se obtienen de una investigación (68) y dado que existió una toma de muestra de orina para medir el nivel de arsénico inorgánico, los casos que se detectaron fuera de la norma fueron derivados a la SEREMI de Salud, de manera que las personas fueran contactadas para una evaluación.

Como posibles beneficios de la investigación destaca la generación de conocimiento nuevo e identificación de riesgos para la población estudiada, lo que permite intervenir a tiempo a una población que se encuentra en pleno desarrollo de sus capacidades. Para que esto se pueda dar, resulta imperativo difundir los resultados a las autoridades pertinentes y en este sentido un

beneficio importante es que se cuenta con la participación de la SEREMI de Salud de Arica y Parinacota para la realización del estudio marco.

La posterior devolución de resultados de laboratorio será de manera individual, y se invitará tanto a los participantes como a las autoridades a la entrega de resultados generales en seminario que se enlaza con el proyecto principal.

Y finalmente, como desafío posterior queda el analizar y evaluar de qué manera las investigaciones que se realizan en población infantil, de exposición ambiental y de sus posibles resultados puedan implicar una posible estigmatización, en el que además se debe tener en cuenta el alto porcentaje de familias pertenecientes a pueblos originarios de la zona, mayor incluso al promedio nacional (69).

VII. Resultados

Borrador artículo “Exposición a arsénico asociado con trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas de Arica”.

I. Resumen

Introducción: La exposición a arsénico se ha identificado como un posible factor de riesgo para la ocurrencia de Trastornos del Neurodesarrollo (TND). En la ciudad de Arica, expuesta al arsénico tanto de origen natural como antrópico, se han realizado investigaciones para relacionar la exposición a arsénico con la prevalencia de Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad (TDAH), sin embargo, solo se ha estudiado a un grupo con características particulares de exposición, por lo que se requiere considerar una muestra representativa de la ciudad, incorporar variables no medidas previamente y explorar otros eventos como el Trastorno del Espectro Autista (TEA) con el fin de evaluar esta relación y contribuir con evidencia que aporte a generalizar los resultados. El **objetivo** de este estudio fue evaluar la asociación entre exposición a arsénico con la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas de la comuna de Arica.

Métodos: Diseño transversal. Análisis de datos secundarios del estudio FONIS #SA22I0119. La muestra corresponde a 450 niños y niñas, nacidos entre 2013 y 2016 en la ciudad de Arica. La variable respuesta -diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo- fue medida mediante autoreporte de los padres. La variable de exposición corresponde a la concentración de arsénico inorgánico en orina actual, corregido por creatinina. Para estimar la asociación se utilizó un modelo de regresión logística múltiple ajustado por variables confusoras.

Resultados: La prevalencia de TDAH fue de 9,1%, de TEA 5,3% y de TND 12%. La media de concentración de arsénico inorgánico actual fue de 19,80 µg/g. Un 7,56% presentó valores ≥ 35 µg/g. Al ajustar por variables confusoras (escolaridad del tutor, N° de personas que habitan en el hogar, sexo y pertenencia a pueblos originarios) aquellos niños con arsénico urinario ≥ 35 µg/g presentaron más posibilidad de presentar algún TND [OR: 2,93 (IC95% 1,11 – 7,75)]. En el caso del TDAH la asociación fue significativa (OR = 3,85; IC95% 1,44 – 10,29).

Conclusión: Los hallazgos sugieren que existe asociación entre la exposición a arsénico y la prevalencia de TND. Estos resultados contribuyen a la evidencia sobre el efecto del arsénico en el neurodesarrollo de la población infantil.

II. Introducción

El arsénico ha sido catalogado en el primer lugar de un total de 275 sustancias presentes en el medio ambiente, como la amenaza potencial más significativa para la salud humana, medida por su abundancia, toxicidad y potencial de exposición en humanos (1). A nivel cerebral, el daño se relaciona con la reducción de su peso, disminución de glías y neuronas, y alteraciones en los sistemas de neurotransmisores (2). Atraviesa la barrera hemato-placentaria y se acumula en el tejido epitelial fetal en las primeras etapas del embarazo (3). El efecto neurotóxico se ha atribuido a su capacidad para inducir estrés oxidativo (4,5) que provoca daños en el ADN (1,6) y altera el sistema dopaminérgico (5). Asimismo se afectan los receptores NMDA del hipocampo, que juegan un papel fundamental en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, lo que puede conducir a trastornos neuroconductuales y disfunciones cognitivas (1,6). En población infantil se ha asociado con problemas a nivel cognitivo, rendimiento académico (7), problemas de atención, impulsividad (5,8) y Trastornos del Neurodesarrollo (TND) (9).

Los TND responden o dan cuenta del desarrollo cerebral atípico, surgen desde los primeros años de vida o en la etapa escolar (10) y pueden conducir a deterioro de varias esferas en la vida de los niños (11,12). Se ha identificado que hasta el 10 % de la población infantil tiene uno o más TND (12) tales como el Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad (TDAH) y el Trastorno del Espectro Autista (TEA) (9). El TDAH es el trastorno neuroconductual más comúnmente diagnosticado en niños en edad escolar (13). A nivel global se estima una prevalencia del 7,6% en niños entre 3 y 12 años (IC95% 6,1-9,4) (14), mientras que en Chile, la prevalencia en niños y adolescentes alcanza el 10% (15). En el caso del TEA, a nivel mundial, se estima que entre el 1% y 2% lo presenta en sus distintos niveles (10), sin embargo entre 2002 y 2008 se reveló un aumento del 78% (16). A nivel nacional, el 2021, se estimó la prevalencia de TEA en población urbana en 1,95%(IC95% 0,81-4,63) (17).

El TDAH se caracteriza por un patrón persistente, de falta de atención o hiperactividad e impulsividad (18) y el TEA corresponde a déficits permanentes en la comunicación e interacción social, como también a patrones de comportamiento e intereses restringidos, repetitivos e inflexibles (18). Ambas condiciones tienen fuertes correlatos genéticos (9) y se ha propuesto que los dos trastornos comparten algunas vías neuroquímicas y de neurodesarrollo (12). A nivel internacional estas dos condiciones presentan prevalencias de coexistencia que oscilan entre el 30% y el 70% (12) y tanto el TDAH como el TEA poseen una etiopatogenia multifactorial, resultado de una interacción muy compleja entre factores genéticos, biológicos, químicos, psicológicos, ambientales y sociales (10,19).

Se estima a nivel mundial, que más de 200 millones de niños menores de 5 años no están alcanzando su potencial de desarrollo debido a la exposición a múltiples factores de riesgo, incluida la pobreza, desnutrición, entornos domésticos inseguros y exposición temprana a contaminantes ambientales (20). En Arica, en un estudio realizado en niños expuestos a contaminación ambiental, según lo informado por los padres, la prevalencia de TDAH fue de 6,4% (5). Y en un estudio realizado en el colegio La Greda de Ventanas, zona geográfica que está expuesta de manera permanente a contaminantes -arsénico, plomo, manganeso, zinc, cobre, entre otros (21)- la prevalencia de TDAH fue de 23% (5,15). En Arica, además de existir antecedentes de contaminación antrópica (22), la

presencia de polimetales en su ambiente, específicamente el arsénico en suelo se debe a la dilución del mineral presente de manera natural en el lecho rocoso por donde fluye el agua antes de su utilización, así como también a las altas concentraciones presentes en las aguas subterráneas (23).

Si bien a nivel internacional existen algunos estudios que han reportado una relación entre la exposición a arsénico y la prevalencia o riesgo para el desarrollo de TEA y TDAH, en nuestro país la evidencia sigue siendo limitada. En un estudio previo realizado en Arica, solo se contó con los datos de un grupo de niños y niñas con características particulares de exposición pertenecientes al Centro de Salud Ambiental (5). La actual investigación da un paso adicional al considerar a niños y niñas de toda la comuna, considera variables no medidas previamente e incorpora al TEA dentro de los TND. Así, el objetivo de este estudio se enfocó en evaluar la asociación entre la exposición a arsénico y la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo (TEA o TDAH) en niños y niñas de la comuna de Arica.

III. Métodos

Diseño, población y muestra

Diseño transversal analítico en base a datos del estudio FONIS #SA22I0119 “Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 de la ciudad de Arica”. La población del estudio marco corresponde a 1709 niños de Arica cuyas madres durante su embarazo participaron en el estudio “Prevalencia de arsénico y plomo en el binomio madre-niño” realizado por la SEREMI de Salud de Arica y Parinacota entre los años 2013 y 2016. Esta base de datos fue proporcionada por la SEREMI de Salud en virtud de un convenio de colaboración con la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. A fines del 2022 en el marco del proyecto FONIS, se inició el contacto de las personas que participaron en el estudio entre el 2013 y 2016. El tamaño muestral del estudio marco corresponde a 450 niños y niñas, quienes tienen actualmente entre 7 y 10 años. Del total de personas dispuestas a participar se realizó un muestreo probabilístico estratificado por sectores de la ciudad, de manera tal que todos los sectores estuvieran representados.

Variables

Como variable resultado se consideró la presencia de trastornos del neurodesarrollo. Para efecto de este estudio, se consideró como trastornos del neurodesarrollo al TEA y TDAH, los que se midieron por auto reporte de los padres a través de un cuestionario. A partir del estudio marco se creó una nueva variable, en donde se consideró ausencia (0) o presencia (1) de trastorno del neurodesarrollo si presentaba al menos una de las dos patologías auto reportadas (TEA o TDAH).

Como variable de exposición se consideró la concentración actual de arsénico inorgánico en orina. La medición de arsénico en orina corresponde a la realizada en el estudio marco, durante los meses de junio a agosto del 2023. Las muestras fueron recolectadas y luego enviadas a Santiago para ser analizadas en un laboratorio privado acreditado mediante el método de espectrometría de masa cuyo LD es $<2,5 \mu\text{g/L}$. Mediante este análisis se determinó la concentración de arsenobetaína, ácido dimetil arsénico, ácido monometil arsénico, arsénico +3 y arsénico +5. El arsénico inorgánico corresponde a la suma de ácido dimetil arsénico, ácido monometil arsénico, arsénico +3 y arsénico +5. La variable está medida en escala continua y está corregida por concentración de creatinina.

Las covariables fueron obtenidas del cuestionario aplicado a los padres. Se consideraron variables sociodemográficas tales como: edad, sexo, comorbilidades, pertenencia a pueblos originarios (Aimara, otro o ninguno), nivel educacional de la madre o tutor (años de estudio), n° de personas que viven en el hogar, situación de la vivienda (propia o arrendada, allegado u ocupación irregular), tipo de vivienda (casa aislada, casa pareada o mediagua); variables relacionadas con la educación: curso, repitencia (sí o no), pertenencia al Programa de Integración Escolar (PIE) (sí o no), asistencia a escuela diferencial (sí o no), tipo de establecimiento educacional (municipal, subvencionado o particular); y variables de exposición a: pantallas (horas al día), plomo prenatal (sangre del cordón umbilical en el parto), pesticidas (diaria, semanal, mensual, anual o sin exposición), fuentes de agua

para beber y cocinar (agua embotellada, red pública o río), consumo diario de agua no purificada (0-15 vasos), tipo de piso dentro de la vivienda (madera, cerámico, cemento o tierra), presencia de pavimento en patio o calle frente a la vivienda (si o no) y presencia de tabaco dentro del hogar (no está permitido, solo en ocasiones, afuera de la casa o permitido). Asimismo se consultó si padre o madre pertenece a la Ley de Polimetales (si o no).

Recolección de los datos:

Para la recolección de datos en el estudio marco se utilizó el software REDCap. La aplicación del cuestionario y la toma de muestras estuvo a cargo de 2 equipos de trabajo conformados cada uno por una Técnico en Enfermería Nivel Superior (TENS) y una enfermera. A la muestra de personas que en la fase de pre-enrolamiento y enrolamiento aceptaron participar del estudio, posteriormente se les visitó en el domicilio -durante junio a agosto del 2023- donde se les aplicó el consentimiento informado, se solicitó la toma de muestra de orina y se les administró el cuestionario. En el software indicado se incluyó el cuestionario que contiene las preguntas para caracterizar a la muestra en estudio, el consentimiento y asentimiento informado. Asimismo, se registró la toma de muestra de arsénico.

Plan de análisis

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se describen en medianas y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas se describen las frecuencias. Para comparar el nivel de arsénico según características de los participantes se utilizó la prueba de Wilcoxon (Mann-Whitney) para variables dicotómicas y Test de Kruskal-Wallis para variables categóricas. Mientras que para comparar la prevalencia de TDAH y TEA según características sociodemográficas y de exposición se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher (para variables con menos de 5 observaciones). Se realizó un análisis de asociación bivariado con modelos de regresión logística simple dado que las variables resultado TEA, TDAH y TND se miden en escala dicotómica. Los resultados de estos análisis son presentados en gráficos donde se describen los Odds Ratio (OR) y sus Intervalos de Confianza al 95% (IC 95%). Para evaluar la asociación entre la exposición a arsénico y la prevalencia de TEA, TDAH y TND ajustando por variables confusoras se realizaron modelos de regresión logística multivariado. Las variables confusoras fueron identificadas mediante la realización de un Grafo Acíclico Dirigido (DAG) y según porcentaje de cambio en el estimador. Para evaluar la bondad de ajuste se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC). Un valor más bajo de AIC indica el modelo que mejor se ajusta a los datos con el menor número de parámetros posibles. Adicionalmente se exploró si alguna de las variables modificaba la asociación entre arsénico en orina y trastornos del neurodesarrollo. Para ello se generaron términos de interacción (arsénico*posible variable modificadora de efecto) y se evaluó su significancia en el modelo. Los datos fueron analizados con el software estadístico STATA v.18.0.

Aspectos éticos

Tanto el estudio marco como el actual cuentan con la autorización de los comités de éticas pertinentes. En el caso del estudio marco, éste fue revisado y autorizado por el Comité ético científico de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo (#2022-81) y la investigación actual fue autorizada por el Comité de ética de Investigación en seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (#177-2023). Las personas que accedieron a participar de la investigación, se les informó y acompañó en el proceso de firma de consentimiento y asentimiento informado. Los datos resultantes del estudio son presentados de manera agregada, con el fin de mantener la confidencialidad.

IV. Resultados

La muestra estudiada corresponde a 450 niños y niñas, y todos contaban con la información sociodemográfica. La concentración de arsénico actual se determinó para los 450 individuos. La media de edad fue 7,8 años (D.E. 0,68) y un 49,6% corresponde a hombres. Respecto a la pertenencia a pueblos originarios, un 38% se declara descendiente del pueblo Aimara y 7,3% a otros pueblos originarios. En los antecedentes académicos, un 3,1% ha repetido alguna vez de curso, un 25,3% requiere de Necesidades Educativas Especiales (NEE) ya que pertenece actualmente al PIE y un 29,6% ha asistido alguna vez a alguna escuela diferencial o especial. El diagnóstico de algún TND es del 12% y la prevalencia de TEA o TDAH es de un 5,3 y 9,1% respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y de exposición de la muestra en estudio.

