

**Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Escuela de Postgrado
Escuela de Salud Pública**



**VULNERABILIDAD SOCIAL TERRITORIAL
COMO MODIFICADOR DE EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A ARSENICO SOBRE EL
PESO AL NACIMIENTO: ESTUDIO TRANSVERSAL EN EMBARAZADAS DE LA
COMUNA DE ARICA**

PAOLA RUBILAR RAMÍREZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO
DOCTOR EN SALUD PÚBLICA**

Directora de Tesis: Dra. Verónica Iglesia Álamos
Co-Director de Tesis: Dr. Manuel Fuenzalida

Santiago, agosto 2020

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

**INFORME DE APROBACIÓN
TESIS DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Salud Pública presentada por la candidata

D. PAOLA ANDREA RUBILAR RAMÍREZ

ha sido aprobada con nota 6,5 (en la escala de 1 a 7), por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **DOCTORA EN SALUD PÚBLICA** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 04 de agosto de 2020

DIRECTORA DE TESIS

 Firmado digitalmente por Verónica Iglesias Álamos
Fecha: 2020.08.04 19:25:23 -04'00'

Prof. Verónica Iglesias Álamos

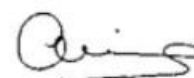
CO-DIRECTOR DE TESIS


Prof. Manuel Fuenzalida

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS



Prof. Rodrigo Villegas Ríos



Prof. Catterina Ferreccio Readi



Prof. Tarik Benmarhnia

Agradecimientos

El resultado de esta tesis es gracias a muchas personas que guiaron mi aprendizaje.

En primer lugar, agradezco a mi directora de tesis, Dra. Verónica Iglesias, porque fue una guía que me orientó y alentó permanentemente a construir mi camino de aprendizaje en la investigación de epidemiología ambiental, agradezco su criterio y sabiduría para enfrentar los desafíos que surgían en cada una de las etapas de los años de aprendizaje. También agradezco su paciencia y comprensión ante los periodos difíciles que enfrente, a todas sus palabras y que siempre confió en mí.

Agradezco al Dr. Manuel Fuenzalida Co-Director de tesis, por su tiempo entregado y enseñanza, por motivar y transmitir su mirada en el análisis geográfico en salud. Agradezco también a los profesores que participaron en la Comisión evaluadora: Dra. Ferreccio por su experiencia en la materia de estudio, por su generosidad al compartir su conocimiento. Agradezco sus comentarios durante todo el proceso, porque cada uno de ellos significaban mejoras y desafíos que debía realizar y esforzarme por superarlos. Al Dr. Benmarhnia por su apoyo en la profundización de temas, recomendaciones y desafíos de aprendizaje. Al Dr. Rodrigo Villegas por su tiempo entregado y su calidez.

Agradezco a la Dra. Pino por su disposición siempre a ayudar y compartir sus conocimientos. Al Dr. Pablo Ruíz por su tiempo entregado en una primera etapa y por motivar aún más mi interés por la epidemiología ambiental. Agradezco a hermosas personas que siempre estuvieron para escucharme y prestar su ayuda: María Pía Muñoz, Magdalena Bastías Macarena Valdés, y Carmen Antini, por entregarme su conocimiento, cariño y amistad.

Agradezco a mi esposo Gonzalo, por alentarme, por creer en mí, por dar el soporte y contención para seguir adelante en un escenario que muchas veces no parecía sencillo de superar, gracias por tu amor y fuerza. Agradezco a mis niñas Javiera y Amanda, por todo su amor y la felicidad que día a día me entregaban y por alegrarse de mis logros. Agradezco a mi hermano y mi Padre que fueron mis dos grandes pérdidas durante este proceso doctoral, difíciles de superar, pero que de esta experiencia avance en mi desarrollo emocional y resiliencia. Finalmente, a mi hermana y mamá por siempre estar conmigo y ser un apoyo incondicional.

Índice

ÍNDICE.....	6
RESUMEN.....	13
I.- INTRODUCCIÓN.....	15
II.- MARCO TEÓRICO.....	17
1.- ANTECEDENTES DE ARSÉNICO.....	17
2.- EFECTOS EN SALUD DE LA EXPOSICIÓN A ARSÉNICO.....	20
3.- PESO AL NACER COMO EFECTO DE LA EXPOSICIÓN A ARSÉNICO.....	22
4.- VULNERABILIDAD SOCIAL TERRITORIAL.....	29
5.- INTERVENCIONES EN SALUD PÚBLICA.....	32
6.- MARCO CONCEPTUAL DEL ESTUDIO.....	35
7.- SITUACIÓN DE ÁRICA.....	38
8.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	43
III.- PREGUNTA, HIPÓTESIS, OBJETIVOS.....	46
IV.- MÉTODOS.....	47
1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	47
2.- POBLACIÓN Y MUESTRA.....	47
3.- VARIABLES.....	49
4.- PLAN DE ANÁLISIS.....	54
V.- ASPECTOS ÉTICOS.....	58
VI.- RESULTADOS.....	59
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA EN ESTUDIO.....	60
2. VARIABLE DE EXPOSICIÓN: ARSÉNICO INORGÁNICO EN ORINA.....	62
3. VARIABLE RESULTADO: PESO AL NACER.....	64
4. ANÁLISIS BIVARIADO.....	74
5. ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	76
6. ANÁLISIS ESPACIAL.....	79
VII.- DISCUSIÓN.....	86
VIII.- CONCLUSIÓN.....	94
IX.- REFERENCIAS.....	95
X.- ANEXOS.....	111

Índice de Tablas

Tabla N°1	Población expuesta a arsénico a nivel mundial.	17
Tabla N°2	Estudios de asociación entre arsénico inorgánico y peso al nacer	26
Tabla N°3	Tasa de Natalidad, Mortalidad infantil, Mortalidad neonatal y mortinatalidad del país y Región de Arica y Parinacota, 2016. Chile.	39
Tabla N°4	Prevalencia de bajo peso al nacer según región del país. Chile, 2016.	39
Tabla N°5	Concentración de arsénico en muestras de suelo ciudad de Arica, estudio AGRIQUEM 2009.	42
Tabla N°6	Concentración de arsénico inorgánico en orina en la población bajo seguimiento del Centro de Salud Ambiental, Registro de población en control (RPEC).	42
Tabla N°7	Número de binomio madre-hijo participante del estudio y nacimiento vivos por año en la Provincia de Arica.	48
Tabla N°8	Estimación del poder estadístico para evaluar la asociación entre exposición a arsénico y peso al nacer.	49
Tabla N°9	Indicadores del Registro Social de Hogares y del entorno de la comuna según fuente y año, para la construcción de la vulnerabilidad social territorial.	50
Tabla N°10	Características de las mujeres y recién nacidos participantes del estudio, 2013-2015.	61
Tabla N°11	Comparación de la concentración de arsénico inorgánico en orina de las mujeres del estudio según subgrupos.	63
Tabla N°12	Comparación del peso al nacer según subgrupos de población de mujeres en estudio.	66

Tabla N°13	Factores de vulnerabilidad social territorial que poseen las mujeres del estudio según el lugar de residencia.	70
Tabla N°14	Peso al nacer según cuartil de concentración de arsénico inorgánico corregido por creatinina según la condición de vulnerabilidad social territorial.	71
Tabla N°15	Concentración de arsénico inorgánico corregido por creatinina ($\mu\text{g}/\text{gramo}$) según la madurez del peso al nacer y VST.	72
Tabla N°16	Concentración de arsénico inorgánico en orina según 2 categorías de IMC y condición de VST.	73
Tabla N°17	Análisis bivariado de las variables del estudio con peso al nacer.	74
Tabla N°18	Modelo multivariado de arsénico inorgánico y peso al nacer, con análisis de mediación del modelo a través de la semana gestacional.	77
Tabla N°19	Modelo final del estudio: análisis multivariado con término de interacción de vulnerabilidad social territorial y análisis de estratificado.	78

Índice de Figuras

Figura N°1	Modelo conceptual propuesto por la IMS para las inequidades y riesgos ambientales.	34
Figura N°2	Diagrama conceptual de la interacción de la vulnerabilidad social territorial como modificador de efecto de la exposición a arsénico en orina sobre el peso al nacer.	36
Figura N°3	Distribución porcentual de la población de Arica y País según tramo de ingreso, Arica 2017..	43
Figura N°4	Áreas prioritarias de acción social (APAS) en la comuna de Arica.	51
Figura N°5	Distribución geográfica de mujeres participantes del estudio, Arica 2013-2015.	60
Figura N°6	Distribución del peso al nacer en los recién nacidos participantes del estudio.	65
Figura N°7	Gráfico de correlación entre arsénico inorgánico en orina y peso al nacer.	67
Figura N°8	Pesos del recién nacido según su madurez: pequeño para la edad gestacional (PEG), adecuado para la edad gestacional (AEG) y grande para la edad gestacional (CEG).	68
Figura N°9	Índice de masa corporal de las mujeres del estudio según reporte de pertenencia étnica (a) y nacionalidad (b). Arica	68
Figura N°10	Mapas de factores de vulnerabilidad en la ciudad de Arica, 2017.	69
Figura N°11	Frecuencia relativa de índice de masa corporal según condición de vulnerabilidad social territorial.	72
Figura N°12	Concentración de arsénico en muestras de agua. Arica, 2017-2019	79
Figura N°13	Análisis de puntos calientes y fríos para la concentración de arsénico en orina de las mujeres participantes del estudio.	80

- Figura N°14 Análisis de puntos calientes y fríos del peso al nacer de los hijos de madres participantes del estudio. 81
- Figura N°15 Análisis de puntos calientes y fríos de la vulnerabilidad social territorial del lugar de residencia de las madres en el estudio. 82
- Figura N°16 Modelo de regresión geográficamente ponderada para el Ln de arsénico inorgánico: coeficiente de la asociación de VST y el Ln de arsénico inorgánico. 83
- Figura N°17 Modelo de regresión geográficamente ponderada sobre el peso al nacer: coeficiente de la asociación VST y peso al nacer. 84

Índice de Anexos

Anexo N°1	a) Correlación del peso del nacimiento de hijos de madres de Arica según edad gestacional	111
	b) Comparación de arsénico inorgánico en orina según si pertenece o no al grupo de VST.	111
Anexo N°2	Comparación de VST con características de madres e hijos	112
Anexo N°3	Comparación de IMC según subgrupos de población analizados en estudio y condición de VST.	113
Anexo N°4	Análisis bivariado de peso al nacer y Ln arsénico en orina con los factores de vulnerabilidad social	114
Anexo N°5	Salida/comando STATA de análisis de mediación	115
Anexo N°6	Ajuste de modelo final	117
Anexo N°7	Modelo de interacción de arsénico inorgánico e IMC (1) y análisis de mediación con IMC (2).	118
Anexo N°8	Análisis de sensibilidad	119
Anexo N°9	Análisis con concentración del plomo sanguíneo	120
Anexo N°10	Muestras de arsénico en agua	121
Anexo N°11	Coefficiente de determinación y residuos GWR	122

Lista de acrónimos

As-In	Arsénico inorgánico
As-total	Arsénico total
APAS	Áreas Prioritarias de Acción Social
As ^{III}	Arsenito trivalente
As ^V	Arsenato pentavalente
CASEN	Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional
CEPAL	Comisión Económica para América Latina
DAG	Grafo acíclico dirigido
DMA ^V	Arsenato de dimetilo
DMA ^{III}	Ácido dimetilarsenoso
GWR	Regresión geográficamente ponderada
IMC	Índice de masa corporal
IMP	Índice de metabolización primario
IMS	Índice de metabolización secundario
IDW	Ponderación del inverso de la distancia
MMA ^V	Arsenato de metilo
MMA ^{III}	Ácido monometilarsenoso
%MMA	Porcentaje arsenato de metilo
%DMA	Porcentaje arsenato de dimetilo
MIDESO	Ministerio de Desarrollo Social
RN	Recién nacido
RSH	Registro Social de Hogares
UTM	Universal transversal de Mercator
VST	Vulnerabilidad social territorial
NSE	Nivel socio-económico
SEREMI	Secretaría Regional Ministerial
SG	Semana gestacional

Resumen

Introducción: El arsénico es un contaminante ambiental que se ha asociado a múltiples efectos en salud. Por otra parte, la evidencia señala que la vulnerabilidad social podría aumentar el riesgo en salud. En este estudio se propone evaluar el efecto conjunto de ambas exposiciones sobre el peso al nacer en la ciudad de Arica, escenario que ha presentado concentraciones de arsénico a bajas dosis de exposición y en términos de vulnerabilidad presenta una alta proporción de población con pobreza multidimensional.

Objetivo: Evaluar si la vulnerabilidad social territorial modifica la asociación entre la concentración de arsénico inorgánico en orina y el peso al nacer en la ciudad de Arica.

Método: Diseño transversal con una muestra de 1.436 binomios madre-hijo de la ciudad de Arica reclutadas en el Hospital San José entre los años 2013 y 2015. Previo al parto, se tomó una muestra de arsénico inorgánico en orina (variable exposición) y se realizó una encuesta para indagar sobre aspectos sociodemográficos y otras variables de confusión. El peso al nacer (variable resultado) fue obtenido de registros de atención del parto de dicho Hospital. La vulnerabilidad social territorial (variable modificadora) equivale a variables espaciales de factores socioeconómicos y del entorno de la población de Arica, obtenido a través del Registro Social de Hogares. La presencia de algún factor de vulnerabilidad identificó a la madre como vulnerable. El análisis de los datos contempló análisis de mediación para evaluar el efecto de la semana gestacional entre la concentración de arsénico y peso al nacer, y modelos de regresión lineal multivariada estratificados por vulnerabilidad social territorial. Finalmente, se realizó una Regresión Geográficamente Ponderada (GRW) para identificar si la vulnerabilidad social se asocia a través de algún patrón geográfico con la concentración de arsénico inorgánico y con el peso al nacer.

Resultados: La prevalencia de sobrepeso y obesidad de las madres y macrosomía en recién nacidos fueron elevadas (83,1% y 10,2%). La media de la concentración de arsénico en orina correspondió a 19,2 $\mu\text{g}/\text{gramo}$ de creatinina y la proporción de población con vulnerabilidad social territorial fue de 65%. El peso al nacer mostró diferencias según estrato de vulnerabilidad social territorial. En el estrato sin vulnerabilidad social se identificó una reducción del peso al nacer de 48,1 gramos (IC95%: -95,3 a -0,8), en cambio, recién nacidos cuyas madres residían en áreas vulnerables mostraron un aumento del peso al nacer de 49,6 gramos (IC95%: 11,4 a 87,7). Mediante el análisis de Regresión Geográficamente Ponderada (GWR) se identificó en el sector norte de la ciudad una mayor concentración de arsénico en orina y población más vulnerable.

Conclusión: En esta tesis se determinó diferencias en el peso de recién nacidos según si las madres residían o no en áreas con vulnerabilidad social territorial. Hubo asociación entre arsénico inorgánico en orina y reducción del peso al nacer en el grupo no vulnerable, en cambio en el grupo vulnerable la asociación fue en dirección opuesta a la hipótesis planteada. Una de las posibles explicaciones para este resultado apunta a que en nuestro estudio las concentraciones más altas de arsénico inorgánico se observaron en población vulnerable con una alta prevalencia de sobrepeso/obesidad. Pocos estudios han descrito esta relación por lo que se sugiere seguir investigando los mecanismos que determinaron este resultado.

I.- Introducción

La exposición a concentración moderada o alta de arsénico inorgánico en la etapa prenatal se ha asociado a una reducción del peso al nacer (1–3), a bajas dosis la evidencia es menos concluyente, sin embargo estudios han señalado de igual modo efectos en salud (4–6). La evidencia ha mostrado que las exposiciones ambientales al inicio del desarrollo tienen un papel importante en la susceptibilidad de enfermedades en la vida posterior (7,8).

Por otra parte, factores sociales tanto del individuo como del territorio, podrían interactuar localmente con la exposición para producir un efecto sinérgico sobre el estado de salud (9,10). Lo anterior, podría influir en algunas poblaciones aumentando el riesgo en relación a otras. Esta interacción está dada, porque las exposiciones ambientales se correlacionan geográficamente con las exposiciones a estreses sociales en una misma población y lugar (11), es decir, es posible encontrar poblaciones en desventaja social que además presentan exposición a algún contaminante ambiental lo que condiciona una mayor susceptibilidad a enfermar, desencadenando resultados heterogéneos en las poblaciones, dando lugar a diferencias injustas e innecesarias (12).

En los últimos años, la manera de medir los factores sociales de un determinado lugar, ha sido a través de la medición de la vulnerabilidad social, concepto que integra diferentes factores que reflejan el riesgo de la población y su capacidad de hacerle frente (13,14). Su ventaja radica en no reducir las orientaciones de política social sólo a la población pobre, sino que también integra a población en condiciones desfavorecidas o desprotegidas con otros factores contextuales que estructuran su grado de vulnerabilidad (15). El aporte de integrar la vulnerabilidad desde una mirada territorial, frente a riesgos ambientales refleja el escenario real de construcción social y podría facilitar la identificación dónde las estrategias de intervención son más eficientes (16).

Arica es una ciudad del norte de Chile. En la década de los 90 parte de la población estuvo expuesta a residuos industriales con elevadas concentraciones de contaminantes, entre ellos arsénico. Para vigilar la salud de la población expuesta, el año 2009 se estableció el Centro de Salud Ambiental y posteriormente una Ley de la República que entre otras directrices estableció la realización de estudios para

identificar riesgos en la salud. Los resultados obtenidos no han permitido identificar efectos en salud en recién nacidos (17,18), sin embargo, los estudios no han considerado en su análisis variables de tipo social. Arica es una ciudad que se encuentra expuesta a una condición de desigualdad según el promedio de ingreso económico de la Región, como también, un porcentaje de pobreza multidimensional mayor al presentado en el resto del país (19). Dada la exposición a arsénico y características sociales señaladas, se encuentra un escenario para evaluar el comportamiento conjunto de ambas exposiciones sobre efectos en salud.

El objetivo de este estudio es evaluar si la vulnerabilidad social territorial modifica la asociación entre la concentración de arsénico inorgánico en orina y el peso al nacer en la ciudad de Arica. De esta manera este estudio tiene como propósito: (i) generar evidencia en el campo de los efectos en salud asociados a exposición a arsénico a bajas dosis; (ii) permitir comprender el papel de la vulnerabilidad social como un modificador de efecto del riesgo de la exposición a arsénico; (iii) permitir integrar en el análisis el componente territorial; y (iv) que este nuevo conocimiento contribuya a fortalecer las políticas de salud pública orientadas a proteger a la población.

II.- Marco teórico

1.- Antecedentes de arsénico.

El arsénico es un metaloide presente en el ambiente de forma natural y corresponde a uno de los 20 elementos más abundantes encontrados en la corteza terrestre a nivel mundial (20). Forma parte de rocas, suelo, sedimentos desde donde se moviliza contaminando el agua superficial, subterránea y aguas lluvias (21,22). La concentración de arsénico en agua dulce no contaminada varía entre 1 a 10 µg/L, no obstante, en aguas contaminadas ya sea por actividad minera o mineralización de sulfuros puede alcanzar los 100 a 5.000 µg/L (23). La contaminación por arsénico en Latinoamérica se da por los procesos de lixiviación de rocas volcánicas, alteraciones hidrotermales y sus productos de meteorización, fluidos geotérmicos y exhalaciones volcánicas (24,25).

El agua es la principal fuente de exposición, le sigue la dieta (26). En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la reducción del valor guía de 50 a 10 µg/L (27) que corresponde a la concentración de arsénico en el agua de beber que al consumirlo a lo largo de la vida no resulta en riesgo significativo para la salud. A nivel mundial, más de 200 millones de personas están expuestas a arsénico sobre el nivel recomendado (28), siendo Bangladesh el país con mayor número de expuestos (29). En la Tabla N°1 se presenta la estimación de personas expuestas a arsénico y por consiguiente potencialmente expuestas a mayor riesgo en salud (30).

Tabla N°1: Población expuesta a arsénico a nivel mundial.

País	Estimación de población expuesta (Millones)	Concentración de arsénico en el agua (ug/L)
Argentina	2,0	<1 a 7.550
Bangladesh	35 a 77	<10 a >2.500
Chile	0,4	600 a 800
China	0,5 a 2,0	<50 a 4.400
Ghana	<0,1	<2 a 175
India	>1,0	<10 a >800
Mexico	0,4	5 a 43
Taiwan	NA	<1 a >3.000
Estados Unidos	>3,0	<1 a >3.100
Vietnam	>3,0	<0,1 a 810

*Estimación de número de personas expuesta a más de 10 ug/L en agua
Extraído de Naujokas et al (30).

En las últimas décadas han aumentado los estudios de exposición a arsénico a través de alimentos sobre todo en aquellos lugares donde la concentración en el agua

potable es baja. En un estudio realizado en Bangladesh, se identificó que cuando el agua de consumo superaba concentraciones de 50 µg/L la fuente principal de exposición correspondía al agua, mientras que si la concentración de arsénico en el agua era menor de ese nivel, la vía responsable de exposición eran los alimentos (31). Se ha estimado que la ingesta diaria de arsénico inorgánico varía de 1 a 20 µg/día; la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA), ha señalado que dosis superiores a 1,5 mg/kg/día en la dieta constituye un riesgo para la salud (32).

La concentración de arsénico en el suelo puede variar entre 1 a 40 mg/kg en forma natural o bien, 5 a 3.000 mg/kg por contaminación antropogénica (33). El arsénico en el suelo puede dispersarse por acción del viento, por escurrimiento o por filtración desde el subsuelo. En lugares donde predomina la agricultura, el arsénico se torna inmóvil, debido a que el proceso de lixiviación no alcanza mayor profundidad, concentrándose de acuerdo al tipo de suelo en el nivel superior. Los suelos contaminados pueden convertirse en polvo doméstico, se ha estimado por modelos matemáticos que el 31,3% de polvo dentro de las casas proviene del suelo exterior (34) y la contaminación derivada del suelo puede ser ingerida o inhalada, por ello es relevante su vigilancia en zonas de suelo contaminado (35).

El aire es una vía de exposición a arsénico de baja importancia debido a las normativas ocupacionales y la reducción en el uso de pesticidas. Cuando el arsénico se presenta en el aire suburbano, urbano y/o industrial se encuentra principalmente en forma inorgánica. Las concentraciones pueden variar de 0,02 a 40 ng/m³ en áreas rurales y entre 3 a 200 ng/m³ en áreas urbanas, no obstante, concentraciones sobre 1000 ng/m³ pueden detectarse en áreas próximas a fuentes industriales (33).

Una vez que el arsénico inorgánico ingresa al organismo, el principal órgano que lo metaboliza es el hígado. El arsénico inorgánico sufre una secuencia de reducciones y metilaciones; el arsenato inorgánico (As^V), es reducido a arsenito trivalente inorgánico (As^{III}). A partir del As^{III} se forma el arsenato de metilo pentavalente (MMA^V) y luego se reduce a Ácido monometilarsenoso (MMA^{III}). En la segunda fase de la metilación se obtiene el arsenato de dimetilo (DMA^V), siendo este último la forma más frecuente de excreción en los seres humanos (26,36). Alrededor del 50% del arsénico excretado en la orina es arsénico dimetilado, el 25% es arsénico monometilado, y el resto es arsénico inorgánico, estos porcentajes pueden variar de acuerdo a las dosis de exposición (26). Frente a dosis elevadas de exposición, disminuye la capacidad de metilación lo que produce mayor excreción de arsénico inorgánico. La distribución de

los metabolitos de arsénico en orina indica la eficiencia de la capacidad de metilación, donde las embarazadas poseen una capacidad mayor de metilación. No obstante, diferencias inter-individuales de la metilación se atribuyen a determinantes genéticos de la metilación y excreción (37).

La orina es un biomarcador de exposición reciente a arsénico; refleja todas las rutas que alcanzan al organismo, siendo una medida estable en el tiempo para las poblaciones que están expuestas crónicamente a arsénico (38,39). El estudio de Vahter et al., en mujeres embarazadas de Matlab, identificó que a mayor edad gestacional menor concentración de arsénico, sin embargo la variación fue mínima (40,41). La ventaja de la orina como biomarcador de exposición es la posibilidad de obtener las concentraciones de arsénico especiadas (23). Kile et al., determinó, que si bien la orina presenta algunas diferencias por variabilidad intra-individual, una sola muestra es capaz de clasificar la exposición del individuo, sin embargo, la autora señala que lo óptimo es tener una serie de mediciones (42).

A través de la orina se puede determinar la concentración de arsénico excretado, por tanto, la concentración de orina de 24 horas informa sobre la real capacidad de excreción, que no está interferida por variaciones de las concentraciones por micción y por tanto, variaciones en la dilución. En el caso de no contar con muestras de 24 horas, la alternativa es realizar la muestra de orina matutina. Para ajustar la dilución existen métodos de corrección, siendo el más usado el ajuste por creatinina. Al respecto se ha planteado que la corrección en estudios poblacionales no es imprescindible, a diferencia de estudios de tenor individual y clínicos en que sí es necesario el ajuste (43). Por otro lado, cuando entre las variables bajo estudio se incorpora obesidad, dado que la creatinina es producto de masa muscular y se correlaciona por lo tanto con el índice de masa corporal, la creatinina urinaria podría actuar como un collider sobre el camino causal de la exposición a arsénico a obesidad teniendo como descendientes comunes la hidratación y composición corporal. Adicionalmente, se ha descrito que la excreción de creatinina aumenta en población obesa (44). La Organización Mundial de la Salud, propone no ajustar por aquellas muestras que se encuentren extremadamente diluídas ($<0,3 \mu\text{g/L}$) o concentradas ($>3,0 \mu\text{g/L}$) (45).

2.- Efectos en salud de la exposición a arsénico

El arsénico se clasifica como un metaloide con comprobado efecto carcinógeno en humanos (21,32) describiéndose también efectos no-cancerígenos (33). Los mecanismos descritos para la carcinogenicidad del arsénico han sido la genotoxicidad directa, genotoxicidad indirecta, estrés oxidativo, cambios epigenéticos y citotoxicidad con la consiguiente proliferación regenerativa, siendo este último el mecanismo de acción que ha logrado explicar la formación de tumores relacionados a arsénico (46).

Elevadas dosis de exposición a arsénico inorgánico (sobre 200 µg/L) (43), cuya fuente principal ha sido el agua potable (47) han sido causalmente asociados a los cánceres de piel, vejiga y pulmón (7,33,48–50); algunos de ellos han sido relacionados también a dosis bajas y moderadas de exposición (51,52). Particularmente, Taiwán, es la única ciudad que se ha transformado en endémica para enfermedad de “pie negro” (enfermedad vascular tipo gangrena) como consecuencia de la exposición a arsénico; además, se ha asociado, con mayores tasas estandarizadas de mortalidad para cáncer de piel, pulmón e hígado (53). El período de latencia para cáncer relacionado a la exposición a arsénico es sobre 20 años, lo que coincide también con lo descrito en nuestro país (54–57).

Exposición a bajas concentraciones de arsénico (8 a 40 µg/L) se han relacionado a lesiones de piel (OR=1,91; IC95%: 1,26 a 2,89) (58), mientras que concentraciones bajas a moderadas se han asociado a cáncer al pulmón (OR= 1,56; IC95%: 1,02 a 2,39), próstata (OR=3,30; IC95%: 1,28 a 8,48) y páncreas (OR= 2,46; IC95%: 1,09 a 5,58) en población indígena de Arizona, Oklahoma, y el sur y norte de Dakota (59). Exposiciones crónicas a arsénico en dosis bajas a moderadas han sido asociadas con enfermedad cardiovascular (60) y elevada presión arterial ligada a una carencia de nutrientes (61). Sin embargo, algunos efectos relacionados a exposiciones bajas o moderadas han sido cuestionados (62). También se ha descrito que la exposición a arsénico inorgánico se asocia con aumento de prevalencia de diabetes mellitus (63) y alteraciones del neuro-comportamiento (64).

Factores ambientales como concentración y duración de la exposición son relevantes al momento de analizar los efectos en salud, así como las características demográficas, estilo de vida, estado nutricional y condiciones de salud, los que influyen las condiciones de metilación de arsénico y por tanto su toxicidad (37). El *Committee's workshop* realizado por Beck y Hansen (año 2013), concluye que los

factores de susceptibilidad más relevantes son la edad, la genética, la nutrición, presencia de enfermedad preexistente, sexo, consumo de tabaco, alcohol y exposición a otros contaminantes (29).

El estado nutricional se ha establecido como un factor relevante de los efectos relacionados con la exposición a arsénico dado que interfiere en los mecanismos de defensa antioxidante y altera el metabolismo de arsénico (26). Así ha quedado demostrado en los trabajos de Chen et al., donde una deficiencia de folato se asoció a mayores concentración de arsénico inorgánico y porcentaje de MMA (61). El Índice de Masa Corporal (IMC), se utiliza como un proxy del estado nutricional ya que aproxima el estado de grasa corporal en el cuerpo. La grasa corporal se relaciona con el almacenamiento del arsénico, el IMC alto se asocia con menor concentración de arsénico, relacionándose negativamente con MMA porcentual y positivamente con DMA porcentual, e incluso disminución del índice de metabolización primario (IMP) y aumento del índice de metabolización secundario IMS (65). Asimismo, Milton et al., identificaron que el IMC bajo se asociaba a un incremento en el riesgo de arsenicosis (66). En cambio, también se ha evaluado el IMC con un rol de interacción con arsénico para desarrollar cáncer pulmonar no maligno (67) y diabetes mellitus (68). El consumo de tabaco también se ha identificado que interacciona con la exposición a arsénico sobre el cáncer pulmonar (69,70) y lesiones de piel, reportándose un hazard ratio 0,12 veces mayor en presencia de tabaco (IC95%: 0,06 a 0,19) (71).

La evidencia epidemiológica sugiere cada vez más que las exposiciones ambientales, al inicio del desarrollo tienen un papel fundamental en la susceptibilidad de las enfermedades en la vida posterior, al modificar la expresión genética, predisponiendo a las generaciones futuras a los efectos de dichos tóxicos (72). Durante el periodo prenatal las interacción de las exposiciones sociales, biológicas y ambientales son las más riesgosas ya que el feto está en pleno desarrollo y crecimiento (69). Esta exposición en la vida temprana se ha asociado a un desarrollo intelectual deficiente y un mayor riesgo de efectos adversos para la salud, incluso a bajas dosis de exposición (73). Diferencias en el peso al nacer entre poblaciones expuestas y no expuestas a arsénico, constituyen algunas de las alteraciones derivadas de la exposición a arsénico donde la evidencia es variada.

3.- Peso al nacer como efecto de la exposición a arsénico.

El bajo peso al nacer es considerado un factor importante de mortalidad y complicaciones en salud tanto en el corto y como en el largo plazo. La OMS ha propuesto en 2.500 gramos el valor bajo el cual se determina el bajo peso al nacer (74). La prevalencia mundial de bajo peso al nacer se ha estimado en 15 a 20%, con más de 20 millones de nacimientos con bajo peso al año. La prevalencia de bajo peso al nacer difiere de acuerdo al nivel de desarrollo de los países, siendo un 28% para el Sur de Asia, 13% para África Sub Ariana y 9% para América del Sur (75).

El desarrollo fetal es un período marcado por una rápida división celular, de diferenciación y crecimiento de los tejidos siendo muy sensible a las exposiciones tóxicas (76). El arsénico cruza la barrera placentaria madre-hijo (77,78) y dada la función de barrera protectora de la placenta, la concentración de arsénico en el feto es menor que en la madre (79,80), sin embargo, si las madres están expuestas a elevadas concentraciones de arsénico se puede desencadenar una disminución en el funcionamiento protector de la placenta, alcanzando mayor concentración de arsénico en el feto que en la madre (81).

- *Mecanismo de acción*

El mecanismo de acción del arsénico sobre la reducción del peso al nacer aún no está claro. Una de las explicaciones es que el arsénico posee un efecto sobre el sistema vascular, desencadenando defectos en la placenta por disminución del flujo sanguíneo, lo que produce una disminución del crecimiento fetal (1). Para una comprensión molecular, Remy et al., mostró en su estudio de 183 mujeres expuestas a bajas dosis de exposición a arsénico, que la expresión del gen sFLT1 (Tirosina quinasa-1) libera un factor de crecimiento vascular al espacio extracelular que inhibe la angiogénesis placentaria, lo que conduce a una nutrición deficiente y retraso en crecimiento por alteraciones del sistema vascular (82). En el mismo sentido, Fei et al., describió una asociación positiva entre la exposición a arsénico in-útero y la expresión placentaria del gen relacionado con el transporte de arsénico AQP9 (aquoporina 9). A su vez, este gen, se asociaba negativamente con la expresión del gen ENPP2 (autotaxin), donde la reducción del ENPP2 se asociaba a una disminución del peso al

nacer, lo que podría explicar que frente a la exposición a arsénico se produce un deterioro de la placenta que afecta el crecimiento fetal y el bajo peso al nacer (4).

Otro planteamiento respecto al mecanismo de acción del arsénico sobre la reducción del peso es por la vía del estrés oxidativo; la exposición a arsénico durante el embarazo induce el aumento del estrés oxidativo y la inflamación de la placenta (83). Un aumento de 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) en la orina de las embarazadas, ha sido usado como marcador del estrés oxidativo y daño del ADN (84,85). El aumento de especies de oxígeno reactivo y nitrógeno por acción del arsénico, posee varios mecanismos de acción como la inhibición de la reparación del ADN, genotoxicidad, proliferación celular y signos en la transducción que causan finalmente insuficiencia placentaria y retraso del crecimiento intra-uterino (81,86). Se ha señalado, que el arsénico llega a la placenta a través del Glut 1 que es el principal transportador de glucosa transplacentaria, interfiriendo en el transporte de nutrientes que se dirigen hacia el feto, produciendo las alteraciones en su crecimiento (87), y por la peroxidación lipídica en tejidos biológicos, que conduce a la inhibición de antioxidantes y formación de radicales libres (88).

Evidencia a altas y baja exposición a arsénico

La evidencia de los efectos adversos del arsénico sobre el peso al nacer ha ido incrementándose en los últimos años. El primer estudio prospectivo que reportó una disminución en el peso al nacer asociado con exposición moderada a arsénico (< 50 µg/L) fue realizado en Chile (Tabla N°2), se reportó una reducción de 57 gramos de peso en relación a la ciudad sin exposición, lo que explicó un 31% de la variabilidad del peso al nacer. (1). Rahman et al., midió la concentración en orina a cada embarazada utilizando el promedio de dos mediciones en orina (semana gestacional 8 y 30) observando una reducción de 168 gramos en el peso al nacer cuando la exposición a arsénico total en la orina era menor a 100 µg/L (89). Otros estudios han reportado una reducción del peso al nacer asociado a concentraciones moderada a alta de arsénico y reducciones del peso al nacer entre 20 a 200 gramos (3,90). El estudio de Huyck et al., realizado en Bangladesh, reportó que la concentración de arsénico en el pelo explicó un 42% de la variabilidad del peso al nacer (90).

La asociación de baja concentración de arsénico y peso al nacer también ha sido evaluado (4,6,76,79,80,82,91–95). El estudio de alMBERG et al., reportó una concentración media anual de arsénico en agua de 0,5 a 12,2 µg/L, en población que

utilizaba pozos privados en menor cantidad (10% y 20%) observaron mayor odds para bajo peso al nacer de término e incremento de arsénico (OR ajustado= 1,06; IC95%: 1,00 a 1,13 y OR ajustado = 1,07; IC95%: 1,01 a 1,13 respectivamente)(6). Otro estudio de baja concentración de arsénico urinario en el segundo trimestre del embarazo (media= 3,4 µg/L), identificó asociación de disminución del peso en recién nacidos femeninos y madres con sobrepeso y obesas en 62,9 gramos, identificando interacción entre peso materno, sexo del recién nacido y exposición a arsénico sobre el peso al nacer ($p_{interacción} = 0,03$) (76). El estudio de Xu et al., cuya media de la concentración de arsénico en sangre fue de 4,13 µg/L, también identificó una asociación negativa entre la concentración de arsénico y el peso al nacer (80).

Una propuesta diferente respecto a las variables de ajuste utilizadas en el análisis de asociación es el método descrito por Kile et al., quienes utilizaron la edad gestacional y ganancia de peso al nacer como variables mediadoras. Los autores, reportaron que por cada unidad de incremento en el logaritmo natural del arsénico en el agua se asoció a una disminución del peso al nacer de 19 gr. Se determinó que esta asociación fue mediada por la edad gestacional (β ajustado= -17,37 gramos; IC95%: -22,77 a -11,98) y el peso ganado durante el embarazo de la madre (β ajustado = -1,80 gramos ;IC95%: -3,72 a 0,13) (93). El estudio de Rahma et al., incorporó también la edad gestacional como variable mediadora, además de un análisis cuantil donde se observó el efecto indirecto de reducción del peso al nacer para todos los cuantiles, siendo la asociación más fuerte en los cuantiles más bajo de la distribución del peso al nacer. En cambio, el efecto directo se asoció a menor peso al nacer en cuantiles más bajo y posteriormente la asociación cambiaba de dirección. Los autores señalaron que tanto la edad gestacional como el retardo del crecimiento intra-uterino eran determinantes del peso al nacer (91).

El análisis geoespacial también ha sido usado para comprender la variabilidad en la ocurrencia de los eventos en salud y su posible asociación con los factores ambientales; un estudio identificó asociaciones espaciales entre las concentraciones de arsénico proveniente de aguas subterráneas de New Hampshire (EEUU) y bajo peso de nacimiento en recién nacidos de término, siendo esta relación más fuerte en el grupo de mujeres menores de 25 años (96).

Al contrario de los estudios señalados, algunos autores han reportado que no han identificado una asociación inversa entre exposición a arsénico y peso al nacer. Myers et al., por ejemplo, reportó incremento en el peso al nacer de los recién nacidos de

término, asociado con exposición a alta concentración de arsénico en agua (más de 100 µg/L) (97). Al igual que Shirai et al., no encontró esta asociación (101). Valdés et al., en un estudio exploratorio con 157 embarazadas en la ciudad de Arica reportó que el peso al nacer no estuvo asociado con la concentración de arsénico inorgánico en orina ($\beta=4,76$ IC95% -2,11 a 11,63) y señalaron que estos resultados podían estar fundamentados en el bajo nivel de exposición de las embarazadas (mediana de concentración de arsénico en orina 14,94 µg/L) (18). Recientemente un estudio realizado en Tacna (ciudad a 53 kilómetros de distancia de Arica) reportó que el 60% de su población se encuentra expuesta a concentraciones de arsénico sobre 10 µg/L y no identificaron asociación entre concentración de arsénico en cualquiera de sus cuantiles de exposición y peso al nacer (98), por otro lado, los mismos autores señalaron que el arsénico presenta un efecto protector para los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) (OR=0,46; IC95%: 0,27 a 0,78) (99).

La revisión sistemática de Rahman et al., concluyó que la evidencia es limitada para determinar el efecto de la reducción de peso al nacer por la exposición de arsénico (100), mientras que el metaanálisis de Quansah et al., donde se evaluaron 5 estudios (2,3,90,101,102), determinaron una reducción significativa en el peso al nacer (OR= -53,2; IC95%: -94,9 a -11,4) (103). La revisión de Milton et al., incluyó 11 estudios y 4 de ellos no mostraron asociación significativa. Los autores concluyeron que la evidencia es consistente para determinar asociación entre la exposición a arsénico y peso al nacer sobre 50 µg/L, no obstante, señalaron limitaciones en los estudios para concluir respecto al comportamiento del arsénico inorgánico a bajas concentraciones (104). Finalmente, la revisión sistemática y metanálisis realizado por Zhong et al., que incluyó 12 estudios determinó una reducción de 25 gramos de peso al nacer (IC95%: -41 a -9), y en 7 de ellos se mostró una asociación significativa con elevadas concentraciones de arsénico (105).

Tabla N°2: Estudios de asociación concentración de arsénico y peso al nacer.

Autores	Estudio y población	Exposición	Coefficiente β	Variables de ajuste
Hopenhay n et al, 2003(1)	Cohorte 844 mujeres-hijos Chile	Agua potable Antofagasta = 42 µg/L (32,9 a 52,7)* Valparaíso = < 1 µg/L (0,5 a 1,1)*	-57 IC 95%: -123 a 9	Sexo RN, paridad, edad, IMC, talla, Hábito tabaco, SG, SG cuadrático, ingreso económico, adecuado cuidado salud prenatal

Rahman et al, 2009(2)	Cohorte 1.578 mujeres-hijos Matlab, Bangladesh	As-In ¹ orina 6 a 978 µg/L (categoría > y < 100 µg/L) SG 8= 152 µg/L* SG30= 167 µg/L*	-1,68 (0,62) ²	IMC, score NSE
Yang et al., 2003(3)	Cohorte retrospectiva 18259 Taiwán	Agua potable 0-3590 µg/L	-29,05 (-44,4 a - 13,55)	Edad, estado marital, educación madre, sexo
Huyck et al., 2007(90)	Cohorte 52 (43 en modelo) <u>Blangadesh</u>	As en pelo 0,14 a 3,28 µg/gramos <u>Agua 1º visita: <1,0-734 µg/L</u>	-194 (valor p=0,04)	SG 1º visita, actividad durante el embarazo, peso ganado en el embarazo, SG.
Guan et al, 2012(79)	Transversal 125 madre-hijo China	Arsénico en sangre 0-3590 µg/L	-0,19 (valor p=0,015)	IMC, SG
Myers et al., 2010(97)	Transversal 9890 China	Agua en pozo > 100µg/L v/s < 20 µg/L	0,05 (0,02 a 0,08)	Sin ajuste
Shirai et al., 2010(106)	Cohorte 78 Japan	As total orina 120 (9,81 - 1603)* ug/gr creatinina	Dato no reportado (sin asociación)	
Laine et al., 2015	Cohorte 200 mujeres-hijo México	As-In orina 35,5* µg/L (1,9 a 448,2)	-24,4 (-46,8 a - 2,0)3	Edad madre, educación, tabaco y alcohol
Kile et al., 2016(93)	Cohorte	Ast agua: 2,3 **µg/L (RIC=0,9-36) As en uña	-19,17 (-24,64 a - 13,69)	Análisis de mediación: SG y peso ganado durante el embarazo Ajuste Efecto directo: sexo, educación madre, exposición ambiente tabaco, edad madre, localización, tipo de parto, IMC
Liu et al., 2018(107)	Cohorte 1390 mujeres China	As-In en orina (tercer trimestre) 1,9 a 448,2 µg/L	-24,27(-46,99 a - 1,55) ⁴	Educación, paridad, IMC, tabaco, trimestre de As-In en orina, sexo
Almberg et al, 2017(6)	Transversal 428.804	Agua (ciudad) 0,5 a 12,2 µg/L	1,07; IC95%: 1,01 a 1,13 ⁵	Año de estudio, sexo, etnia, edad

	nacimientos Ohio, EEUU	88 ciudades	1,06; IC95%: 1,00 a 1,13 ⁶	madre, nivel educacional, estado marital, tabaco, IMC, WIC (programa de alimentación suplementaria), paridad, cuidado prenatal
Gilbert diamond et al, 2016 (76)	Cohorte 706 mujeres-hijos New Hampshire, EEUU	As total 3.4 µg/L (1.7–6.0)*	-62,9; IC95%: – 111.6 a –14.2	Edad materna, nivel educacional, paridad, sexo, SG
Remy et al, 2014 (82)	183 Flander, Belgica	Sangre madre/sangre cordón umbilical Media geometrica: 0,47 a 0,66 µg/L	Beta ajustado: - 47(-78 a -16) Beta ajustado: - 47(-78 a -16)	Sexo, tabaco, SG, paridad
Howe et al., 2020 (108)	Cohorte 116 muestras en pelo California, EEUU	As en pelo 0,010 (0,001 a 0,060) As-in en orina 0,93(0,17 a 9,8)	-72,2 (-144,3 a - 0,1)4	Sexo, tipo de parto, edad de la madre, etnia Sitio de reclutamiento, educación, paridad, IMC, tabaco y SG

- *Factores asociados con peso al nacer*

Los principales determinantes del bajo peso al nacer son los nacimientos de pretérmino y la restricción del crecimiento intra uterino (91). En relación a las variables que pueden confundir la relación de exposición a arsénico y peso al nacer se observa que, el sexo masculino presenta alrededor de 150 a 200 gramos más de peso (1,6). Xu et al., mostraron una correlación negativa y significativa de la concentración de arsénico en sangre de la madre y peso al nacer sólo para recién nacidos masculinos ($r = -0,288$) (80). Gilbert-Diamond et al., evaluaron el sexo del recién nacido y el peso de la madre como variables modificadoras de la asociación entre exposición a arsénico y el peso al nacer reportando una interacción significativa (valor p interacción = 0,003) sólo con el peso de la madre (76).

Otras variables que podrían confundir la relación entre exposición a arsénico y peso al nacer es la edad materna y la etnia. Se ha descrito que edades extremas incrementan la incidencia de bajo peso al nacer (109,110) y a su vez, los efectos de la edad están

mediados por factores que coexisten, como nivel de ingreso, cuidado prenatal inadecuado, consumo de drogas, alcohol y/o tabaco (111). En relación a los grupos étnicos, se ha identificado mayor riesgo de bajo peso al nacer en áreas con mayor concentración de arsénico en suelo donde habitaban principalmente madres negras no-hispánicas (112). En sí, la etnia se ha relacionado con una mayor exposición a arsénico, siendo una variable predictora para la concentración de arsénico en suelo (35). La exposición a otros metales como plomo durante el embarazo también ha sido asociado a un menor peso (113). Por otro lado, el estudio de Shirai identificó también una reducción del peso al nacer asociado con exposición a cadmio (β : -0,241) (106)

El IMC se ha descrito como un factor confusor, a mayor categoría en el IMC se observa mayor peso en el recién nacido (150 a 250 gramos más) (1), el mayor IMC estaría involucrado en la eficiencia del metabolismo del arsénico inorgánico (114). Zhong et al señala, que tanto la nutrición materna, el peso antes del embarazo y la exposición ocupacional son relevantes en el peso al nacer (105). Por otra parte, el consumo de tabaco en presencia de arsénico reduce el peso al nacer. Así lo demostró un estudio en madres fumadoras expuestas a arsénico en el agua potable (10 $\mu\text{g/L}$) donde la reducción en el peso fue significativo (β = -2,45; IC95%: -4,49 a -0,42) en comparación con madres no fumadoras expuestas a la misma concentración de arsénico (β = -0,07; IC95%: -0,21 a 0,07) (Valor $p_{\text{interacción}}$ =0,021) (5).

El nivel socioeconómico, también se ha asociado a bajo peso al nacer ya que la condición económica menos favorable se relacionada con mal nutrición, menor edad de la madre, abuso de sustancias, bajo nivel educacional, como también las inequidades en el sistema de salud (109). El nivel educacional se relaciona directamente al nivel socioeconómico; Wu et al., concluyeron que tener un alto nivel educacional disminuía los efectos adversos al nacer (β = -0,388; valor p = 0,020) (115). Otros estudios en ciudades de más desarrollo han concluido que una mejor educación se relaciona con bajo peso al nacer, contrario a lo señalado anteriormente (116,117).

En resumen las variables de ajustes para evaluar la asociación de arsénico y peso al nacer utilizadas en distintos estudios han sido sexo del recién nacido, paridad y edad gestacional (93); como también, estado socioeconómico, comorbilidades antes y durante el embarazo, factores de estilo de vida, tiempo del primer control prenatal y peso ganado durante el embarazo como los más importantes (109).

4.- Vulnerabilidad social territorial

- Concepto

La vulnerabilidad es un término complejo. Desde la mirada antropológica se señala que todo ser humano es vulnerable dada la posibilidad de sufrir daño. En los últimos años la vulnerabilidad ha sido utilizada para evaluar las exposiciones ambientales y consecuencias del cambio climático (118). La vulnerabilidad es el producto de las estructuras que manifiestan pobreza, marginación y disminución de recursos en lugares o grupos particulares, identificando en su dimensión social a ciertos grupos menos aventajados o postergados por la sociedad (15). Cutter et al., señaló que la vulnerabilidad se deriva del acceso limitado a recursos y poder político, capital social, creencias y costumbres, limitaciones físicas de la población, características de la construcción ambiental e infraestructura (14).

La Comisión Económica para América Latina (CEPAL) identifica a la vulnerabilidad social como la condición que posee un grupo debido a algún factor contextual que lo hace más propenso a enfrentar circunstancias adversas para su inserción social y desarrollo personal; por el ejercicio de conductas que entrañan mayor exposición a eventos dañinos o, por la presencia de un atributo básico compartido (edad, sexo, condición étnica). Por lo tanto la vulnerabilidad depende de circunstancias sociales, económicas, culturales, familiares, de salud, edad y otras que conforman la probabilidad de caer en pobreza cuyos elementos fundamentales son los activos y las oportunidades (119). En la medida que se captura esta situación social es posible identificar, la relación que surge entre vulnerabilidad social y salud, ya que la situación social impacta en la gestión y acceso a las herramientas necesarias para afrontar diversas amenazas a su propia salud (120).

Los factores que integran la vulnerabilidad social, no están estandarizados, debido a que es un concepto transversal de diferentes disciplinas, bastante complejo, que se ajusta a los propósitos y niveles espaciales que se requiere estudiar (16). La elección de los factores varía según el nivel espacial que se desea estudiar y debe representar el grado de vulnerabilidad de un determinado lugar (121), como también que logre diferenciar la variabilidad que existe entre una y otra área geográfica.

Existen ciertos factores que se han relacionado con vulnerabilidad, como es el caso del género femenino, que es más vulnerable que el género masculino ya que el riesgo de mortalidad es mayor, sobre todo cuando su posición socioeconómica es baja (122). En el ámbito social, los hogares con jefaturas femeninas muestran un mayor grado de vulnerabilidad social, debido a que la mujer jefa de hogar recibe menos ingresos que hombres jefes de hogar (123). La CASEN 2015, señala que la jefatura de hogar femenina aumentó desde el año 1990 en un 39,5%, concentrándose en los hogares de menores ingresos: el 52,8% de los hogares del primer decil de ingreso, presentó a una mujer como jefa de hogar, mientras que en el décimo decil, de mayores ingresos alcanzó el 30% (124).

Los menores de 5 años o adultos mayores, son más vulnerables a ciertos efectos adversos en salud. A nivel ambiental los niños han sido más vulnerables, por ejemplo en exposición a plomo se ha reportado conductas de mayor riesgo por el mayor contacto con el suelo. Además, presentan diferencias fisiológicas como índices y grado de absorción, distribución, metabolismo y excreción de sustancias químicas (125,126). Por el contrario, los ancianos, poseen limitados recursos económicos para hacer frente a condiciones de mayor riesgo (120).

Otro factor de vulnerabilidad es la densidad poblacional relacionada mayoritariamente a la vida urbana. Una mayor densidad poblacional puede derivar en lugares con mayor hacinamiento, lo que a su vez se relaciona con una peor condición socioeconómica. Este indicador es ampliamente utilizado ya que se asocia a personas en situación de pobreza (127). En el estudio de Ponce et al., se observó que el hacinamiento de hogares se relaciona a estar bajo la línea de bienestar (128). En el estudio De Oliveira Mendes, se menciona la fuerte relación que posee el hacinamiento con la desocupación laboral, donde éste explicó un 3,5% de la varianza para vulnerabilidad social (127).

En cuanto a las características sociales y económicas, como pobreza e ingreso, a mejor nivel de ingreso mayor capacidad de adquirir activos materiales, por el contrario, la pobreza contribuye a que el individuo presente una situación de mayor riesgo de poder hacer frente a los estreses ambientales (120). En general comunidades pobres y minorías raciales o étnicas tienden a vivir en zonas marginadas donde las propiedades son de menor valor y las industrias encuentran nichos para realizar su producción. De este modo están expuestos tanto a estrés ambiental como social que deriva a un riesgo acumulado y por lo tanto desigualdades en salud (9).

La **vulnerabilidad social** se relaciona al **contexto territorial**, dado que el territorio es donde se producen los hechos económicos, sociales, culturales y políticos. La CEPAL lo define como “*espacio geográfico con un sistema de interacción social históricamente estructurado y en constante evolución, donde las dimensiones físicas o materiales, así como las dimensiones subjetivas o culturales son dadas por un producto complejo y evolutivo de interacción social que produce, reproduce y transforma los lugares específicos*” (129). Estos lugares pueden ser factores de vulnerabilidad cuando no se presentan las condiciones adecuadas de bienestar. En este caso la vulnerabilidad territorial se refiere a la situación de riesgo integral en la que se encuentra la población de un determinado territorio. La importancia de sumar el territorio a la vulnerabilidad, es porque el territorio es una construcción social, es el lugar donde se integra el contexto socioeconómico y político. La residencia donde habita cada individuo se asocia a la salud. Así surge la influencia que los determinantes sociales tienen sobre el contexto territorial, donde cada acción individual, y colectiva, influye en forma directa o indirecta en la población. Esto es debido a que el espacio y la sociedad son mutuamente constructivos es decir, las identidades, las actitudes y comportamientos de las personas están determinadas por, y a su vez determinan, los lugares en que viven (130).

- Vulnerabilidad social y arsénico

La evidencia en relación a vulnerabilidad como concepto es limitada en cuanto a la exposición a arsénico. Un estudio realizado en Argentina, cuya concentración media de arsénico fue de 49,9 µg/L, evaluó la vulnerabilidad a través del riesgo sanitario de exposición a arsénico. Para ello creó un Índice Compuesto en Salud (ICS), determinando que las regiones con mayor concentración de arsénico, mayor pobreza y mayor porcentaje de agua a través de la red presentaba un riesgo 2 a 4 veces mayor de cáncer de piel (RR=3,9 IC95%: 2,9 a 5,2), cáncer de pulmón (RR=3,2 IC95% 2,9 a 3,5) y cáncer a las vías urinarias (RR=4,0 IC95% 3,0 a 5,2) (131). En Chile, en la ciudad de Arica se realizó un estudio que utilizó la vulnerabilidad para exposición acumulada a riesgos ambientales, en un marco geoestadístico. Se identificaron 3 cluster de vulnerabilidad a través de características individuales y de la comunidad. Contrario a la hipótesis, el grupo de menor vulnerabilidad tenía mayor riesgo de exposición a arsénico en suelo en relación al grupo de media y alta vulnerabilidad (valor p= 0,0063) (132).

El estudio de Flanagan también señala el concepto de vulnerabilidad, pero netamente ligado al nivel socioeconómico (NSE). Los investigadores, descartaron que el NSE se asociara a la exposición a arsénico proveniente de pozos ubicados en la ciudad de Maine y New Jersey. Sin embargo, identificaron que las desigualdades se relacionaban a las acciones de monitorear la calidad del agua, lo que, sí estaba relacionado al nivel educacional y socioeconómico (133). Un estudio reciente en Chile evaluó si el bajo nivel socioeconómico (NSE) incrementaba la susceptibilidad de desarrollar diabetes frente a la exposición a arsénico, determinando una diferencia en el tamaño del efecto en el análisis de subgrupos. No obstante, sólo en el estrato de bajo NSE resultó estadísticamente significativo (OR= 2,12; IC95%: 1,29 a 3,49) a diferencia del estrato alto (OR=1,12; IC95%: 0,72-1,73) (134) (Anexo 2).

5.- Intervenciones en salud pública

El agua es la fuente de exposición a arsénico más importante a nivel poblacional. Con el fin de disminuir los riesgos en salud, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido un límite máximo de concentración en agua de consumo de 10 µg/L (28). La intervención enfocada al cambio en el suplemento de agua ha sido efectiva en el corto plazo con una amplia reducción al año de intervención (709 a 69 µg/L) (135). No obstante, intervenciones que dependen de acciones de los individuos en sus casas no siempre son efectivas; en Bangladesh, donde se entregó la alternativa de filtros para el agua, se observó una reducción en las concentración de arsénico en orina en la primera semana de 117 a 51 µg/L (valor $p < 0,0001$), pero posteriormente, hubo un 95% de personas que abandonaron el uso de filtro por inconveniencias del sistema, aumentando en la semana las concentraciones de orina de 24 a 126 µg/L (valor $p < 0,2544$), siendo de utilidad como estrategia de mitigación para el corto plazo (136).

La entrega de agua embotellada para beber ha disminuido la exposición a arsénico en un 21% y si se amplía su uso tanto para beber, preparar alimentos y cocinar alcanza una reducción del 34% (137). Por otro lado, Kipler et al., identificó que a pesar de la reducción del arsénico en el agua, fuentes de alimentos como el arroz y elevadas concentraciones de magnesio conducen a mantener el arsénico en las fuentes ambientales (138). Bajo estos antecedentes se han realizado intervenciones en torno a la agricultura, como es el riesgo de cultivos con agua libre de arsénico y cambios en el procesamiento de los alimentos (139).

La educación, es decir, informar sobre los riesgos en salud y el preferir agua segura, ha sido la estrategia de intervención considerada más efectiva en los últimos años (135). El 58% de individuos que recibieron educación frente a cambio a pozos seguros, riesgos de salud, etiquetados de pozos e instalación de 50 pozos seguros, cambiaron la preferencia a un pozo seguro y eso se reflejó en la disminución de la concentración de arsénico en orina (104). En Matlab, Bangladesh se observó que el conocimiento individual de los riesgos del arsénico en el hogar se logró a través de campañas de educación y el boca a boca, y que el conocimiento de las enfermedades relacionadas con la exposición a arsénico estuvo asociado con el nivel de educación, el estado de salud, y la presencia de niños, ancianos y mujeres jóvenes. Además se determinó que la adopción de medidas preventivas para evitar la exposición se relacionó únicamente con el nivel de educación (140).

Intervenciones individuales se orientan a contrarrestar la exposición o bien, los efectos en salud como el caso del arsenicismo. En ciudades en desarrollo, el suplemento nutricional por medio del aporte de micronutriente ha mostrado una disminución de los efectos en salud, como por ejemplo, de cáncer (141). Asimismo, reducción en lesiones cutáneas se han asociado a la suplementación de alta ingesta de riboflavina, piridoxina, vitaminas A, C y E y ácido fólico (142), se ha asociado con reducción en lesiones cutáneas y en el caso del ácido fólico se ha relacionado con procesos de metilación que han favorecido la excreción de arsénico (143). En Chile, la guía clínica que señala las intervenciones a la población expuestas a concentraciones elevadas de arsénico, se basan principalmente en atención médica y seguimiento de acuerdo al resultado del exámen y entrega de tratamiento farmacológico como polivitamínicos, hierro, uso de quelantes (144).

- *La importancia de determinar las desigualdades ambientales para planificar intervenciones*

Cuando la salud es consecuencia de la vulnerabilidad social y se identifica las distribuciones de desigualdad en salud y la vulnerabilidad en las poblaciones, es posible realizar intervenciones efectivas (120). El siguiente Modelo de Determinantes Sociales de la Salud permite aclarar el mecanismo mediante el cual los determinantes sociales generan desigualdades en salud. En base a este modelo el Centro Europeo de la OMS para el Medio Ambiente y la Salud, construyó para la Quinta Conferencia Ministerial sobre ambiente y Salud un modelo conceptual para comprender la relación

de las desigualdades en salud a través de los numerosos estudios realizados por la contaminación del aire (Figura N° 1).