Características	n (%)
Sexo	
Mujer	227 (50,4)
Hombre	223 (49,6)
Edad (años)	
7 – 8	379 (84,2)
9 – 10	71 (15,8)
Pertenece a pueblos originarios	
Ninguno	246 (54,7)
Aimara	171(38,0)
Otro	33 (7,3)
Escolaridad del tutor	
Básica (0 a 8 años)	30 (6,7)
Media (9 a 12 años)	217 (48,2)
Superior (13 o más años)	203 (45,1)
Nº de personas que habitan en el hogar	
2 – 4	210 (46,7)
5 – 14	240 (53,3)
Situación de la vivienda	
Propia, arrendada o cedida	252 (56,0)
Condición de allegado	192 (42,7)

Ocupación irregular	6 (1,3)
Repitencia	
Si	14 (3,1)
Pertenece a PIE*	
Si	110 (25,3)
Asistencia a escuela diferencial	
Si	133 (29,6)
Exposición a pantallas (horas al día)	
0 – 2	121 (26,9)
3 – 10	329 (73,1)
Exposición a plomo prenatal**	
Si ($\geq 1,65 \mu\text{g/dL}$)	329 (86,6)
Exposición a pesticidas	
Si	214 (47,6)
Padre o madre beneficiarios Ley de Polimetales	
Si	72 (16,0)
TEA* reportado por los padres	
Si	24 (5,3)
TDAH* reportado por los padres	
Si	41 (9,1)
TND* (TEA o TDAH) reportado por los padres	
Si	54 (12)

* PIE = Programa de Integración Escolar. TEA = Trastorno del Espectro Autista. TDAH = Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad. TND = Trastornos del Neurodesarrollo. ** Exposición a plomo prenatal (datos disponibles para 380 niños y niñas).

De acuerdo con el reporte de los padres, existe un 5,3% de niños y niñas con TEA, 9,1% con TDAH, y con alguna de las 2 patologías, es decir con algún trastorno del neurodesarrollo, esta cifra asciende a un 12%. Una mayor proporción de niños y niñas con TEA, TDAH y TND se observó en los hombres, con 8,1%, 12,6% y 17,5% respectivamente. Asimismo, se observó esta mayor proporción en los niños con NEE que pertenecen a PIE, con un 17,3%, 29,1% y 36,7% respectivamente, y en los niños que han asistido en algún momento a alguna escuela especial o diferencial, con un 10,5%, 16,5% y 22,6% respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de TEA, TDAH y TND según características sociodemográficas y de exposición.

Características	TEA* n = 24		TDAH* n = 41		TND* (TEA o TDAH) n = 54	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sexo						
Hombre	18	(8,1)	28	(12,6)	39	(17,5)
Mujer	6	(2,6)	13	(5,7)	15	(6,6)
Valor p**	0,010		0,012		<0,001	
Edad (años)						
7 – 8	21	(5,5)	35	(9,2)	46	(12,1)
9 – 10	3	(4,2)	6	(8,5)	8	(11,3)

Valor p**	1,000	0,833	0,836
Pertenece a pueblos originarios			
Aimara	6 (3,5)	11 (6,4)	15 (8,8)
Otro	4 (12,1)	3 (9,1)	5 (1,2)
Ninguno	14 (5,7)	27 (11,0)	34 (13,8)
Valor p**	0,099	0,274	0,250
Escolaridad del tutor			
Básica (0 a 8 años)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)
Media (9 a 12 años)	15 (6,9)	23 (10,6)	32 (14,8)
Superior (13 o más años)	8 (3,9)	17 (8,4)	21 (10,3)
Valor p**	0,377	0,442	0,131
Tipo de vivienda			
Casa aislada o departamento con ascensor	7 (4,8)	10 (6,9)	15 (10,3)
Casa pareada o departamento sin ascensor	17 (5,8)	28 (9,5)	36 (12,2)
Mediagua, materiales reutilizables o pieza	0 (0,0)	3 (3,0)	3 (3,0)
Valor p**	0,899	0,060	0,160
Pertenece a PIE*			
Si	19 (17,3)	32 (29,1)	40 (36,7)
No	5 (1,5)	9 (2,8)	14 (4,3)
Valor p**	<0,001	<0,001	<0,001
Asistencia a escuela diferencial			
Si	14 (10,5)	22 (16,5)	30 (22,6)
No	10 (3,2)	19 (6,0)	24 (7,6)
Valor p**	0,001	<0,001	<0,001
Exposición a pantallas (horas al día)			
0 – 2	7 (5,8)	12 (9,9)	15 (12,4)
3 – 10	17 (5,2)	29 (8,8)	39 (11,9)
Valor p**	0,796	0,719	0,875
Exposición a plomo prenatal			
Si ($\geq 1,65 \mu\text{g/dL}$)	19 (5,8)	34 (10,3)	43 (13,1)
No ($< 1,65 \mu\text{g/dL}$)	2 (3,9)	3 (5,8)	4 (7,8)
Valor p**	1,000	0,448	0,366
Frecuencia de exposición a pesticidas			
No utiliza	12 (5,1)	27 (11,4)	31 (13,1)
Al menos una vez al año	4 (6,0)	2 (3,0)	6 (9,0)
Mensual	4 (4,9)	8 (9,8)	10 (12,2)
Semanal	2 (3,9)	4 (7,7)	5 (9,6)
Diaria	2 (15,4)	0 (0,0)	2 (15,4)
Valor p**	0,512	0,217	0,861
Padre o madre beneficiarios Ley de Polimetales			
Si	5 (5,5)	7 (9,7)	10 (13,9)
No	19 (6,9)	33 (9,5)	43 (12,4)
No sabe	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (3,3)
Valor p**	0,431	0,658	0,286

* TEA = Trastorno del Espectro Autista. TDAH = Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad. TND = Trastornos del Neurodesarrollo. PIE = Programa de Integración Escolar. ** Para variables categóricas se utilizó prueba de chi cuadrado de Pearson, y prueba exacta de Fisher para variables con menos de 5 observaciones.

La concentración de arsénico inorgánico actual fue corregida por creatinina, y los valores están disponibles en la totalidad de la muestra. La mediana y Rango Intercuartílico (RIC) de concentración de arsénico actual fue de 17 y 12 – 23,9 $\mu\text{g/g}$. Esta medida no distribuye de manera normal y se dicotomizó en $\geq 35 \mu\text{g/g}$, que corresponde al límite de referencia utilizado en las guías clínicas de la Ley de Polimetales (24). Para el arsénico inorgánico actual un 7,56% de los niños presenta valores iguales o mayores a 35 $\mu\text{g/g}$. Al observar el nivel de arsénico en diferentes grupos, este fue ligeramente mayor en aquellos entre 7 a 8 años, los pertenecientes a la etnia Aimara, aquellos con tutores con escolaridad básica, quienes utilizan pesticidas, aquellos que utilizan agua de pozo o río para beber y cocinar, con piso de tierra en la vivienda y sin pavimento en el patio o antejardín de la vivienda (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción del nivel de arsénico inorgánico en orina corregido por creatinina según características sociodemográficas y de exposición.

Características	Arsénico actual ($\mu\text{g/g}$)		
	N	Mediana (P ₂₅ – P ₇₅)*	Valor p**
Sexo	450		0,834
Mujer	227	16,9 (12-24,2)	
Hombre	223	17 (11,8-23,5)	
Edad (años)	450		0,041
7 - 8	379	17,7 (12,2-24,3)	
9 - 10	71	15 (11,5-21,4)	
Pertenece a pueblos originarios	450		0,022
Ninguno	246	15,7 (11,2-22,4)	
Aimara	171	18,7 (13,5-25,2)	
Otro	33	17,3 (12,7-24,7)	
Escolaridad del tutor	450		0,002
Básica (0 a 8 años)	30	21,6 (12,1-33,2)	
Media (9 a 12 años)	217	17,8 (12,7-26)	
Superior (13 o más años)	203	15,3 (11,2-21,7)	
N° de personas que habitan en el hogar	450		0,375
2 – 4	210	16,5 (11,7-22,9)	
5 – 14	240	17,4 (12,1-24,6)	
2 – 14 ***		Rho = 0,027	0,562
Tipo de vivienda	450		0,136
Casa aislada o departamento con ascensor	145	18,2 (12,8-25,4)	
Casa pareada o departamento sin ascensor	295	16 (11,7-22,4)	
Mediagua, materiales reutilizables o pieza	10	20,1 (12,8-35,7)	
Repitencia	450		0,612
No	436	17 (12-23,9)	
Si	14	16,4 (14-31,9)	
Pertenece a PIE*	450		0,302
No / No sabe	340	16,7 (12-23,4)	
Si	110	18,1 (12,1-26)	
Asistencia a escuela diferencial	450		0,270
No	317	16,3 (12-23,5)	
Si	133	18,2 (12,1-24,3)	

Exposición a pantallas (horas al día)	450		0,399
0 – 2	121	17,8 (13,3-22,8)	
3 – 10	329	16,7 (12-23,9)	
0 – 10***		Rho = -0,081	0,086
Exposición a plomo prenatal	380		0,158
No (< 1,65 µg/dL)	51	14,3 (10,3-26,8)	
Si (≥ 1,65 µg/dL)	329	17,7 (12,4-24,3)	
0 – 7,9 µg/dL***		Rho = 0,049	0,340
Frecuencia de exposición a pesticidas	450		0,033
No utiliza	236	15,4 (11,7-21,6)	
Al menos una vez al año	67	19,5 (13,7-25,9)	
Mensual	82	19,4 (11,1-25)	
Semanal	52	17,9 (13-24,3)	
Diaria	13	19,3 (13,3-27,2)	
Fuentes de agua para beber	450		0,007
Agua embotellada o bidón	382	16,7 (11,7-22,9)	
Red pública, APR o camión aljibe	66	18,9 (13,7-27,4)	
Pozo o río	2	60,5 (28,2-92,8)	
Fuentes de agua para cocinar	450		0,008
Agua embotellada o bidón	44	15,5 (10,2-20,9)	
Red pública, APR o camión aljibe	399	16,9 (12,1-24,2)	
Pozo o río	7	27,4 (20,4-60,7)	
Consumo de agua no purificada al día	450		0,416
0 vasos	297	16,8 (12,3-22,8)	
1 – 15 vasos	153	17,8 (11,8-24,8)	
Tipo de piso dentro de la vivienda	450		0,049
Parquet, madera o piso flotante	33	19,5 (12,6-24,1)	
Cerámico, porcelanato o flexit	359	16,7 (12-23)	
Baldosa de cemento o radier	50	19,1 (12,6-26,8)	
Tierra	8	30 (23,2-36,1)	
Pavimento en el patio o antejardín del hogar	450		0,001
No	72	20,4 (13,9-32)	
Si	378	16,5 (11,7-22,7)	
Pavimento de la calle frente a la vivienda	449		0,061
No	77	19,1 (13,3-28,2)	
Si	372	16,8 (11,9-23,1)	
Exposición a tabaco dentro del hogar	450		0,293
No	346	17,8 (12-24,9)	
Solo en algunas ocasiones	20	15,4 (13,8-19,8)	
Balcón, ventana o patio interior	73	15,4 (11,2-21,3)	
Permitido en cualquier ocasión y lugar	11	16 (11,6-23,9)	
Padre o madre beneficiarios Ley Polimetales	450		0,455
No / No sabe	378	17 (12-23,3)	
Si	72	17,1 (12,3-24,8)	
TEA* reportado por los padres	450		0,205
No	426	16,9 (12-23,5)	
Si	24	21,6 (12,6-29,2)	

TDAH* reportado por los padres	450		0,659
No	409	16,9 (12,1-23,5)	
Si	41	17,3 (11,8-27,3)	
TND* (TEA o TDAH reportado por los padres)	450		0,423
No	396	16,9 (12-23,2)	
Si	54	18,6 (12,1-26,8)	

* P₂₅ – P₇₅ Percentil. TEA = Trastorno del Espectro Autista. TDAH = Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad. TND = Trastornos del Neurodesarrollo. PIE = Programa de Integración Escolar. ** Prueba de Wilcoxon (Mann-Whitney) para variables dicotómicas y Test de Kruskal-Wallis para variables categóricas. *** Correlación de Spearman entre variables continuas (se presenta categorizada en la tabla).

En el análisis de regresión logística simple (Gráfico 1) se observa una asociación significativa entre TND y sexo (OR_{hombre}=3,00; IC95% 1,60 – 5,61), niños que asisten regularmente a PIE (OR=13,31; IC95% 6,87 – 25,77); niños que asistieron en algún momento a escuela diferencial o especial (OR=3,56; IC95% 1,99 – 6,36); y tipo de establecimiento al cual asisten los niños (OR_{público}=1,95; IC95% 1,10 – 3,45). En el gráfico 2 se presenta la asociación entre TND y variables de exposición. No se observa ninguna asociación significativa excepto cuando se realiza el análisis entre TDAH y tipo de vivienda, en donde, quienes viven en mediagua tienen un OR= 5,79; IC95% 1,29 – 25,86 (Anexo 1) y aquellos que presentan niveles de arsénico inorgánico actual igual o mayores a 35 µg/g, tienen 2 veces más posibilidad de desarrollar TDAH (Anexo 2).

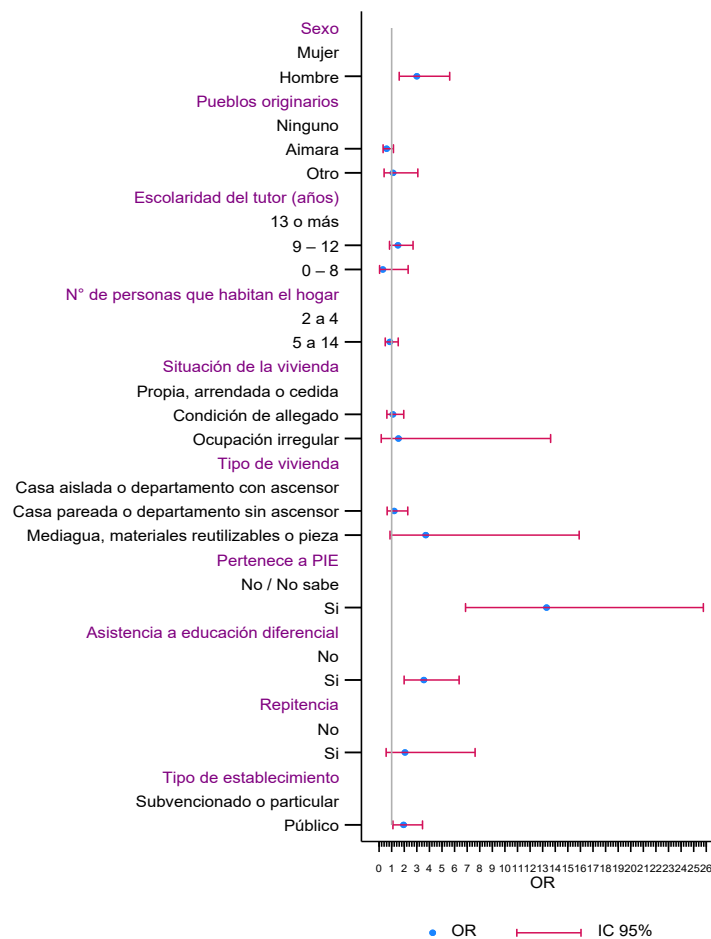


Gráfico 1. Análisis bivariado entre prevalencia de TND y variables sociodemográficas.

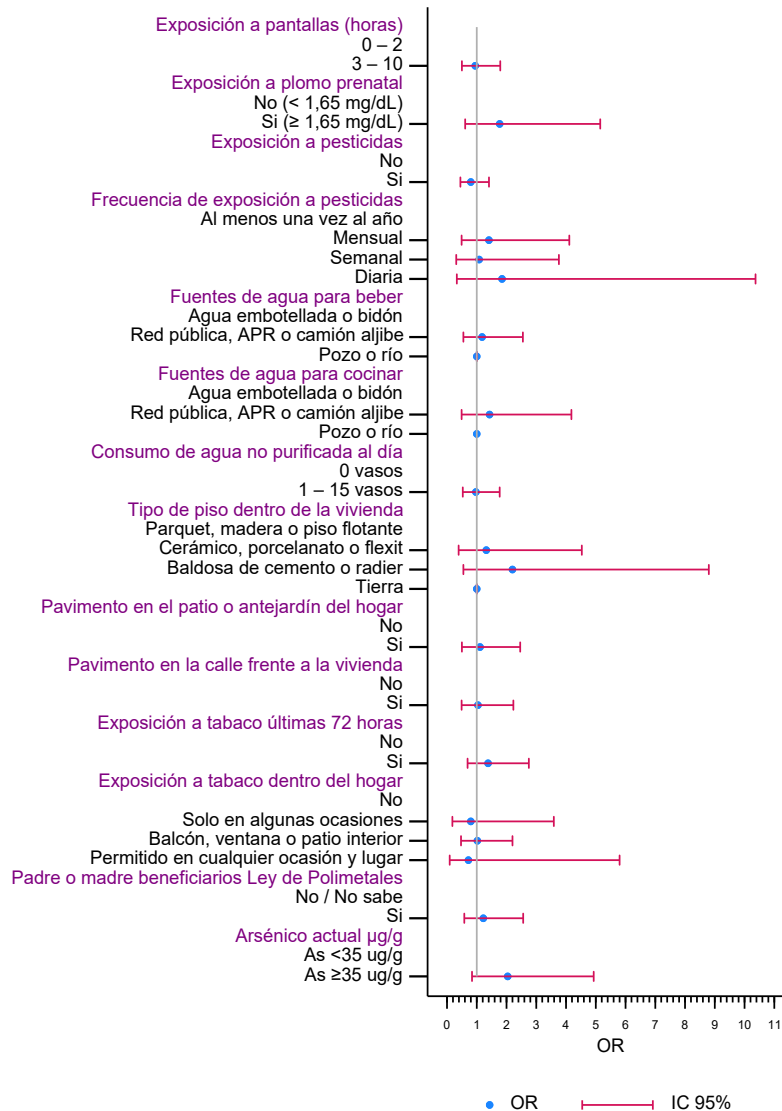


Gráfico 2. Análisis bivariado entre prevalencia de TND y variables de exposición.

Tal como se mencionó previamente, las variables confusoras fueron identificadas en primera instancia mediante un DAG, en donde se identificó el nivel socioeconómico. Sin embargo, esta variable no fue medida en el estudio marco, por lo que se utilizó como proxy las variables escolaridad del tutor y número de personas que viven en el hogar (modelo 2, tabla 4). Luego se verificaron las variables confusoras mediante el criterio cambio en el estimador, y se identificó a la escolaridad del tutor, n° de personas que viven en el hogar, pertenencia a pueblos originarios y sexo (modelo 3, tabla 4). Finalmente se utilizó el criterio de información de Akaike y se determinó que el modelo 3, es el que mejor se ajusta a los datos. Por lo tanto las variables confusoras seleccionadas de acuerdo con los criterios descritos corresponden a la escolaridad del tutor, n° de personas que habitan en el hogar, sexo y pertenencia a pueblos originarios. En el análisis multivariado, los niños que presentan

niveles de arsénico inorgánico en orina igual o mayor a 35 µg/g tienen 2,93 veces más posibilidad de desarrollar algún Trastorno del Neurodesarrollo. Asimismo, tienen 3,85 veces más posibilidad de desarrollar TDAH. No se observa asociación con TEA (Tabla 4). Tampoco se observa en esta muestra que la exposición a plomo prenatal y pertenencia a pueblos originarios sean modificadores de efecto del arsénico (Anexo 3).

Tabla 4. Asociación entre exposición a arsénico y TEA, TDAH y TND según reporte de los padres.

Variables	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	OR (IC 95%)*	Valor p	OR (IC 95%)*	Valor p	OR (IC 95%)*	Valor p
Trastorno del Espectro Autista (TEA)						
Arsénico inorgánico actual corregido por creatinina µg/g						
As <35 µg/g	Referencia		Referencia		Referencia	
As ≥35 µg/g	1,12 (0,25 – 4,97)	0,882	1,16 (0,25 – 5,42)	0,846	1,36 (0,28 – 6,49)	0,701
AIC**	191,373		194,638		189,827	
Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad (TDAH)						
Arsénico inorgánico actual corregido por creatinina µg/g						
As <35 µg/g	Referencia		Referencia		Referencia	
As ≥35 µg/g	2,91 (1,18 – 7,18)	0,020	3,61 (1,38 – 9,45)	0,009	3,85 (1,44 – 10,29)	0,007
AIC**	274,011		276,164		273,655	
Trastornos del Neurodesarrollo (TND)						
Arsénico inorgánico actual corregido por creatinina µg/g						
As <35 µg/g	Referencia		Referencia		Referencia	
As ≥35 µg/g	2,04 (0,84 – 4,93)	0,115	2,64 (1,03 – 6,78)	0,043	2,93 (1,11 – 7,75)	0,030
AIC**	332,023		329,177		320,135	

*OR = Odds Ratio e IC = Intervalo de Confianza. **AIC = Criterio de Información de Akaike. Modelo 1 = Crudo. Modelo 2 = Ajustado por NSE (escolaridad del tutor y N° de personas que habitan en el hogar). Modelo 3 = Ajustado por NSE (escolaridad del tutor y N° de personas que habitan en el hogar), sexo y pertenencia a pueblos originarios.

V. Discusión

Los resultados muestran una asociación significativa entre la exposición a arsénico y la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo (TND). Específicamente, los niños expuestos a arsénico, que presentan niveles en orina iguales o mayores a 35 µg/g tienen 2,93 veces más posibilidad de presentar TND y 3,85 veces más posibilidad de desarrollar TDAH en comparación con aquellos niños que tienen niveles de exposición a arsénico < 35 µg/g.

La mediana de concentración de arsénico actual sin corregir por creatinina fue de 14,6 µg/L (RIC 9 – 20,8 µg/L) (Anexo 3). Este nivel es inferior a lo reportado previamente en Arica (mediana 18, RIC 9- 28 µg/L (5), por lo que se requiere indagar en investigaciones futuras las razones por las cuales esto ha ocurrido. Las diferencias actuales de concentración de arsénico observadas por sexo (valor p = 0,011) no han sido reportadas anteriormente (Anexo 4).

La prevalencia de TND fue de 12%, similar a estudios previos donde se reporta que el 10% de la población infantil tiene al menos un TND (12). Con respecto a la prevalencia de TDAH (9,1%), la cifra es similar al 10% descrito a nivel nacional (15), pero superior al 6,4% reportado en un estudio previo en Arica (5). Ya que ambos estudios obtuvieron los datos de prevalencia mediante autoreporte de los padres, la diferencia puede estar dada por el aumento sostenido que ha tenido la prevalencia de TDAH a través del tiempo, ya que en el estudio anterior los datos corresponden a registros desde 2009 a 2014, por lo tanto existe una diferencia entre 9 a 14 años con los datos actuales y que refleja el aumento de prevalencia descrito en Estados Unidos en los últimos años (23). En relación con el TEA la prevalencia de 5,3% es mayor a lo descrito a nivel mundial (1-2%) (10) y a nivel nacional (1,95%) (17). Esta diferencia puede ser atribuida a la manera en que se obtuvo el dato del diagnóstico de TEA, puesto que en la investigación realizada previamente en Chile, se adquirió mediante la observación clínica y la aplicación de la Escala de Observación para el Diagnóstico de Autismo – Segunda Versión (ADOS 2), como complemento diagnóstico. En el actual estudio se utilizó el autoreporte de los padres, lo que podría conducir a un sobrediagnóstico de la patología. Sin embargo, también puede indicar que efectivamente esta condición se está diagnosticando cada vez más y por lo tanto el aumento observado es real.

La evidencia de la asociación entre exposición a arsénico y TND, en general es muy limitada, con resultados que se refieren principalmente a consecuencias en el coeficiente intelectual (8), funciones cognitivas (8,25) y rendimiento neurocognitivo (23). Los estudios se han enfocado en evaluar asociaciones con la prevalencia de TDAH. En una investigación realizada con niños y niñas entre 6 a 7 años en México, los niños que se encontraban en el tercer y cuarto cuartil de exposición (Q1 = 7,7 – 35,9; Q2 = 36 – 55,2; Q3 = 55,3 – 75,6; Q4 = 75,7 – 215,9 µg/L) tenían un riesgo dos veces mayor de recibir una puntuación de 65 o más en el Índice de TDAH (26), es decir que en el Test de Conners obtuvieron un puntaje elevado (64-69 puntos) o muy elevado (más de 70 puntos) por padres y profesores, y por lo tanto clínicamente significativo para ser diagnosticado con TDAH (27).

En el estudio realizado previamente en Arica, se describe una asociación significativa en el quinto quintil (OR=2,02 IC95% 1,12-3,61), es decir en el rango más alto de arsénico (arsénico en orina = 31,1–156,0 µg/L) (5), lo que es consistente con lo obtenido actualmente en una muestra más representativa, donde los niños con niveles de arsénico inorgánico en orina iguales o mayores a 35 µg/g tienen 3,85 veces más posibilidad de desarrollar TDAH.

Las consecuencias de la exposición a arsénico de manera prenatal y durante la infancia pueden manifestarse en cualquier momento del transcurso de la vida, sin embargo pueden repercutir especialmente en edades escolares, donde las dificultades se logran visualizar de modo más evidente (10). Como se afirmó anteriormente, sobre el riesgo potencial que tiene el arsénico debido a su distribución, abundancia y toxicidad (1), los resultados obtenidos en este estudio contribuyen con evidencia sobre los efectos de la exposición temprana al arsénico, especialmente en áreas en donde este elemento esté presente de manera natural. También áreas afectadas por la acción humana, donde se puede supervisar y regular los desechos, emisiones y operaciones que puedan favorecer la contaminación por arsénico.

Este estudio no está exento de limitaciones que pudieron influir en los resultados. En primera instancia se reconoce que es un análisis de datos secundarios, por lo tanto los datos no fueron recolectados con el propósito de responder a esta pregunta de investigación, lo que puede implicar ausencia de variables a medir. Respecto a la selección de los participantes, si bien inicialmente se realizó un muestreo probabilístico estratificado por sectores de la ciudad considerando la muestra del estudio realizado entre el 2013 y 2016 que logró ser contactado para el estudio marco, finalmente dado las dificultades para concretar las visitas domiciliarias, se incluyeron a todas las madres del citado estudio que aceptaron participar hasta que se alcanzó el tamaño de muestra del estudio marco. Sin perjuicio de lo anterior, la representatividad espacial de las viviendas de los participantes estuvo bien lograda (datos mostrados en el estudio marco) por lo que los resultados representan a la población en estudio. Una limitación inherente al diseño de tipo transversal es que no se puede garantizar que la exposición precedió al evento por lo que es cuestionable que la asociación encontrada sea causal. Finalmente, la forma de medir el diagnóstico de TND se realizó mediante el autoreporte de los padres, por lo que no se puede descartar un sesgo de información. No obstante, a pesar de las limitaciones descritas, los resultados son similares a los encontrados en investigaciones previas (5,9).

Entre las fortalezas, el uso de tecnología disponible para la realización de la investigación favoreció la recolección de datos y disminuyó el sesgo de información, es así como el uso de REDCap disminuyó considerablemente la omisión de respuestas, permitiendo trabajar con observaciones completas casi en su totalidad. Una segunda fortaleza es la medición directa del arsénico inorgánico en las muestras de orina y su ajuste por creatinina, lo que permitió controlar la variabilidad en la dilución proporcionando una medida más válida de la exposición al arsénico. Otro aspecto para destacar respecto a estudios previos a nivel nacional es que se contó con variables confusoras que son proxy del nivel socioeconómico de la familia, como la escolaridad de la madre y el número de personas que habitan el hogar. Finalmente el tamaño de muestra de 450 niños fue el necesario para alcanzar

un poder mayor a 80% y reducir el error tipo II, es decir, disminuir la probabilidad de no detectar un efecto cuando éste realmente existe.

La asociación descrita entre exposición a arsénico y prevalencia de TND, donde los niños con niveles de arsénico inorgánico en orina iguales o mayores a 35 µg/g tienen 2,93 veces más posibilidad de presentar un TND representa un hallazgo importante y significativo que sirve como sustento para futuras toma de decisiones, ya que contribuye con evidencia nacional sobre la exposición a arsénico y sus consecuencias en la salud infantil. Los Trastornos del Neurodesarrollo y sus clasificaciones, son relativamente nuevas, cada día se actualizan y se encuentran nuevas relaciones, por lo que resulta necesario continuar esta línea de investigación, en donde además se puedan disminuir las limitaciones descritas anteriormente, ya que los resultados obtenidos deben considerarse con precaución debido a las limitaciones del estudio.

VI. Conclusión

En la población estudiada, se observó una asociación entre la exposición a arsénico y la prevalencia de TND. Una mejor comprensión de esta relación permitirá generar evidencia respecto al efecto de este elemento en la salud de la población infantil expuesta a contaminantes ambientales en Chile, lo que finalmente serviría como sustento para futuras toma de decisiones. Asimismo, puede ayudar a identificar a los niños en riesgo de desarrollar dificultades cognitivas, de manera de utilizar la ventana de plasticidad cerebral (28), generando interacciones efectivas (29), permitiendo mayores posibilidades de aprendizaje (28), tomando acciones tempranas (30) y proponiendo medidas que permitan reducir las desigualdades en el desarrollo para minimizar los efectos de los trastornos del neurodesarrollo a lo largo de la vida (29).