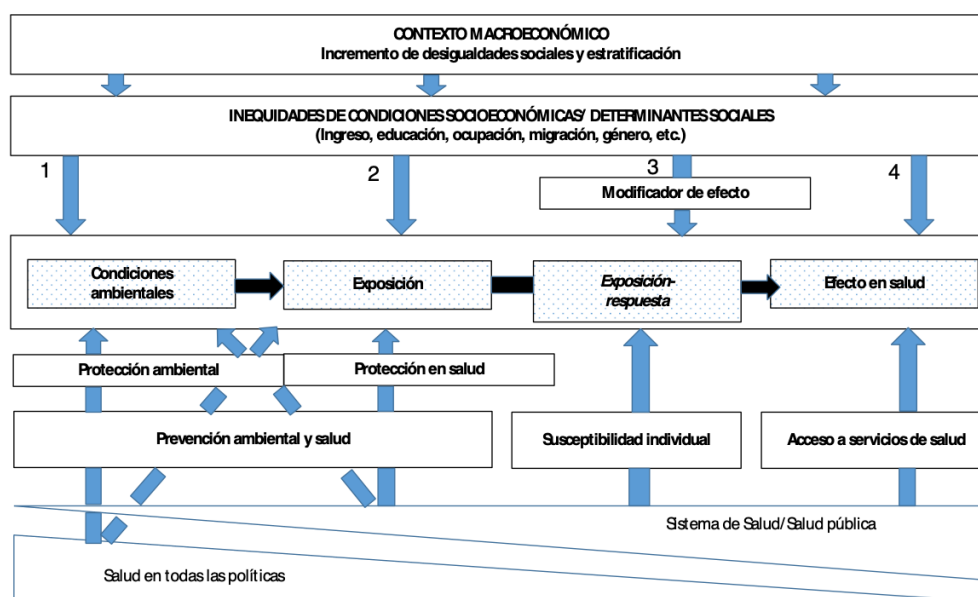


Figura N°1: Modelo conceptual propuesto por la OMS para las inequidades y riesgos ambientales (6).

A través de este modelo es posible observar cuatro flechas, donde las dos primeras identifican la exposición diferencial, la primera dada por las condiciones ambientales diferenciales, siendo la segregación diferencial una de las razones de porqué las comunidades difieren en sus exposiciones, con los recursos sociales y económicos cómo los principales determinantes de las desigualdades ambientales. La segunda flecha identifica el cómo los determinantes sociales pueden afectar directamente la exposición relacionándose a grupos de población a través de mecanismos de educación y salud. La tercera flecha señala la vulnerabilidad diferencial, donde grupos desfavorecidos podrían mostrar efectos más graves para la salud si la desventaja social se asocia con algún mecanismo que modifica los efectos influyendo en la función de exposición-respuesta. Finalmente, a través de la cuarta flecha la evidencia es capaz de mostrar cómo los determinantes sociales afectan la salud, sumado a los procesos que causan la distribución desigual de los riesgos y resultados ambientales. Este modelo incorpora además, las decisiones institucionales y los respectivos servicios y acciones para abordar las desigualdades (12).

Otra alternativa para explicar las desigualdades de población a los riesgos ambientales, es a través de los modelos conceptuales de justicia ambiental, los que a través de una mirada integrada han identificado el riesgo ambiental que las poblaciones e individuos poseen, a través de la distribución espacial de los riesgos ambientales y las desigualdades entre los grupos socioeconómicos y raciales, como también, a través de los procesos de acceso y participación, identificando así a los grupos socio demográficamente desfavorecidos (145). Un ejemplo es el marco conceptual propuesto por Defur et al., que a través de la vulnerabilidad y la exposición a riesgos acumulados, integra los efectos en salud en el nivel del individuo como también en el nivel ecológico; plantea la hipótesis de estrés psicosocial, donde estresores continuos que el individuo no logró hacer frente producen una modificación del sistema inmune del organismo siendo más susceptible a enfermarse (146). Por su parte, Gee et al., propone un marco multidisciplinario, destacando la segregación residencial a experiencias diferenciales de estrés en la comunidad, exposición a contaminantes y acceso a recursos comunitarios; el estrés psicosocial puede ser un factor de la vulnerabilidad que liga las condiciones sociales con los riesgos ambientales (147). Morello-Frosch et al., se enfoca en los grupos de minorías raciales o étnicas y bajo ingreso, los cuales poseen peor eventos de salud respecto a otros grupos ya que están más expuestos a múltiples riesgos ambientales y estresores sociales (9,10). Kruize et al., comparó diferentes marcos de justicia ambiental como también el de los Determinantes Sociales de Salud, señalando que este último integra además los determinantes estructurales, el comportamiento relacionado con el entorno físico y social, acceso a atención médica y la perspectiva del curso de vida (148).

6.- Marco conceptual del estudio

En base a la información descrita previamente la evidencia es consistente al reportar una reducción del peso al nacer asociado a elevada o moderada exposición a arsénico inorgánico. En cambio, para bajos niveles de exposición la evidencia es variada, los mecanismos biológicos descritos deberían indicar un escenario de reducción del peso al nacer como se muestra en la siguiente figura.

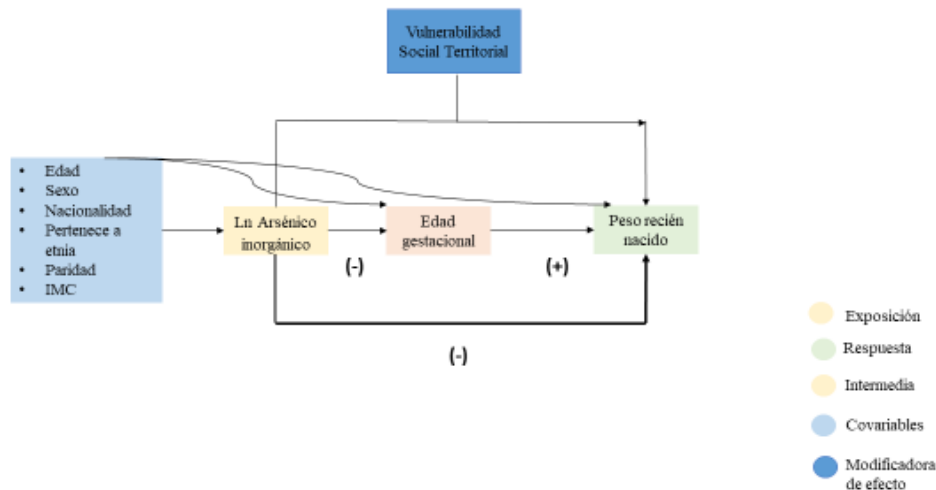


Figura N°2: Diagrama conceptual de la interacción de la vulnerabilidad social territorial como modificador de efecto de la exposición a arsénico en orina sobre el peso al nacer.

En esta tesis se propone que la vulnerabilidad social territorial es una variable modificadora de efecto, es decir que estar expuesto a la condición de vulnerabilidad social incrementa el riesgo del arsénico a presentar una reducción del peso al nacer comparado con quienes no presentan la condición de vulnerabilidad. Esta mayor reducción del peso es posible, ya que la población vulnerable posee menos capacidades para hacer frente a las adversidades ambientales (9,14), poseen menos años de estudios, se relaciona a tramos de ingresos menores, son madres más jóvenes, con menor cuidado de control prenatal, menor acceso a servicios de salud, mayor morbilidad, poseen un aporte nutricional inadecuado y los ambientes en que residen poseen un mayor estrés social, sumado a una mayor exposición ambiental (109,111,112,127,149,150).

Dado que las personas tienden a agregarse dentro de una proximidad geográfica, ya sea porque comparten una cultura en común, o porque presentan menores recursos, lo territorial es relevante y determina la salud de las poblaciones (11). La acción acumulada de la exposiciones ambientales y sociales conduce a que la susceptibilidad de reducción del peso al nacer sea diferentes en quienes son vulnerables y no vulnerables. Por lo tanto, cuando no existe una mejora de los recursos se conduce a mayores desigualdades en salud amplificando los efectos tóxicos (147).

La edad gestacional se incorpora en este esquema, debido a que es una variable que se asocia con el peso al nacer y también se asocia con la exposición a arsénico, correspondiendo a una variable mediadora (Figura N°2). Su comprensión radica en conocer cuánto de ella responde a la asociación del arsénico con el peso al nacer (91,93) y, por lo tanto cuánto es el efecto directo que tiene el arsénico sobre el peso al nacer sin pasar por el camino causal que se encuentra mediado por la edad gestacional. En el marco de los Grafos Acíclicos Dirigidos (*DAGs* en inglés) (151), la edad gestacional cuando actúa como variable mediadora, como en este caso, puede tener un comportamiento de “*collider*”, por lo tanto, no se debería ajustar por dicha variable en el efecto total (152).

El efecto total (ET) de la exposición a arsénico inorgánico sobre el peso al nacer se descompone entre el efecto indirecto natural (EIN) que representa el efecto que está mediado por la variable edad gestacional, y el efecto directo controlado (EIC) que representa la exposición a arsénico sobre el peso al nacer, independiente del camino de la edad gestacional. La manera más clásica de evaluar mediación es la propuesta por Baron y Kenny (153), que se basa simplemente en dos ecuaciones. En la primera el evento es regresionado sobre la exposición y posteriormente una segunda ecuación en que la variable intermedia es la variable dependiente y es regresionada sobre la exposición. Sin embargo, solo puede ser utilizada si existe cumplimiento de los cuatro siguientes supuestos: 1) control de variable de confusión entre la exposición-resultado; 2) control de la variable de confusión entre mediador-resultado; 3) control de la variable de confusión entre exposición-mediador y; 4) el confundente entre el mediador-resultado no está afectado por la exposición o viceversa el confundente exposición-mediador no se ve afectado por el resultado. Estos supuestos son necesarios controlarlos solo para el análisis de efecto directo e indirecto, no así para el efecto total (154). Por lo tanto, cualquier violación de estos supuestos puede alterar la estimación de los efectos directos e indirectos realizados. La variable confusora que pueda existir entre el mediador-outcome, podría sesgar el resultado del efecto final, debido a que puede abrir una puerta trasera en el camino del factor de riesgo medido y la variable confusora del mediador-outcome (155).

7.- Situación de Arica

Características

La comuna de Arica, pertenece a la Región de Arica y Parinacota, geográficamente corresponde a la región del extremo norte del país. El Censo 2017 reportó una población de 226.068 personas, de las cuales el 91,7% es urbana. Un 8% corresponde a población migrante internacional (43,2% son bolivianos; 41,2% son peruanos y 5,4% colombianos). Un 35,7% se considera de pueblos originarios, lo que supera al porcentaje país (12,8%); dentro de este grupo un 75,3% se considera aimara, un 10% mapuche, 3,4% quechua y 2,4% diaguita (156).

Las aguas superficiales de la región están conformadas por el Río Lluta y Río San José. La cobertura del agua potable en la comuna para el año 2014 correspondió a un 100% (157). Dado su ubicación geográfica, la actividad económica se centra en el comercio con ciudades limítrofes y también el turismo (158). La contaminación natural por arsénico proviene de la actividad volcánica en la Cordillera de los Andes. La antigüedad de esta exposición se ha confirmado a través de la determinación de elevadas concentraciones de arsénico en muestras de pelo de momias (159), como también defectos en la espina bífida de momificaciones encontradas en la Quebrada de Camarones (160).

La tasa de natalidad de la Región de Arica corresponde a 13,2 por 1000 habitantes, superior a lo reportado en el país. Mientras que la tasa de mortalidad infantil y neonatal son similares a las tasas país, en cambio la tasa de motinatalidad es mayor en la región de Arica en relación al país (Tabla N° 3). El 98,5 % de los partos en la Región de Arica son atendidos con atención profesional en clínica u hospitales (161).

Tabla N°3: Tasa de Natalidad, Mortalidad infantil, Mortalidad neonatal y mortinatalidad del país y Región de Arica y Parinacota, 2016. Chile.

	Tasa de Natalidad (por mil habitantes)	Tasa de mortalidad infantil (por 1000 NV)	Tasa de mortalidad neonatal (por 1000 NV)	Tasa de mortinatalidad (por 1000 NV)
País	12,8	7,0	5,2	8,6
Región de Arica y Parinacota	13,2	7,2	5,3*	17,1

Fuente: INE elaboración propia.

NV: Nacidos vivos corregidos

*INEno informa esta tasa por corresponder a menos de 20 casos, para Arica corresponde a 17 casos.

Se observa en la base de nacimiento del Ministerio de Salud que la prevalencia de prematuridad en Arica corresponde a 6,3%, siendo la Región que posee la menor prevalencia en el país (país= 8,3%). Por su parte, la prevalencia de bajo peso al nacer de esta ciudad es una de las menores presentadas en comparación a otras regiones (5,6%) (Tabla N°4). En cuanto a la prevalencia macrosomía en los recién nacidos, también se señala que Arica presenta una de las mayores prevalencias del país (162).

Tabla N°4: Prevalencia de bajo peso al nacer según región del país. Chile, 2016

	Peso menor a 2500 gramos		Peso igual y más 2500 gramos		Sin información	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Arica	178	5.6	2973	93.8	18	0.6
Tarapaca	262	4.8	5090	93.9	67	1.2
Antofagasta	634	6.9	8564	92.9	16	0.2
Atacama	286	6.8	3938	93.1	6	0.1
Coquimbo	581	5.7	9509	93.9	36	0.4
Valparaíso	1402	6.3	20652	93.2	111	0.5
Metropolitana	6465	6.7	89995	93.1	157	0.2
O'Higgins	686	6.0	10717	93.9	13	0.1
Maule	814	6.2	12396	93.7	15	0.1
Biobío	1484	5.9	23506	93.9	44	0.2
Araucanía	700	5.6	11820	94.3	14	0.1
Los Ríos	254	5.6	4270	94.2	8	0.2
Los Lagos	697	6.5	10070	93.4	20	0.2
Aisén	81	5.8	1321	93.8	6	0.4
Magallanes	122	6.5	1748	93.3	3	0.2
País	14646	6.3	216569	93.4	534	0.2

Fuente: DEIS, elaboración propia

Fuentes de exposición a arsénico en la Ciudad de Arica

La contaminación de origen antropogénica tiene diferentes fuentes. En primer lugar se atribuye a la diseminación de contaminantes derivado del traslado de minerales de plata desde las minas de Potosí (Bolivia) hacia Perú y Europa y posteriormente, el traslado de carga mineral proveniente de Bolivia por el Tratado de Hermandad (163). Una segunda fuente corresponde a los residuos (barros con contenido metálico)

importados entre los años 1984 a 1989, desde a la empresa *Boliden Metal*, Suecia hacia la zona industrial de la comuna de Arica, a cargo de la sociedad Promel. En total se importó 20.901 toneladas de residuos, con el fin de extraer oro y plata a través del proceso de reciclaje; donde más tarde se detectaron residuos cuyo contenido mayoritario era arsénico (17,5%) y plomo (4,5%) (164). En 1993, la empresa abandonó dichos residuos para beneficio fiscal, quedando sin procesar y al aire libre mantenidos en un predio de bienes nacionales llamado “sitio F” (165). Por otro lado, algunas personas utilizaron estos residuos para rellenar sus patios y entorno de viviendas (164). Una tercera fuente de contaminación se desencadena en el sector industrial de la ciudad entre los años 1989 y 1995, donde se realizó la construcción de las viviendas sobre el vertedero municipal (165).

En 1998 se realizó el traslado de los desechos del Sitio F, hacia la Quebrada Encantada derivado de un recurso de protección para los habitantes afectados (166). Sin embargo, las investigaciones realizadas por el Servicio de Salud de Arica e Instituto de Salud Pública (ISP) en 1998, la Municipalidad de Arica en el 2003 y la Universidad de Tarapacá en el 2006 detectaron altos niveles de arsénico en el suelo (164).

En el año 2009, se creó el “Programa Maestro de Intervención en Zonas con Presencia de Polimetales en Arica” con el objetivo de implementar un programa integral de evaluación, diagnóstico, mitigación y tratamiento de los posibles efectos de la exposición a metales sobre toda la población, que cumpla los criterios de inclusión definidos, garantizando el acceso universal, gratuito, oportuno, continuo y de calidad a todas las prestaciones de salud disponibles (167), posteriormente fue oficializado en ley el 29 de mayo del 2012 (168). Una de las estrategias adoptadas ha sido mantener las concentraciones de arsénico en el agua de la red pública dentro de los límites dictados por la Norma Nacional 409 (Nch409). Con el fin disminuir la diferencia de concentraciones de metales entre el valle de Lluta y Azapa, en el 2012, se construyó una nueva planta de agua y abatimiento de arsénico denominada “Pago de Gómez” (169). Independiente de las medidas implementadas para reducir la concentración de arsénico en el agua de la red pública, hasta el momento ha sido la fuente de exposición que ha logrado explicar un porcentaje de la concentración de arsénico en orina. Un estudio realizado en embarazadas estimó que el 63% utilizaba agua embotellada para beber (170). No obstante, entrevista a los distribuidores de estas aguas han señalado que existe una baja demanda en sectores de menos recursos (171), además de ser utilizada en menor proporción para cocinar (8%) (172).

La concesionaria que tiene el rol de velar por la administración y calidad del agua potable en la ciudad de Arica es Aguas del Altiplano. A través de la información proporcionada del período 2014 a 2016, se observa que el promedio de la concentración de arsénico total en agua potable correspondió en su mayoría a 0,010 mg/L. Cabe señalar que son las mismas concesionarias las encargadas de velar por el análisis de estas muestras (172). Por otro lado, se solicitó a través de transparencias la información de la concentración de arsénico en las muestras de agua tomadas por la Secretaría Regional Ministerial de Salud de la Región. La información recibida da cuenta que las 105 muestras recibidas tienen una concentración de arsénico total igual o menor a 10 µg/L, siendo este último el valor más elevado ubicado en la zona de Chuño.

En relación al suelo, en 1984, el Instituto de Salud Pública (ISP) y Servicio Nacional de Geología y Minería (SERNAGEOMIN) reportaron que el arsénico era el contaminante de mayor importancia relativa dentro de los residuos del Sitio F, lo que disminuyó al 10% en 1997 (173). El estudio de AGRIQUEM (2008), identificó que los niveles de arsénico en suelo eran homogéneos, encontrando en todas las muestras concentraciones que superaban la recomendación de USEPA (sigla en inglés: *United states environmental protection agency*) de 4 mg/kg. (174). A pesar que en Chile, aún no existe una norma, se ha utilizado la concentración máxima para arsénico de 29 mg/kg, que corresponde a la Guía Holandesa (174). Esto debido a que el valor “target” de las muestras, es decir los suelos que no tienen intervención antropogénica, varían entre 7 y 12 mg/kg, con un percentil 95 de 30,58 mg/kg (Tabla N°5) (167). Posteriormente, se han tomado muestras de arsénico en diferentes partes de Arica, identificando una concentración para el sitio F, calle Chapiquiña, barrio Industrial y Villa Sica-Sica de 51, 996, 105 y 70 mg/kg respectivamente (167).

Tabla N°5: Concentración de arsénico en muestras de suelo ciudad de Arica, estudio AGRIQUEM 2009 (174).

		Arsénico
Media (mg/kg)		21,71
Mediana		11,20
Desviación Estándar		86,09
Rango		1036,3
Valor mínimo		0,10
Valor Máximo		1036,30
Percentil	25	8,18
	75	14,43
	95	30,58

Exposición a arsénico en la población de Arica

Un estudio realizado el 2009 y 2010 a 8.391 escolares de 15 establecimientos educacionales describió que un 5,7%, de las muestras de orina tenía una concentración mayor a 35 µg/L, no encontrando diferencias significativas en las medias según zona de residencia (no expuesto 15,8 µg/L y expuestos 20,1 µg/L (valor $p=0,356$) (175). La prevalencia de valores de arsénico ≥ 35 µg/L obtenida a través del Programa de Polimetales entre los años 2009 a 2015 es de 15,5% y a través del estudio de binomio madre-hijo se identificó una prevalencia de un 7% (176). Si bien la concentración de arsénico en suelo es más elevada en las tres zonas identificadas en el Programa de Polimetales, la mediana de la concentración en orina de personas pertenecientes a este Programa no presenta diferencias significativas por zonas. El mismo monitoreo realizado por el Programa de Polimetales ha registrado los siguientes valores en la población en seguimiento (Tabla N°6).

Tabla N°6: Concentración de arsénico inorgánico en orina en la población bajo seguimiento del Centro de Salud Ambiental, Registro de Población en Control (RPEC)

	µg/L
Mediana	21
Rango Intercuartílico (P25 a P75)	11 - 21
Valor mínimo - máximo	0,34 - 477

Vulnerabilidad social en Arica

Según la Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional (CASEN) del año 2017, la incidencia de pobreza por ingreso en Arica corresponde al 8,4% (13.560 personas) y la pobreza por ingreso extrema a un 2,4% (3.902 personas) porcentaje bajo la situación país. Sin embargo, cuando se observa la incidencia de pobreza multidimensional, ésta sobrepasa la situación del país (21,8% v/s 20,7%) (19). La población de Arica que se presenta en el tramo 40 de ingreso es el 60,7%, mayor a la situación país (55,4%). En cambio, el porcentaje en los demás tramos de ingreso tiende a ser menor (Figura N°3). La población de Arica ha mantenido una marcada desigualdad según el promedio de ingreso económico, la CASEN del 2015 informaba un índice Gini de 0,45.

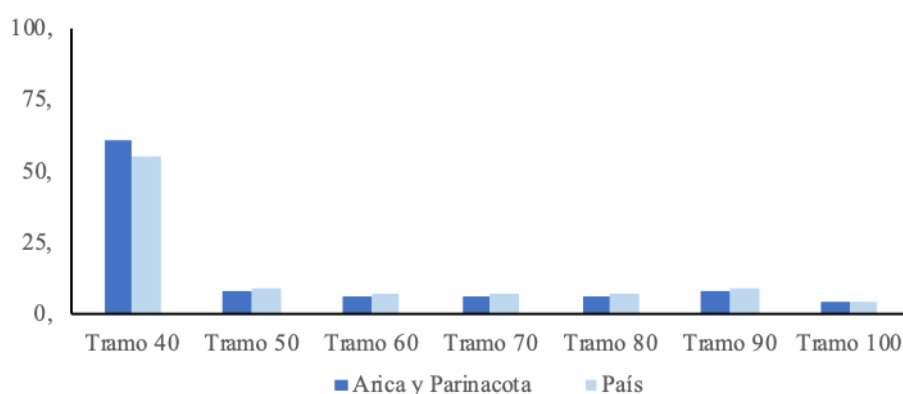


Figura N°3: Distribución porcentual de la población de Arica y País según tramo de ingreso, Arica 2017. Fuente: CASEN, Ministerio de Desarrollo Social, 2017. Elaboración propia

8.- Planteamiento del problema

Como se señaló previamente, la exposición a arsénico es un problema de salud pública a nivel global. Se asocia con enfermedades de tipo cancerígenas y no cancerígenas que contribuyen a la carga de morbilidad (47). Además, la exposición a arsénico en dosis elevadas in útero desencadena efectos adversos en el recién nacido, en la primera infancia, y enfermedades prematuras en el adulto (8,177). Particularmente, el bajo peso al nacer es un indicador de la mortalidad y morbilidad neonatal (178) y factor de riesgo de enfermedades crónicas en la vida adulta

(179,180). Si bien el efecto de altas dosis de arsénico sobre el peso al nacer está bien documentado, los efectos a bajas dosis no han sido concluyentes.

Por otro lado, la evidencia respecto a los factores que aumentan el riesgo de exposición a arsénico a nivel individual (37), los mecanismos por los cuales actúan los factores sociales y ambientales aún no están claros (148) y particularmente la brecha del conocimiento entre los factores sociales y arsénico es aún mayor. Según lo señalado en la Figura N°1, las exposiciones ambientales pueden contribuir a las desigualdades sociales en salud a través de dos mecanismos: la exposición diferencial y la susceptibilidad diferencial los que pueden actuar independiente o sinérgicamente. Frente a una exposición ambiental, la presencia de determinados factores sociales podría aumentar la susceptibilidad y actuar como factores modificadores, es decir que en su presencia el efecto en salud aumenta (181).

Determinar si la vulnerabilidad social territorial es un modificador de efecto, permitiría comprender si existen desigualdades en la población producto de las condiciones de desventaja de exposiciones sociales y ambientales. Al respecto, los estados miembros de la Organización Mundial de la Salud Europea en el 2010, señalaron que *“la existencia de injusticias significativas y las desigualdades evitables en los riesgos ambientales dentro de un país no son aceptables, y ... exige políticas e intervenciones relevantes ”* (182). En paralelo a la reducción de la carga de contaminación por arsénico, intervenir en los factores de vulnerabilidad permitiría aumentar las capacidades de las poblaciones para hacer frente a los diferentes riesgos de la exposición, creando programas más focalizados, que logren generar indicadores reales de desarrollo.

Arica, es una ciudad con características particulares que entregan un escenario favorable para responder la pregunta de investigación. Por una parte el Ministerio de Desarrollo Social ha descrito que más de la mitad de la población tiene al menos un factor de vulnerabilidad. Por otro lado, es una ciudad que desde el año 2009 ha contado con un monitoreo a la población de riesgo a través del Programa de Intervención Ambiental en la población expuesta. También se han implementado a lo largo de los años medidas para reducir la concentración de arsénico inorgánico en las fuentes de agua potable. De lo anterior, se prueba que de cumplirse la hipótesis de este estudio, no basta con sólo focalizarse en este tipo de intervenciones, sino que debe ampliarse a identificar las poblaciones afectadas de tal manera de mejorar sus capacidades para hacer frente a este tipo de problemas de exposición crónica.

Consideramos que la integración de los factores sociales y del entorno espacial para obtener la vulnerabilidad social territorial no ha sido suficientemente incorporado en los análisis de salud pública, y este estudio apunta a identificar a esos grupos con menos ventajas en la sociedad. De esta manera este estudio tiene como propósito: i) generar evidencia en el campo de los efectos en salud asociados a exposición a arsénico a bajas dosis; (ii) permitir comprender el papel de la exposición de vulnerabilidad social sumado a la exposición a arsénico inorgánico; (iii) permitir integrar en el análisis el componente territorial; y (iv) que este nuevo conocimiento contribuya a fortalecer las políticas de salud pública orientadas a proteger a la población.

III.- Pregunta, Hipótesis, Objetivos

Preguntas de Investigación

¿Existe diferencia del peso al nacer asociado a la exposición a arsénico inorgánico en mujeres que residen en áreas con o sin vulnerabilidad social?

Hipótesis

La vulnerabilidad social territorial modifica el efecto de la exposición a arsénico sobre el peso al nacer. Así, una mayor concentración de arsénico en la orina de las madres en presencia de vulnerabilidad social territorial se asocia con una mayor disminución de peso al nacer comparado con el efecto sin vulnerabilidad social territorial.

Objetivo general

Evaluar si la vulnerabilidad social territorial modifica la asociación entre la exposición a arsénico inorgánico en orina de las madres y el peso al nacer en la ciudad de Arica.

Objetivos específicos

1. Describir y analizar el peso al nacer de los hijos de madres del estudio identificando diferencias en relación a factores socioeconómicos, características de las mujeres y concentración de arsénico en orina.
2. Determinar si existe asociación entre la concentración de arsénico en orina y peso al nacer.
3. Establecer si existen diferencias del peso al nacer asociado a arsénico inorgánico en áreas con y sin vulnerabilidad social territorial.
4. Identificar el patrón de variación espacial local que permite explicar la relación entre vulnerabilidad social territorial y concentración de arsénico en orina y vulnerabilidad social territorial y peso al nacer del recién nacido con un enfoque de regresión geográficamente ponderada.

IV.- Métodos

1.- Diseño del estudio

Este estudio corresponde a un diseño transversal en base a información secundaria. Para ello se utilizó datos provenientes de diferentes fuentes: (1) Encuesta a madres enroladas en el estudio “Prevalencia de arsénico en gestantes y plomo de recién nacidos del Hospital Dr. Juan Noé, Arica entre el 2013 y 2016”, donde se obtuvo información sociodemográfica y características individuales (edad, etnia, nacionalidad, años de estudio, morbilidad, diabetes, índice de masa corporal, consumo de tabaco, actividad laboral), concentración de arsénico inorgánico y creatinina en orina; (2) Registro de nacimiento Hospital Juan Noé (peso al nacer, talla al nacer, semana gestacional al nacer, sexo del recién nacido, antecedente de paridad de la madre); (3) La Vulnerabilidad social territorial fue construida en base a la información del “Atlas de acción social, áreas prioritarias para 75 comunas de Chile” (189), información solicitada al Ministerio de Desarrollo Social.

2.- Población y muestra

La población en estudio correspondió a mujeres embarazadas de la comuna de Arica entre los años 2013 y 2015. La muestra corresponde a mujeres que fueron enroladas para el estudio “Prevalencia de arsénico en gestantes y plomo de recién nacidos del Hospital Dr. Juan Noé, Arica entre el 2013 y 2016” realizado por la Secretaria Regional Ministerial (SEREMI) de salud de Arica y Parinacota. La muestra según nacimientos vivos de la Provincia de Arica y Parinacota se describe en la Tabla N°6. El año 2016 solo hubo 5 nacimientos enrolados los que no fueron incluidos por no representar a los partos del año 2016.

Tabla N°7: Número de binomio madre-hijo participante del estudio y nacimientos vivos por año en la Provincia de Arica.

Año	Número de binomio madre-hijo participante del estudio	Número de nacidos vivos en la Provincia de Arica y Parinacota*	Porcentaje de binomio madre-hijo según NV en provincia de Arica
2013	82	3488	2.4
2014	589	3534	16.7
2015	829	3397	24.4

* Nacidos vivos de la provincia de Arica y Parinacota, DEIS

Criterio de inclusión: embarazadas que ingresaron al estudio original, cuyo parto fue atendido en el Hospital Juan Noé de la ciudad de Arica entre el 2013 y 2015; residir en la ciudad/urbana de Arica.

Criterio de exclusión: no disponer de resultados de laboratorio de arsénico inorgánico en orina; no tener las coordenadas de residencia para su georreferenciación; no disponer del dato de peso al nacer; embarazo múltiple y mortinato o aborto.

El tamaño de muestra del estudio original se estimó considerando una prevalencia de plomo de 1% de muestras sobre 10 µg/dL, en niños atendidos en el Centro de Salud Ambiental y para arsénico inorgánico la prevalencia se estimó en un 12%, correspondiente a muestras sobre 35 µg/L medidas en el Centro de Salud Ambiental. Se asumió un error < a 0,5 puntos porcentuales para plomo y < 2 puntos porcentuales para arsénico, resultando en un tamaño muestral de 1.519 pares, sumando a este valor un 10% para compensar pérdidas. Finalmente, el tamaño muestral para el estudio central correspondió a 1.672 binomios con una confianza de 95% (190).

En la Tabla N°8 se observa que para un n=1500 mujeres con un error $\alpha = 5\%$, 4 covariables y con un R^2 de 0,20, el poder estadístico obtenido es el máximo del 100%, manteniéndose tanto con el aumento a 6 covariables como también con la disminución del R^2 y un $\alpha = 1\%$. Si el tamaño de muestra disminuyera alrededor de un 33% (n=1000) o incluso un 83% (n=250), con un R^2 de 0,10 y un $\alpha = 1\%$, el poder estadístico siempre supera el 90%.

Tabla N°8: Estimación del poder estadístico para evaluar la asociación entre exposición a arsénico y peso al nacer.

N	1500	1500	1500	1000	250	250
R ² ^a	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10
α ^b	0,05	0,05	0,01	0,01	0,01	0,01
Covariables	4	6	4	6	4	8
Potencia	100	100	100	95	97	93

a = coeficiente de correlación múltiple al cuadrado de la relación entre arsénico y peso al nacer.

b = error del estimador

3.- Variables

Variable resultado:

Peso de nacimiento: Es la medición de peso al momento de nacer con los procedimientos estandarizados y pesa calibrada que se encuentra en el Hospital Juan Noé. La unidad de medida es gramos. La variable fue analizada en escala continua.

Variables de exposición

Concentración de arsénico inorgánico en orina de las madres: para cada participante se obtuvo una muestra de arsénico en orina previo al parto a fin de determinar la concentración de arsénico inorgánico a través de la técnica de espectrofotometría de absorción atómica, cuyo Límite de detección (LD) correspondió a 2,5 µg/L analizado en el Instituto de Salud Pública (ISP), la variable está medida en escala continua.

Variable modificadora de efecto.

Vulnerabilidad social territorial: esta variable se construyó a partir de un conjunto de indicadores articulados e integrados en el “Atlas de Acción Social, áreas prioritarias para 75 comunas de Chile”, realizado por el Ministerio de Desarrollo Social con el objetivo de identificar territorios con algún tipo de vulnerabilidad o desventaja social con un enfoque territorial. Los polígonos generados utilizaron como fuente principal el Registro Social de Hogares (RSH) y otros indicadores de vulnerabilidad de diferentes fuentes confiables (Tabla N°9). Las articulaciones de variables territoriales en un lugar

indicó áreas con menos recursos y activos, vale decir, hogares que están en riesgo de caer en situación de pobreza, a lo que se le suma indicadores para caracterización del entorno.

Tabla N° 9: Indicadores del Registro Social de Hogares y del entorno de la comuna según fuente y año, para la construcción de la vulnerabilidad social territorial

Indicadores	Fuente	Año
Hogares ubicado en el tramo 40% de calificación socioeconómica	Registro Social de Hogares	2017
Hogares con personas en situación de dependencia y/o adultos mayores	Registro Social de Hogares	2017
Hogares jefatura femenina y niños(as) en primera infancia (0 a 4 años)	Registro Social de Hogares	2017
Hogares con jóvenes que no trabajan ni estudian (15 a 29 años)	Registro Social de Hogares	2017
Hogares con hacinamiento medio a crítico	Registro Social de Hogares	2017
Violencia Intrafamiliar	Carabineros de Chile	2016
Condominios sociales	Ministerio de Vivienda y Urbanismo	2016
Campamentos	Ministerio de Vivienda y Urbanismo	2011

Para contruir cada polígono, el Ministerio desarrolló en primera instancia la geocodificación de hogares considerando estándares de calidad en la información. Para que fuera representativo se obtuvo como mínimo el 75% de geocodificación de direcciones. Posteriormente, se crearon los mapas de densidad con el fin de mostrar aquellas áreas donde la concentración de hogares es mayor, es decir, áreas críticas identificadas a través de la metodología de quiebres naturales, la cual agrupa de manera inherente datos a través de valores similares maximizando las diferencias entre ellos. A cada indicador se le calculó la concentración de hogares en función a la localización y representación de éstos. Las áreas de concentración se definieron a partir de la proximidad entre los hogares, mientras mayor es la cercanía, mayor es la densidad, estimando un área de influencia de 300 metros como área de influencia de proximidad. Finalmente se obtuvieron coberturas cartográficas de tipo polígono, que permiten visualizar y analizar a escala comunal la distribución e integración de los indicadores mencionados (189). Esta información fue solicitada al Ministerio de Desarrollo Social a través de ley de transparencia.

En la Figura N°4 se muestra un mapa donde se identifican las Áreas Prioritarias de Acción Social (APAS) de la comuna de Arica que son la articulación de factores de vulnerabilidad en un mismo territorio. Este mapa fue realizado con información de 167.733 personas pertenecientes a 71.347 hogares, lo que equivale al 68,9% del total de la población de la comuna de Arica (243.149 personas).

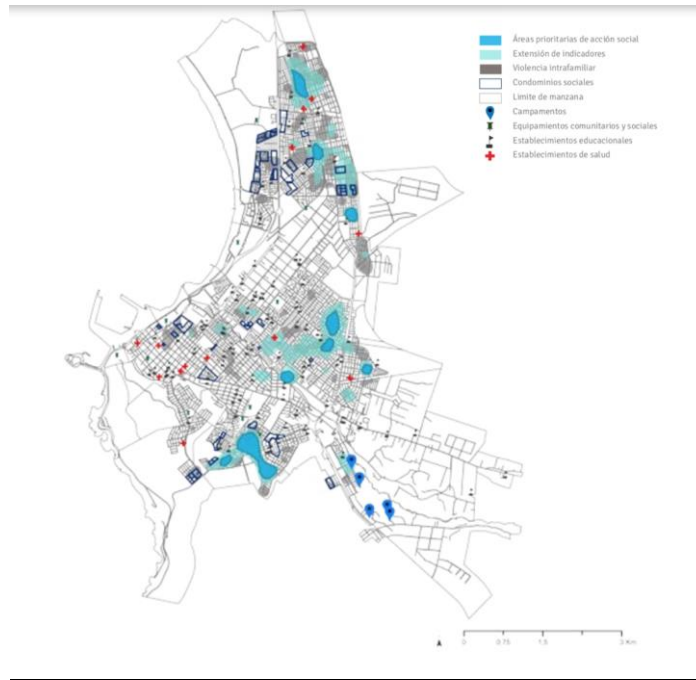


Figura N°4: Áreas prioritarias de acción social (APAS) en la comuna de Arica.

Fuente: Atlas de Acción Social, Ministerio de Desarrollo Social, 2017

Con esta información se generó la variable vulnerabilidad social territorial (VST) en base a dos categorías: no vulnerable y vulnerable

- Sin vulnerabilidad social territorial: lugar de residencia ubicada en territorio sin vulnerabilidad (categoría =0).
- Con vulnerabilidad social territorial: lugar de residencia ubicada en territorio que posee algún indicador de vulnerabilidad (categoría =1).

El manejo de datos para generar esta variable es explicado con detalle en la sección plan de análisis.

Covariables medidas a nivel individual

Las siguientes variables fueron obtenidas a partir del “Estudio de prevalencia de arsénico en gestantes y plomo en recién nacidos del Hospital Dr. Juan Noe, Arica, 2013 y 2016”, que corresponde a un estudio realizado por la Secretaría Regional Ministerial de salud de Arica y Parinacota para dar respuesta a su función de realizar diagnóstico en salud frente, en este caso, a la exposición de la población a polimetales. La base de datos concentra información sociodemográfica de las mujeres, concentración de arsénico en orina, información de nacimiento de su hijo y

coordinadas de su domicilio; la cual fue debidamente anonimizada con un código de identificación y fue proporcionada al Programa de Epidemiología de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile como parte de un convenio de Colaboración entre la SEREMI de Salud y la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Resolución exenta 0108, del 12 de febrero del 2016). En dicho estudio, las variables recolectadas a través de encuesta fueron:

- Edad de la madre: medida en escala continua. Se categorizó para fines descriptivos (14-20; 21-30; 31-40; 41-50 años). Se espera que a menor edad de la madre menor peso al nacer. Por otro lado, se ha relacionado con la exposición a arsénico donde a mayor edad menor concentración de arsénico.
- Paridad: categoría nominal (primípara y múltipara). Las mujeres primíparas se relacionan a hijos con menor peso al nacer.
- Etnia: auto reporte. Se ha descrito la limitación del autoreporte de etnia en relación a la ascendencia genómica (191,192). Sin embargo, estudios realizados en Chile, señalan que los individuos que declararon tener un antepasado de etnia originaria, así como el número de apellidos originarios tenían una elevada correlación; así, el 80% de los aimaras presentaba un alto porcentaje de ancestría amerindia (193). La etnia de pueblos originarios se relaciona a un menor peso de nacimiento, ya que a su vez se relaciona con menos años de educación y bajo nivel socioeconómico. En este mismo contexto, la etnia se relaciona a lugares con mayor exposición a arsénico debido a la desprotección política y exclusión social. La variable se analizó en base a tres (ninguna etnia, otra etnia y etnia aimara) o dos categorías (autoreporta etnia y ninguna etnia) dependiendo del análisis.
- Índice de Masa Corporal de la madre (IMC): obtenido a través de autoreporte de peso previo al embarazo. Es el resultado de peso (kg)/talla (centímetros)². La variable fue analizada en forma continua y categórica (enflaquecida, normal, sobrepeso, obeso). Un menor IMC se relaciona a un menor peso al nacer. Por otro lado, se relaciona con la exposición a arsénico ya que la población enflaquecida se asocia a una mayor exposición.
- Años de escolaridad de la madre: se analizó en forma continua y categórica (< 8 años, 8 a 12 años, > 12 años). Menos años de estudios se relaciona a bajo

peso al nacer. De la misma forma, menos años de educación se relaciona con mayor exposición a arsénico dada por conductas de riesgos.

- Actividad laboral: se refiere a las madres que durante el periodo de embarazo realizaban alguna actividad laboral. La mayor parte de madres que no realizaban actividad laboral, señalaban ser dueñas de casa. Se midió en forma dicotómica (Sí/No).
- Consumo de tabaco durante el embarazo: obtenida por encuesta. Variable medida en escala dicotómica (Sí/No). Fumar aumenta el riesgo de exposición y aumenta el riesgo de bajo peso al nacer.
- Nacionalidad: obtenida por encuesta. Variable 4 categorías: chilena, peruana, boliviana, otra nacionalidad, y variable 2 categorías: chilena y extranjera.

Las variables obtenidas a partir de la ficha de registro del parto fueron:

- Semana gestacional: es el tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento, se relaciona al nivel de desarrollo del feto. Se midió en escala continua. La prematurez posee una asociación positiva con la exposición a arsénico, siendo consecuencia de éste. Además, se ha asociado con peso al nacer, la menor edad gestacional se relaciona con un menor peso al nacer.
- Morbilidad: se describe el reporte de hipertensión arterial (Si/No), diabetes mellitus tipo 2 (Si/No), enfermedad tiroidea (Si/No), enfermedad renal (Si/No), enfermedad respiratoria crónica (Si/No), enfermedad digestiva crónica (Si/No), enfermedad cardíaca (Si/No). Luego se creó una variable morbilidad de dos categorías: 1) Sí: presenta 1 o más enfermedades señaladas anteriormente. 2) No: no presenta ninguna enfermedad señalada anteriormente. La morbilidad aumenta el riesgo de bajo peso al nacer. Por otro lado, puede actuar como un factor de riesgo para una mayor exposición a arsénico.
- Sexo del recién nacido: ficha de atención del parto. Variable dicotómica (hombre; mujer). El sexo femenino posee un menor peso que el sexo masculino.

4.- Plan de Análisis

Preparación de la base de datos:

Para el análisis de la base de datos se utilizó el software de STATA versión 15 (194). La base incluyó variables individuales obtenidas a través del “Estudio de prevalencia de arsénico en gestantes y plomo en recién nacidos del Hospital Dr. Juan Noe, Arica, 2013 y 2016” y del Registro de nacimiento Hospital Juan Noé con su respectivo código identificador.

Dado que los factores que integran la variable de vulnerabilidad social territorial se encuentran a nivel geográfico (Tabla N° 8) se transformó la información de polígono de cada una de las capas según punto de residencia de cada mujer, utilizando la técnica de *Join data from another layer based on spatial location* (une datos de otra capa temática a partir de la coincidencia espacial). Se exportó a la base en STATA cada uno de los factores de vulnerabilidad como una variable dicotómica. La categoría “Sí” si el punto de coordenada de la residencia de la mujer se encontraba en un polígono, indicaba que presentaba la condición y, “No” si el punto de coordenada de la residencia de la mujer no indicaba la condición. Para construir la variable vulnerabilidad social territorial en su categoría “con VST”, se creó la condición que indica que posee 1 o más factores de vulnerabilidad. En cambio, la categoría “sin VST”, es cuando reside en un territorio que no presenta ningunos de los factores de vulnerabilidad. Finalmente, se comprobó aleatoriamente si la información de la base construida era coherente con la información proporcionada por cada base por separado.

Paralelamente, se construyó la base de análisis geográfico con las cartografías de límites geográficos comunales y manzanas censales del Instituto Nacional de Estadísticas (INE) 2012; se unió a través de capas temáticas los archivos en formato shape adquiridos a través del Ministerio de Desarrollo Social, los cuales contienen información de tipo polígonos. Se sumó, los puntos de residencia de cada una de las mujeres del estudio georreferenciados. Se trabajó con la proyección WGS84, Huso 19, hemisferio sur, coordenadas UTM (*universal transversal de mercator*) y escala regional para producir mapas temáticos de peso al nacer y otras variables explicatorias. La preparación de la base de datos consideró adicionalmente, identificar inconsistencias, transformación de geocodificación de coordenadas en formato UTM, comprobar la

consistencia espacial de los datos para que la información se localice correctamente. Para todo lo anterior se utilizó software de análisis geográfico ArcGIS pro 10 (195).

Análisis exploratorio de la base de datos

Se evaluó la distribución de las variables, presencia de valores outliers y errores de digitación. En caso de no distribuir normal la concentración de arsénico en orina, se realizó transformación logarítmica. También en esta fase se realizó la transformación de variables categóricas en variables dummy y la transformación de variables continuas en categorías para fines descriptivos.

- Objetivo 1

Se realizó el análisis descriptivo de las variables del estudio. Las variables continuas como la concentración de arsénico en la orina o el peso al nacer, se describieron considerando la media aritmética \pm desviación estándar. Para variables dicotómicas o categóricas la descripción se realizó utilizando proporciones. Las diferencias de peso al nacer según variables de exposición, variables sociodemográficas, variables relacionadas con el embarazo y parto, y características de cada mujer, y variables de vulnerabilidad social territorial, fueron evaluadas a través de test de hipótesis. Para variables dicotómicas se utilizó test de significancia de Wilcoxon, para variables categóricas Kruskal Wallis y para variables continuas correlación de Spearman con un intervalo de confianza de 95%.

- Objetivo 2

Para determinar la existencia de asociación entre arsénico inorgánico en orina y peso al nacer, en primer lugar, se realizó modelos de regresión lineal simple con cada una de las variables consideradas en el estudio con el peso al nacer. Las variables de ajustes consideradas en la literatura, sumadas a aquellas asociadas a un valor p menor de 0,10 fueron consideradas para incluir en los modelos multivariados como covariables de ajuste. Además, se realizó análisis bivariado con los factores de vulnerabilidad social territorial, los que fueron incorporados en la sección de anexos.

Posteriormente se ajustó un modelo multivariado, todos los test estadísticos fueron evaluados a dos colas y con una significancia estadística $< 0,05$.

Dado que la edad gestacional es una variable mediadora se realizó un análisis de mediación con el fin de descomponer el efecto directo e indirecto del efecto total entre la concentración de arsénico y el peso al nacer. Inicialmente, se requirió evaluar la existencia de interacción entre el mediador (edad gestacional) y la exposición (arsénico inorgánico) a través de un término de interacción multiplicativo. Si éste tenía un valor p menor a 0,05, la variable mediadora también tendría un efecto de interacción por lo tanto, se debía analizar tanto el efecto directo natural (EDN) y el efecto directo controlado (EDC). De lo contrario, si no hay interacción entre la variable mediadora y la exposición entonces el EDN y el EDC eran similares.

Para este estudio se utilizó el enfoque de mediación causal, con el método de producto, basado en un marco contrafactual, que señala, en ausencia de interacción, que el efecto directo representa el efecto de arsénico inorgánico sobre el peso al nacer después de ser ajustado por la edad gestacional, pero la exposición cambia desde el nivel $a-a^*$. Por otro lado, el efecto indirecto representa el cambio en el peso al nacer cuando la concentración del arsénico inorgánico se mantiene constante y la edad gestacional cambia de acuerdo al valor que debería tomar por cada 1 unidad de incremento del arsénico inorgánico cuando la exposición es cero, es decir el efecto indirecto captura el efecto de la exposición sobre el resultado que opera por el cambio del mediador (154). Lo anterior se realiza a través de la creación de una programación en STATA usando el comando “Scalar command” y un bootstrapping de 1000 realizaciones para obtener un intervalo de confianza de 95%. El método de producto considera dos modelos de regresión: (donde $As-In = \ln$ arsénico inorgánico; $EG =$ edad gestacional (variable mediadora) y $cov =$ covariable de ajustes en el estudio).

i) Primera regresión de análisis de mediación:

$$E[\text{peso al nacer} | As-In, EG, cov] = \theta_0 + \theta_1 As-In + \theta_2 EG + \theta_4 cov.$$

ii) Segunda regresión de análisis de mediación:

$$E[EG | As-In, cov] = \beta_0 + \beta_1 As-In + \beta_2 cov.$$

El efecto directo natural es el coeficiente de la exposición en el modelo de regresión del peso al nacer que incluye al mediador ($\theta_1 As-In$). El efecto indirecto natural es el producto del coeficiente de exposición en la primera regresión y el coeficiente del mediador de la segunda regresión ($\beta_1 As-In * \theta_2 EG$). Finalmente la proporción mediada es igual al efecto indirecto natural dividido por el efecto total.

- Objetivo 3

Posteriormente, una vez que se determinó la asociación del arsénico inorgánico sobre el peso al nacer y el potencial efecto mediador de la edad gestacional, se realizó un modelo de regresión lineal multivariada con el término de interacción multiplicativo para la vulnerabilidad social territorial y arsénico inorgánico en orina. La interacción se consideró significativa con un valor $p < 0,05$. De existir interacción se realizó estratificación entre las categorías de vulnerabilidad social territorial (VST=0 y VST=1).

- Objetivo 4

A modo de descripción espacial se realizó un análisis de puntos calientes G_i^* de Getis-Ord, con banda de distancia fija y distancia Euclídeana, para: peso al nacer, arsénico inorgánico y vulnerabilidad social territorial. Para todos los análisis espaciales la vulnerabilidad social territorial, se analizó como una variable continua, construida a través de la sumatoria de los factores de vulnerabilidad que posee cada mujer según el área que residen. Los resultados fueron expresados con Intervalo de confianza de 99%, 95% y 90% tanto para puntos calientes como para puntos fríos. Paralelo a esto se analizó la autocorrelación espacial a través de Índice de Moran con distancia inversa y distancia Euclídeana, con un 95% de confianza.

Con el objetivo de identificar la existencia de exposición diferencial y vulnerabilidad diferencial, se observó la asociación que presenta la vulnerabilidad social territorial con la concentración de arsénico en orina dentro de un modelo de regresión de mínimos cuadrados ordinarios (OLS). Luego se realizó el mismo análisis para peso al nacer. El OLS, consiste en un modelo global de regresión múltiple que identifica las variables explicativas que mejor ajustan al modelo. Para seleccionar el mejor modelo se utilizó: el factor de inflación de la varianza (VIF), el coeficiente de determinación (R^2), el criterio de información Akaike (AIC), el estadístico de Koenker que evalúa la heterocedasticidad en el espacio.

Una vez obtenidas las variables de ajuste para evaluar la exposición a arsénico y el peso al nacer, se realizó un modelo de regresión geográficamente ponderada (GWR, por sus siglas en inglés) para cada una de las variables señaladas. La base para su utilización es la no-estacionariedad, es decir el OLS solo permite evaluar las variables de manera global en el territorio, sin embargo de existir no estacionariedad, es decir

que las variables no posean el mismo comportamiento en todo el territorio, el GWR permite identificar los patrones que muestran esta heterogeneidad. Analiza desde una perspectiva global a un análisis local, obteniendo un mayor grado de detalle y precisión (197). La posibilidad de estimar coeficientes de determinación local para cada unidad espacial a partir de los valores de un conjunto de observaciones vecinas, permite conocer la forma en que se combinan localmente las variables de la regresión para obtener el “ajuste específico” en una localización (198). Se otorgó mayor peso a las observaciones más próximas y menor peso a las más lejanas a través de la función de Kernel.

Una vez que obtenidos los dos modelos (OLS y GWR), éstos fueron comparados en su ajuste global y la distribución de sus residuos. Finalmente, se analizó la distribución espacial de los ajustes del modelo GWR (valores locales de R^2) y de los coeficientes locales β (Anexo).

V.- Aspectos éticos

Esta tesis fue realizada en base a la información obtenida del “Estudio de prevalencia de arsénico en gestantes y plomo en recién nacidos del Hospital Dr. Juan Noe, Arica, 2013 y 2016”. Esta información (base de datos) fue recibida por el Instituto de Salud Poblacional (Escuela de Salud Pública) a través de la Resolución exenta N°108 del 12 de febrero del 2016, para colaborar a la SEREMI de Salud de Arica y Parinacota en su rol de cooperación técnica y científica, con el objetivo de fortalecer la investigación, contribuyendo con información relevante al diseño de políticas y programas de salud pública.

A través de esta resolución se da cuenta que la información se entrega al Programa de Epidemiología del Instituto Poblacional, en una base de datos, recibida por el investigador responsable (Académico del Programa de Epidemiología) a través de una clave, cuya base de datos está debidamente anonimizada: sin Rol Único Nacional (RUN), sin nombre y apellidos, y sin dirección de domicilio de embarazada. A cada embarazada del estudio se le adjudicó un código de identificación, que fue confeccionado en la SEREMI de Salud como generadores y administradores de la base de datos del estudio. A su vez, cada estudiante de post grado que realiza estudios de la base de datos con el investigador responsable, debe firmar una carta de compromiso para el uso de información confidencial donde queda especificado que se

encuentra imposibilitado de replicar la base de datos para otras personas no consideradas en el proyecto de investigación. Cabe destacar, que este estudio utiliza las coordenadas del domicilio de cada mujer, las que solo fueron utilizadas para identificar a la embarazada dentro de cada polígono, que representa la unidad espacial que posee las características de vulnerabilidad del área de estudio.

Este estudio busca obtener el máximo beneficio en lograr ejercer el derecho a información sobre el efecto de la exposición a arsénico sobre el peso al nacer y las implicancias de la vulnerabilidad. Tal como el convenio firmado lo establece, la divulgación de los resultados será realizado a través de un informe a la SEREMI de Salud de Arica. Posteriormente, se propone realizar un seminario de difusión de los resultados en la ciudad de Arica y difundir los resultados a través de publicaciones científicas.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile el 26 de diciembre del 2019.

VI.- Resultados

El número de observaciones del binomio madre-hijo del estudio primario correspondió a 1.706. En orden decreciente las causas de exclusión de observaciones fueron: falta de información del peso del recién nacido (n=78), no tener información de coordenadas de residencia (n=76), por embarazos múltiples (n=61 casos entre partos dobles y triples), 38 casos que se encontraban fuera del área de estudio, 12 casos no tenían muestra de arsénico y 5 mortinatos. El número de observaciones con los cuales se realizaron los análisis correspondieron a 1.436 mujeres.

En la Figura N°5, se presenta el mapa de la ciudad de Arica cuyos puntos corresponden a la residencia de cada una de las mujeres del estudio. Se observa una adecuada variabilidad en la distribución espacial a través de la zona urbana. Los lugares geográficos sin participantes corresponden al barrio industrial y los valles de Azapa y Lluta que se encuentran al norte y sur de la ciudad.

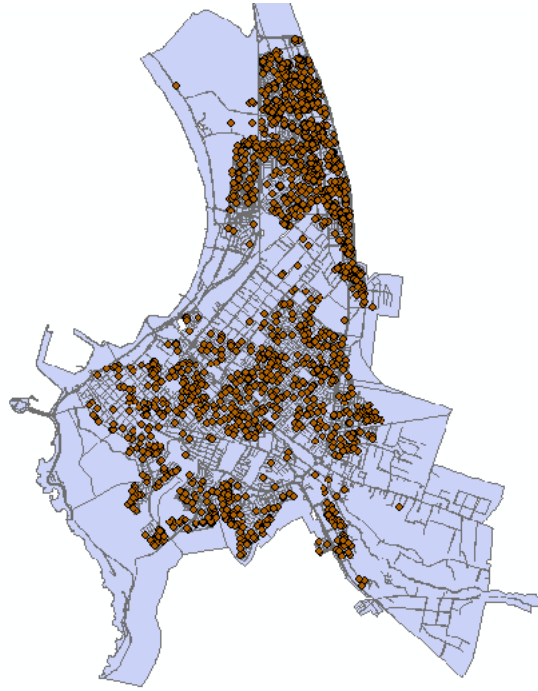


Figura N°5: Distribución geográfica de mujeres participantes en el estudio (n=1.436). Arica 2013 – 2015.

1. Descripción de la muestra en estudio

En la tabla N°10 se describen las características de la muestra en estudio. Se observa que el porcentaje de recién nacidos de sexo masculino fue 51,4% y la media de edad gestacional correspondió a 38,7 semanas.

En cuanto a la madre, la media de edad correspondió a 26,5 años, concentrándose un 81,9% entre los 20 a 39 años. Las embarazadas menores de 20 años correspondieron al 14,6%. La mayor proporción de participantes fueron chilenas, un 29% autoreportó pertenecer a la etnia aimara. Se observa que el promedio de IMC al iniciar el embarazo es alto (29,9 kg/m²), registrándose un 83,1% de mujeres con sobrepeso y obesidad. El porcentaje de mujeres con morbilidad fue de 14,9%, la prevalencia de diabetes (tipo 2 y gestacional) fue de 11,3%, y la prevalencia de diabetes gestacional fue de 9,2%.

Tabla N°10: Características de las mujeres y recién nacido participantes del estudio, Arica, 2013 – 2015.

Variable	N	Porcentaje; Media (DE)*
Del recién nacido		
Sexo		
Masculino	738	51,4
Femenino	697	48,5
Talla del recién nacido (centímetros) <i>Cont.</i>	1436	49,5 (2,6)*
Edad gestacional al nacer (semanas) <i>Cont.</i>	1436	38,7 (1,8)*
Edad gestacional al nacer		
< 37 semanas	91	6,3
37 y más semanas	1345	93,6
Complicación en el parto		
Sí	48	0,4
De la madre		
Edad (años) <i>Cont.</i>	1436	26,5 (6,5)*
Edad de la madre		
< 20 años	211	14,6
20 - 29 años	840	58,5
30 - 39 años	336	23,4
40 y más años	49	3,4
Nacionalidad		
Chilena	1350	94,0
Boliviana	41	2,8
Peruana	34	2,4
Otra nacionalidad	11	0,8
Etnia		
Aimara	412	29,0
Otra etnia	90	6,3
ninguna	917	64,6
Años de educación		
8 y menos años	82	5,8
8 a 12 años	1118	78,7
Más de 12 años	221	15,5
IMC kg/m ² <i>Cont.</i>		29,9 (5,3)*
IMC		
Enflaquecida	2	0,1
Normal	240	17,0
Sobrepeso	547	38,2
Obesidad	645	44,9
Morbilidad		
Sí	168	14,9
Diabetes (tipo 2 o gestacional)		
Sí	162	11,3

Paridad	Primípara	617	43,3
	Múltipara	811	56,7
Hábito de tabaco durante el embarazo	Sí	17	1,2
Antecedente de tabaco	Nunca ha fumado	773	53,9
	Fumaba hasta antes de embarazo	643	44,8
	Fuma en durante embarazo	17	1,2
Actividad laboral	Sí	882	61,5
Tipo de ocupación	Dueña de casa	552	38,5
	Trabajo relacionada a la minería	34	2,4
	Trabaja en otra labor	848	59,1

Cont= variable continua

IMC= índice de masa corporal

2. Variable de exposición: Arsénico inorgánico en orina

La distribución de arsénico inorgánico resultó no normal (Shapiro Wilk $<0,0001$). La mediana fue de $14 \mu\text{g/L}$ (RIC=9-23). La media de la concentración de arsénico correspondió a $17,4 \mu\text{g/L}$ (DE=13,8), con un mínimo de $2,5 \mu\text{g/L}$ (correspondiente al límite de detección/2), un máximo de $127 \mu\text{g/L}$ y percentil 95 de $40 \mu\text{g/L}$. La prevalencia de arsénico sobre $35 \mu\text{g/L}$ fue de 7,4%. Junto a la medición de arsénico inorgánico en orina, se obtuvo creatinina urinaria cuya media correspondió a $0,96 \text{ gramos/L}$ (DE=0,57). El porcentaje de muestras con creatinina tanto hemoconcentrada y hemodiluida correspondió al 8,9%. Al ajustar por creatinina la media de arsénico inorgánico en orina fue de $19,2$ (DE= 11,1) $\mu\text{g/gramo}$ de creatinina, y si las muestras hemoconcentradas o hemodiluidas de creatinina en orina son eliminadas, la media de la concentración de arsénico inorgánico es levemente menor ($18,4 \mu\text{g/L}$). El arsénico inorgánico se transformó a logaritmo natural.

En la Tabla N°11, se describe la concentración de arsénico inorgánico según variables de interés. De acuerdo al año de ingreso al estudio, la concentración de arsénico en orina es mayor en el año 2014. La mayor proporción de muestras de orina

fueron tomadas el tercer trimestre del embarazo (83,5%). Se observa una menor concentración de arsénico en orina a medida que aumentan los trimestres del embarazo (diferencia no significativa).