Financiamiento: Esta Tesis se inserta en el proyecto FONIS SA22I0119 *“Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 de la ciudad de Arica.”*

VII. Referencias

1. Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, et al. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *Science of the Total Environment* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Sep 3];454–455:562–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.03.047>
2. Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. The developmental neurotoxicity of arsenic: Cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann Glob Health* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2023 Sep 3];80(4):303–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.005>
3. Fiłon J, Ustymowicz-Farbiszewska J, Krajewska-Kułak E. Analysis of lead, arsenic and calcium content in the hair of children with autism spectrum disorder. *BMC Public Health* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2023 Sep 3];20(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08496-w>
4. Kaur I, Behl T, Aleya L, Rahman H, Kumar A, Arora S, et al. Role of metallic pollutants in neurodegeneration: effects of aluminum, lead, mercury, and arsenic in mediating brain impairment events and autism spectrum disorder. *Environmental Science and Pollution Research* [Internet]. 2021;8989–9001. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12255-0>
5. Muñoz MP, Rubilar P, Valdés M, Muñoz-Quezada MT, Gómez A, Saavedra M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and its association with heavy metals in children from northern Chile. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Sep 3];226. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113483>
6. Singh AP, Goel RK, Kaur T. Mechanisms pertaining to arsenic toxicity. *Toxicol Int* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Sep 3];18(2):87–93. Available from: <https://doi.org/10.4103/0971-6580.84258>
7. Rosado JL, Ronquillo D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, Lopez P, et al. Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican Schoolchildren. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Sep 3];115(9):1371–5. Available from: <https://doi.org/10.1289/ehp.9961>
8. Majumdar KK, Guha Mazumder DN. Effect of drinking arsenic-contaminated water in children. *Indian J Public Health* [Internet]. 2012 [cited 2023 Sep 3];56(3):223–6. Available from: <https://doi.org/10.4103/0019-557X.104250>
9. Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM, Aase H, Surén P, Øie MG, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Int* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Sep 3];152. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106468>

10. Centro UC de Tecnologías de inclusión CEDETi. Neuromundos, Guía ilustrada sobre los trastornos del neurodesarrollo [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.neuromundos.cedeti.cl/>
11. Parenti I, Rabaneda LG, Schoen H, Novarino G. Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. *Trends Neurosci* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Sep 3];43(8):608–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.05.004>
12. Astle DE, Holmes J, Kievit R, Gathercole SE. Annual Research Review: The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Sep 3];63(4):397–417. Available from: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13481>
13. Rodríguez-Barranco M, Gil F, Hernández AF, Alguacil J, Lorca A, Mendoza R, et al. Postnatal arsenic exposure and attention impairment in school children. *Cortex* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Sep 2];74:370–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.018>
14. Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Sep 2];49(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>
15. Luksic Y. Asociación entre exposición a plomo y arsénico y el Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad (TDAH). *Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la infancia y adolescencia* [Internet]. 2016 Aug [cited 2023 Sep 2];27(2):8–17. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/01/1413056/revista-sopnia_2016-2-8-18.pdf
16. Yassa HA. Autism: A form of lead and mercury toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Sep 2];38(3):1016–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.10.005>
17. Yáñez C, Maira P, Elgueta C, Brito M, Crockett MA, Troncoso L, et al. Prevalence estimation of autism spectrum disorders in Chilean urban population. *Andes Pediatría* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Sep 2];92(4):519–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v92i4.2503>
18. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades: Capítulo 06. In: OMS, editor. 2019 [cited 2023 Sep 2]. Available from: https://gc.scalahed.com/recursos/files/r161r/w25125w/ICD11_MMS-es-06.pdf
19. Posar A, Visconti P. Autismo em 2016: necessidade de respostas [Internet]. Vol. 93, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2017 [cited 2023 Sep 2]. p. 111–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.09.002>
20. Grantham-Mcgregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B. Child development in developing countries 1 Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries [Internet]. Vol. 369, *Lancet*. 2007. Available from: www.thelancet.com
21. Municipalidad de Puchuncaví. Informa Diagnóstico Medio Natural. Sistema de Certificación Municipal [Internet]. Puchuncaví; 2016 Mar [cited 2024 Jun 8]. Available from:

<https://www.munipuchuncavi.cl/2.0/sitio10/medioambiente/scam/informemedionatural.pdf>

22. Biblioteca Nacional del Congreso ATP. Contaminación por polimetales en Arica [Internet]. 2019 Jan. Available from: <http://bcn.cl/23cne>
23. Arroyo HA, Fernández MC. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo. MEDICINA (Buenos Aires) [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 3];73:93–102. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000500014&lng=es&nrm=iso
24. Servicio de Salud Arica y Parinacota, MINSAL. Guías Clínicas Polimetales [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 2]. Available from: https://www.saludarica.cl/wp-content/uploads/2016/12/guias_clinicas_ley_polimetales_arica.pdf
25. Von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, et al. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Sep 3];18(1):44–51. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000248900.65613.a9>
26. Roy A, Kordas K, Lopez P, Rosado JL, Cebrian ME, Vargas GG, et al. Association between arsenic exposure and behavior among first-graders from Torreón, Mexico. *Environ Res* [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Sep 2];111(5):670–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.03.003>
27. Sierra JC, Haynes SN, Eysenck MW, Buéla-Casal G, Morales-Hidalgo P, Hernández-Martínez C, et al. Directores Asociados / Associate Editors: Psychometric Properties of the Conners-3 and Conners Early Childhood indexes in a Spanish school population. *International Journal of Clinical and Health Psychology International Journal of Clinical and Health Psychology Mayo* [Internet]. 2016;16:85–96. Available from: www.elsevier.es/ijchp
28. Cainelli E, Bisiacchi P. Neurodevelopmental Disorders: Past, Present, and Future [Internet]. Vol. 10, *Children*. MDPI; 2023 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9856894/>
29. Scattolin MA de A, Resegue RM, do Rosário MC. The impact of the environment on neurodevelopmental disorders in early childhood. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Sep 3];98:S66–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.11.002>
30. Kalin NH. Childhood and Adolescent Neurodevelopmental Disorders. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Sep 3];177(9):792–4. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20071046>

Anexo 1. Análisis bivariado entre prevalencia de TEA, TDAH y TND, y variables sociodemográficas.

Variables sociodemográficas	TEA*	TDAH*	TND*
	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*
Sexo			
Mujer	Referencia	Referencia	Referencia
Hombre	3,23 (1,26 – 8,31)	2,36 (1,19 – 4,69)	3,00 (1,60 – 5,61)
Pertenece a pueblos originarios			
Ninguno	Referencia	Referencia	Referencia
Aimara	0,60 (0,23 – 1,60)	0,56 (0,27 – 1,16)	0,60 (0,32 – 1,14)
Otro	2,29 (0,70 – 7,41)	0,81 (0,23 – 2,84)	1,11 (0,40 – 3,08)
N° de personas que habitan el hogar			
2 a 4	Referencia	Referencia	Referencia
5 a 14	0,73 (0,32 – 1,66)	1,26 (0,66 – 2,42)	0,86 (0,49 – 1,52)
Escolaridad del tutor (años)			
13 o más	Referencia	Referencia	Referencia
9 – 12	1,81 (0,75 – 4,37)	1,30 (0,67 – 2,51)	1,50 (0,83 – 2,70)
0 – 8	0,84 (0,10 – 6,97)	0,38 (0,05 – 2,94)	0,30 (0,04 – 2,31)
Tipo de vivienda			
Casa aislada o departamento c/ascensor	Referencia	Referencia	Referencia
Casa pareada o departamento s/ascensor	1,21 (0,49 – 2,98)	1,42 (0,67 – 3,00)	1,20 (0,64 – 2,28)
Mediagua, materiales reutilizables o pieza	1	5,79 (1,29 – 25,86)	3,71 (0,87 – 15,90)
Repitencia			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Si	1	2,86 (0,76 – 10,69)	2,06 (0,56 – 7,63)
Pertenece a PIE			
No / No sabe	Referencia	Referencia	Referencia
Si	13,99 (5,08 – 38,49)	15,09 (6,92 – 32,90)	13,31 (6,87 – 25,77)
Asistencia a educación diferencial			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Si	3,61 (1,56 – 8,35)	3,11 (1,62 – 5,96)	3,56 (1,99 – 6,36)
Tipo de establecimiento			
Subvencionado o particular	Referencia	Referencia	Referencia
Público	1,71 (0,75 – 3,91)	2,06 (1,08 – 3,94)	1,95 (1,10 – 3,45)

* TEA = Trastorno del Espectro Autista. TDAH = Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad. TND = Trastornos del Neurodesarrollo.
OR = Odds Ratio. IC = Intervalo de Confianza.

Anexo 2. Análisis bivariado entre prevalencia de TEA, TDAH y TND, y variables de exposición.

Variables de exposición	TEA*	TDAH*	TND*
	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*	OR (IC 95%)*
Exposición a pantallas (horas al día)			
0 – 2	Referencia	Referencia	Referencia
3 – 10	0,89 (0,36 – 2,20)	0,88 (0,43 – 1,78)	0,95 (0,50 – 1,79)
Exposición a plomo prenatal			
No (< 1,65 mg/dL)	Referencia	Referencia	Referencia
Si (≥ 1,65 mg/dL)	1,50 (0,34 – 6,65)	1,84 (0,54 – 6,24)	1,77 (0,61 – 5,15)
Exposición a pesticidas			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Si	1,11 (0,49 – 2,52)	0,54 (0,28 – 1,06)	0,80 (0,45 – 1,41)
Frecuencia de exposición a pesticidas			
Al menos una vez al año	Referencia	Referencia	Referencia
Mensual	0,81 (0,19 – 3,36)	3,51 (0,72 – 17,14)	1,41 (0,49 – 4,11)
Semanal	0,63 (0,11 – 3,58)	2,71 (0,48 – 15,40)	1,08 (0,31 – 3,76)
Diaria	2,86 (0,47 – 17,57)	1	1,85 (0,33 – 10,37)
Fuentes de agua para beber			
Agua embotellada o bidón	Referencia	Referencia	Referencia
Red pública, APR o camión aljibe	1,57 (0,56 – 4,35)	1,21 (0,51 – 2,87)	1,18 (0,55 – 2,55)
Pozo o río	1	1	1
Fuentes de agua para cocinar			
Agua embotellada o bidón	Referencia	Referencia	Referencia
Red pública, APR o camión aljibe	1,23 (0,28 – 5,40)	1,44 (0,43 – 4,87)	1,43 (0,49 – 4,18)
Pozo o río	1	1	1
Consumo de agua no purificada al día			
0 vasos	Referencia	Referencia	Referencia
1 – 15 vasos	0,79 (0,32 – 1,95)	1,14 (0,58 – 2,21)	0,97 (0,53 – 1,77)
Tipo de piso dentro de la vivienda			
Parquet, madera o piso flotante	Referencia	1	Referencia
Cerámico, porcelanato o flexit	0,56 (0,16 – 2,00)	0,64 (0,27 – 1,54)	1,32 (0,39 – 4,53)
Baldosa de cemento o radier	0,42 (0,07 – 2,64)	1	2,20 (0,55 – 8,80)
Tierra	1	1	1
Pavimento en el patio/antejardín del hogar			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Si	1,35 (0,39 – 4,66)	0,92 (0,39 – 2,16)	1,11 (0,50 – 2,46)
Pavimento en la calle frente a la vivienda			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Si	0,78 (0,28 – 2,14)	1,23 (0,50 – 3,03)	1,04 (0,49 – 2,23)
Exposición a tabaco últimas 72 horas			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Si	1,59 (0,61 – 4,13)	1,34 (0,61 – 2,93)	1,38 (0,69 – 2,75)
Exposición a tabaco dentro del hogar			
No	Referencia	Referencia	Referencia
Solo en algunas ocasiones	1	1,21 (0,27 – 5,50)	0,80 (0,18 – 3,59)
Balcón, ventana o patio interior	0,41 (0,10 – 1,80)	1,54 (0,69 – 3,40)	1,02 (0,47 – 2,20)
Permitido en cualquier ocasión y lugar	1	1,09 (0,14 – 8,84)	0,72 (0,09 – 5,80)

Padre/madre beneficiarios Ley de Polimetales			
No / No sabe	Referencia	Referencia	Referencia
Si	1,41 (0,51 – 3,91)	1,09 (0,46 – 2,56)	1,22 (0,58 – 2,56)
Arsénico actual corregido por creatinina µg/g			
As < 35 µg/g	Referencia	Referencia	Referencia
As ≥ 35 ug/g)	1,12 (0,25 – 4,97)	2,91 (1,18 – 7,18)	2,04 (0,84 – 4,93)

* TEA = Trastorno del Espectro Autista. TDAH = Trastorno por Déficit Atencional e Hiperactividad. TND = Trastornos del Neurodesarrollo.

OR = Odds Ratio. IC = Intervalo de Confianza.

Anexo 3. Evaluación de exposición prenatal a plomo y pertenencia a pueblos originarios como modificadores del efecto del arsénico en los Trastornos del Neurodesarrollo.

Potenciales variables modificadoras de efecto	Valor p
Concentración de arsénico actual ## plomo prenatal	0,988
Concentración de arsénico actual ## pertenencia a pueblos originarios*	0,133

*Pueblos originarios 0 = Ninguno, 1 = Aymara y otros pueblos originarios.

Anexo 4. Tabla comparativa entre arsénico corregido por creatinina y arsénico sin corregir, según variables de interés.

Características	Arsénico actual corregido (µg/g)			Arsénico actual sin corregir (µg/L)		
	N	Mediana	(P ₂₅ – P ₇₅)*	N	Mediana	(P ₂₅ – P ₇₅)*
Muestra total	450	17	12 – 23,9	450	14,6	9 – 20,8
Sexo	450			450		
Mujer	227	16,9	12 – 24,2	227	15,9	7,6 – 20,2
Hombre	223	17	11,8 – 23,5	223	18,3	10,5 – 21,4
Valor p**		0,834			0,011	
Edad (años)	450			450		
7 - 8	379	17,7	12,2 – 24,3	379	17,3	9,1 – 20,8
9 - 10	71	15	11,5 – 21,4	71	16	8,3 – 21,7
Valor p**		0,041			0,805	

* P₂₅ – P₇₅ Percentil. ** Prueba de Wilcoxon (Mann-Whitney) para variables dicotómicas y Test de Kruskal-Wallis para variables categóricas.

VIII. Conclusión

En la población estudiada, se observó una asociación entre la exposición a arsénico y la prevalencia de TND, donde los niños con niveles de arsénico inorgánico en orina iguales o mayores a 35 µg/g tienen 2,93 veces más posibilidad de presentar un TND. La asociación descrita representa un hallazgo importante y significativo que sirve como sustento para futuras toma de decisiones, ya que contribuye con evidencia nacional sobre la exposición a arsénico, sus consecuencias en la salud de la población infantil expuesta a contaminantes ambientales en Chile.

Los Trastornos del Neurodesarrollo y sus clasificaciones, son relativamente nuevas, cada día se actualizan y se evalúan nuevas asociaciones, por lo que resulta necesario continuar esta línea de investigación, considerar las limitaciones descritas anteriormente, puesto que los resultados expuestos deben considerarse con precaución debido justamente a las limitaciones del estudio.

No obstante, los resultados apuntan a una exposición perjudicial para la salud de los niños y niñas, y reafirman la necesidad de actuar preventivamente, por lo que puede ayudar a identificar a los niños en riesgo de desarrollar dificultades cognitivas, de manera de utilizar la ventana de plasticidad cerebral (16), generando interacciones efectivas (7), permitiendo mayores posibilidades de aprendizaje (16) y minimizando los efectos de los trastornos del neurodesarrollo a lo largo de la vida (7).