Coincidiendo con la literatura se observa que a menos años de educación se registra una mayor media de la concentración de arsénico en orina. En cuanto a la nacionalidad las participantes extranjeras mostraron una mayor media de concentración de arsénico inorgánico al igual que el subgrupo que autoreportó pertenecer a alguna etnia.

En relación al IMC se observa que la mayor concentración de arsénico inorgánico en orina la presentó el subgrupo de mujeres enflaquecidas compuesto por 2 mujeres. Dado el bajo número de observaciones que presenta dicha condición no serán consideradas para análisis posteriores. Para los otros grupos se observa que a medida que aumenta las categorías del IMC, la media de la concentración de arsénico también aumenta. Quienes no tenían una actividad laboral presentaron una mayor concentración de arsénico inorgánico en orina. Finalmente se observa que las madres con niños nacidos de término presentaron una concentración de arsénico en orina mayor en comparación a las madres cuyos hijos nacieron de pretermino. Se observa una correlación positiva entre arsénico inorgánico y edad gestacional (Rho Spearman= 0,0886; valor p=0,0008).

Tabla N°11: Comparación de la concentración de arsénico inorgánico en orina de las mujeres del estudio según subgrupos

Variables	N	Media	DE	Valor P
Año enrolada en el estudio**				
2013	82	16,5	9,3	0,012
2014	560	18,5	14,5	
2015	794	16,8	13,7	
Trimestre de embarazo**				
1°trimestre	6	24,8	11,2	0,0895
2°trimestre	231	18,5	15,5	
3°trimestre	1199	17,2	13,5	
Edad de la madre**				
< 20 años	211	16,9	11,4	0,7829
20 - 29 años	840	17,2	13,2	
30 - 39 años	336	18,5	16,7	
> 40 años	49	17,3	11,2	
Años de educación **				
8 y menos años	82	20,8	17,9	0,0075

	9 a 12 años	1118	17,6	13,8	
	Más de 12 años	221	15,3	11,7	
Nacionalidad**					
	Chilena	1350	17,3	13,6	0,0127
	Boliviana	41	14,7	9,1	
	Peruana	34	24,2	15,6	
	Otra nacionalidad	11	25,7	29,7	
Etnia de la madre*					
	Autoreporta pertenecer a etnia	502	18,4	14,7	0,0475
	Autoreporta no pertenecer a etnia	917	16,9	13,3	
IMC de la madre antes del embarazo**					
	Enflaquecida§	2	22,0	8,4	0,0269
	Normal	240	14,9	9,6	
	Sobrepeso	547	17,6	14,5	
	Obesidad	645	18,2	14,4	
Morbilidad de la madre*					
	No	959	17,4	13,8	0,4232
	Si	168	16,3	12,9	
Diabetes (tipo 2 o gestacional)					
	No	1274	17,4	13,8	0,6892
	Si	162	17,8	14,1	
Actividad laboral de la madre*					
	No	552	18,7	15,2	0,0026
	Si	882	16,6	12,8	
Hábito de tabaco durante el embarazo*					
	No	1416	17,4	13,8	0,3505
	Si	17	18,8	11,4	
Edad gestacional*					
	Menos 37 semanas	91	15,0	15,2	0,0042
	Mayor o igual a 37 semanas	1348	17,6	13,7	

DE: Desviación estándar; *Prueba Wilcoxon; ** Prueba Kruskal Wallis

§ Para posteriores análisis se elimina la categoría por bajo N

3. Variable resultado: Peso al nacer

La mediana del peso al nacer correspondió a 3440 gramos (RIC=600), con un valor mínimo de 760 gramos y un máximo de 5750 gramos; el percentil 95 correspondió a 4230 gramos. La prevalencia de bajo peso al nacer fue de 4,4% (63 casos). Corresponde a una variable no normal (Shapiro Wilk < 0,0001) (Figura N°6), no obstante, por el teorema central del límite podemos decir que esta variable distribuye normal.

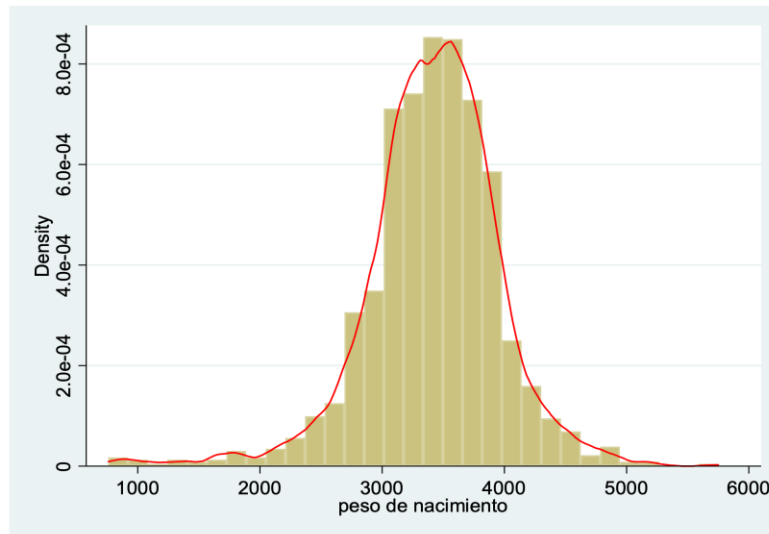


Figura N°6: Distribución del peso al nacer en los recién nacidos participantes del estudio.

En la Tabla N°12 se compara el peso al nacimiento de acuerdo a variables de interés. Se observa un menor peso en los recién nacidos de sexo femenino, en los de pretérmino y en mujeres de menor edad, el grupo de mujeres de 20 años o menos es el que tiene la media más baja. Los hijos de madres peruanas y bolivianas presentaron las mayores medias de peso al nacer, por otro lado, el subgrupo que se autoreportó perteneciente a una etnia presentó hijos de mayor peso comparado con las madres que reportaron no pertenecer a una etnia.

La media del peso al nacer fue mayor a medida que aumentaban las categorías de IMC y en madres que presentaban la condición de multíparas. Si bien las madres con alguna morbilidad presentaron hijos de menor peso, no resultó con diferencias estadísticamente significativas. Tampoco fue significativa la diferencia de peso si la madre presentaba o no actividad laboral, ni de acuerdo a si fumó o no durante el embarazo.

Tabla N° 12: Comparación del peso al nacer según subgrupos de población de mujeres del estudio. Arica, 2013-2015.

VARIABLES	N	Media	DE	Valor P
Año enrolada en el estudio**				
2013	82	3498,9	398,6	0,5433
2014	560	3422,9	502,3	
2015	794	3405,0	583,6	
Sexo del recién nacido*				
Masculino	738	3466,8	527,8	0,002
Edad gestacional*				
Menos 37 semanas	91	2434,0	750,7	0,0001
37 o más semanas	1345	3483,9	456,5	
Edad de la madre**				
< 20 años	211	3282,8	501,5	0,0001
20 - 29 años	840	3431,8	503,9	
30 - 39 años	336	3456,2	621,6	
> 40 años	49	3482,3	717,7	
Años de educación**				
8 y menos años	82	3361,5	556,1	0,5782
8 a 12 años	1118	3423,9	533,5	
Más de 12 años	221	3409,8	598,5	
Nacionalidad**				
Chilena	1350	3404,9	547,9	0,0021
Boliviana	41	3619,2	503,7	
Peruana	34	3624,4	393,8	
Otra nacionalidad	11	3553,6	430,1	
Etnia de la madre*				
Autoreporta pertenecer a etnia	502	3463,3	554,6	0,0081
Autoreporta no pertenecer a etnia	917	3391,9	539,3	
IMC de la madre antes del embarazo**				
Enflaquecida§	2	3505,0	685,8	0,0001
Normal	240	3247,8	517,3	
Sobrepeso	549	3384,4	526,0	
Obesidad	647	3507,8	552,1	
Paridad*				
Primípara	617	3328,8	547,9	0,0001
Múltipara	808	3484,0	538,9	
Morbilidad de la madre*				
No	959	3425,3	536,0	0,1251
Si	168	3362,9	673,8	
Actividad laboral de la madre*				
No	552	3454,1	526,2	0,1295
Si	882	3394,3	554,4	
Hábito de tabaco durante el embarazo*				
No	1416	3419,1	543,3	0,6405
Si	17	3299,4	638,9	

DE: Desviación estándar; *Prueba Wilcoxon; ** Prueba Kruskal Wallis

§ Para posteriores análisis se elimina la categoría por bajo N

De acuerdo a lo esperado, la variable edad gestacional se asoció como un determinante de importancia del peso al nacer (Rho Spearman= 0.564; valor $p < 0,0001$) (Anexo N°1, Figura a).

Al evaluar la correlación entre la concentración de arsénico inorgánico ajustada por creatinina y peso al nacer se observa que ésta es positiva (Rho=0,1294; valor $p < 0,0001$). La importancia del gráfico que se muestra a continuación (Figura N°7) es que las variables en el estudio (peso del recién nacido y concentración de arsénico inorgánico) poseen baja variabilidad.

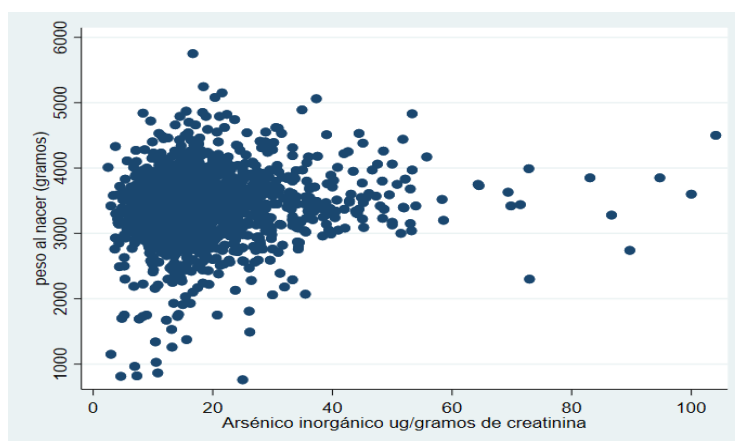


Figura N°7: Gráfico de correlación entre arsénico inorgánico en orina y peso al nacer.

En cuanto a la madurez de los recién nacidos, los pequeños para la edad gestacional (pesos bajo percentil 10) correspondieron al 9,9% (142 recién nacidos) y la mediana de peso correspondió a 2.545 gramos (RIC=2.220-2.740). Los adecuados para la edad gestacional correspondieron al 80,1% (1.153 recién nacidos) con una mediana de 3.440 gramos (RIC=3.190-3.680) y los grandes para la edad gestacional fueron el 9,8% (141 recién nacidos) con una mediana de 4.230 gramos (RIC=4.100-4.460) (Figura N°8).

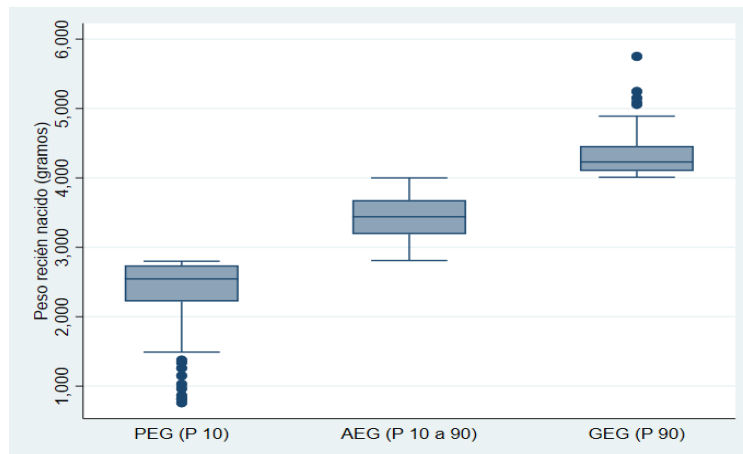


Figura N°8: Pesos del recién nacido según su madurez: pequeño para la edad gestacional (PEG), adecuado para la edad gestacional (AEG) y grande para la edad gestacional (GEG).

En relación a los resultados mostrados según el peso al nacer y en base a la evidencia de los factores que lo determinan, se realizó una comparación del IMC de las madres según la pertinencia a etnia y la nacionalidad. Se observa que las madres que se identifican con una etnia presentan una mayor proporción de sobrepeso u obesidad que las madres quienes no la autoreportaron (Figura N°9 (a)) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, si bien las madres inmigrantes poseen un porcentaje mayor de sobrepeso u obesidad, esta relación no fue significativa (Figura N°9 (b)).

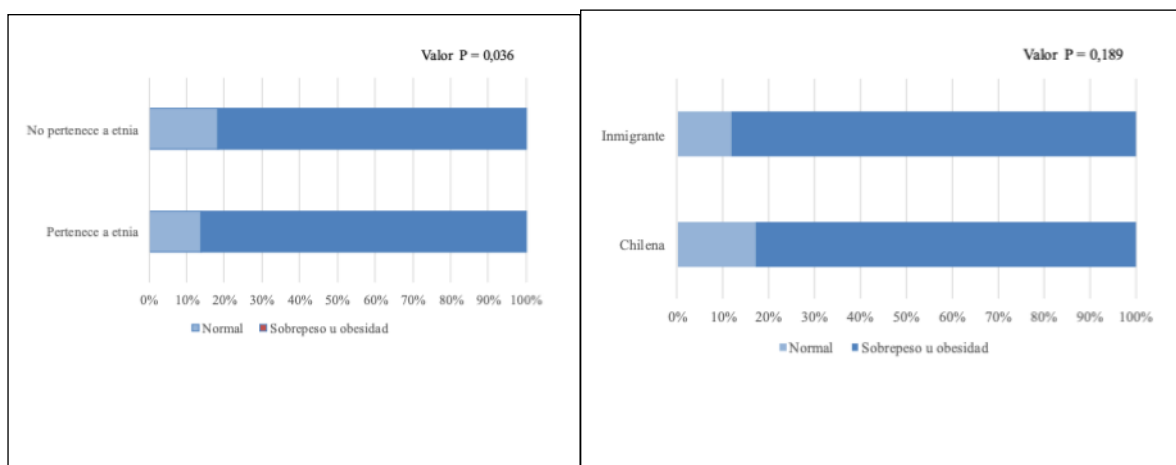
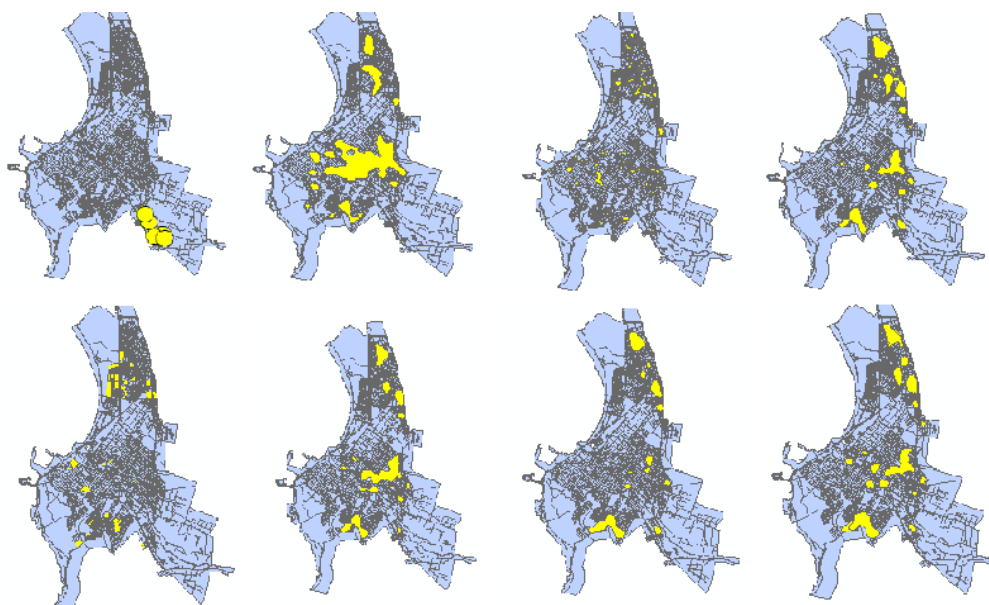


Figura N°9: Índice de masa corporal de las mujeres del estudio según autoreporte de pertenencia étnica (a) y nacionalidad (b), Arica 2013-2015.

Factores de vulnerabilidad y Vulnerabilidad Social Territorial (VST): variable modificadora.

Los factores de vulnerabilidad se obtuvieron de información proveniente del Ministerio del Desarrollo Social, a través de capas geográficas en forma de polígonos, como se observa en la siguiente Figura N° 11:



- Primera fila izquierda a derecha: campamento, población dependiente, violencia intrafamiliar, hacinamiento
- Segunda fila izquierda a derecha: condominios sociales, tramo 40%, jefatura femenina, población que no estudia ni trabaja.

Figura N°10: Mapas de Factores de vulnerabilidad en la ciudad de Arica, 2017

La información de los polígonos (Figura N°10) fue unida a la residencia de las madres participantes del estudio utilizando la técnica *Join data from another layer based on spatial location*. El factor de vulnerabilidad que concentró un mayor porcentaje de mujeres es el de las madres que residen en un lugar con personas en situación de dependencia moderada o severa (postrada) y/o adultos mayores de 60 y más años, seguidos por el residir en lugar que concentra hogares con hacinamiento medio a crítico (Tabla N°13).

Tabla N° 13: Número de mujeres que poseen algún factor de vulnerabilidad social territorial según el lugar de residencia.

Factores de vulnerabilidad social	N°	%
Madres que residen en hogares cuyos hogares concentran violencia intrafamiliar	340	23,6
Madres que residen en lugares cuyos hogares concentran el tramo 40 de calificación socioeconómica	319	22,2
Madres que residen en lugares cuyos hogares concentran personas en situación de dependencia y/o adultos mayores	433	30,1
Madres que residen en lugares cuyos hogares concentran jefatura femenina y niños en primera infancia	245	17,1
Madres que residen en lugares cuyos hogares concentran jóvenes que no trabajan ni estudian (15-29 años)	354	24,6
Madres que residen en lugares cuyos hogares se encuentran en condominios sociales	144	10,0
Madres que residen en lugares cuyos hogares presentan hacinamiento medio o crítico	357	24,8
Madres que residen en lugares con campamentos	39	2,7
Vulnerabilidad Social Territorial	934	65,0

n=1,436

De esta manera, la variable vulnerabilidad social territorial (VST), se construyó en base a 2 categorías, donde tener la condición de vulnerabilidad social territorial corresponde a residir en un territorio que concentra uno o más de los factores de vulnerabilidad mostrados en la Tabla N°12. Así el 65% de las madres del estudio residen en lugares con vulnerabilidad social territorial (934 mujeres).

Al relacionar la variable vulnerabilidad social territorial con la concentración de arsénico en orina se observa que la media es mayor en el grupo con vulnerabilidad social territorial (19,3 µg/gramo de creatinina; DE=10,6) comparado con el grupo sin vulnerabilidad social territorial (18,8 µg/gramo de creatinina; DE=11,7). Esta diferencia

está en límite de la significancia estadística (valor $p=0,0514$), gráfico en Anexo N°1, Figura b.

Al comparar la media del peso al nacer por categoría de vulnerabilidad social territorial, se observa que no existe diferencia entre residir o no en áreas de vulnerabilidad (valor $p=0,9211$). La Tabla N°14, muestra los pesos al nacer según el cuartil de la concentración de arsénico inorgánico ajustado por creatinina. Se observa una tendencia al aumento del peso al nacer a medida que aumenta el cuartil de arsénico inorgánico tanto en presencia o ausencia de vulnerabilidad social territorial. Esta diferencia es significativa en el grupo vulnerable.

Tabla N°14: Peso al nacer según cuartil de concentración de arsénico inorgánico corregido por creatinina según presencia de vulnerabilidad social territorial (VST).

Concentración arsénico inorgánico corregido por creatinina $\mu\text{g}/\text{gramo}$	Sin VST		Con VST	
	N	Media/DE	N	Media/DE
< 12,3	136	3389,1/560,8	221	3301,5/607,4
12,3 a 16,5	125	3375,1/523,1	221	3389,6/547,7
16,6 a 23,1	124	3440,1/532,8	248	3462,5/495,2
> 23,2	117	3477,6/494,4	241	3496,9/542,1
Valor p		0,6413		0,0070

Otra alternativa para observar la relación entre la concentración de arsénico en orina y el peso al nacer es a través de la madurez del recién nacido (Figura N°13). Se observa una mayor concentración de arsénico en orina en los recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) en vulnerables y no vulnerable, siendo mayor grupo vulnerable. Esta diferencia fue significativa en el grupo de población vulnerable (Tabla N° 15)

Tabla N°15: Concentración de arsénico inorgánico corregido por creatinina ($\mu\text{g}/\text{gramo}$) según madurez del peso al nacer y vulnerabilidad social territorial (VST).

Peso al nacer de acuerdo a su madurez	Sin VST		Con VST	
	N	Arsénico inorgánico Media/DE*	N	Arsénico inorgánico Media/DE*
PEG	50	18,8/10,8	92	17,3/10,4
AEG	406	18,7/11,2	745	19,2/10,6
GEG	46	21,1/16,1	94	22,4/10,8

PEG= pequeño para la edad gestacional < percentil 10/AEG= adecuado para la edad gestacional percentil 10-90

GEG= grande para la edad gestacional > percentil 90/*Arsénico inorgánico en orina corregido por creatinina

Al comparar otras variables del estudio con vulnerabilidad social territorial (Anexo N° 2), se observa diferencias significativas con la condición de pertenecer a etnia (valor $p = 0,020$). La población aimara se concentra en mayor proporción en territorios vulnerables en relación al porcentaje de la población no vulnerable (31,4% v/s 24,6%) (valor $p=0,020$).

Se observa además una diferencia leve pero estadísticamente significativa en la media del IMC entre grupos sin y con vulnerabilidad social territorial (29,6 v/s 30,2 kg/cm^2) (valor $p=0,0334$). La proporción de madres obesas es mayor en el grupo vulnerable, en cambio las madres de peso normal y sobrepeso están en una mayor proporción en el grupo de mujeres no vulnerables (Figura N°11).

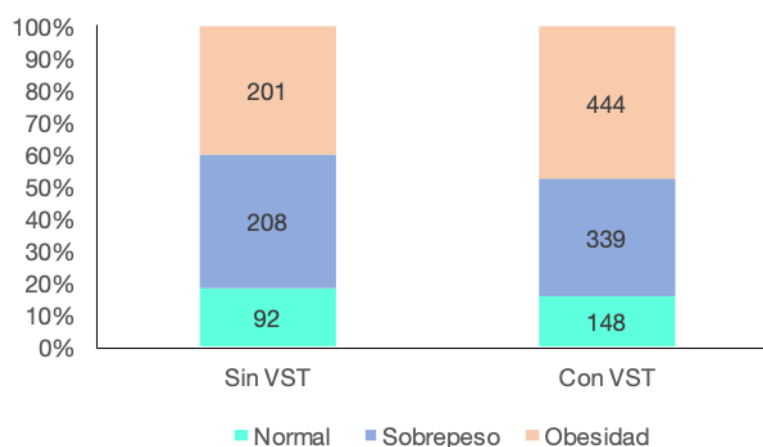


Figura N°11: Frecuencia relativa del índice de masa corporal según condición de vulnerabilidad social territorial (VST).

En la Tabla N°16 se observa que la concentración de arsénico inorgánico en orina es mayor en mujeres con sobrepeso u obesidad. La diferencia en la concentración de arsénico en orina en madres sin vulnerabilidad no fue significativa (valor $p=0,6075$). En cambio, en mujeres con la condición de vulnerabilidad, la diferencia es significativa. Además se observa una mayor media de arsénico en las mujeres con sobrepeso u obesidad en condición vulnerable que no vulnerable.

Tabla N°16: Concentración de arsénico inorgánico en orina según dos categorías de índice de masa corporal (IMC) y condición de vulnerabilidad social territorial (VST).

Categoría de IMC (kg/m ²)	Sin VST		Con VST	
	N	Media/DE	N	Media/DE
IMC normal (>18,5 a 24,9)	84	16,5/9,8	136	15,6/9,3
IMC SP/obesidad (>25)	371	18,1/15,6	711	19,4/13,2
Valor p	0,6075		0,0007	

DE=desviación estándar/IMC=índice de masa corporal

Las muestras utilizadas son las que tienen creatinina >0,3 y <3,0 gramos/L

Dada la relevancia del IMC para este estudio, en el Anexo N°3, se presenta la comparación del IMC según vulnerabilidad social territorial y otras variables de interés. Se observa que existen diferencias del IMC según edad de la madre, a mayor edad mayor IMC. Esta situación se presenta en madres que residen en áreas con y sin vulnerabilidad. Las madres que residen en áreas con vulnerabilidad presentan una mayor media de IMC sobre los 40 años. La educación también presentó diferencias, se observa que a menos años de educación mayor media de IMC, siendo solo significativo para las madres que residen en áreas vulnerables. En relación a la morbilidad y diabetes quienes presentan esta condición, tienen una mayor media de IMC, situación que se da en madres con y sin vulnerabilidad. Además, se presenta una mayor media de IMC en las madres que no trabajan, solo para el grupo de madres vulnerables.

4. Análisis bivariado

Las variables asociadas significativamente con el peso al nacer fueron sexo del recién nacido (menor peso en sexo femenino), semana gestacional (menor peso en menos de 37 semanas), edad de la madre (menor peso en las más jóvenes), nacionalidad (menor peso en madres chilenas), etnia (menor peso del recién nacido en madres que no pertenecer a etnia), actividad laboral (menor peso en recién nacidos de madres que trabajan) y paridad (menor peso en primíparas) (Tabla N°17).

Las categorías de sobrepeso y obesidad del IMC se asoció con mayor peso al nacer (explicando un 3% de la variabilidad del peso al nacer). Se observó un incremento de 142 gramos de peso por cada incremento de logaritmo de arsénico inorgánico en orina corregido por creatinina (IC95%: 89,7 a 194,3). La edad gestacional es la variable que explica un mayor porcentaje de la variabilidad del peso al nacer ($R^2=22,1$).

Residir en un territorio con vulnerabilidad social territorial no se asoció con el peso al nacer. Al realizar el análisis bivariado de cada factor de vulnerabilidad y peso al nacer (Anexo N°4), se observó una asociación significativa con madres cuyos hogares concentran el tramo 40 de calificación socioeconómica, madres que residen en hogares que concentran jefaturas femeninas, y madres que residen en lugares que concentran jóvenes que no trabajan ni estudian.

Tabla N°17: Análisis bivariado de las variables del estudio con peso al nacer (gramos).

Variable	Coeficiente	Error	Valor p	IC95%	R ²
Del recién nacido					
Sexo del recién nacido (N=1.435)					
Masculino	Referencia				
Femenino	-98.0	28,4	0,0010	(-154,7 a -42,9)	0.0083
Edad gestacional al nacer (N=1.436)					
Continua	173,6	6,7	0,0001	(160,4 a 186,7)	0.3100
Menos 37 semanas	Referencia				0.2212
37 y más semanas	1049,8	52.0	0,0001	(947,8 a 1151,9)	
De la madre					
Edad de la madre (N=1436)					
Continua	6,7	2,2	0,0020	(2,5 a 11,1)	
< 20 años	Referencia				
20 - 29 años	149.0	41,7	0,0001	(67,2 a 230,8)	0.0111
30 - 39 años	173,3	47,5	0,0001	(80,1 a 266,7)	
> 40 años	199,5	85,8	0,0200	(31,0 a 367,9)	
Nacionalidad de la madre (N=1.436)					

	Chilena	Referencia				0.0082
	Boliviana	214,3	85,9	0.0130	(45,6 a 382,9)	
	Peruana	219,4	94,1	0.0200	(34,7 a 404,2)	
	Otra	148,7	164,1	0.3650	(-173,3 a 470,7)	
Nacionalidad de la madre (igual variable anterior pero dicotimizada)						
	Chilena	Referencia				0.0082
	Inmigrante	207,9	60,2	0.0010	(89,7 a 326,2)	
Etnia de la madre (N=1.419)						
	No pertenece a etnia	Referencia				0.0039
	Pertenece a etnia	71,5	30,2	0.0180	(12,2 a 130,9)	
Años de educación de la madre (N=1.421)						
	8 y menos años	Referencia				0.0007
	9 a 12 años	62,3	62,4	0.3180	(-60,1 a 184,7)	
	Más de 12 años	48,2	70,5	0.4940	(-90,1 a 186,6)	
IMC de la madre (N=1.434)						
	Continua	19,4	2,6	0.0001	(14,2 a 24,6)	0.0359
	Normal	Referencia				
	Sobrepeso	136,5	41,5	0.0010	(55,1 a 218,1)	0.0301
	Obesidad	260,0	40,5	0.0001	(180,4 a 339,6)	
Morbilidad de la madre (N=1.127)						
	No	Referencia				
	Si	-62,3	46,0	0.1760	(-152 a 27,9)	0.0016
Diabetes (N=1.436)						
	No	Referencia				
	Si	24,3	45,3	0.5920	(-64,6 a 113,4)	0.0002
Paridad (N=1.425)						
	Primípara	Referencia				0.0200
	Múltipara	155,1	28,8	0.0001	(98,6 a 211,7)	
Hábito de tabaco de la madre (N=1.433)						
	No	Referencia				0.0006
	Si	-119,6	132,8	0.3680	(-380,2 a 140,9)	
Actividad laboral de la madre (N=1.434)						
	No	Referencia				0.0029
	Si	-59,7	29,5	0.0430	(-117,6 a -1,83)	
Ln arsénico inorgánico en orina de la madre (N=1.436)						
	Continua	80,8	18,4	<0,0001	(44,7 a 116,8)	0.0187
Vulnerabilidad social territorial (N=1.436)						
	Sin vulnerabilidad					0.0001
	Con vulnerabilidad	-2,3	30,1	0.9380	(-61,4 a 56,7)	

R²= coeficiente de determinación

Al realizar el análisis bivariado con los factores de vulnerabilidad social territorial y el Ln de la concentración de arsénico inorgánico en orina se observa, una asociación significativa con: madres que residen en hogares que concentran violencia

intrafamiliar, madres que residen en hogares cuyos hogares concentran el tramo 40 de calificación socioeconómica, madres que residen en lugares que concentran jóvenes que no trabajan ni estudian y madres que residen en territorios de la ciudad de condominios sociales (Anexo N°4).