IX. Referencias bibliográficas

1. Biblioteca Nacional del Congreso ATP. Contaminación por polimetales en Arica [Internet]. 2019 Jan. Available from: <http://bcn.cl/23cne>
2. Biblioteca Nacional del Congreso, Ministerio SEGPRES. Ley 20590. 2012 May 29 [cited 2022 Dec 25]; Available from: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1040447>
3. Ministerio de Salud. Guía clínica exposición crónica al arsénico [Internet]. Santiago; 2016 [cited 2023 Sep 2]. Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/Guia_Clinica_Vigilancia_Arsenico_final.pdf
4. División de Normas del Instituto Nacional de Normalización. Norma Chilena Oficial: NCh409/1.0f2005 [Internet]. Santiago; 2005 Jul. Available from: <https://ciperchile.cl/pdfs/11-2013/norovirus/NCh409.pdf>
5. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda [Internet]. World Health Organization, editor. Geneva; 2022 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <http://apps.who.int/iris>
6. SEREMI Arica y Parinacota, Ministerio de Salud. Diagnóstico Epidemiológico Ambiental, región de Arica y Parinacota 2015 [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 2]. Available from: https://www.seremisalud15.cl/docs/diagnosticosRegionales/DRS_2015.pdf
7. Scattolin MA de A, Resegue RM, do Rosário MC. The impact of the environment on neurodevelopmental disorders in early childhood. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Sep 3];98:S66–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.11.002>
8. Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM, Aase H, Surén P, Øie MG, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Int* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Sep 3];152. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106468>
9. Kaur I, Behl T, Aleya L, Rahman H, Kumar A, Arora S, et al. Role of metallic pollutants in neurodegeneration: effects of aluminum, lead, mercury, and arsenic in mediating brain impairment events and autism spectrum disorder. *Environmental Science and Pollution Research* [Internet]. 2021;8989–9001. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12255-0>
10. Burgos S, Tenorio M, Zapata P, Cáceres DD, Klarian J, Alvarez N, et al. Cognitive performance among cohorts of children exposed to a waste disposal site containing heavy metals in Chile. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2023 Sep 3];27(2):117–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/09603123.2017.1292494>
11. Capelo R, Rohlman DS, Jara R, García T, Viñas J, Lorca JA, et al. Residence in an Area with Environmental Exposure to Heavy Metals and Neurobehavioral Performance in Children 9–11 Years Old: An Explorative Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Apr 2 [cited 2023 Sep 3];19(8). Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph19084732>

12. Rosado JL, Ronquillo D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, Lopez P, et al. Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican Schoolchildren. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Sep 3];115(9):1371–5. Available from: <https://doi.org/10.1289/ehp.9961>
13. Muñoz MP, Rubilar P, Valdés M, Muñoz-Quezada MT, Gómez A, Saavedra M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and its association with heavy metals in children from northern Chile. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Sep 3];226. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113483>
14. Majumdar KK, Guha Mazumder DN. Effect of drinking arsenic-contaminated water in children. *Indian J Public Health* [Internet]. 2012 [cited 2023 Sep 3];56(3):223–6. Available from: <https://doi.org/10.4103/0019-557X.104250>
15. Astle DE, Holmes J, Kievit R, Gathercole SE. Annual Research Review: The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Sep 3];63(4):397–417. Available from: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13481>
16. Cainelli E, Bisiacchi P. Neurodevelopmental Disorders: Past, Present, and Future [Internet]. Vol. 10, *Children*. MDPI; 2023 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9856894/>
17. Medina-Pizzali ML, Robles P, Mendoza M, Torres C. Arsenic intake: Impact in human nutrition and health. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Sep 3];35(1):93–102. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/3604>
18. Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, et al. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *Science of the Total Environment* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Sep 3];454–455:562–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.03.047>
19. Servicio de Salud Arica y Parinacota, MINSAL. Guías Clínicas Polimetales [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 2]. Available from: https://www.saludarica.cl/wp-content/uploads/2016/12/guias_clinicas_ley_polimetales_arica.pdf
20. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Sep 3];119(1):157–84. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcb.26234>
21. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity [Internet]. Vol. 13, *The Lancet Neurology*. 2014 [cited 2023 Sep 2]. p. 330–8. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(13\)70278-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(13)70278-3/fulltext)
22. Tripathi MK, Kartawy M, Ginzburg S, Amal H. Arsenic alters nitric oxide signaling similar to autism spectrum disorder and Alzheimer’s disease-associated mutations. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Sep 3];12(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01890-5>

23. Dwivedi N, Flora SJS. Concomitant exposure to arsenic and organophosphates on tissue oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology* [Internet]. 2011 May [cited 2023 Sep 3];49(5):1152–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.02.007>
24. Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. The developmental neurotoxicity of arsenic: Cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann Glob Health* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2023 Sep 3];80(4):303–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2014.09.005>
25. Singh AP, Goel RK, Kaur T. Mechanisms pertaining to arsenic toxicity. *Toxicol Int* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Sep 3];18(2):87–93. Available from: <https://doi.org/10.4103/0971-6580.84258>
26. Park HR, Sun R, Panganiban RA, Christiani DC, Lu Q. MicroRNA-124 Reduces Arsenic-induced Endoplasmic Reticulum Stress and Neurotoxicity and is Linked with Neurodevelopment in Children. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Sep 3];10(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62594-8>
27. Fiłon J, Ustymowicz-Farbiszewska J, Krajewska-Kułak E. Analysis of lead, arsenic and calcium content in the hair of children with autism spectrum disorder. *BMC Public Health* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2023 Sep 3];20(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08496-w>
28. Grandjean P, Murata K. Developmental arsenic neurotoxicity in retrospect. *Epidemiology* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Sep 3];18(1):25–6. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000249533.77900.74>
29. Arroyo HA, Fernández MC. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo. *MEDICINA (Buenos Aires)* [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 3];73:93–102. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000500014&lng=es&nrm=iso
30. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, van Geen A, et al. Water arsenic exposure and children’s intellectual function in Arai hazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2004 Sep [cited 2023 Sep 3];112(13):1329–33. Available from: <https://doi.org/10.1289/ehp.6964>
31. Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, et al. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: Children’s IQ and growth in Shanyin Country, Shanxi Province, China. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2007 Apr [cited 2023 Sep 3];115(4):643–7. Available from: <https://doi.org/10.1289/ehp.9270>
32. Von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, Basu A, et al. Children’s intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Sep 3];18(1):44–51. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000248900.65613.a9>
33. Grantham-Mcgregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B. Child development in developing countries 1 Developmental potential in the first 5 years for

- children in developing countries [Internet]. Vol. 369, *Lancet*. 2007. Available from: www.thelancet.com
34. Kalin NH. Childhood and Adolescent Neurodevelopmental Disorders. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Sep 3];177(9):792–4. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20071046>
 35. Centro UC de Tecnologías de inclusión CEDETI. *Neuromundos, Guía ilustrada sobre los trastornos del neurodesarrollo* [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://www.neuromundos.cedeti.cl/>
 36. Parenti I, Rabaneda LG, Schoen H, Novarino G. Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. *Trends Neurosci* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Sep 3];43(8):608–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.05.004>
 37. Asociación Americana de Psiquiatría. *Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5* [Internet]. Asociación Americana de Psiquiatría, editor. Arlington, VA; 2013. Available from: www.appi.org
 38. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades: Capítulo 06*. In: OMS, editor. 2019 [cited 2023 Sep 2]. Available from: https://gc.scalahed.com/recursos/files/r161r/w25125w/ICD11_MMS-es-06.pdf
 39. Organización Mundial de la Salud. *CIE-11 Guía de Referencia* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 2]. Available from: [https://icd.who.int/es/docs/Guia%20de%20Referencia%20\(version%2014%20nov%202019\).pdf](https://icd.who.int/es/docs/Guia%20de%20Referencia%20(version%2014%20nov%202019).pdf)
 40. Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Sep 2];49(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>
 41. Jauhari A, Singh T, Yadav S. Neurodevelopmental disorders and neurotoxicity: MicroRNA in focus [Internet]. Vol. 120, *Journal of Chemical Neuroanatomy*. Elsevier B.V.; 2022 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2022.102072>
 42. Myhre O, Hessel EVS. Editorial: Toxicants and neurodevelopmental disorders [Internet]. Vol. 110, *Reproductive Toxicology*. Elsevier Inc.; 2022 [cited 2023 Sep 2]. p. 68–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.03.010>
 43. Andersen SL. Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2003 [cited 2023 Sep 2];27(1–2):3–18. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00005-8](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00005-8)
 44. Shiani A, Sharafi K, Omer AK, Kiani A, Karamimatin B, Massahi T, et al. A systematic literature review on the association between exposures to toxic elements and an autism spectrum disorder [Internet]. Vol. 857, *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V.; 2023 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159246>

45. Rodríguez-Barranco M, Gil F, Hernández AF, Alguacil J, Lorca A, Mendoza R, et al. Postnatal arsenic exposure and attention impairment in school children. *Cortex* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Sep 2];74:370–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.018>
46. Luksic Y. Asociación entre exposición a plomo y arsénico y el Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad (TDAH). *Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la infancia y adolescencia* [Internet]. 2016 Aug [cited 2023 Sep 2];27(2):8–17. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/01/1413056/revista-sopnia_2016-2-8-18.pdf
47. Coker TR, Elliott MN, Toomey SL, Schwebel DC, Cuccaro P, Emery ST, et al. Racial and Ethnic Disparities in ADHD Diagnosis and Treatment [Internet]. Vol. 138, *Pediatrics*. 2016. Available from: http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/138/3/e20160407/1097174/peds_20160407.pdf
48. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review [Internet]. Vol. 47, *Child Psychiatry and Human Development*. Springer New York LLC; 2016 [cited 2023 Sep 2]. p. 440–58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10578-015-0578-3>
49. He B, Wang Y, Li S, Zhao Y, Ma X, Wang W, et al. A cross-sectional survey of preschool children: Exploring heavy metal exposure, neurotransmitters, and neurobehavioural relationships and mediation effects. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Sep 2];220. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112391>
50. Roy A, Kordas K, Lopez P, Rosado JL, Cebrian ME, Vargas GG, et al. Association between arsenic exposure and behavior among first-graders from Torreón, Mexico. *Environ Res* [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Sep 2];111(5):670–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.03.003>
51. Yassa HA. Autism: A form of lead and mercury toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Sep 2];38(3):1016–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.10.005>
52. Yáñez C, Maira P, Elgueta C, Brito M, Crockett MA, Troncoso L, et al. Prevalence estimation of autism spectrum disorders in Chilean urban population. *Andes Pediatría* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Sep 2];92(4):519–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v92i4.2503>
53. Posar A, Visconti P. Autismo em 2016: necessidade de respostas [Internet]. Vol. 93, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2017 [cited 2023 Sep 2]. p. 111–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.09.002>
54. Walensky RP, Bunnell R, Layden J, Kent CK, Gottardy AJ, Leahy MA, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018 [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>
55. Walensky RP, Bunnell R, Kent CK, Gottardy AJ, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and

- Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020 [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
56. Goldblum JE, McFayden TC, Bristol S, Putnam OC, Wylie A, Harrop C. Autism Prevalence and the Intersectionality of Assigned Sex at Birth, Race, and Ethnicity on Age of Diagnosis. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 2]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10803-023-06104-5>
 57. Becerra TA, Von Ehrenstein OS, Heck JE, Olsen J, Arah OA, Jeste SS, et al. Autism spectrum disorders and race, ethnicity, and nativity: A population-based study. *Pediatrics* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 2];134(1). Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3928>
 58. Dickerson AS, Rahbar MH, Bakian A V., Bilder DA, Harrington RA, Pettygrove S, et al. Autism spectrum disorder prevalence and associations with air concentrations of lead, mercury, and arsenic. *Environ Monit Assess* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Sep 2];188(7). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5405-1>
 59. Heyer DB, Meredith RM. Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders [Internet]. Vol. 58, *NeuroToxicology*. Elsevier B.V.; 2017 [cited 2023 Sep 2]. p. 23–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.10.017>
 60. Baj J, Flieger W, Flieger M, Forma A, Sitarz E, Skórzyńska-Dziduszko K, et al. Autism spectrum disorder: Trace elements imbalances and the pathogenesis and severity of autistic symptoms [Internet]. Vol. 129, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2021 [cited 2023 Sep 2]. p. 117–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.029>
 61. Li H, Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Sep 2];181(1):31–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1002-6>
 62. Secretaría Comunal de Planificación, Municipalidad de Arica. Plan de Desarrollo Comunal 2020-2030. 2021 [cited 2022 Dec 25]; Available from: https://ligup-v2.s3.amazonaws.com/arica/files/36189_pladeco_arica_2020_2030_aprobado.pdf
 63. Servicio de Salud Arica. Centro de Salud Ambiental [Internet]. [cited 2022 Dec 25]. Available from: <https://www.saludarica.cl/programas-de-salud/centro-salud-ambiental>
 64. Organización Panamericana de la Salud. Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE) [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2002 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55843>
 65. Departamento de Epidemiología. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Documento presentación primeros resultados Tercera Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017 [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 2]. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
 66. Departamento de Epidemiología. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Desarrollo Funcional Infantil [Internet]. Santiago de Chile; 2018. Available from: <https://goo.gl/oe2iVt>

67. Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en Estudios Epidemiológicos. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2000 Sep [cited 2023 Sep 2];42. Available from: <https://scielosp.org/pdf/spm/2000.v42n5/438-446/>
68. Salazar M, Icaza M, Machado O. The importance of ethics in research. *Revista Científica de la Universidad de Cienfuegos* [Internet]. 2018; Available from: <http://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus>
69. Instituto Nacional de Estadísticas. SÍNTESIS DE RESULTADOS CENSO 2017 [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <http://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017.pdf>

X. Anexos

Anexo 1. Cuestionario proyecto FONIS SA22|0119.

PROYECTO FONIS SA22I0119

Cuestionario 1: Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 en Arica

ID Participante: ___|___|___ Nombre Entrevistador: _____

Fecha Entrevista: ___|___|___ Hora: ___|___:___|___ 24 h

Dirección _____

IV. Recepción

Identificación niño@

4.1 Hijo viene acompañado por la madre: Si ___ No ___

4.2 Hij@ Apellidos _____

4.3 Hijo@ Nombre _____

4.4 Hijo@ Rut _____

4.5 Hij@ sexo _____

4.6 Hij@ Dirección actual _____

V. Vincular a la madre

5.1 Código ID de madre _____

VI. Toma de sangre

6.1 ¿Se logra tomar la muestra de sangre? Si ___ No ___ (Pase a 6.4)

6.2 Fecha de toma de muestra ___/___/___

6.3 Comentarios:

6.4 Motivo por el cual no se toma la muestra de sangre:

VII. ENCUESTA

Identificación de quien acompaña al niño(a)

7.1 Fecha Nacimiento ___|___|___ (dd/mm/aaaa)

7.2 ¿Qué parentesco tiene Ud. con el niño@?

___ Padre ___ Hermano/a ___ Abuelo/a ___ Otro

7.2 ¿Cuál es su estado civil?

___ Soltera (o) ___ Casada (o)
___ Viuda (o) ___ Divorciada (o)
___ Conviviente Civil ___ Separada (o) judicialmente
___ Desconocido

7.3 Sexo: (marca una alternativa)

___ Hombre ___ Mujer ___ Intersexual ___ Prefiero no informar

7.4 ¿Cuál es su nivel educacional actual?

- Nunca asistió
- Sala cuna o jardín infantil
- Prekinder o kínder
- Educación especial (diferencial)
- Educación básica incompleta
- Educación básica completa
- Educación media científico-humanista incompleta
- Educación media científico-humanista completa
- Técnica comercial o industrial
- Educación media técnica profesional
- Técnico nivel superior incompleto (carrera 1 a 3 años)
- Técnico nivel superior completo (carrera 1 a 3 años)
- Profesional incompleto (carreras 4 o más años)
- Profesional completo (carreras 4 o más años)
- Postgrado incompleto
- Postgrado completo

Identificación de niño(a)

7.5 ¿El niño(a) pertenece o es descendiente de algún pueblo originario? (*marca una alternativa*)

- Sí No (si marcó No, saltar a la 4.24)

7.6 Si en la pregunta anterior marcó Sí, ¿a cuál pueblo originario pertenece? *Lea alternativas (marca una alternativa)*

- | | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Ninguna | <input type="checkbox"/> Mapuche | <input type="checkbox"/> Aymara | <input type="checkbox"/> Rapa Nui O Pascuense |
| <input type="checkbox"/> Lickanantay | <input type="checkbox"/> Quechua | <input type="checkbox"/> Colla | <input type="checkbox"/> Diaguita |
| <input type="checkbox"/> Kawésqar | <input type="checkbox"/> Yagán | <input type="checkbox"/> Chango | <input type="checkbox"/> Otro (Especificar) |

7.7 Actualmente, ¿Cuál es la previsión del niño(a)? (*marca una alternativa*)

- | | | |
|---|---|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Fonasa A | <input type="checkbox"/> Fonasa B | <input type="checkbox"/> Fonasa C |
| <input type="checkbox"/> Fonasa D | <input type="checkbox"/> Fonasa no recuerda tramo | <input type="checkbox"/> Isapre |
| <input type="checkbox"/> FFAA y del Orden | <input type="checkbox"/> Sin previsión | <input type="checkbox"/> Otra |

7.8 ¿Cuál otra previsión del niño(a)? _____

Información demográfica y sociodemográfica

7.9 ¿Quién es el principal sostenedor(a) económico del grupo familiar? (*marca una alternativa*)

- Madre Padre Otro

7.10 ¿Cuál? _____

7.11 ¿Cuál es la situación laboral del sostenedor(a) del hogar? (*marca una alternativa*)

- Trabajador dependiente del sector público
- Trabajador dependiente del sector privado (ej. empleado, obrero, jornalero, etc.)
- Trabajador por cuenta propia
- Empleador (dueño o socio), empresario o patrón
- FFAA y del Orden

- Jubilado
 Sin actividad laboral (cesante)
 Pensión de invalidez
 Otra
- 7.12 ¿Cuál otra situación laboral del sostenedor(a)? _____
- 7.13 ¿Cuál es el tipo de vivienda que ocupa (nombre del niño/a)? *(marca una alternativa)*
- Casa aislada (no pareada)
 Casa pareada
 Departamento en edificio con ascensor
 Departamento en edificio sin ascensor
 Pieza
 Mediagua, mejora o vivienda de emergencia
 Vivienda precaria de materiales reutilizados (latas, plásticos, cartones, etc.)
 Otro
- 7.14 ¿Qué otro tipo de vivienda ocupa el hijo(a)? _____
- 7.15 ¿La vivienda donde (nombre del niño/a) vive es? *(marca una alternativa)*
- Arrendada
 Propia (pagada o pagándose)
 Cedida (uso gratuito)
 Ocupación irregular
 Condición de allegado
 Otra
- 7.16 Señale qué otro tipo de propiedad de la vivienda es _____
- 7.17 Incluyéndose a Ud., ¿cuántas personas viven en su hogar? considere a quienes comparten un presupuesto de alimentación común (incluya también recién nacidos, personas mayores, etc.) _____
- 7.18 ¿Cuál es el orden de nacimiento de [nombre del niño(a)] entre los hermanos (considere hermanastros/as sólo si creció y vive con ellos)? *(marca una alternativa)*
- Es hijo(a) único(a) Primero Segundo Tercero Cuarto o menor

Información del niño (a)

- 7.19 ¿En qué curso se encuentra actualmente el niño (a)? *(marca una alternativa)*
- Primero básico Segundo básico Tercero básico Cuarto básico
 Quinto básico Sexto básico No está matriculado actualmente
- 7.20 ¿El establecimiento educacional al que asiste actualmente el niño (a) es? *(marca una alternativa)* Público Privado Subvencionado
- 7.21 ¿Cómo se llama el establecimiento educacional? _____
- 7.22 Durante el año 2022, ¿asistió al mismo establecimiento? *(marca una alternativa)*
- Sí No
- 7.23 El niño(a) ha asistido alguna vez a educación especial o diferencial (incluye asistencia a escuela de lenguaje)? *(marca una alternativa)*
- Sí No
- 7.24 ¿El niño(a) pertenece al Programa de Integración Escolar (PIE)? *(marca una alternativa)*
- Sí No No sabe
- 7.25 El niño(a) ¿ha repetido alguna vez de curso? *(marca una alternativa)*

- Sí No
- 7.26 Señale el **número de horas** al día que su hijo usualmente está frente a una pantalla (televisión, computador, celular, tablet, etc.) ,
- 7.27 ¿El niño(a) realiza educación física en forma habitual en el colegio? *(marca una alternativa)*
 Sí No
- 7.28 ¿El niño(a) realiza actividad física adicional a la jornada escolar?
 Sí No
- 7.29 ¿Cuántas horas por semana hace actividad física adicional a la jornada escolar?
 horas al día
- 7.30 La siguiente pregunta, nos ayuda conocer sobre antecedentes hereditarios que pueda tener el niño(a). La madre o al padre del niño(a), le han diagnosticado: *(marque las alternativas que sean necesarias)*
- Dislipidemia
 Cardiopatía coronaria
 Accidente vascular encefálico
 Hipertensión arterial
 Diabetes mellitus
- 7.31 ¿Un médico le ha diagnosticado una de las siguientes enfermedades al niño(a)? *(marque las alternativas que sean necesarias)*
- Cáncer
- 7.32 ¿Qué tipo de cáncer? _____
- Alergia respiratoria o asma crónica
 Alergia alimentaria
 Resistente a la insulina
 Diabetes
- 7.33 ¿Qué tipo de diabetes? Diabetes tipo I Diabetes tipo II Resistente a la insulina
- Enfermedad renal
 Enfermedad cardíaca
- 7.34 ¿Cuál enfermedad cardíaca? _____
- Enfermedad congénita
- 7.35 ¿Cuál enfermedad congénita? _____
- Enfermedad autoinmune
- 7.36 ¿Cuál enfermedad autoinmune? _____
- Inmunodeficiencia
 Enfermedad respiratoria
- 7.37 ¿Cuál enfermedad respiratoria? _____
- Obesidad
 Dislipidemia
 Hipertensión
 VIH/SIDA
 Enfermedad que requiere tratamiento inmunosupresor
 Déficit atencional

- Hiperactividad
- Trastorno del espectro autista (TEA)
- Otra enfermedad

7.38 ¿Cuál otra enfermedad? _____

7.39 ¿El niño/a toma algún medicamento de forma permanente?

7.40 ¿Cuál medicamento? _____

7.41 Durante el último mes, el niño(a) tomó alguno de los siguientes medicamentos (si los toma de forma permanente debe marcarlos):

Antiinflamatorio o AINE (*mostrar tarjeta*)



- Aspirina (ácido acetilsalicílico)
- Ibuprofeno
- Ketoprofeno
- Naproxeno
- Diclofenaco
- Fenoprofeno
- Flurbiprofeno
- Piroxicam
- Meloxicam
- Nimesulida
- Indometacina
- Nabumetone
- Ácido mefenámico

Corticoide (tableta, comprimido, inhalación) (*mostrar tarjeta*)



- Bersen
- Cam
- Budesonida
- Prednisona
- Dexametasona
- Triamcinolona
- Betametasona
- Beclometasona
- Fluciclonolona (flunisolide)
- Fluticasona

Biológico (Inmunoglobulinas) (*mostrar tarjeta*)



- Inmunoidi -DB
- Octagam
- Actemra
- Canglob D Forte
- Higlolin
- Rhophylac
- Keyrho

Antialérgico (*mostrar tarjeta*)



Píldoras y líquidos

- Difenhidramina
- Clorfeniramina
- Cetirizina (Zyrtec, Zyrtec Allergy)
- Desloratadina (Clarinet)
- Fexofenadina (Allegra, Allegra Allergy)
- Levocetirizina (Xyzal, Xyzal Allergy)
- Loratadina (Alavert, Claritin)

Atomizadores nasales

- Azelastina (Astelin, Astepro)
- Olopatadina (Patanasa)

Gotas para los ojos

- Ketotifen (Alaway, Zaditor)
- Olopatadina (Pataday, Patanol, Pazeo)
- Feniramina y nafazolina (Visine, Opcon-A, otras)

No toma ninguno de estos medicamento

7.42 Señale nombre del o los medicamentos que toma: _____

- 4.58 Durante el último mes, ¿al niño(a) le han administrado alguna vacuna? (*marca una alternativa*) Sí No
- 4.59 ¿Cuántas vacunas le han administrado en el último mes? _____
- 4.60 ¿Cuál vacuna y en qué fecha?
- Nombre vacuna 1: _____ Fecha de administración 1: ___|___|___
- Nombre vacuna 2: _____ Fecha de administración 2: ___|___|___
- Nombre vacuna 3: _____ Fecha de administración 3: ___|___|___
- 4.61 En las últimas 2 semanas, ¿el niño(a) ha cursado con alguna enfermedad ya sea respiratoria o gastrointestinal? (*marca una alternativa*)
 Sí No
- 4.62 ¿Qué enfermedad (puede contestar más de 1 enfermedad)? (*marque las alternativas que sean necesarias*)
- Resfrío común Neumonía Diarrea
- Cuadro viral respiratorio Cuadro viral gastrointestinal Otra
- 4.63 ¿Cuál otra enfermedad? _____
- 4.64 Usted cree que este cuadro infeccioso es: (*marca una alternativa*)
 Leve Moderado Severo
- 4.65 ¿Durante estos cuadros infecciosos el niño(a) tomó alguno de los siguientes medicamentos? (*marque las alternativas que sean necesarias*)
- No tomó ningún medicamento
- Antiinflamatorio o Antiinflamatorio no esteroidal
- Corticoide
- Otro
- 4.66 ¿Cuál otro medicamento tomó? _____
- 4.67 El niño(a) está cursando actualmente con algún cuadro alérgico agudo ya sea de tipo respiratorio, dermatológico, gastrointestinal. (*marca una alternativa*)
 Sí No
- 4.68 ¿Qué tipo de cuadro alérgico? _____
- 4.69 Usted cree que este cuadro alérgico agudo es: (*marca una alternativa*)
 Leve Moderado Severo
- 4.70 ¿Qué medicamento está tomando por este cuadro? (*marque las alternativas que sean necesarias*)
- No toma ningún medicamento
- Antiinflamatorio o Antiinflamatorio no esteroidal
- Corticoide
- Otro
- 4.71 ¿Cuál otro medicamento tomó? _____

Exposición Ambiental

- 4.72 ¿El niño(a) ha residido en la misma dirección (misma manzana) desde su nacimiento? (*marca una alternativa*) Sí No
- 4.73 Si la respuesta anterior fue "No", ¿a cuántos lugares se ha cambiado desde que nació? _____

Señalar los últimos 3 lugares de residencia (partir por el más reciente).

Dirección 1 _____ Desde el año 1 _____ hasta el año 1 _____

Dirección 2 _____ Desde el año 2 _____ hasta el año 2 _____

Dirección 3 _____ Desde el año 3 _____ hasta el año 3 _____

4.74 Su niño(a), ¿recibió lactancia materna?

4.75 Indique el número de meses que su hijo(a) recibió lactancia materna ___ meses
(transformar a meses si el tiempo es un año o más)

4.76 Durante el embarazo de su niño(a), ¿qué fuente de agua utilizó con más frecuencia para BEBER? (marque una alternativa)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Red pública | <input type="checkbox"/> Agua potable rural (APR) |
| <input type="checkbox"/> Pozo o noria | <input type="checkbox"/> Río o vertiente |
| <input type="checkbox"/> Camión aljibe | <input type="checkbox"/> Agua embotellada |
| <input type="checkbox"/> Agua comprada en bidón | <input type="checkbox"/> Otra fuente |

4.77 Si marcó otra fuente de agua, señale cuál _____

4.78 Durante el embarazo de su niño(a), ¿qué fuente de agua utilizó con más frecuencia para COCINAR? (marque una alternativa)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Red pública | <input type="checkbox"/> Agua potable rural (APR) |
| <input type="checkbox"/> Pozo o noria | <input type="checkbox"/> Río o vertiente |
| <input type="checkbox"/> Camión aljibe | <input type="checkbox"/> Agua embotellada |
| <input type="checkbox"/> Agua comprada en bidón | <input type="checkbox"/> Otra fuente |

4.79 Si marcó otra fuente de agua, señale cuál _____

4.80 ¿Actualmente, ¿cuál de las siguientes fuentes de abastecimiento de agua potable utiliza?
(marque más de una alternativa si corresponde)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Red pública | <input type="checkbox"/> Agua potable rural (APR) |
| <input type="checkbox"/> Pozo o noria | <input type="checkbox"/> Río o vertiente |
| <input type="checkbox"/> Camión aljibe | <input type="checkbox"/> Agua embotellada |
| <input type="checkbox"/> Agua comprada en bidón | <input type="checkbox"/> Otra fuente |

4.81 Si marcó otra fuente de agua, señale cuál _____

4.82 ¿Cuál es la fuente de agua que utiliza con más frecuencia para COCINAR actualmente?
(marque una alternativa)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Red pública | <input type="checkbox"/> Agua potable rural (APR) |
| <input type="checkbox"/> Pozo o noria | <input type="checkbox"/> Río o vertiente |
| <input type="checkbox"/> Camión aljibe | <input type="checkbox"/> Agua embotellada |
| <input type="checkbox"/> Agua comprada en bidón | <input type="checkbox"/> Otra fuente |

4.83 Si marcó otra fuente de agua, señale cuál _____

4.84 ¿Cuál es la principal fuente de agua que utiliza actualmente para BEBER?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Red pública | <input type="checkbox"/> Agua potable rural (APR) |
| <input type="checkbox"/> Pozo o noria | <input type="checkbox"/> Río o vertiente |
| <input type="checkbox"/> Camión aljibe | <input type="checkbox"/> Agua embotellada |
| <input type="checkbox"/> Agua comprada en bidón | <input type="checkbox"/> Otra fuente |

4.85 Si marcó otra fuente de agua, señale cuál _____

4.86 En promedio, ¿cuántas porciones de agua de la llave (NO purificada o embotellada) consume al día el niño? Considere como porción un vaso o taza de 200 ml de agua, té, café, jugo natural, jugo en polvo, leche en polvo y sopa. Incluya el agua de la llave hervida o filtrada. No considere bebidas de fantasía.

___'___

4.87 ¿Cuál es el material que predomina en el piso de la vivienda? Lea alternativas

___ Parquet, madera, piso flotante o similar

___ Cerámico, porcelanato, flexit o similar

___ Alfombra o cubrepiso

___ Baldosa de cemento o radier

___ Tierra

4.88 ¿El patio o antejardín de su vivienda en su mayoría está pavimentado? (marca una alternativa)

___ Sí ___ No

4.89 La calle donde usted vive, ¿está pavimentada en el área frente a su vivienda? (marca una alternativa)

___ Sí ___ No

4.90 ¿Utiliza pesticidas en su vivienda? (Esto incluye herbicidas, control de insectos en el hogar o en las mascotas) (mostrar tarjetas para identificar) (marca una alternativa)

___ Sí ___ No (Si marca No, saltar a la pregunta 4.87)

Pesticidas



4.91 ¿Con qué frecuencia aplica pesticidas dentro del hogar? (marca una alternativa)

___ Diario ___ Semanal ___ Mensual ___ Al menos una vez al año

4.92 ¿De las personas que viven con su niño(a), quienes actualmente fuman cigarrillos? (marque las alternativas que sean necesarias)

___ Nadie ___ Mamá ___ Papá ___ Hermano/a ___ Otros

4.93 Si marcó "Otros" señale quién _____

4.94 En el hogar de (nombre del niño/a) ¿se permite fumar dentro de la casa? (marca una alternativa)

___ Nunca

___ Sí, en ocasiones (fiestas, visitas, otras)

___ Sí, en el balcón, ventana o patio interior

___ Sí, está permitido fumar en cualquier ocasión dentro del hogar

4.90 En las últimas 72 horas, ¿su niño(a) ha estado expuesto a humo de tabaco ambiental?
(marca una alternativa)

___ Sí ___ No

4.91 En los últimos 3 días (sin contar hoy) ¿el niño(a) ha consumido pescado, marisco, cochayuyo u otro producto del mar?

___ Sí ___ No

4.92 ¿El padre o madre de _____ es beneficiario de la Ley N° 20.590 de Polimetales?

___ Sí ___ No

CONSUMO DE ALIMENTOS

A continuación, le consultaremos por la frecuencia de consumo de alimentos que su hijo(a) consumió en promedio en los últimos 12 meses. Primero, se consultará sobre la frecuencia de consumo de cada alimento, categorizándolos en cuatro opciones de tiempo: "nunca", "al mes", "a la semana" o "al día". Solo se debe seleccionar una opción para cada alimento. Luego, se preguntará sobre la cantidad de veces que se consume cada alimento, según la opción de tiempo seleccionada:

- Si se eligió "nunca", se debe marcar con una X la casilla correspondiente al alimento y continuar con el siguiente.
- Si se eligió "al mes", se preguntará si se consume "1 vez o menos" o "2 a 3 veces". Se debe marcar solo una casilla con una X y continuar con el siguiente alimento. Este mismo procedimiento se aplica para las opciones "a la semana" o "al día".
- Por lo tanto, solo se debe seleccionar una opción de frecuencia de consumo para cada alimento, no es posible marcar dos opciones.