5. Análisis multivariado

Tal como se describió en el plan de análisis, se realizó un primer modelo multivariado ajustado por las variables de confusión descritas en la literatura y que se asociaron significativamente con el peso al nacer. Al ajustar por edad gestacional, edad de la madre, sexo del recién nacido, nacionalidad, pertenecer a etnia, IMC, paridad y actividad laboral, por cada unidad de incremento de arsénico inorgánico, el peso al nacer aumenta en promedio 13,3 gramos (IC95%: -16,4 a 43,1) (modelo 1, Tabla N°17).

Para evaluar si la edad gestacional es una variable mediadora del efecto del arsénico sobre el peso al nacer, se evaluó la existencia de interacción entre arsénico inorgánico y edad gestacional (ambas continuas), observando un valor p del término de interacción=0,381 (modelo 2, Tabla 18). Por tal motivo, para efecto del análisis de mediación condicionado por edad gestacional, el efecto directo controlado (EDC) y el efecto directo natural (EDN) son iguales, es decir, equivalente al coeficiente de la exposición (Anexo N°5: salida STATA del análisis de mediación).

En el análisis de mediación con edad gestacional se observa que el efecto indirecto que es mediado por edad gestacional posee una asociación positiva con el peso al nacer. Se observa un incremento del peso al nacer en 49,8 gramos cuando el arsénico inorgánico en la orina se mantiene constante y la edad gestacional cambia de acuerdo al valor que tomaría por cada unidad de incremento en el arsénico inorgánico (IC95%: 23,8 a 75,8 gramos). Por otro lado, el efecto directo natural entre el Ln arsénico inorgánico también tiene una dirección positiva, pero no significativa comparado al camino mediado (Tabla 18, modelo 3).

Tabla N°18: Análisis de asociación multivariado entre la concentración del Ln de arsénico inorgánico en orina y peso al nacer, evaluación de interacción de variable mediadora y análisis de mediación con semana gestacional.

Modelos	Coficiente	Error estándar	Valor p	IC 95%
(1): Análisis multivariado (N=1.420) Ln arsénico inorgánico	13,3	15,2	0,381	-16,4 a 43,1
(2): Modelo (1) con interacción (N=1404) Ln arsénico inorgánico*semana gestacional	-6,2	7,1	0,381	-20,0 a 7,7
(3) Análisis de mediación con semana gestacional como variable mediadora (N=1404)				
Efecto indirecto natural	49,8	13,2	<0,001	23,8 a 75,8
Efecto directo natural	13,3	15,1	0,377	-16,2 a 42,8
Efecto total	63,1	20,7	0,002	22,4 a 103,7
% de efecto mediado	0,7			0,5 a 1,7

Ln arsénico inorgánico µg/L

(1) y (2) ajustado por: semana gestacional al nacer, sexo, etnia, IMC, paridad, edad, nacionalidad, actividad laboral.

$\alpha = 0,05$

(3) Variable mediadora: continua

(3) Bootstrap 1000

Con el fin de responder a la hipótesis de este estudio, se evaluó el término de interacción de vulnerabilidad social territorial y Ln de arsénico inorgánico en orina (modelo 1, Tabla N°19). Se observó que el término de interacción entre arsénico inorgánico y vulnerabilidad social territorial, es estadísticamente significativo (valor $p=0,003$), considerando la vulnerabilidad social territorial una variable modificadora de efecto del arsénico inorgánico sobre el peso al nacer.

Tabla N°19: **Modelo final del estudio**: Análisis multivariado con término de interacción de vulnerabilidad social territorial (VST) y análisis de estratificado.

Modelo	Coefficiente	Error estándar	Valor p	IC 95%
Modelo (1) (N=1404) VST*Ln arsénico inorgánico	91,1	30,8	0,003	30,5 a 151,7
Modelo (2) estratificación Sin VST (N=490) Ln arsénico inorgánico	-48,1	24,0	0,046	-95,3 a -0,8
Con VST (N=914) Ln arsénico inorgánico	49,6	19,4	0,0011	11,4 a 87,7

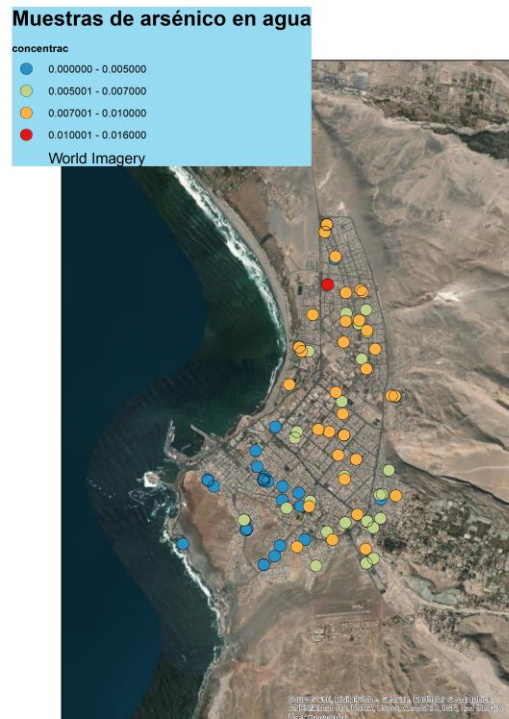
Modelo (1): ajustado por semana gestacional, IMC, sexo, edad madre, nacionalidad, etnia, paridad, trabaja.
 alfa=0,05
 VST=Vulnerabilidad social territorial
 Ln=Logaritmo natural

A través del análisis estratificado por vulnerabilidad social territorial se observa diferencias en el peso al nacer según condición de vulnerabilidad. Las madres que residen en áreas no vulnerables, en promedio, por cada incremento de 1 µg/L del Ln de arsénico inorgánico el peso al nacer se reduce 48,1 gramos después de ajustar por edad gestacional (variable mediadora) y otras covariables del estudio (variables confusoras). En cambio, los recién nacidos de mujeres que residen en áreas vulnerables presentaron una asociación positiva, es decir, un incremento de 49,6 gramos por cada 1 µg/L de aumento del Ln de arsénico inorgánico. En el Anexo N°6 se muestra el ajuste del modelo final, el cuál posee un coeficiente de determinación de un 36,8%.

Dada la importancia de la variable de índice de masa corporal para este estudio, por la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad de las madres, se evaluó si esta variable se comportaba como una variable de interacción o bien, una variable mediadora, ambas posibilidades fueron descartadas (Anexo N°7).

6. Análisis espacial

En la Figura N°12 se observa un mapa de las concentraciones de arsénico total en el agua de Arica en distintos puntos de la ciudad y fechas de muestreo desde febrero del 2017 a diciembre del 2019. Las muestras correspondieron a 105 en total, principalmente fueron tomadas de puntos que frecuentan mayor número de personas (Colegios, restaurantes, almacenes, baños públicos entre otros). En su mayoría las muestras se encuentran bajo o cercano a 10 $\mu\text{g/L}$. Se observa un patrón con concentraciones de arsénico en el agua menor a 5 $\mu\text{g/L}$ en el sur de la ciudad y a medida que avanza hacia el norte, las concentraciones de arsénico aumentan hasta presentar valores cercanos a 10 $\mu\text{g/L}$ en el norte de la ciudad. En todo el período se observan 2 muestras de agua con concentraciones de arsénico total de 10 y 16 $\mu\text{g/L}$ en la zona del Cerro Chuño.



Fuente: Seremi de Salud Arica y Parinacota
Elaboración propia

Figura N°12: Concentración de arsénico total en muestras de agua de la ciudad de Arica, 2017-2019.

Para evaluar la distribución de las variables peso al nacer, arsénico inorgánico en orina y vulnerabilidad social territorial se realizó como primer paso un análisis de hotspot, con banda de distancia fija y distancia Euclídeana. En relación a la concentración de arsénico inorgánico, se observa niveles altos de arsénico inorgánico (puntos calientes) a nivel de la zona noreste de la ciudad de Arica y niveles bajos (puntos fríos) ubicados mayoritariamente en la zona suroeste de la ciudad.



Figura N°13: Análisis de puntos calientes y fríos para la concentración de arsénico en orina de las mujeres participantes del estudio.

El peso al nacer posee una distribución que se agrupa débilmente, observando un pequeña agrupación de puntos calientes en la zona noreste de la ciudad de Arica (Figura N° 14) y puntos fríos también de baja relevancia en el suroeste de la ciudad.



Figura N°14: Análisis de puntos calientes y fríos para el peso al nacer de los hijos de las mujeres participantes del estudio.

Con el fin de mejorar la variabilidad geográfica, la variable vulnerabilidad social territorial se analizó como una variable continua. Cada mujer es más vulnerable en la medida que más factores de vulnerabilidad posea. Se observa, agregación de puntos calientes en gran parte de la zona norte de la ciudad, extendiéndose a la zona noroeste (Figura N°15). Además, se observa una pequeña distribución puntos caliente en el área sur y también, el área oeste (central) de la ciudad, correspondiendo el resto de la zona sur a puntos fríos (áreas no vulnerable). Se agrega un análisis índice de Moran que resultó positivo y significativo, es decir que la distribución de la vulnerabilidad no es aleatoria (I de Moran=0,59; valor p =<0,0001).

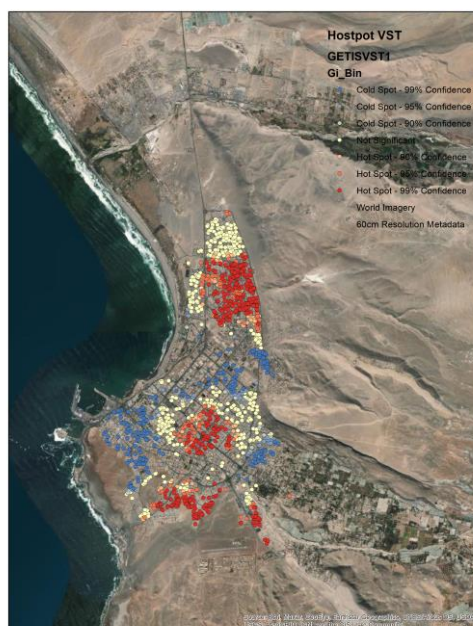


Figura N°15: Análisis de puntos calientes y fríos para la vulnerabilidad social territorial de las mujeres participantes del estudio

El siguiente análisis se realiza con el fin de observar la existencia de diferencias en la distribución de concentración de arsénico y vulnerabilidad social territorial. Posteriormente se realiza este mismo análisis para peso al nacer y vulnerabilidad social territorial.

Arsénico inorgánico

En primer lugar, se realizó un modelo de regresión de mínimos cuadrados ordinarios (OLS), que corresponde a un modelo global, es decir un modelo con variables que predicen la concentración de arsénico inorgánico en orina para todo el territorio en estudio (ciudad de Arica). Dado que la concentración de arsénico inorgánico no distribuye normal, se realizó transformación logarítmica y, se excluyó de la muestra aquellos casos que presentaban concentraciones de arsénico bajo el límite de detección para dar cumplimiento a los supuestos de linealidad a nivel espacial. Las variables que en el modelo de mínimo cuadrados se asociaron significativamente al Ln de arsénico inorgánico fueron: años de educación, IMC, nacionalidad, vulnerabilidad social territorial y fuente de agua de consumo. El Factor de Inflación de la Varianza (FIV) fue menor a 6. Las variables de este modelo explicaron la variabilidad del arsénico inorgánico en orina en un 2%.

A continuación se realizó el modelo de regresión geográficamente ponderado (GWR). Este modelo se diferencia del anterior porque las regresiones son a nivel local, una vez que se identifica la no estacionariedad o heterocedasticidad espacial (test de Koenker=0,0299) es decir la distribución de las variables no predicen la concentración de orina en todo el territorio por igual. Se realizarán tantas regresiones locales como entidades existan en el modelo. En la Figura N°16 se observa el resultado de la asociación del modelo para la vulnerabilidad social territorial y Ln de arsénico inorgánico, donde la vulnerabilidad predice fuertemente la concentración de arsénico en la zona norte de la ciudad de Arica.

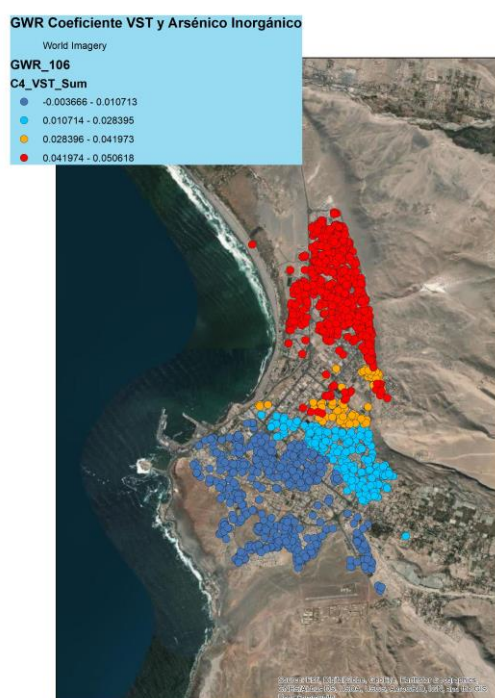


Figura N° 16: Modelo de regresión geográficamente ponderada para el Ln de arsénico inorgánico: coeficiente de la asociación de vulnerabilidad social territorial y el Ln de arsénico inorgánico.

Dada la importancia que ha presentando la variable IMC durante este estudio, siendo una variable mediadora entre el arsénico inorgánico y peso al nacer, se explora la asociación de su comportamiento espacial sobre el arsénico inorgánico, observando nuevamente que en la zona norte de Arica hay una mayor explicación del IMC con el Ln del arsénico inorgánico Anexo N°11, Figura a.

Los residuos del modelo se distribuyen de manera aleatoria en el mapa. Se acompaña de los coeficientes de determinación que muestran que el modelo explica mejor la variabilidad del arsénico inorgánico en la zona norte de la ciudad de Arica (Anexo N°11, Figura b). Al comparar el Akaike corregido (AIC) del modelo global y local se observa que para el modelo global (OLS) correspondió a 4006,9 y para el modelo local (GWR) correspondió a 3997,3, es decir el que mejor se ajustó a los datos observados correspondió al GWR. En relación al coeficiente de determinación, el modelo GWR presentó una medida más precisa del rendimiento del modelo ($R^2=4\%$), en cambio el modelo OLS presentó un coeficiente de determinación de 2%.

Peso al nacer

Las variables predictoras y significativas en el modelo mínimo cuadrado ordinario (OLS) para el peso al nacer fueron: Ln arsénico inorgánico en orina, paridad, IMC, pertenecer a etnia y nacionalidad. La vulnerabilidad social territorial no se asoció significativamente, sin embargo, se explora su comportamiento predictor para fines de este estudio. La media del Factor de Inflación de la varianza correspondió a 1,007. Se observa que este modelo explicó un 6% de la variabilidad del peso al nacer.

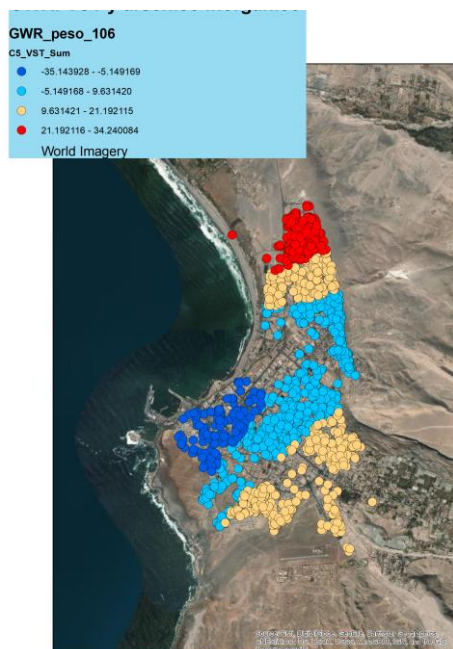


Figura N°17: Modelo de regresión geográficamente ponderada para el peso al nacer: Coeficiente de la asociación vulnerabilidad social terrotorial y peso al nacer.

En la Figura N°17 se observa que el modelo explica mayormente la asociación de vulnerabilidad social territorial y peso al nacer en el sector norte de la ciudad. La mayor vulnerabilidad explica el mayor peso al nacer. Al comparar el Akaike corregido (AIC) del modelo global (OLS) y local (GWR) se observa que para el primero correspondió a 22079,6 y para el GWR correspondió a 22075,8, nuevamente el que mejor se ajustó a los datos observados fue el modelo local (GWR). El coeficiente de determinación aumentó a un 10% en el modelo GWR (OLS=6%). Finalmente el Índice estadístico de Koenker mostró un valor marginal (valor $p=0,054917$) por lo tanto igual se procedió a realizar el GWR.

VII.- Discusión

En este estudio se determinó que existen diferencias en el peso al nacer asociado a la concentración de arsénico en orina según la condición de vulnerabilidad social territorial de las madres. Sin embargo, los resultados van en una dirección opuesta a la hipótesis planteada, incrementándose significativamente el peso al nacer en el grupo vulnerable. La evidencia señala que el estatus socioeconómico es un predictor para efectos en salud relacionados a arsénico (131,183–185), no obstante, su comportamiento como modificador de efecto ha sido escasamente estudiado. El estudio de Argos et al. realizado en Bangladesh (media de arsénico en el agua de 165 µg/L), identificó que el riesgo de lesiones de piel premalignas asociadas con concentraciones de arsénico bajas y elevadas en agua de pozo era mayor en personas no propietarias de tierra (utilizado como indicador socioeconómico) en relación a los que sí lo eran (interacción $p=0,04$) (186). En la misma dirección, el riesgo de diabetes asociado a la exposición acumulada en el tercil más alto, de una población del norte de Chile fue mayor y estadísticamente significativo en personas de bajo estatus socioeconómico. En cambio, en la población de alto estatus no fue significativo (134).

El mecanismo por el cuál el estatus socioeconómico impacta en la exposición a arsénico aumentando el riesgo en salud no está bien comprendido. Para esta tesis se planteó que condiciones de desventaja social se relacionan a un bajo peso al nacer dado por: mal nutrición, embarazos adolescentes, menor nivel educacional, uso de drogas o alcohol, hábito de consumo de tabaco o mal cuidado prenatal (109,187). Estos factores también se relacionan con la exposición a arsénico (38,149,183,184) y con el consumo de tabaco (188). Por lo tanto la hipótesis planteaba que al estar presentes ambas exposiciones, aumentaría la susceptibilidad, disminuyendo el peso al nacer. No obstante, las madres vulnerables presentaban mayor sobrepeso y obesidad y por lo tanto el peso de sus hijos al nacer fue mayor, dado que a mayor IMC mayor es el peso al nacer (189,190). Situación que impidió observar los efectos esperados a bajas dosis de concentración de arsénico, a pesar que la población vulnerable presentó una mayor media de concentración de arsénico inorgánico en comparación a las madres no vulnerables.

En este estudio se observó una prevalencia de sobrepeso y obesidad elevada (83,1%). De los estudios revisados ninguno reportó una prevalencia tan alta como la descrita en nuestra muestra. En el estudio de Gilbert-Diamond donde se evaluó la

interacción con IMC, se reportó una prevalencia de 42,5% (76) y en un estudio reciente realizado a madres de origen hispánicas reportó una prevalencia del 60% (108). Otra particularidad de este estudio fue la elevada prevalencia de macrosomía (10,2%), siendo Arica una de las 4 regiones con mayor prevalencia de macrosomía en el país. Por último, Arica posee la menor prevalencia de recién nacidos de pretérmino (6,3%) cuando en el país es del 8,3% (162).

Otros estudios han mostrado resultados similares a los obtenidos en el estrato vulnerable; como el estudio de Myer et al., quienes reportaron un incremento del peso al nacer cuando la concentración de arsénico en el agua de beber era mayor a 100 µg/L comparado con la categoría de menor concentración (< 20 µg/L); este estudio reportó una baja prevalencia de pretérmino (3%), bajo peso al nacer (<1%) y una media del peso al nacer de 3.110 gramos, porcentajes inferiores a lo reportado en esta tesis (pretérmino 6,3%, bajo peso 4,2% y media de peso al nacer de 3.440 gramos). Los autores no señalaron información del estado nutricional de las embarazadas, más bien, señalan que las mujeres tenían un buen cuidado prenatal y por lo tanto podrían tener un mejor estado de salud (97). Más cercano al escenario de esta tesis, fue lo reportado por Fano et al, en Tacna (Perú), quienes señalaron un aumento del peso al nacer asociado a mayor concentración de arsénico, en una muestra con alto porcentaje de etnia aimara (al igual que nuestro estudio). Ellos atribuyeron el inesperado resultado a que la población ha estado expuesta a arsénico históricamente y por lo tanto, el polimorfismo genético podría ser una explicación de la protección natural al desarrollo del feto contra la toxicidad del arsénico (98,99). En nuestro caso, si bien la población que reportó pertenecer a etnia presentó una mayor concentración de arsénico inorgánico en orina, mayor porcentaje de madres con sobrepeso y obesas y recién nacidos con mayor media del peso al nacer, no obstante el análisis de estratificación por etnia no mostró cambios que pudieran explicar nuestros resultados.

Según lo señalado, este estudio mostró un mayor porcentaje de macrosomía en los recién nacidos. Existe evidencia que ha asociado arsénico con recién nacidos grandes para la edad gestacional (191). Las explicaciones del porqué el arsénico podría relacionarse con un mayor peso de nacimiento podría estar ligado a los efectos que tiene en el embarazo; el arsénico deteriora la tolerancia a la glucosa de las gestantes (192), incluso se ha señalado su relación con diabetes gestacional (193,194). Esta complicación del embarazo se asocia con aumento de la grasa corporal fetal, hiperinsulinemia fetal y macrosomía (195). La plausibilidad del efecto del arsénico sobre un mayor peso en recién nacidos podría explicarse por una hiperglicemia

constante durante el embarazo, que estaría atribuida al rol que tiene el arsénico en la disfunción del metabolismo de la glucosa y la aparición de resistencia a la insulina y diabetes (196). En nuestro estudio la prevalencia de diabetes gestacional fue cercana al 10% similar a lo reportado para el país, sin embargo, la distribución varía según territorio y etnia. Así, para mujeres caucásicas, negras, asiáticas y en mujeres nativas de América se ha descrito un 0,4%, 1,5%, 3,5 a 7,3% y 16% respectivamente (197). La edad es una variable que también contribuyó al mayor peso del recién nacido, dado que se asocia a incremento en el peso de la madre y por tanto a mayor peso al nacer. Además, se relaciona con mayor prevalencia de diabetes gestacional.

Recientemente un estudio realizado en Chile reportó en personas con IMC mayor a 30 kg/m² (obesas) un mayor riesgo de presentar diabetes tipo 2 asociado a exposición acumulada de arsénico, comparado con personas con IMC bajo 25 kg/m², señalando que el arsénico y la obesidad poseen efectos sinérgico al actuar en procesos de inflamación sistémica producto a la disfunción mitocondrial que contribuyen a la ROS (*reactive oxygen species*), sin embargo, el mecanismo no es claro (68). Este efecto sinérgico reportado entre IMC y arsénico es relevante en los resultados de esta tesis, dado que las concentraciones de arsénico aumentaron en la medida que las categorías del IMC aumentaba, observándose en la población obesa la mayor media de la concentración de arsénico, siendo en población vulnerable aún mayor. Lo anterior, es contrario a lo reportado por la evidencia, que a mayor IMC los procesos de metilación de arsénico son más eficientes y por lo tanto, la concentración es menor (37). En un reciente estudio reportó una asociación positiva entre la concentración de arsénico en el pelo de embarazadas y ganancia de peso durante el embarazo, resultados similares a la asociación identificada en esta investigación entre la concentración de arsénico inorgánico en orina e IMC. No obstante, el estudio reportó una reducción del peso al nacer, fundamentando que el arsénico podría tener funciones obesógenas, al desviar los nutrientes del feto a la madre. Además los autores señalaron, que los resultados de este tipo de estudios dependen de las características de la población en que se desarrollen, por ejemplo, ellos lo realizaron en una población de mujeres hispánicas de Estados Unidos con una alta prevalencia de obesidad (108).

La concentración de arsénico inorgánico varía de acuerdo a la semana de gestación del embarazo, lo que podría confundir el resultado. En este estudio, el mayor porcentaje de las madres fueron reclutadas en el momento del parto (84% tercer trimestre), cuya media de concentración de arsénico inorgánico fue menor a las

madres enroladas en el primer trimestre (Tabla N°10), sin embargo no hubo diferencia significativa entre la concentración de arsénico por trimestre de embarazo y, al incorporar esta variable al modelo de regresión multivariado no se observó cambios en los coeficientes estimados. Liu et al., reportaron reducción de peso al nacer asociada a la exposición a arsénico en el tercer trimestre de embarazo. Ellos señalaron que en el tercer trimestre es cuando ocurre el mayor depósito de proteínas en los tejidos fetales y acumulación de grasa, proceso que el arsénico interrumpiría, siendo una de las razones la transferencia transplacentaria del arsénico unido al GLUT1, que alcanzaría los receptores de la membrana microvellosa en este trimestre (107).

Por último, se debe considerar que la dirección positiva del estrato vulnerable puede corresponder a una potencial confusión residual, debido a que no se eliminó completamente el efecto de confusión de una variable o por que no se ajustó por una variable no medida (*unmeasured*). En nuestro estudio, el IMC se descartó como una variable de interacción y también como una variable mediadora en la asociación entre arsénico y peso al nacer, sin embargo, como se ha mencionado, en otros estudios han reportado el IMC como una variable de interacción (68,108). También se ha señalado, que el peso ganado durante el embarazo refleja mejor el estado nutricional de la madre que el IMC previo al embarazo, sin embargo, esta variable no estaba disponible en este estudio. Si bien la mayoría de las investigaciones no utilizan una evaluación del estado de nutrición materna e ingesta de micronutrientes, debería considerarse dado que se relaciona directamente con la nutrición del feto en desarrollo (198). Particularmente, el ácido fólico y algunos suplementos vitamínicos pueden disminuir los efectos tóxicos del arsénico (199,200). La población de estudio corresponde a embarazadas, las cuales presentaban un alto porcentaje de ingesta de ácido fólico (78%), sin embargo, la medición en sangre es la más adecuada.

La reducción del peso al nacer asociada a arsénico en el grupo no vulnerable era un resultado esperado, dado que la media de la concentración de arsénico inorgánico en orina fue similar a lo reportado en otros estudios que han señalado reducción del peso al nacer, como es el estudio en Estados Unidos, New Hampshire (mediana 3,4 µg/L) donde se determinó una reducción del peso de los recién nacidos de sexo femenino y en el grupo de madres con sobrepeso/obesas, de 90,7 gramos por cada 1 µg/L de incremento del Ln de arsénico total (76). Otro estudio realizado también en Estados Unidos, Ohio con concentraciones de 0,5 a 12,2 µg/L en sistemas de agua comunitaria, mostraron un riesgo significativo de presentar niños de muy bajo peso al nacer (< 1500 gramos) y pretérmino (6), y en el estudio de Rumania con concentración

en el agua < 10 µg/L se identificó una reducción del peso en Z-score de 2,45 gramos ajustado por edad de la madre, IMC y nivel de educación (5).

En relación a las muestras de agua potable de la ciudad realizadas por la Seremi de Salud de Arica y Parinacota, se observó un patrón de mayor concentración de agua potable hacia la zona norte de la ciudad, acercándose en esta zona a concentraciones levemente mayor a la norma nacional y la recomendación de la OMS de 10 µg/L (27). Además, a través de la regresión geográficamente ponderada se observó que en esta zona reside la mayor cantidad de población vulnerable que fue asociado espacialmente con la concentración de arsénico en orina. El comportamiento de la vulnerabilidad social territorial presenta una distribución heterogénea en la exposición a arsénico. Un estudio realizado para evaluar exposición de material particulado 2,5 y peso al nacer en Estados Unidos, identificó a la etnia materna y educación de la madre como los factores que más contribuían a la heterogeneidad espacial, dando cuenta de la vulnerabilidad diferencial a los riesgos de contaminación por material particulado (201). En otro estudio realizado con método de Kriging se identificó, que había más probabilidad de estar expuesto a arsénico y plomo en grupos de etnia afroamericanas que residían en barrios con deprivación (66% de las madres de etnia negra vivían en barrios con deprivación mayor a la mediana) (112). Flanagan et al., evaluó en Maine y New Jersey, diferencias de concentración de arsénico en pozos de agua y el nivel socioeconómico, lo cual fue descartado. No obstante, identificó diferencias según el nivel socioeconómico en factores de comportamiento protectores de exposición, como es el monitoreo de arsénico y evitar el consumo de agua contaminada (133).

Una razón de porqué la población más vulnerable y con mayor exposición a arsénico se ubica en la zona norte de la ciudad, es debido a los asentamientos poblacionales que comenzaron a ubicarse en este lugar en los años ´70. Hacia la década del ´90 se construyeron viviendas cercanas al Sitio F y al Sector Industrial, lo que estaba fuera del radio urbano y por lo tanto los estándares de uso de suelo exigidos para zona urbana difería de estos lugares (167). A pesar de las mejoras en los Servicios de agua potable, se observa una diferencia marcada en la exposición a nivel de la ciudad.

En esta tesis se incorporó el análisis de mediación con el fin de comprender el efecto directo de la asociación de arsénico inorgánico sobre el peso al nacer, conociendo en primer lugar cuál es la participación de la edad gestacional (camino mediado), dado que es una importante variable predictora del peso al nacer (91). En este estudio se

determinó que la proporción mediada correspondió al 60%. Al respecto, Kile et al., reportó una reducción del peso al nacer, con un efecto directo que no mostró asociación, al igual que el análisis de mediación realizado en esta tesis, aunque las poblaciones de estudio son distintas en cuanto a prevalencia de bajo peso al nacer (22%) y prevalencia de sobrepeso/obesidad de las madres (9,5%) (93). Otro estudio que realizó análisis de mediación fue realizado por Rahman et al., quienes también reportaron características de la muestra diferentes a la nuestra (16,4% bajo peso, 21,9% pretérmino). En el análisis de mediación, el efecto indirecto mostró una reducción del peso al nacer en todos los cuantiles y el efecto directo mostró reducción del peso al nacer bajo el percentil 50 y sobre el percentil 50 , incrementó el peso al nacer (91).

Una posible limitación de este estudio es que solo se tomó una muestra de orina, lo que podría impedir observar variaciones de las fuentes de exposición o bien inducir a error de clasificación en la exposición. No obstante, estudios han determinado que la variación durante el periodo de embarazo es mínima y una muestra es capaz de clasificar correctamente la exposición de un individuo (40–42). Además, los procesos de metilación de cada persona son bastantes estables (202). En relación a las muestras de arsénico, éstas fueron analizadas sin ajuste de creatinina dado que la población de estudio tenía una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad lo que podría confundir el resultado debido a que la obesidad se relaciona a una mayor excreción de la misma (44). Como un análisis de sensibilidad, se excluyó muestras hemodiluidas y hemoconcentradas, según lo sugiere la OMS (45) y la asociación de la exposición a arsénico y peso al nacer se mantuvo sin mayores variaciones.

Otra variable medida pero no considerada en el análisis es la exposición a plomo, ya que se ha asociado también a la reducción del peso al nacer (113). En nuestro estudio observamos que el 97% de las muestras se encontraban bajo el límite de detección, no obstante, se observó que la media de arsénico inorgánico de las mujeres que presentaban plomo menor a 5 µg/L era superior a los casos que presentaban valores de plomo igual o superior a 5 µg/L. Al incorporar el plomo al modelo final del estudio, se observó también un aumento de peso del recién nacido no significativo (Anexo N°9).

Entre las fortalezas identificadas en este estudio se destaca un adecuado tamaño de muestra como también una adecuada distribución de la muestra a nivel de todo el territorio de Arica. Por otro lado, el uso de diferentes fuentes de información: base de

datos de partos (Hospital Juan Noé), Estudio binomio madre-hijo (Seremi de Salud Arica y Parinacota), Vulnerabilidad Social Territorial (Ministerio de Desarrollo Social) y cartografía Arica (INE), permite integrar información generada en otras áreas a problemas de salud de tipo ambiental. En relación a lo anterior, el Ministerio de Desarrollo Social genera información geográfica para identificar a población vulnerable con el objetivo de ser utilizado por otras disciplinas y mejorar estrategias de bienestar de la población. Por último, la utilización de herramientas geográficas en salud con métodos que no son nuevos, pero si sub-utilizados en salud pública proporciona mayor evidencia para identificar las heterogeneidades de la distribución de las exposición y resultados en salud de la población.

Las principales implicancias de los resultados de este estudio son: (1) para la salud pública contribuir a la evidencia de la asociación de arsénico inorgánico y peso al nacer que hasta el momento no ha sido consistente a bajas dosis de exposición; (2) por otra parte, se utilizó una variable construida geográficamente y que tiene sus bases en el estudio territorial, utilizando el Registro Social de Hogares del Ministerio de Desarrollo Social como información principal. Esta fuente de datos provee información de carácter individual concentrada por similitud de características en el territorio, a diferencia de la información por unidades administrativas que es lo usualmente utilizado. De esta manera se aporta con la utilización de una nueva fuente y metodología para responder a los problema de salud; (3) además, en esta tesis se utiliza el concepto de vulnerabilidad social, que en los últimos años ha sido ampliamente utilizado en el estudio de riesgos ambientales (13,14). Su ventaja radica en que las políticas pueden implementar intervenciones que mejoren la resiliencia de las poblaciones y por lo tanto su vulnerabilidad. Al respecto, en esta tesis se identificó la vulnerabilidad social territorial como un modificador de efecto, sin embargo su resultado fue paradójal y sería necesario considerar la influencia del sobrepeso y obesidad para futuros estudios en esta población. En base al concepto de vulnerabilidad, las medidas se deberían orientar a reducir las fuentes de exposición: entregar herramientas a las personas para aumentar su capacidad de hacer frente a las condiciones de riesgos que disminuyan la susceptibilidad a efectos en salud, educación, monitoreo del agua, el poder elegir las preferencias de su consumo de agua con conocimiento, el pertenecer a una comunidad cohesionada que decide por su salud son ejemplos de un abanico de posibilidades que se puede abrir para mejorar la justicia ambiental y contribuir a disminuir cada vez mas la heterogeneidad de las poblaciones.

Los esfuerzos deben orientarse a reducir al máximo la exposición ambiental de este contaminante en mujeres embarazadas, manteniendo un mejor control, disminuir factores de riesgo que compiten con consecuencias biológicas del arsénico y disminuir al máximo la toxicidad en la mayor ventana de susceptibilidad. Si bien, la concentración de arsénico en el agua de Arica se encuentra cercana a la norma, debe tenerse en cuenta que ha existido una controversia en relación a si el arsénico posee dosis de umbral que es lo considerado hasta ahora. Así, algunos investigadores han sugerido que efectos en salud pueden relacionarse a bajas dosis de exposición y por lo tanto no existiría tal dosis umbral (62). La OMS, propone que se deben mejorar los esfuerzos para mantener el agua de consumo con valores tan bajos como sea posible. Esta normativa ya ha sido incorporada en algunas ciudades y países tales como New Jersey, Dinamarca con 5 µg/L y países bajos que han propuesto concentraciones bajo 1 µg/L (203).

Es relevante en este estudio la situación de sobrepeso y obesidad que es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades crónicas (204). Se debe seguir indagando por efectos obesógenos del arsénico (205). Por ello es necesario intensificar las medidas e intervenciones que se han ido desarrollando para poblaciones más vulnerables. Además, se debe explorar cómo seguir estudiando efectos del desarrollo perinatal relacionados a exposiciones ambientales a bajas dosis de exposición en presencia de alta prevalencia de obesidad, como lo observado en nuestro país en la última Encuesta Nacional en Salud (206).

VIII.- Conclusión

Existen diferencias en el peso al nacer asociado a la concentración a arsénico inorgánico en el grupo que reside en áreas con vulnerabilidad social territorial y las que no poseen esta condición. La hipótesis no se comprobó debido a que las mujeres con vulnerabilidad presentaron hijos con mayor peso al nacer, mostrando un resultado paradójico, que puede explicarse por el escenario de alta prevalencia de sobrepeso/obesidad y su confusión residual. A pesar de lo anterior, en el grupo no vulnerable que presentaba menor prevalencia de sobrepeso/obesidad fue posible observar la asociación entre arsénico inorgánico a bajas concentraciones y reducción del peso al nacer. La población más vulnerable se asoció a una mayor concentración de arsénico en orina y mayor índice de masa corporal. Pocos estudios han descrito esta última relación por lo que se sugiere seguir investigando los mecanismos que determinaron este resultado.

IX.- Referencias

1. Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology*. 2003;14(5):593–602.
2. Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, et al. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: A prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 2009;169(3):304–12.
3. Yang C, Chang C, Tsai S, Chuang H, Ho C, Wu T. Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Environ Res*. 2003;91(1):29–34.
4. Fei DL, Koestler DC, Li Z, Giambelli C, Sanchez-Mejias A, Gosse JA, et al. Association between in Utero arsenic exposure, placental gene expression, and infant birth weight: A US birth cohort study. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2013;12(1):1.
5. Bloom MS, Neamtiu IA, Surdu S, Pop C, Anastasiu D, Appleton AA, et al. Low level arsenic contaminated water consumption and birth outcomes in Romania- An exploratory study. *Reprod Toxicol*. 2016;59:8–16.
6. Almborg KS, Turyk ME, Jones RM, Rankin K, Freels S, Graber JM, et al. Arsenic in drinking water and adverse birth outcomes in Ohio. *Environ Res*. 2017;157(January):52–9.
7. Steinmaus CM, Ferreccio C, Romo JA, Yuan Y, Cortes S, Marshall G, et al. Drinking water arsenic in northern chile: High cancer risks 40 years after exposure cessation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(4):623–30.
8. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, et al. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect*. 2006;114(8):1293–6.
9. Morello-Frosch R, Zuk M, Jerrett M, Shamasunder B, Kyle AD. Understanding the cumulative impacts of inequalities in environmental health: Implications for policy. *Health Aff*. 2011;30(5):879–87.
10. Morello-Frosch R, Lopez R. The riskscape and the color line: Examining the role of segregation in environmental health disparities. *Environ Res*. 2006;102(2):181–96.
11. Bernard P, Charafeddine R, Frohlich KL, Daniel M, Kestens Y, Potvin L. Health inequalities and place: A theoretical conception of neighbourhood. *Soc Sci Med*. 2007;65(9):1839–52.

12. World health Organization. Environment and health risks: a review of the influence and effects of social inequalities. 2010.
13. Adger WN. Vulnerability. *Glob Environ Chang*. 2006;16(3):268–81.
14. Cutter SL, Boruff BJ, Shirley WL. Social Vulnerability to Environmental Hazards. *Soc Sci Q*. 2003;84(2):242–61.
15. Bueno Sánchez E, Boltvinik J. Enfoque multidimensional de pobreza. Incorporación de la vulnerabilidad social. *Obs del Desarro*. 4:38–45.
16. Lee YJ. Social vulnerability indicators as a sustainable planning tool. *Environ Impact Assess Rev*. 2014;44:31–42.
17. Bertoglia MP. Caracterización base de datos de Recién nacidos y su relación materna a contaminantes de suelo de Arica. Santiago de Chile;
18. Váldez M, Baumert B, Muñoz M, Hanchey A, Iglesias V. Is prenatal urine inorganic arsenic concentration a factor related to low birth weight? a cohort study in Arica, Chile. In: 27 th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE). Sao Paulo, Brasil; 2015.
19. Ministerio de Desarrollo Social. Informe de Desarrollo Social 2018. 2018.
20. Garelick H, Jones H, Dybowska A, Valsami-Jones E. Arsenic pollution sources. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2008;197:17–60.
21. EPA (ISSI Consulting Group). Arsenic Occurrence in Public Drinking Water Supplies. Environmental Protection Agency. 2000.
22. Smedley PL, Kinniburgh DG. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Appl Geochemistry*. 2002;17(5):517–68.
23. Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: A review. *Talanta*. 2002;58(1):201–35.
24. McClintock TR, Chen Y, Bundschuh J, Oliver JT, Navoni J, Olmos V, et al. Arsenic exposure in Latin America: biomarkers, risk assessments and related health effects. *Sci Total Environ*. 2012 Jul;429:76–91.
25. Bundschuh J, Litter MI, Parvez F, Román-Ross G, Nicolli HB, Jean JS, et al. One century of arsenic exposure in Latin America: A review of history and occurrence from 14 countries. *Sci Total Environ*. 2012;429:2–35.
26. National Research Council of The National Academies. Critical Aspects of EPA's IRIS Assessment of Inorganic Arsenic. Washington; 2013.
27. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition. 2011.
28. WHO. Guidelines for drinking-water quality: incorporating first and second addenda to third edition. Geneva; 2008.
29. Edmunds WM, Ahmed KM, Whitehead PG. A review of arsenic and its impacts

- in groundwater of the Ganges-Brahmaputra-Meghna delta, Bangladesh. *Environ Sci Process Impacts*. 2015;17(6):1032–46.
30. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Vasken Aposhian H, Graziano JH, Thompson C, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: Update on a worldwide public health problem. *Environ Health Perspect*. 2013;121(3):295–302.
 31. Kile ML, Houseman EA, Breton C V., Smith T, Quamruzzaman Q, Rahman M, et al. Dietary Arsenic Exposure in Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2007;115(6):889–93.
 32. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Arsenic. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2007.
 33. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. A Review of human carcinogens. Vol. 100, the International Agency for Research on Cancer. 2012.
 34. Calabrese EJ, Stanek EJ. What proportion of household dust is derived from outdoor soil? *J Soil Contam*. 1992;1(3):253–63.
 35. Davis HT, Aelion CM, Liu J, Burch JB, Cai B, Lawson AB, et al. Potential sources and racial disparities in the residential distribution of soil arsenic and lead among pregnant women. *Sci Total Environ*. 2016;
 36. Loffredo CA, Aposhian HV, Cebrian ME, Yamauchi H, Silbergeld EK. Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res*. 2003;92(2):85–91.
 37. Tseng CH. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;235(3):338–50.
 38. Navas-acien A, Umans JG, Howard B V, Goessler W, Francesconi KA. Urine Arsenic Concentrations and Species Excretion Patterns in American Indian Communities Over a 10-year Period : The Strong Heart Study. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1428–33.
 39. Hughes MF. Biomarkers of Exposure : A Case Study with Inorganic Arsenic. *Enviromental Heal Perspect*. 2006;1790(11):1790–6.
 40. Vahter ME, Li L, Nermell B, Rahman A, El Arifeen S, Rahman M, et al. Arsenic exposure in pregnancy: A population-based study in Matlab, Bangladesh. *J Heal Popul Nutr*. 2006;24(2):236–45.
 41. Chen Y, Parvez F, Gamble M, Islam T, Ahmed A, Argos M, et al. Arsenic exposure at low-to-moderate levels and skin lesions, arsenic metabolism, neurological functions, and biomarkers for respiratory and cardiovascular diseases: Review of recent findings from the Health Effects of Arsenic

- Longitudinal Study (HEALS) in. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;239(2):184–92.
42. Kile ML, Hoffman E, Hsueh YM, Afroz S, Quamruzzaman Q, Rahman M, et al. Variability in biomarkers of arsenic exposure and metabolism in adults over time. *Environ Health Perspect.* 2009;117(3):455–60.
 43. Hinwood AL, Sim MR, Klerk N De, Drummer O, Gerostamoulos J, Bastone EB. Are 24-Hour Urine Samples and Creatinine Adjustment Required for Analysis of Inorganic Arsenic in Urine in Population Studies ? 1. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;224:219–24.
 44. Bulka CM, Mabila SL, Lash JP, Turyk ME, Argos M. Arsenic and obesity: A comparison of urine dilution adjustment methods. *Environ Health Perspect.* 2017;125(8).
 45. World Health Organization (WHO). *Biological Monitoring of Chemical Exposure in Organization, Workplace.* Geneva; 1996.
 46. Tsuji JS, Chang ET, Gentry PR, Clewell HJ, Boffetta P, Cohen SM. Dose-response for assessing the cancer risk of inorganic arsenic in drinking water: the scientific basis for use of a threshold approach. *Crit Rev Toxicol.* 2019;49(1):36–84.
 47. National Research Council (NRC). *Arsenic in drinking water, 2001 update.* Washington (DC); 2001.
 48. Mayer J, Goldman R. Arsenic and skin cancer in the USA: the current evidence regarding arsenic-contaminated drinking water. *Int J Dermatol.* 2016;55(11):e585–91.
 49. Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. Case-Control Study of Bladder Cancer and Drinking Water Arsenic in the Western United States. *Am J Epidemiol.* 2003;158(12):1193–201.
 50. Chen CJ, Chuang YC, Lin TM, Wu HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res.* 1985;45(11 Pt 2):5895–9.
 51. Baris D, Waddell R, Freeman LEB, Schwenn M, Colt JS, Ayotte JD, et al. Elevated Bladder Cancer in Northern New England : The Role of Drinking Water and Arsenic. *J Natl Cancer Inst.* 2016;2(108(9)):1–9.
 52. Mendez WM, Eftim S, Cohen J, Warren I, Cowden J, Lee JS, et al. Relationships between arsenic concentrations in drinking water and lung and bladder cancer incidence in U.S. Counties. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2017;27(3).
 53. Tseng CH. Blackfoot disease and arsenic: A never-ending story. *J Environ Sci Heal - Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2005;23(1):55–74.
 54. Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C, Steinmaus C, Liaw J, Bates M, et al. Kidney

- cancer mortality: Fifty-year latency patterns related to arsenic exposure. *Epidemiology*. 2010;21(1):103–8.
55. Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T, et al. Ingested arsenic and internal cancer: A historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol*. 1995;1(141(3)):198–209.
 56. Ferreccio C, Sancha AM. Arsenic exposure and its impact on health in Chile. *J Heal Popul Nutr*. 2006;24(2):164–75.
 57. Chiu HF, Ho SC, Wang LY, Wu TN, Yang CY. Does arsenic exposure increase the risk for liver cancer? *J Toxicol Environ Heal - Part A*. 2004;67(19):1491–500.
 58. Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, et al. Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: Baseline results from the health effects of arsenic longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2006;163(12):1138–48.
 59. García-Esquinas E, Pollán M, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W, Guallar E, et al. Arsenic exposure and cancer mortality in a US-based prospective cohort: the strong heart study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1944–53.
 60. Moon KA, Guallar E, Umans JG, Devereux RB, Best LG, Francesconi KA, et al. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159(10):649–59.
 61. Chen Y, Factor-Litvak P, Howe GR, Graziano JH, Brandt-Rauf P, Parvez F, et al. Arsenic exposure from drinking water, dietary intakes of B vitamins and folate, and risk of high blood pressure in Bangladesh: A population-based, cross-sectional study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(5):541–52.
 62. Schmidt CW. Low-dose arsenic in search of a risk threshold. *Environ Health Perspect*. 2014;122(5):130–4.
 63. Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TL, et al. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 1994;139(5):484–92.
 64. Tsai S-Y, Chou H-Y, The H-W, Chen C-M, Chen C-J. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology*. 2003 Aug;24(4–5):747–53.
 65. Hudgens EE, Drobna Z, He B, Le XC, Styblo M, Rogers J, et al. Biological and behavioral factors modify urinary arsenic metabolic profiles in a U.S. population. *Environ Health*. 2016;15(1):62.
 66. Milton AH, Hasan Z, Shahidullah SM, Sharmin S, Jakariya MD, Rahman M, et

- al. Association between nutritional status and arsenicosis due to chronic arsenic exposure in Bangladesh. *Int J Environ Health Res.* 2004;14(2):99–108.
67. Nardone A, Ferreccio C, Acevedo J, Enanoria W, Smith AH, Balmes J, et al. The impact of BMI on non-malignant respiratory symptoms and lung function in arsenic exposed adults of Northern Chile. *Env Res.* 2017;158:710–9.
 68. Castriota F, Acevedo J, Ferreccio C, Smith AH, Liaw J, Smith MT, et al. Obesity and increased susceptibility to arsenic-related type 2 diabetes in northern Chile. *Env Res.* 2018;45(510):248–54.
 69. Hertz-Picciotto I, Smith AH, Holtzman D, Lipsett M, Alexeeff G. Synergism between occupational arsenic exposure and smoking in the induction of lung cancer. *Epidemiology.* 1992;3:23–31.
 70. Chen C-L, Hsu L-I, Chiou H-Y, Hsueh Y-M, Chen S-Y, Wu M-M, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA.* 2004;292(24):2984–90.
 71. Melkonian S, Argos M, Pierce BL, Chen Y, Islam T, Ahmed A, et al. A prospective study of the synergistic effects of arsenic exposure and smoking, sun exposure, fertilizer use, and pesticide use on risk of premalignant skin lesions in bangladeshi men. *Am J Epidemiol.* 2011;173(2):183–91.
 72. Jirtle R.L and Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007;8(4):253–62.
 73. Shen H, Niu Q, Xu M, Rui D, Xu S, Feng G, et al. Factors Affecting Arsenic Methylation in Arsenic-Exposed Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(2):205.
 74. Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. *Matern Child Health J.* 2017;21(2):283–9.
 75. World Health Organization (WHO). Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief. WHO. Geneva, Switzerland; 2014.
 76. Gilbert-Diamond D, Emond JA, Baker ER, Korrick SA, Karagas MR. Relation between in Utero arsenic exposure and birth outcomes in a cohort of mothers and their newborns from New Hampshire. *Environ Health Perspect.* 2016;124(8):1299–307.
 77. Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci.* 1998;44(2):185–90.
 78. Hall M, Gamble M, Slavkovich V, Liu X, Levy D, Cheng Z, et al. Determinants of arsenic metabolism: Blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamin, and

- homocysteine concentrations in maternal-newborn pairs. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1503–9.
79. Guan H, Piao F, Zhang X, Li X, Li Q, Xu L, et al. Prenatal exposure to arsenic and its effects on fetal development in the general population of dalian. *Biol Trace Elem Res.* 2012;149(1):10–5.
 80. Xu L, Yokoyama K, Tian Y, Piao FY, Kitamura F, Kida H, et al. Decrease in birth weight and gestational age by arsenic among the newborn in Shanghai, China. *Nippon Koshu Eisei Zasshi.* 2011;58(0546-1766 (Print)):89–95.
 81. Wu X, Cobbina SJ, Mao G, Xu H, Zhang Z, Yang L. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment. *Environ Sci Pollut Res.* 2016;23(9):8244–59.
 82. Remy S, Govarts E, Bruckers L, Paulussen M, Wens B, Den Hond E, et al. Expression of the sFLT1 gene in cord blood cells is associated to maternal arsenic exposure and decreased birth weight. *PLoS One.* 2014;9(3):1–11.
 83. Ahmed S, Khoda SM e., Rekha RS, Gardner RM, Ameer SS, Moore S, et al. Arsenic-associated oxidative stress, inflammation, and immune disruption in human placenta and cord blood. *Environ Health Perspect.* 2011;119(2):258–64.
 84. Chou WC, Chung YT, Chen HY, Wang CJ, Ying TH, Chuang CY, et al. Maternal arsenic exposure and DNA damage biomarkers, and the associations with birth outcomes in a general population from Taiwan. *PLoS One.* 2014;9(2).
 85. Engström KS, Vahter M, Johansson G, Lindh CH, Teichert F, Singh R, et al. Chronic exposure to cadmium and arsenic strongly influences concentrations of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in urine. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(9):1211–7.
 86. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: A historical perspective. *Toxicol Sci.* 2011;123(2):305–32.
 87. Vahter ME. Interactions between arsenic-induced toxicity and nutrition in early life. *J Nutr.* 2007;137(12):2798–804.
 88. Singh L, Anand M, Singh S, Taneja A. Environmental toxic metals in placenta and their effects on preterm delivery-current opinion. *Drug Chem Toxicol.* 2018;0(0):1–8.
 89. Tofail F, Vahter M, Hamadani JD, Nermell B, Huda SN, Yunus M, et al. Effect of arsenic exposure during pregnancy on infant development at 7 months in rural matlab, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2009;117(2):288–93.
 90. Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Breton C V., et al. Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. *J Occup Environ Med.* 2007;49(10):1097–104.

91. Rahman M, Valeri L, Kile M, Mazumdar M, Mostofa G, Qamruzzaman Q, et al. Investigating causal relation between prenatal arsenic exposure and birthweight: Are smaller infants more susceptible? *Env int.* 2017;108:32–40.
92. Liao KW, Chang CH, Tsai MS, Chien LC, Chung MY, Mao IF, et al. Associations between urinary total arsenic levels, fetal development, and neonatal birth outcomes: A cohort study in Taiwan. *Sci Total Environ.* 2018;612:1373–9.
93. Kile ML, Cardenas A, Rodrigues E, Mazumdar M, Dobson C, Golam M, et al. Estimating effects of arsenic exposure during pregnancy on perinatal outcomes in a bangladeshi cohort. *Epidemiology.* 2016;27(2):173–81.
94. Bloom MS, Buck Louis GM, Sundaram R, Maisog JM, Steuerwald AJ, Parsons PJ. Birth outcomes and background exposures to select elements, the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE). *Environ Res.* 2015;138:118–29.
95. Claus Henn B, Ettinger AS, Hopkins MR, Jim R, Amarasiriwardena C, Christiani DC, et al. Prenatal arsenic exposure and birth outcomes among a population residing near a mining-related superfund site. *Environ Health Perspect.* 2016;124(8):1308–15.
96. Shi X, Ayotte JD, Onda A, Miller S, Rees J, Gilbert-Diamond D, et al. Geospatial association between adverse birth outcomes and arsenic in groundwater in New Hampshire, USA. *Environ Geochem Health.* 2015;37(2):333–51.
97. Myers SL, Lobdell DT, Liu Z, Xia Y, Ren H, Li Y, et al. Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in Inner Mongolia, China. *J Epidemiol Community Health.* 2010;
98. Vásquez-Velásquez C, Fano D, Tapia V, Yucra S. Favorable birth outcomes in the population of Tacna, Peru, despite chronic arsenic in drinking water. In: ISEE Conference abstracts. 2018.
99. Fano D, Vásquez-Velásquez C, Ramirez-Atencio C, Yucra S, Gonzales GF. Reproductive outcomes in pregnant women and its association with arsenic contamination in drinking water, in a region characterized by high birth weight rates in Peru. *J Matern Neonatal Med.* 2019;1–3.
100. Rahman A, Granberg C, Persson LÅ. Early life arsenic exposure, infant and child growth, and morbidity: a systematic review. *Arch Toxicol.* 2017;91(11):3459–67.
101. Cherry N, Shaikh K, McDonald C, Chowdhury Z. Stillbirth in rural Bangladesh: Arsenic exposure and other etiological factors: A report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ.* 2008;86(3):172–7.
102. Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb

- H. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health Perspect*. 2000;108(7):667–73.
103. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. Association of Arsenic with Adverse Pregnancy Outcomes / Infant Mortality: *Environ Health Perspect*. 2015;123(5):412–22.
104. Milton AH, Hussain S, Akter S, Rahman M, Mouly TA, Mitchell K. A review of the effects of chronic arsenic exposure on adverse pregnancy outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6).
105. Zhong Q, Cui Y, Wu H, Niu Q, Lu X, Wang L, et al. Association of maternal arsenic exposure with birth size: A systematic review and meta-analysis. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019;69:129–36.
106. Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size. *J Environ Sci Heal - Part A Toxic/Hazardous Subst Environ Eng*. 2010;45(11):1468–74.
107. Liu H, Lu S, Zhang B, Xia W, Liu W, Peng Y, et al. Maternal arsenic exposure and birth outcomes: A birth cohort study in. *Environ Pollut* [Internet]. 2018;236:817–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.012>
108. Howe CG, Farzan SF, Garcia E, Jursa T, Iyer R, Berhane K, et al. Arsenic and birth outcomes in a predominately lower income Hispanic pregnancy cohort in Los Angeles. *Environ Res* [Internet]. 2020;184(October 2019):109294. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109294>
109. Valero De Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martínez D, et al. Risk factors for low birth weight: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116(1):3–15.
110. Ramírez C, Nazer J, Cifuentes L, Águila A, Gutierrez R. Cambios en la distribución etaria de las madres en Chile y en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y su influencia en la morbilidad neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012;77(3):183–9.
111. Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T. Adolescent pregnancy and perinatal outcome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;3(1):170–1.
112. Aelion CM, Davis HT, Lawson AB, Cai B, McDermott S. Associations of estimated residential soil arsenic and lead concentrations and community-level environmental measures with mother-child health conditions in South Carolina. *Heal Place*. 2012;18(4):774–81.
113. Rodosthenous R, Burris H, Svensson K, Amarasiriwardena C, Cantoral A, Schnaas L. Prenatal lead exposure and fetal growth: smaller infants have heightened susceptibility. *Environ Int*. 2018;99:228–33.

114. Gomez-Rubio P, Roberge J, Arendell L, Harris RB, O'Rourke MK, Chen Z, et al. Association between body mass index and arsenic methylation efficiency in adult women from southwest U.S. and northwest Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;252(2):176–82.
115. Wu JL, Chen G, Liao YL, Song XM, Pei LJ, Wang JF, et al. Arsenic Levels in the Soil and Risk of Birth Defects: A Population-Based Case-Control Study Using GIS Technology. *J Environ Health.* 2011;74(4):20–5.
116. Islam MM, Elsayed MK. Pattern and determinants of birth weight in Oman. *Public Health.* 2015;129(12):1618–26.
117. Silvestrin S, Homrich C, Naomi V, Goldani AAS, Silveira PP, Goldani MZ. Maternal education level and low birth weight : a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(4):339–45.
118. Weißhuhn P, Müller F, Wiggering H. Ecosystem Vulnerability Review: Proposal of an Interdisciplinary Ecosystem Assessment Approach. *Environ Manage.* 2018;61(6):904–15.
119. Ministerio de Desarrollo Social. Proyecto vulnerabilidad social territorial Concepto, indicadores y Gestión Territorial en el marco del sistema de protección social. Santiago, Chile; 2009.
120. Cabieses, Báltica, Bernal, Margarita, Obach, Alexandra, Pedrero V. Vulnerabilidad social y su efecto en salud en Chile Desde la comprensión del fenómeno hacia la implementación de soluciones. Primera Ed. Santiago, Chile: Universidad del Desarrollo Equipo de Estudios Sociales en Salud.; 2016.
121. Schmidtlein MC, Deutsch RC, Piegorsch WW, Cutter SL. A sensitivity analysis of the social vulnerability index. *Risk Anal.* 2008;28(4):1099–114.
122. Neumayer E, Plümper T. The gendered nature of natural disasters: The impact of catastrophic events on the gender gap in life Expectancy, 1981-2002. *Ann Assoc Am Geogr.* 2007;97(3):551–66.
123. Enríquez Acosta JÁ, Bernal Salazar SJ. Vivienda y vulnerabilidad social en hogares con jefatura femenina en Sonora. *Espacialidades.* 2014;4(2):35–65.
124. Ministerio de Desarrollo Social. Noticias, CASEN (2015) Equidad de género. 7 de marzo. 2017.
125. Faustman EM, Silbernagel SM, Fenske RA, Burbacher TM, Ponce RA. Mechanisms underlying children's susceptibility to environmental toxicants. *Environ Health Perspect.* 2000;108(SUPPL. 1):13–21.
126. Perloth NH, Castelo Branco CW. O estado atual do conhecimento sobre a exposição ambiental no organismo infantil durante os períodos sensíveis de desenvolvimento. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(1):17–27.