CONSUMO DE ALIMENTOS	Nunca	Hasta 1v al mes	2 a 3v al mes	1 o 2v a la semana	3 o 4v a la semana	5 o 6v a la semana	1v al día	2 o 3v al día	4 o 5v al día	6+ veces al día
Lácteos enteros										
Lácteos semi/descremado										
Huevos (incluye preparaciones con ellos)										
Carnes rojas vacuno y cerdo sin grasa (asiento, posta, punta de ganso)										
Carnes rojas vacuno y cerdo con grasa (chuleta, costillar, carne molida grasa 10%)										
Pavo										
Pollo										
Pescados blancos (merluza, reineta, congrio y lenguado)										

Pescados azules (salmón, jurel y atún)																						
Mariscos																						
Verduras (en general)																						
Zapallo italiano																						
Tomate																						
Pepino																						
Lechuga																						
Choclo																						
Zanahoria																						
Betarraga																						
Frutas (en general)																						
Plátano																						
Naranja																						
Manzana																						
Durazno																						
Uva																						
Frutilla																						
Melón																						
Sandía																						
Pera																						
Mango																						
Tuna																						
Arroz																						
Frutos secos																						
Legumbres																						
Aceite (oliva, maravilla u otro aceite vegetal)																						
Otras grasas (mantequilla, margarina)																						
Fideos o pastas																						
Cereales refinados (caja o bolsa)																						
Cereales integrales (avena, salvado de trigo)																						
Pastelería																						
Azúcar (como tal)																						
Galletas y bollería																						
Snack salado (papas fritas, ramitas, doritos, etc.)																						
Bebidas o jugos azucarados																						
Agua																						

COMENTARIOS Y OBSERVACIONES ADICIONALES (opcional)

Anote en este espacio todas las observaciones, aclaraciones, dudas o comentarios que considere pertinente, si es necesario use el código de cada pregunta para hacer referencia.

VIII. ANTROPOMETRIA

- 8.1 Peso ____ . ____ (kg)
- 8.2 Talla ____ . ____ (cm)
- 8.3 Circunferencia de cintura ____ . ____ (cm)

IX ORINA - TM

- 9.1 ¿Se toma la muestra de orina?
 __ Si __ No
- 9.2 Fecha de toma de muestra de orina
- 9.3 Comentarios

Anexo 2. Acta de aprobación Comité ético científico de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo.

COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
FACULTAD DE MEDICINA
CLÍNICA ALEMANA DE SANTIAGO
UNIVERSIDAD DEL DESARROLLO



**ACTA DE APROBACIÓN
2022-81**

Fecha: Santiago, 18 de noviembre de 2022

Protocolo: Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 de la ciudad de Arica. Proyecto FONIS#SA2210119

Investigador Responsable: Paola Rubilar R

Institución: Centro de Epidemiología y Políticas de Salud Pública, CEPS
Facultad de Medicina. Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

Los siguientes documentos han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos que involucra sujetos humanos CIOMS 2016, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

1. Documentación revisada en 1era instancia:
 - Carta dirigida al presidente del comité de ética
 - Proyecto Formulario Postulación Fonis 2022
 - Resumen ejecutivo Fonis
 - Asentimiento 7-13-Fonis_Arsenico_Versión final
 - Carta compromiso actividades SEREMI salud A-P
 - Declaración de conflictos de interés de Mauricio Retamal, Javiera Molina, Verónica Iglesias, Paulina Pino, Mauricio Apablaza, Paola Rubilar, Isabel Matute, Andrea Olea, Camila Awad, Carla Castillo, Claudia González, Macarena Hirmas, Iris Delgado y Lorena Hoffmeister.
 - CV de investigadora responsable Paola Rubilar y co-investigadores
2. Documentación revisada en 2da instancia:
 - Carta de respuesta a dudas planteadas por el presidente del CEC
 - Asentimiento informado 7-10 años-Fonis_Arsenico_post_comentarios
 - Consentimiento informado post_comentario_Corregido_Final
 - Resumen ejecutivo_post_coment

Para otorgar la presente Acta de Aprobación, se consideraron los siguientes aspectos éticos:

1.- Valor social: El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la concentración de arsénico inorgánico y citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre el 2013 y 2016 en la ciudad de Arica.

Facultad de Medicina UDD | Clínica Alemana de Santiago. Mail ceccasudd@udd.cl



2.- Validez Científica: Diseño transversal en una muestra basal de 1600 niños entre 7-10 años de la ciudad de Arica, los cuales formaron parte del estudio de prevalencia de exposición prenatal entre 2013-2016. Este proyecto tiene por objetivos:

- Describir la concentración actual de arsénico inorgánico en orina, y la concentración de citoquinas proinflamatorias según factores sociodemográficos, antecedentes de salud y factores de riesgo ambiental, en los niños participantes del estudio.
- Comparar la concentración actual de arsénico inorgánico en orina y la concentración de citoquinas proinflamatorias en los niños según variables sociodemográficas, antecedentes de salud y factores de riesgo ambiental.
- Identificar la distribución territorial de la concentración de arsénico inorgánico en orina a través de mapas de calor y frío.
- Comparar la concentración de arsénico prenatal y la concentración de arsénico actual, describir cambios en la trayectoria y contrastar con los resultados de citoquinas.
- Estimar la asociación entre la concentración actual de arsénico inorgánico en orina y la concentración de citoquinas proinflamatorias, ajustando por variables de confusión.

3.- Evaluación riesgo/beneficio: El estudio contempla la auto-toma de muestra de orina en los niños, una muestra de sangre, la medición de variables antropométricas, y la aplicación de un cuestionario a las madres o cuidadoras. Los riesgos de esta etapa se con la toma de muestra de sangre.

El beneficio individual está dado por el hecho de conocer el resultado de los análisis de las muestras y la explicación respecto a lo que significa dicho valor.

Respecto a la información sobre la concentración de citoquinas del niño, se explicará que los valores no tienen una interpretación individual, pero al término del estudio se podrá evaluar si el arsénico se relaciona con el incremento en los niveles de citoquinas. Los participantes (padres o tutor legal) recibirán información sobre medidas preventivas ante la exposición a arsénico.

A nivel general, esta investigación entregará importante información para identificar los niveles de exposición en niños de Arica, comprender el rol de esta exposición crónica sobre las citoquinas inflamatorias potencialmente relacionadas con efectos en salud y proveer de valiosa información a las autoridades para la toma de decisiones basadas en evidencia local.

En relación a la devolución de los resultados a las personas, se les entregará el resultado de arsénico y citoquinas por correo electrónico o por teléfono, posteriormente, se le enviará otro correo con los resultados globales del estudio (como lo señala el consentimiento) y finalmente al cierre del estudio, se realizará un seminario de difusión para la comunidad que estarán invitados los padres y autoridades de salud.

En caso de ser necesaria la derivación y seguimiento de los niños que puedan resultar con concentraciones de arsénico inorgánico sobre 35 mg/L, se realizará educación sobre las medidas recomendadas frente a exposición a arsénico las que serán apoyadas con folletos preparados por los investigadores. Los niños que sean considerados beneficiarios de la Ley 20.590 serán informados a la SEREMI de Salud de Arica y Parinacota para coordinar con el Centro de Salud Ambiental el seguimiento correspondiente. En el caso de los niños que no estén considerados dentro de los criterios de la Ley, se les instará a los familiares a concientizar sobre la importancia de mantener control clínico y se entregará la información a la Seremi de Salud para que realicen las acciones correspondientes que compete a sus funciones.

4.- Conflictos de interés: no se evidencian.

5.- Consentimiento informado: Durante el proceso de aplicación del consentimiento se informará respecto al objetivo, métodos empleados, beneficios, riesgos y costos de participar. Esta información será entregada verbalmente por la investigadora principal o alguien de su equipo, calificado para ello y también por escrito. Si aceptan participar, la madre, padre o tutor del niño firmará un consentimiento y el niño de 7 a 10 años firmará un asentimiento. Las personas serán informadas que son libres de participar y de revocar su consentimiento y asentimiento en el momento que estimen necesario.

6.- Protección de los derechos de los participantes: A los participantes se les asignará un código y solo la investigadora principal tendrá acceso a información personal. Asimismo, se eliminará cualquier identificación que permita vincular la información recogida en el trabajo de campo con los participantes. La divulgación solo se realizará de forma agregada. Además, se solicita autorización al padre o tutor legal para guardar y almacenar la muestra de sangre venosa en el laboratorio del Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina (ICIM) de la Universidad del Desarrollo.

Por lo tanto, el Comité de Ética considera que el estudio está bien justificado, que no hay objeciones éticas para la realización del estudio propuesto y, por ende, otorga su aprobación, la que estará vigente mientras el proyecto esté en curso.

El Comité solicita que el investigador:

- Para nuevas correspondencias referentes a este proyecto, se le solicita utilizar el número **2022-81**
- Una vez finalizado el proyecto, el Comité deberá ser informado de los resultados del estudio.



Dr. Marcial Osorio
Presidente
Comité Ético Científico

Nómina de los integrantes del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo a la fecha:

NOMBRE	PROFESIÓN	CARGO
Marcial Osorio Fuenzalida	Médico	Presidente
M. Bernardita Portales Velasco	Fonoaudióloga	Vice-presidenta
Alberto Lecaros	Abogado	Integrante
Alejandra Valdés Valdés	Matrona	Integrante
Paula Muñoz Venturelli	Médico	Integrante
Sofía Salas Ibarra	Médico	Integrante
Andrea Schilling Redlich	Médico	Integrante
Gonzalo López Gaete	Abogado	Integrante
J. Pablo Undurraga Fourcade	Médico	Integrante
Iris Delgado Becerra	Profesora, M.Sc. Bioestadística	Integrante
Mariana Dittborn	Médico	Integrante
María Laura Aued	Médico	Integrante

Anexo 3. Carta de aprobación Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO

(Documento en versión 3.2 corregida 05.07.2022)

Con fecha 21 de Noviembre de 2023, el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dra. Lucia Cifuentes O., Médico Genetista, Profesor Titular, Presidenta
Dra. María Angela Delucchi B., Médico Pediatra Nefrólogo, Profesor Titular
Sra. Claudia Marshall F., Educadora, Representante de la comunidad
Dra. Grisel Orellana V., Médico Neuropsiquiatra, Profesor Asociado
Prof. Julieta González B., Bióloga Celular, Profesor Asociado
Dra. María Luz Bascuñán R., Psicóloga PhD, Profesor Asociado
Sra. Karima Yarmuch G., Abogada, Dirección Jurídica, Facultad de Medicina
Srta. Javiera Cobo R., Nutricionista, Secretaria Ejecutiva
Prof. Verónica Aliaga C., Kinesióloga, Magíster en Bioética, Profesor Asociado
Dr. Dante Cáceres L., Médico Veterinario, Doctor en Salud Pública, Profesor Asociado
Dra. Yalda Lucero, Médico Pediatra, Doctorada en Ciencias Médicas, Profesor Ayudante

Ha revisado el Proyecto de Investigación titulado: **"EXPOSICIÓN A ARSÉNICO ASOCIADO CON TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN NIÑOS Y NIÑAS DE ARICA"**. Cuyo investigador responsable es la Srta. Claudia López Araya, quien opta al grado de Magister en Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- Proyecto de Tesis de Magister en Salud Pública. Protocolo versión 1 del 30 de octubre, 2023
- Curriculum Vitae de los investigadores
- Carta Compromiso del investigador para comunicar los resultados del estudio una vez finalizado este

El proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2016, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.

21|NOV|2023



Teléfono: 29789536 - Email: ceish.med@uchile.cl



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

Sobre la base de esta información el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se ha pronunciado de la siguiente manera sobre los aspectos del proyecto que a continuación se señalan:

- a) **Carácter de la población a estudiar:** Estudio de tipo transversal. Corresponde a un análisis de datos secundarios del estudio "Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas pro inflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 de la ciudad de Arica" (FONIS #SA22I0119), por lo tanto, la población y muestra corresponde a las trabajadas en el estudio principal. La población corresponde a 1709 niños y niñas nacidos entre 2013 y 2016 en la ciudad de Arica. Se seleccionó una muestra estratificada por sector de 450 niños y niñas.
- b) **Utilidad del proyecto: general:** Evaluar la asociación entre exposición a arsénico con la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas de la comuna de Arica. Proyecto interesante y original. Útil para este tipo de población De comprobar lo propuesto, se aportará a la escasa evidencia disponible a nivel nacional e internacional sobre la asociación entre ambas variables. Asimismo, los resultados servirán para la toma de decisiones a nivel general y local, generando una mejor comprensión de la relación e identificando a los niños en riesgo de desarrollar dificultades cognitivas, para finalmente aportar en el fortalecimiento de los programas de intervención temprana, con el fin de minimizar los efectos que tienen los trastornos del neurodesarrollo en la población infantil.
- c) **Riesgos y beneficios:** Sin riesgos ya que no hay enrolamiento de personas en el proyecto.
- d) **Protección de los participantes (asegurada por el consentimiento informado):** Se dispensa el uso de un consentimiento informado específico para el proyecto, ya que se analizará la base de datos del proyecto FONIS #SA22I0119, que será proporcionada por el equipo de investigación y no contendrá datos sensibles. El proyecto FONIS #SA22I0119 fue aprobado por el Comité ético científico de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo, y contempla un consentimiento informado para padres y un asentimiento para niños mayores de 7 años. En el consentimiento informado se incluye una frase donde los padres/tutores pueden firmar si autorizan la utilización de muestras y datos de este estudio para investigaciones futuras a realizarse durante los siguientes 5 años.
- e) **Notificación oportuna de reacciones adversas:** No aplica
- f) **Compromiso del investigador responsable en la notificación de los resultados del estudio al finalizar el proyecto:** Si
- g) **Requiere seguimiento o visita en terreno:** Si ____ No X
N.º de vistas: _____
-

21|NOV|2023



Teléfono: 29789536 - Email: ceish.med@uchile.cl



Por lo tanto, el comité estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Sin perjuicio de lo anterior, según lo establecido en el artículo 10 bis del D.S N° 114 de 2011, del Ministerio de Salud que aprueba el reglamento de la ley N° 20.120; es preciso recordar que toda investigación científica en seres humanos deberá contar con la autorización expresa del o de los directores de los establecimientos dentro de los cuales se efectúe, la que deberá ser evacuada dentro del plazo de 20 días hábiles contados desde la evaluación conforme del CEISH, siendo de responsabilidad del investigador enviar a este Comité una copia de la misma dentro del plazo señalado.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

Se extiende este documento por el periodo de **01 año** a contar desde la fecha de aprobación prorrogable según informe de avance y seguimiento bioético.

Lugar de realización del estudio:

- Arica, Chile

JAVIERA DE LOS
ANDES COBO
RIVEROS

Nta. Javiera Cobo Riveros
Secretaria Ejecutiva CEISH

Santiago, 21 de Noviembre de 2023

Proyecto: N° 177-2023

Archivo acta: N° 139

21|NOV|2023



Anexo 4. Consentimiento informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES O TUTORES

Proyecto: Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 de la ciudad de Arica

Financiado por: Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS# SA22I0119)

Estimado(a) Padre o Madre:

Queremos invitar a su hijo(a) a participar en un estudio sobre la exposición a arsénico en la ciudad de Arica. El propósito de este documento es entregarle toda la información necesaria para que Ud. pueda DECIDIR LIBREMENTE SI DESEA que su hijo(a) PARTICIPE en la INVESTIGACIÓN.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO Y OBJETIVO(S)

Este estudio está siendo realizado por el Centro de Epidemiología y Políticas de Salud de la Universidad del Desarrollo y la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile.

La ciudad de Arica ha estado expuesta a contaminantes ambientales que pueden causar riesgo para la salud. El arsénico es uno de estos contaminantes, si bien cada vez ha existido más regulación y control, es importante observar cuál es el estado de esa exposición sobre todo en la población más sensible, como es la fetal y niñez. Cuando estaba embarazada, usted participó del estudio "Prevalencia de arsénico en gestantes y plomo en recién nacidos del Hospital Dr. Juan Noé, Arica 2013 y 2016" realizado por la SEREMI de Salud de Arica y Parinacota. Actualmente queremos conocer concentración de arsénico que tiene su hijo(a), como también si esta concentración se relaciona con un marcador inflamatorio en sangre. Se obtendrán, además, antecedentes de hospitalizaciones que haya tenido el niño(a) e información en los registros clínicos de atenciones ambulatorias que permitan identificar enfermedades que tenga el niño, consultas a médico por alguna enfermedad aguda que haya consultado y medidas de peso y talla en dichos controles.

Para saber la concentración de arsénico inorgánico que posee su hijo(a), se le solicitará una muestra de orina, y para conocer la concentración del marcador inflamatorio se le tomará una muestra de sangre a través de una punción venosa (método habitual de toma de exámenes de sangre). El resultado de arsénico inorgánico y el marcador inflamatorio será informado en un plazo de 6 meses a través de correo electrónico o por vía telefónica (en caso de no disponer de correo).

- Se le informará si el examen de concentración de arsénico inorgánico en orina se encuentra sobre lo normal. En tal situación, el equipo de investigación entregará recomendaciones y la información respecto al valor de arsénico en orina será entregada a la SEREMI de Salud.



- Es importante que comprenda que la concentración de los marcadores inflamatorios no tienen una interpretación para su hijo(a) que nos indique un riesgo para su salud. Más bien, con la totalidad de los exámenes podremos investigar si existe una relación de la concentración de arsénico inorgánico y marcador inflamatorio, lo que a futuro podría ser un gran aporte para incorporar métodos que nos alerten de alteraciones biológicas durante la niñez.

¿QUÉ BENEFICIO TIENE MI HIJO(A) AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

El beneficio es que usted conocerá si su hijo(a) presenta una concentración de arsénico inorgánico por sobre la recomendación (35 µg/L). Si eso ocurre le entregaremos recomendaciones y le informaremos a la SEREMI respecto al nivel de exposición. La participación de su hijo(a) en el estudio contribuirá a generar conocimiento sobre nuevas herramientas que nos permitan monitorear los mecanismos por los cuales el arsénico puede causar efectos en salud.

¿QUÉ TENGO QUE HACER SI ACEPTO QUE MI HIJO(A) PARTICIPE?

Su hijo(a) fue seleccionado(a) al azar para participar en este estudio que considera una muestra de 450 niños de Arica.

En caso de que usted y su hijo(a) acepte participar, usted deberá contestar un cuestionario dónde se le preguntará antecedentes sociodemográficos, antecedentes generales sobre la salud del niño(a), y posibles factores de riesgo relacionados con la exposición a arsénico. Las preguntas del cuestionario se responderán en 20 minutos aproximadamente.

El niño se deberá tomar una muestra de orina según las instrucciones que le entreguemos y una muestra de sangre venosa que será realizada por personal de salud. El mismo personal de salud le medirá a su hijo(a) el peso y la talla.

¿QUÉ RIESGOS PUEDE EXISTIR Y QUÉ MOLESTIAS PUEDE SENTIR MI HIJO(A)?

Puede sentir molestias propias del examen de sangre. La cantidad de sangre que se requiere es muy baja (5 ml o una 1 cucharadita) y no le hará daño a su salud. Algunas personas podrían quedar con un pequeño dolor pasajero, o un moretón pequeño en el lugar del pinchazo.

¿CUÁLES SON LAS CONDICIONES DE SEGURIDAD EN LAS QUE SE REALIZARÁ EL EXAMEN?

Todo el material (agujas, algodón y gasas) que se usa, es nuevo, limpio y desechable.

¿QUÉ COSTO TIENE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

La participación de su hijo(a) en este estudio no representa costo monetario para usted.

¿QUÉ PASA CON LOS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN QUE ENTREGAREMOS?



Los datos recogidos sólo serán de conocimiento del equipo investigador y serán tratados de forma confidencial. El análisis de la información se realizará en forma anónima, es decir sin el nombre. El resultado del examen será informado sólo a usted. En caso que el valor de arsénico en orina sea mayor a 35 µg/L dicha información será comunicada a la SEREMI. Una vez terminado el estudio la base de datos será almacenada y custodiada por la investigadora responsable.

Cualquier publicación sobre los resultados del estudio, principalmente en instancias científicas (revistas o congresos) no podrá incluir ningún dato que permita la identificación de su hijo(a).

¿QUÉ SE HARÁ CON LA MUESTRA DE SANGRE UNA VEZ QUE ESTE EL RESULTADO?

Si usted acepta, la muestra de su hijo(a) codificada sin sus datos personales quedará almacenada en el laboratorio del Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina (ICIM) de la Universidad del Desarrollo por 5 años. En párrafos siguientes se le consultará si acepta el almacenamiento de las muestras y análisis. Estas muestras podrán ser utilizadas en futuros estudios relacionados con la exposición a arsénico (mecanismos de alteración biológica y caracterización de etnia) y todo nuevo uso de las muestras debe ser aprobado por el Comité Ético Científico. Debe tener presente que en cualquier momento puede solicitar la eliminación de las muestras de su hijo(a), lo que se rige por los lineamientos definidos por el Ministerio de Salud.

¿CÓMO CONOCERÉ LOS RESULTADOS DE ESTA INVESTIGACIÓN?

Una vez finalizado este estudio se le enviará un correo electrónico con los resultados globales de mayor interés de este estudio.

¿PUEDO RECHAZAR LA PARTICIPACIÓN O RETIRAR A MI HIJO(A) DEL ESTUDIO?

La participación en este estudio es completamente libre y voluntaria. Usted o su hijo(a) puede rechazar su participación o retirarlo en cualquier momento que desee, lo que no tendrá ninguna consecuencia para usted o su hijo(a). Si su hijo(a) acepta, le solicitaremos confirmar su decisión mediante la firma de un asentimiento.

¿A QUIÉN PUEDO LLAMAR SI TENGO CONSULTAS?

Si usted tiene alguna pregunta sobre el estudio puede contactarse con el equipo investigador al correo electrónico arsenicoarica@udd.cl

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético Científico de la Universidad del Desarrollo Clínica Alemana.

Estimado (a) recuerde que **la decisión** que su hijo(a) participe **es absolutamente de ustedes**. El menor **puede aceptar** o **rechazar** la investigación, e **incluso arrepentirse** de su primera decisión en el momento que estime conveniente. En caso de ser así, debe contactarse con Paola Rubilar al teléfono 223279509 en horario de 8.30 a 17.00 de lunes a viernes o enviar un mail a: arsenicoarica@udd.cl



Estas hojas de información son para que usted las guarde.

Desde ya muchas gracias, saluda cordialmente a usted.

Investigadora responsable estudio Universidad del Desarrollo: Paola Rubilar R. Firma: _____

Investigadora responsable estudio Universidad de Chile: Verónica Iglesias A. Firma: _____



DECLARACIÓN (PARA PADRES/TUTOR)

1. He leído una explicación satisfactoria sobre el propósito de la investigación que consiste en evaluar la asociación entre la concentración de arsénico inorgánico en orina y citoquinas proinflamatorias en niños nacidos en Arica entre el 2013-2016. He sido informado que se medirá la concentración de arsénico en orina y un marcador inflamatorio en la sangre. También me han informado respecto a los beneficios comunitarios que se esperan de este estudio ya que se conocerá el nivel de exposición a arsénico en los niños y los resultados aportarán para comprender su relación con marcadores de inflamación en la sangre.
2. He sido informado/a sobre posibles molestias, incomodidades y riesgos de la participación de mi hijo(a) en la investigación.
3. He sido también informado/a que los procedimientos que se realicen no implican un costo económico que mi familia deba asumir por la participación de mi hijo(a) en el estudio.
4. Estoy en pleno conocimiento que la información obtenida con la actividad en la cual participará mi hijo(a) será absolutamente confidencial, esto significa que solo la investigadora tendrá acceso a sus datos y nadie más. En caso que la información obtenida en el estudio sea publicada, ésta se mantendrá anónima, ello significa que no aparecerá ningún dato con el que puedan identificar a mi hijo(a).
5. Sé que la **DECISIÓN** de participar en esta investigación, es **ABSOLUTAMENTE VOLUNTARIA**. Entiendo que mi hijo(a) puede retirarse y/o rechazar su participación en este estudio en cualquier momento, sin dar explicaciones. En tal situación, se deberá informar a la Sra. Paola Rubilar al teléfono 223279509 de lunes a viernes de 8.30 a 17.00 horas, o enviar un mail a: arsenicoarica@udd.cl.
6. Adicionalmente, los/las investigadores/as responsable/s Paola Rubilar mail paolarubilar@udd.cl, y Verónica Iglesias viglesia@med.chile.cl han manifestado su voluntad de aclarar cualquier duda que me surja, antes, durante y después de mi participación en la actividad.

Una copia firmada de este Consentimiento Informado me será enviada al correo _____.

He leído el documento, entiendo las declaraciones contenidas en él y la necesidad de hacer constar mi voluntad de que mi pupilo(a)/hijo(a) participe, para lo cual lo firmo libre y voluntariamente.

Yo, _____, Cédula de identidad o Pasaporte N° _____ de nacionalidad _____, mayor de edad, con domicilio en _____, en calidad de representante legal, padre/madre o tutor(a),



ACEPTO

RECHAZO

a que, _____ Cédula de Identidad o Pasaporte N° _____, participe en la investigación denominada: **“Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 de la ciudad de Arica.”**

Fecha: _____

Hora: _____

Firma del representante legal, padres o tutor(a): _____

Respecto a la muestra de sangre de mi hijo (a), las investigadoras pueden almacenarlas durante 5 años y luego desecharlas. En caso de utilizarlas para un nuevo estudio las investigadoras deberán solicitar aprobación al Comité Ético Científico.

ACEPTO

RECHAZO

Investigadora responsable U del Desarrollo: Paola Rubilar

Firma: _____

Investigadora responsable U de Chile: Verónica Iglesias

Firma: _____



Anexo 5. Asentimiento informado



ASENTIMIENTO PARA NIÑOS/NIÑAS Y ADOLESCENTES ENTRE 7 Y 10 AÑOS

Proyecto: Exposición a arsénico y su asociación con citoquinas proinflamatorias en niños nacidos entre 2013-2016 de la ciudad de Arica

Financiado por: Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS# SA22I0119)

Hola:

Te queremos invitar a participar en un estudio y que puedas **DECIDIR SI DESEAS PARTICIPAR**, según lo que se te ha explicado.

¿Por qué se hace este estudio?

Somos un grupo de investigadores de la Universidad del Desarrollo y Universidad de Chile y estamos realizando un estudio sobre la exposición a arsénico en la ciudad de Arica. Seguramente ya sabes que la ciudad ha enfrentado diversos problemas en esta materia. Tu mamá cuando estaba embarazada de ti participó de un estudio para saber la concentración de arsénico inorgánico al que estaba expuesta. Ahora queremos conocer tu nivel de arsénico en orina y marcadores inflamatorios en sangre.

¿Por qué me piden participar?

Te estamos invitando porque queremos conocer tu concentración de arsénico en la orina y un marcador de tipo inflamatorio en sangre, que podría estar relacionado con el arsénico. Tu papá/mamá o tutor están de acuerdo en caso que tú quieres participar. Puedes **elegir** si deseas participar o no. Si no deseas ser parte de esta investigación, no tienes que hacerlo, aun cuando tu papá/mamá o tutor lo quieran. Si aceptas participar puedes cambiar de idea en cualquier momento y **todo estará bien** para ti y tu familia.

¿Qué quieren que haga si acepto participar?

Debes tomarte una muestra de orina. Para ello tu mamá o tutor te ayudará a hacerlo. En la muestra de orina se medirá la concentración de arsénico. Además, una enfermera te tomará una muestra de sangre para medir la concentración de biomarcadores inflamatorios. También te vamos a medir y pesar. Se obtendrán además, antecedentes de tus hospitalizaciones, atenciones ambulatorias por control de salud y atenciones por consultas de morbilidad.

¿Puedo sentir alguna molestia o dolor por la toma de muestra de sangre?

Puede que sientas una pequeña molestia al tomar la muestra de sangre, la que rápidamente pasará, es un examen muy seguro.

¿Me dan algún premio por participar?

No hay ningún premio por participar. El beneficio es conocer la concentración de arsénico inorgánico.



¿Alguien va a conocer mis respuestas?

Nadie sabrá la información que nos entregues y tu nombre no estará en ningún lado, sólo la investigadora lo sabrá. Ella será la encargada de cuidar y proteger tus datos.

¿Van a guardar mis respuestas?

Tus respuestas se guardarán y tus muestras de sangre también.

¿Cómo sabré el resultado?

El resultado de este examen será enviado por correo electrónico a tu papá/mamá o tutor (o vía telefónica en caso de no tener correo) en un plazo de 6 meses.

¿Con quién puedo hablar para hacer preguntas?

Si te surgen dudas sobre tu participación en este estudio, puedes hacernos preguntas en cualquier momento que lo desees. Puedes llamar a Paola Rubilar al número 223279509, de lunes a viernes de 8.30 a 17.00 horas, o enviar un correo a: arsenicoarica@udd.cl.

Recuerda que **tú decides** si quieres participar. **Puedes aceptar o rechazar** participar, e **incluso arrepentirte** en el momento que desees.

Si decides participar, ¡**Muchas gracias!**

Investigadora responsable U del Desarrollo: Paola Rubilar Firma: _____

Investigadora responsable U de Chile: Verónica Iglesias Firma: _____



DECLARACIÓN ASENTIMIENTO PARA NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES ENTRE 7 Y 10 AÑOS

1. Se me ha invitado a participar en esta investigación que busca conocer la concentración de arsénico en orina y marcadores de inflamación en la sangre. Podré conocer la concentración de arsénico y podré ayudar a que se conozca más sobre esta exposición y cambios biológicos relacionados.
2. Me dijeron en que consiste mi participación, y que podría tener algún dolor en el brazo debido a la punción, pero que pasará rápidamente.
3. Me dijeron que la **decisión** de participar en este estudio es **absolutamente voluntaria**. Si una vez iniciado el estudio no deseo continuar, puedo hacerlo sin tener que dar ninguna explicación.
4. Sé que protegerán mi información y mi nombre no aparecerá en ningún sitio.
5. He leído (o me han leído) la información y la entiendo.
6. Han respondido mis preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo a la Sra. Paola Rubilar, teléfono 223279509 de lunes a viernes de 8.30 a 17.00, correo paolarubilar@udd.cl.
7. También puedo contactarme con el **Comité Ético Científico** de la Universidad del Desarrollo (ceccasudd@udd.cl)

Sé que puedo elegir participar en el estudio o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo.

Yo _____

SI QUIERO []

NO QUIERO []

participar en la investigación.

Fecha: _____

Hora: _____

Firma del menor: _____

Investigadora responsable U del Desarrollo: Paola Rubilar

Firma: _____

Investigadora responsable U de Chile: Verónica Iglesia

Firma: _____