127. De Oliveira Mendes JM. Social vulnerability indexes as planning tools: Beyond the preparedness paradigm. *J Risk Res.* 2009;12(1):43–58.
128. Ponce G. Vulnerabilidad social y riesgo de caer en pobreza en México. México; 2012.
129. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Panorama del desarrollo territorial en América Latina y el Caribe: pactos para la igualdad territorial. 2015.
130. Fuenzalida M, Buzai G, Moreno Jiménez A, García de León A. Geografía, geotecnología y análisis espacial: tendencias, métodos y aplicaciones. Segunda Ed. Santiago, Chile; 2018.
131. Navoni JA, De Pietri D, García S, Villaamil Lepori EC. Riesgo sanitario de la población vulnerable expuesta al arsénico en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Panam Salud Pública.* 2012;31(1):1–8.
132. Burgos S, Madrid MA, Maldonado A, Medina F. Integrating multivariate and geostatistical analyses for assessing the socio-environmental vulnerability of children in the vicinity of a contaminated site. *Int J Environ Health Res.* 2018;28(6):642–52.
133. Flanagan S V., Spayd SE, Procopio NA, Marvinney RG, Smith AE, Chillrud SN, et al. Arsenic in private well water part 3 of 3: Socioeconomic vulnerability to exposure in Maine and New Jersey. *Sci Total Environ.* 2016;562:1019–30.
134. Eick SM, Ferreccio C, Castriota F, Cordero JF, Roh T, Smith AH, et al. Socioeconomic status and the association between arsenic exposure and type 2 diabetes. *Environ Res.* 2019;172:578–85.
135. Xia Y, Wu K, Guo Z, Yang W, Li Y, Liu J. Studies for intervention and effect assessment on arsenism. *J Water resour Prot.* 2013;5:42–5.
136. Sanchez T, Levy D, Shahriar M, Uddin M, Siddique A. Provision of well-water treatment units to 600 households in Bangladesh: A longitudinal analysis of urinary arsenic indicates fading utility. *Sci Total Environ.* 2016;563(564):131–7.
137. Josyula A, McClellan H, Hysong T, Kurzius-Spencer M, Poplin S. Reduction in urinary arsenic with bottled-water intervention. *J Heal Popul Nutr.* 2006;24(3):298–304.
138. Kippler M, Sköder H, Rahman S, Tofail F, Vahter M. Elevated childhood exposure to arsenic despite reduced drinking water concentrations - A longitudinal cohort study in rural Bangladesh. *Env int.* 2026;86:119–25.
139. Sharma A, Tjell J, Sloth J, Holm P. Review of arsenic contamination, exposure through water and food and low cost mitigation options for rural areas. *Appl Geochemistry.* 2014;41:11–33.

140. Aziz S, KJ B, Rahman M. Knowledge of arsenic in drinking-water: Risks and avoidance in Matlab, Bangladesh. *J Heal Popul Nutr.* 2006;115(6):917–23.
141. Anetor J, Wanibuchi H, Fukushima S. Arsenic exposure and its health effects and risk of cancer in developing countries: micronutrients as host defense. *Asian pac Cancer Prev.* 2007;8(1):13–23.
142. Zablotska L, Chen Y, Graziano J, Parvez F. Protective effects of B vitamins and antioxidants on the risk of arsenic-related skin lesions in Bangladesh. *Environmental Health Perspect.* 2008;116(8):1056–62.
143. Ghose N, Majumdar K, Ghose A, Saha C, Nandy A. Role of folic acid on symptoms of chronic arsenic toxicity. *Int J Prev Med.* 2014;5(1):89–98.
144. Ministerio de Salud de Chile. Guía clínica exposición crónica al arsénico. Santiago de Chile; 2016.
145. Beretta I. "Some highlights on the concept of environmental justice and its use." e-cadernos CES. 2012;
146. DeFur PL, Evans GW, Hubal EA, Kyle AD, Morello-Frosch RA, Williams DR. Vulnerability as a Function of Individual and Group Resources in Cumulative Risk Assessment. *Environ Health Perspect.* 2007;115(5):817–24.
147. Gee GC, Payne-Sturges DC. Environmental health disparities: A framework integrating psychosocial and environmental concepts. *Environ Health Perspect.* 2004;112(17):1645–53.
148. Kruize H, Droomers M, van Kamp I, Ruijsbroek A. What causes environmental inequalities and related health effects? an analysis of evolving concepts. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(6):5807–27.
149. Davis HT, Aelion CM, Liu J, Burch JB, Cai B, Lawson AB, et al. Potential sources and racial disparities in the residential distribution of soil arsenic and lead among pregnant women. *Sci Total Environ.* 2016;551–552:622–30.
150. Krieger N. Putting health inequities on the map: social epidemiology meets medical / health geography — an ecosocial perspective. *GeoJournal.* 2009;74(2):87–97.
151. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology.* 1999;10(1):37–48.
152. Wilcox AJ, Weinberg CR, Basso O. On the pitfalls of adjusting for gestational age at birth. *Am J Epidemiol.* 2011;174(9):1062–8.
153. Baron RM, Kenny DA. The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research. Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations. *J Pers Soc Psychol.* 1986;51(6):1173–82.
154. VanderWeele TJ. *Mediation Analysis: A Practitioner's Guide.* *Annu Rev Public*

- Health. 2016;
155. Vanderweele TJ, Mumford SL, Schisterman EF. Conditioning on intermediates in perinatal epidemiology. *Epidemiology*. 2012;23(1).
 156. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Comunicado Arica y Parinacota Censo 2017. 2017.
 157. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Medio Ambiente, informe anual 2015. Santiago, Chile;
 158. Consejo Regional Arica y Parinacota y Política Cultural Regional 2011-2016. Política Cultural Regional 2011-2016. Arica y Parinacota; 2012.
 159. Fraser B. Cancer cluster in Chile linked to arsenic contamination. *Lancet* (London, England). 2012;379(9816):603.
 160. Silva-Pinto V, Arriaza B, Standen V. [Spina bífida occulta associated with environmental arsenic exposure in a prehispanic sample from northern Chile]. *Rev Med Chil*. 2010;138(4):461–9.
 161. INE. Demografías y Vitales.
 162. Departamento de estadísticas e información de salud. Bases de nacimientos [Internet]. Ministerio de Salud de Chile. 2016 [cited 2020 Mar 10]. Available from: <http://www.deis.cl/bases-de-datos-nacimientos/>
 163. Martinic R. Los niños del plomo en Arica: Del caos al plan vecinal en la resolución de un conflicto ambiental. 2000.
 164. Arriagada E. El conflicto por polimetales en Arica, movilización social, desarticulación local e intervención centralizada. 2010.
 165. Duran S, Ortiz E. Dimensiones Sociales de los problemas ambientales que inciden en los procesos de participación ciudadana en las poblaciones de Cerro Chuño y Los Industriales de Arica. Arica; 2010.
 166. Montenegro AS. Comentarios sobre la jurisprudencia en materia ambiental de tribunales superiores de justicia: caso contaminación por plomo en Arica. *Rev Derecho Ambient*. 2015;3.
 167. Gobierno Regional Arica y Parinacota. Programa Maestro de Intervención Zonas con Presencia de Polimetales en Arica. Arica; 2009.
 168. Ministerio Secretaría General de la Presidencia. Ley 20.590: Establece un programa de intervención en zonas con presencia de polimetales en la comuna de Arica. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. 2012.
 169. AIDIS. Aguas del Altiplano: La mejor agua en la historia del norte de Chile. 2013.
 170. Iglesias V. Exposición pre y post natal a humo de tabaco ambiental y arsénico y su relación con el desarrollo infantil: Estudio de cohorte en infantes de Arica.

- Arica; 2015.
171. Lubell E. La calidad del agua potable en Arica, con respecto a la salud. Programa Salud Pública y Bienestar de la Comunidad; 2009.
 172. Superintendencia de Servicios Sanitarios (SISS). Calidad del agua potable.
 173. Servicio de Salud Arica y Parinacota. Guías Clínica Polimetales: Vigilancia biológica de la población expuesta a polimetales, beneficiarios de la Ley 20.590. 2015.
 174. AGRIQUEM. Análisis Químico de Suelos de la Ciudad de Arica. 2009.
 175. Villarroel L, Ferreccio C. Caracterización de escolares participantes en tamizaje de plomo en la ciudad de Arica, Chile. 2012.
 176. Seremi de Salud Arica y Parinacota. Informe Ley 20.590. Arica; 2015.
 177. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1529–38.
 178. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in infants affected by preterm birth and severe smallfor-gestational age birth weight. *Pediatrics.* 2017;140(6).
 179. Smith C, Ryckman K, Vanessa M, Barnabel M, Howard B, Isasi C, et al. The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the Women’s Health Initiative. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 26(3):239–45.
 180. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;300(24):2886–97.
 181. Hicken MT, Gee GC, Morenoff J, Connell CM, Snow RC, Hu H. A novel look at racial health disparities: The interaction between social disadvantage and environmental health. *Am J Public Health.* 2012;102(12):2344–51.
 182. World Health Organization Europe. Fifth Ministerial Conference on Environment and Health, Parma declaration on environment and health. Italy; 2010.
 183. Hadi A, Parveen R. Arsenicosis in Bangladesh: Prevalence and socio-economic correlates. *Public Health.* 2004;118(8):559–64.
 184. Stone D, Sherman J, Hofeld E. Arsenic in Oregon community water systems: Demography matters. *Sci Total Environ.* 2007;382(1):52–8.
 185. Balazs CL, Morello-Frosch R, Hubbard AE, Ray I. Environmental justice implications of arsenic contamination in California’s San Joaquin Valley: a cross-sectional, cluster-design examining exposure and compliance in community drinking water systems. *Environ Health.* 2012;11(1):84.
 186. Argos M, Parvez F, Chen Y, Hussain AZMI, Momotaj H, Howe GR, et al. Socioeconomic status and risk for arsenic-related skin lesions in Bangladesh.

- Am J Public Health. 2007;97(5):825–31.
187. Tierney-Gumaer R, Reifsnider E. Risk Factors for Low Birth Weight Infants of Hispanic, African American, and White Women in Bexar County, Texas. *Public Health Nurs.* 2008;25(5):390–400.
 188. Ferreccio C, Yuan Y, Calle J, Benítez H, Parra RL, Acevedo J, et al. Arsenic, tobacco smoke, and occupation: Associations of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology.* 2013;
 189. Zhao YQ, Babatunde AO. *Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering: Foreword.* *J Environ Sci Heal - Part A Toxic/Hazardous Subst Environ Eng.* 2011;46(7):677–9.
 190. Josey MJ, McCullough LE, Hoyo C, Williams-Devane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC Public Health.* 2019;19(1062).
 191. Mullin AM, Amarasiriwardena C, Cantoral-preciado A, Claus B, Hsu HL, Sanders AP, et al. Maternal blood arsenic levels and associations with birth weight-for-gestational age. *Environ Res.* 2019;177(February):108603.
 192. Ettinger AS, Zota AR, Amarasiriwardena CJ, Hopkins MR, Schwartz J. Maternal Arsenic Exposure and Impaired Glucose Tolerance during Pregnancy. *Env Heal perspect.* 2009;117(7):1059–64.
 193. Ashley-martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Bouchard MF, Shapiro GD, Fisher M, et al. Association between maternal urinary speciated arsenic concentrations and gestational diabetes in a cohort of Canadian women. *Environ Int.* 2018;121(October):714–20.
 194. Xia X, Liang C, Sheng J, Yan S, Huang K, Li Z. Association between serum arsenic levels and gestational diabetes mellitus : A population-based birth cohort study. *Environ Pollut.* 2018;235:850–6.
 195. Group H study cooperative research, Metzger B, Lowe L, Dyer A, Trimble E, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002.
 196. Tseng C-H. The potential biological mechanisms of arsenic-induced diabetes mellitus. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;197(2):67–83.
 197. Gonzales Ruiz MN, Rodríguez Bandala C, Salsedo Vargas M, Martínez Lara E, Enríquez Espinoza F, Polo Soto SM, et al. Artículo de revisión Actualidades en diabetes gestacional. *Rev Sanid Milit Mex [Internet].* 2014;68(5):276–82. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2014/sm145f.pdf>
 198. Zhong Q, Cui Y, Wu H, Niu Q, Lu X, Wang L, et al. Association of maternal

- arsenic exposure with birth size: A systematic review and meta-analysis. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2019;69:129–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.04.007>
199. Bae S, Kamynina E, Farinola AF, Caudill MA, Stover PJ, Cassano PA, et al. Provision of folic acid for reducing arsenic toxicity in arsenic-exposed children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;
 200. Yu H, Liu S, Li M, Wu B. Influence of diet, vitamin, tea, trace elements and exogenous antioxidants on arsenic metabolism and toxicity. *Environmental Geochemistry and Health*. 2016.
 201. Xue T, Zhu T, Han Y. Association between birthweight and ambient PM2.5 in the United States: Individually-varied susceptibility and spatial heterogeneity. *Environ Int*. 2018;
 202. Gelmann ER, Gurzau E, Gurzau A, Goessler W, Kunrath J, Yeckel CW, et al. A pilot study: The importance of inter-individual differences in inorganic arsenic metabolism for birth weight outcome. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2013;36(3):1266–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2013.10.006>
 203. Ahmad A, Bhattacharya P. Arsenic in Drinking Water: Is 10 µg/L a Safe Limit? *Curr Pollut Reports*. 2019;5(1):1–3.
 204. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American journal of managed care*. 2016.
 205. Ceja-Galicia ZA, Daniel A, Salazar AM, Pánico P, Ostrosky-Wegman P, Díaz-Villaseñor A. Effects of arsenic on adipocyte metabolism: Is arsenic an obesogen? *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017.
 206. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 primeros resultados [Internet]. Available from: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/1º-Resultados-ENS_DEPTO.EPIDEMIOLOGIA.MINSAL.pdf
 207. Pittaluga P, Díaz A, Mena N, Al E. Curva de crecimiento intrauterino para prematuros entre 23 a 36 semanas de edad gestacional. *Rev Chil Pediatr*. 2002;73(2):135–41.
 208. Alarcón J, Alarcón Y, Hering E, Buccioni E. Curvas antropométricas de RN chilenos. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(4):364–72.

X.- Anexos

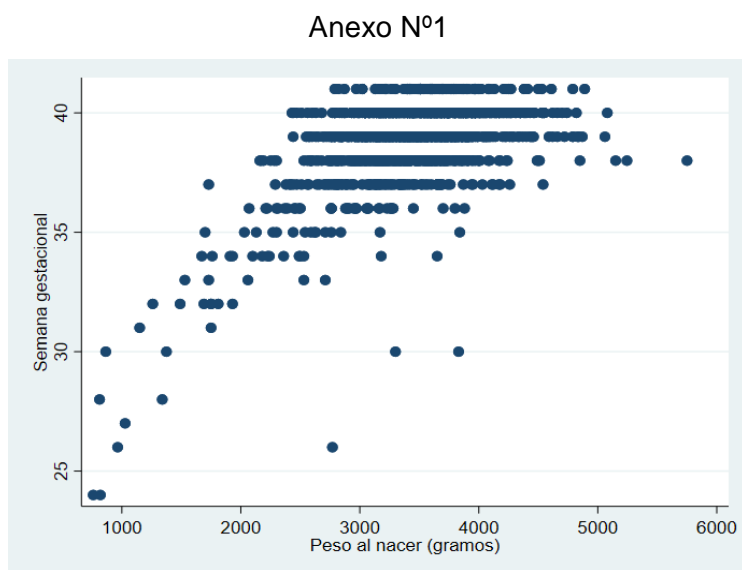


Figura a: Correlación del peso de nacimiento de hijos de madres de Arica según edad gestacional.

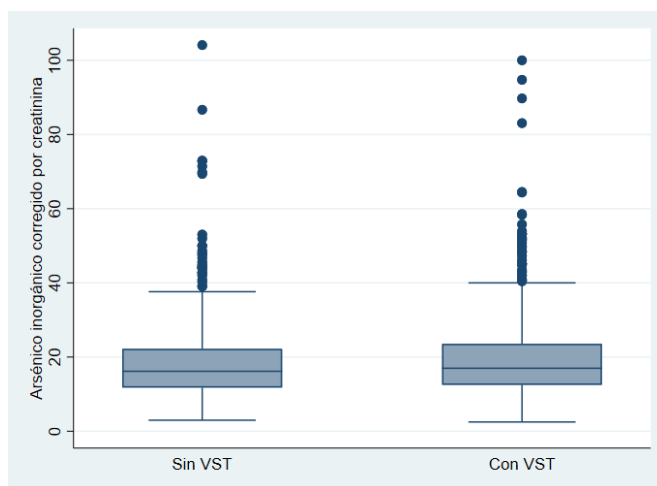


Figura b: Comparación de arsénico inorgánico en orina según si pertenece o no al grupo de Vulnerabilidad Social Territorial.

Anexo N°2: Comparación de la condición de vulnerabilidad social territorial (VST)
según características de madres e hijos

VARIABLES	SIN VST	CON VST	VALOR P
Edad gestacional			
Menos 37 semanas	28 (5,6)	63 (6,7)	0.3870
37 o más semanas	474 (94,4)	971 (93,2)	
Edad de la madre			
< 20 años	75 (14,9)	136 (14,5)	0.9140
20 - 29 años	298 (59,3)	542 (58,0)	
30 - 39 años	112 (22,3)	224 (23,9)	
> 40 años	17 (3,3)	32 (3,4)	
Años de educación			
8 y menos años	25 (5,0)	57 (6,1)	0.3230
8 a 12 años	402 (80,8)	716 (77,5)	
Más de 12 años	70 (14,1)	151 (16,3)	
Nacionalidad			
Chilena	468 (93,2)	882 (94,4)	0.3590
Inmigrante	34 (6,7)	52 (5,6)	
Etnia de la madre			
Pertener a etnia aimara	122 (24,6)	290 (31,4)	0.0200
Pertener a otra etnia	37 (7,5)	53 (5,7)	
No pertenecer a una etnia	336 (67,8)	581 (62,8)	
IMC de la madre antes del embarazo			
Normal	92 (18,4)	148 (15,9)	0.0230
Sobrepeso	208 (41,5)	339 (36,4)	
Obesidad	201 (40,1)	444 (47,6)	
Morbilidad de la madre			
No	339 (85,3)	620 (84,9)	0.8360
Si	58 (14,6)	110 (15,1)	
Diabetes			
No	445 (88,6)	829 (88,7)	0.9490
Si	57 (11,6)	105 (11,2)	
Actividad laboral de la madre			
No	200 (39,9)	352 (37,7)	0.4160
Si	301 (60,1)	581 (62,2)	
Hábito de tabaco durante el embarazo			
No	495 (98,8)	921 (98,8)	0.9770
Si	6 (1,2)	11 (1,2)	

Anexo N°3: Comparación del Índice de Masa Corporal (IMC) según subgrupos de población analizados en el estudio y condición de Vulnerabilidad Social Territorial (VST).

Variables	Sin VST			Con VST		
	N	Media/DE	Valor P	N	Media/DE	Valor P
Edad de la madre						
< 20 años	75	27,5/4,5	0,0001	136	28,1/5,3	0,0001
20 - 29 años	298	29,4/5,3		541	29,2/5,2	
30 - 39 años	112	31,6/5,3		224	31,6/4,9	
> 40 años	17	30,7/6,5		31	32,1/4,5	
Años de educación						
8 y menos años	25	29,4/5,8	0,3953	57	30,4/5,5	0,0151
8 a 12 años	402	29,8/5,5		714	30,4/5,2	
Más de 12 años	70	28,8/4,3		151	29,1/5,0	
Nacionalidad						
Chilena	468	29,6/5,4	0,9603	880	30,1/5,2	0,9090
Inmigrate	34	29,5/4,2		52	30,2/5,3	
Etnia de la madre						
Pertenecer a etnia	159	29,5/5,1	0,8395	342	30,1/4,8	0,6118
No pertenecer a etnia	336	29,7/5,5		580	30,1/5,5	
Morbilidad de la madre						
No	339	29,6/5,2	0,0005	618	29,9/5,1	0,0005
Si	58	32,4/6,3		110	32,3/6,1	
Diabetes						
No	445	29,3/5,3	0,0013	828	29,8/5,2	<0,0001
Si	57	31,6/5,3		104	32,2/4,4	
Actividad laboral de la madre						
No	200	29,9/5,5	0,2187	351	30,7/5,6	0,0129
Si	301	29,4/5,2		580	29,7/4,9	
Hábito de tabaco durante el embarazo						
No	495	29,6/5,2	0,3200	919	30,1/5,2	0,8341
Si	6	33,5/9,9		11	30,6/4,8	

Anexo N° 4: Analisis bivariado de peso al nacer (gramos) y Ln arsénico inorgánico en orina (µg/L) con factores de vulnerabilidad social (VST).

Factores de vulnerabilidad social	Peso al nacer (gramos)			Ln arsénico inorgánico en orina (µg/gr creatinina)		
	Coef./error	ValorP	IC95%	Coef./error	ValorP	IC95%
Madres que residen en hogares cuyos hogares concentran violencia intrafamiliar	-35,5/33,7	0.2930	-101,7 a 30,7	0,08/0,03	0.0070	0,02 a 0,14
Madres que residen en lugares cuyos hogares concentran el tramo 40 de calificación socioeconómica	68,5/34,5	0.0470	0,8 a 136,2	0,07/0,03	0.0170	0,01 a 0,14
Madres que residen en lugares cuyos hogares concentran personas en situación de dependencia y/o adultos mayores	28,7/31,3	0.3580	-32,6 a 90,1	0,03/0,02	0.2370	-0,02 a 0,09
Madres que residen en lugares cuyos hogares concentran jefatura femenina y niños en primera infancia	88,9/38,1	0.0200	14,1 a 163,6	0,04/0,03	0,2270	-0,02 a 0,11
Madres que residen en lugares cuyos hogares concentran jóvenes que no trabajan ni estudian (15-29 años)	79,1/33,2	0.0180	13,8 a 144,3	0,06/0,03	0,0460	0,001 a 0,12
Madres que residen en lugares cuyos hogares se encuentran en condominios sociales	-46,3/47,7	0.3330	-140,0 a 47,5	-0,13/0,04	0,0040	-0,22 a -0,04
Madres que residen en lugares cuyos hogares presentan hacinamiento medio o crítico	62,2/33,2	0.0610	-2,8 a 127,3	0,04/0,03	0,118	-0,01 a 0,11
Madres que residen en lugares con campamentos	-36,1/88,3	0.6830	-209,3 a 137,2	0,18/0,08	0,0290	0,018 a 0,34

Coef.= coeficiente; error=error estándar; IC

Anexo N°5: Salida/comando STATA de análisis de mediación

```

capture program drop mediation_cont_cont

/*****/
// 2-Way Decomposition Program
//
// CONTINUOUS EXPOSURE, CONTINUOUS MEDIATOR, CONTINUOUS
// OUTCOME
// Variables (parameters) sent to program:
// 1 = exposure --> log_As
// 2 = mediator --> Sem_gesta_nac
// 3 = outcome --> peso_nac1
// 4 through 10 = covariates C1-C7 --> sexo, IMC, edad, etnia, paridad,
// nacionalidad_c2, trabaja

//
/*****/

program mediation_cont_cont, rclass

// outcome model
reg `3' `1' `2' `4' `5' `6' `7' `8' `9' `10',
scalar AonY = _b[ `1' ]
scalar MonY = _b[ `2' ]

return scalar cde = AonY
// Controlled Direct Effect --

E[CDE(m*)|C]

// mediation model
reg `2' `1' `4' `5' `6' `7' `8' `9' `10' ,
scalar intercept = _b[_cons]
scalar b_c1 = _b[ `4' ]
scalar b_c2 = _b[ `5' ]
scalar b_c3 = _b[ `6' ]
scalar b_c4 = _b[ `7' ]
scalar b_c5 = _b[ `8' ]
scalar b_c6 = _b[ `9' ]
scalar b_c7 = _b[ `10' ]
scalar AonM = _b[ `1' ]

return scalar nie = AonM*MonY
// Pure Indirect Effect
-- E[PIE|c] NOTE: lonY drops

out if a* = 0

// Total effect
return scalar te=(AonM*MonY)+AonY

summarize `4'
scalar m_c1 = r(mean)
summarize `5'

```

```

summarize `8'
scalar m_c2 = r(mean)
summarize `6'
scalar m_c3 = r(mean)
summarize `7'
scalar m_c4 = r(mean)

scalar m_c5 = r(mean)
summarize `9'
scalar m_c6 = r(mean)
summarize `10'
scalar m_c7 = r(mean)

```

```
end
```

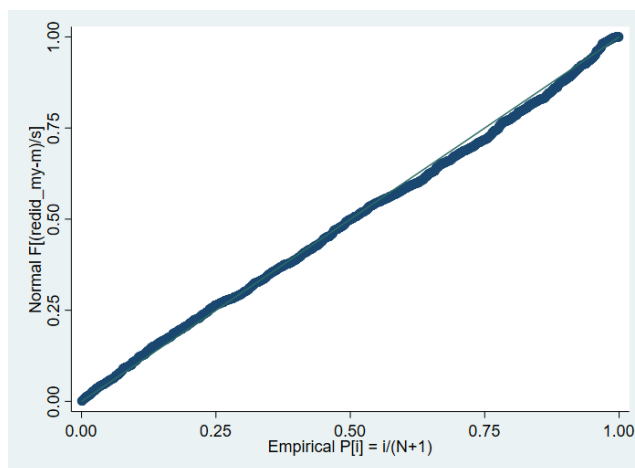
```

bootstrap CDE = r(cde), reps(1000): mediation_cont_cont log_As Sem_gesta_nac
peso_nac1 sexo IMC edad etnia_cat2 paridad nacionalidad_c2 trabaja
bootstrap NIE = r(nie), reps(1000): mediation_cont_cont log_As Sem_gesta_nac
peso_nac1 sexo IMC edad etnia_cat2 paridad nacionalidad_c2 trabaja
bootstrap TE = r(te), reps(1000): mediation_cont_cont log_As Sem_gesta_nac
peso_nac1 sexo IMC edad etnia_cat2 paridad nacionalidad_c2 trabaja

```

Anexo N°6: Ajuste del modelo final

Gráfico tipo p-p de los residuos del modelo



Factor de Inflación de la varianza

```
. estat vif
```

Variable	VIF	1/VIF
log_ba	1.04	0.963200
Sem_gesta-ac	1.05	0.953471
IMC	1.07	0.934317
2.sexo	1.00	0.997325
2.etnia_cat2	1.01	0.985559
2.paridad	1.44	0.692252
edad	1.49	0.669095
nacionalid-2	1.02	0.977448
2.trabaja	1.05	0.951996
Mean VIF	1.13	

Anexo N°7: Modelo con término de interacción de arsénico inorgánico e IMC (1), más análisis de mediación con IMC (2)

Modelo	Coficiente	Error estándar	P valor	IC95%
Modelo interacción IMC (1)				
IMC*Ln arsénico inorgánico	0,6	2,9	0,837	-5,1 a 6,3
Análisis de mediación de IMC (2)				
Efecto indirecto	4,2	2,3	0,071	-0,3 a 8,7
Efecto directo	13,3	15,1	0,380	-16,3 a 43,0
Efecto total	17,5	14,7	0,235	-11,2 a 46,4

N=1.404 mujeres-hijo

Modelo ajustado por edad de la madre, sexo del recién nacido, semana gestacional, pertenecer a etnia, paridad, trabaja.

alfa=0,05

IMC= Índice de masa corporal/Ln=Logaritmo natural

Bootstrap 1000 replications

Anexo N°8: Se proponen dos análisis de sensibilidad

- 1) Se evalúa si existen modificaciones de los resultados presentados cuando se utiliza el Ln de arsénico inorgánico sin corrección de creatinina. Para ello tal como propone la OMS se eliminan las mujeres cuyas creatininas en orina resultaron con hemoconcentración o hemodilución (>3,0 o <0,3 gramos de creatinina/L de orina) (n=127 mujeres (8,8%)). El modelo no muestra diferencia de magnitud del coeficiente de asociación de Ln arsénico inorgánico, como también mantiene su significancia estadística. Sin embargo, se observa que la interacción de VST y Ln de arsénico inorgánico se modifica a un valor marginal (valor p= 0,062)

Modelo	Coefficiente	Error estándar	P valor	IC95%
VST*Ln arsénico inorgánico	68,6	36,7	0,062	0,02 a 0,35

N=1.404 mujeres-hijo

Modelo ajustado por IMC, semana gestacional, edad de la madre, sexo del recién nacido, pertenecer a etnia, paridad, actividad laboral, VST

$\alpha=0,05$

VST=Vulnerabilidad social territorial /IMC= Índice de masa corporal/Ln=Logaritmo natural

- 2) A modo de validar los resultados del peso al nacer se realiza una normalización del peso con tablas de Score Z, de Alarcon y Pittaluga (207,208), el cuál determina las desviaciones estándar que existe entre el peso al nacer y el percentil 50 para una determinada semana gestacional.

$$Z = \frac{\text{delta peso (peso actual - peso P50)}}{\text{Desviación estándar}}$$

El resultado mantiene la reducción del peso siendo estadísticamente significativo ($\beta_{\text{ajustado}} = -0,4$; IC95%: -0,7 a -0,1), como también la significancia estadística de su interacción (valor p=0,027) .

Modelo	Coefficiente	Error estándar	P valor	IC95%
VST*Ln arsénico inorgánico	0.19	0,08	0,021	0,02 a 0,35

N=1.404 mujeres-hijo

Modelo ajustado por IMC, semana gestacional, edad de la madre, sexo del recién nacido, pertenecer a etnia, paridad, trabaja, VST

$\alpha=0,05$

VST=Vulnerabilidad social territorial /IMC= Índice de masa corporal/Ln=Logaritmo natural

Anexo N°9: Análisis con concentración de plomo sanguíneo.

Mediana de la concentración de arsénico inorgánico en orina según categoría de concentración de plomo sanguíneo.

Concentración de plomo	N	Mediana de arsénico	RIC
< 5 µg/dl	1210	15	9 a 23
> 5µg/dl	8	10,5	7,5 a 24,5

valor p= 0,5082

Modelo multivariado de arsénico inorgánico en orina y peso al nacer, utilizando dentro de las variables de ajuste la concentración de plomo sanguíneo como una co-exposición.

	Coefficiente	error estándar	valor p	IC95%
Ln Arsénico inorgánico	103,1	29,1	<0,0001	46,0 a 160,2
plomo	-19,3	190,6	0,919	-392,2 a 353, 5

Ajustado por edad de la madre, sexo RN, actividad laboral, pertenencia a etnia, nacionalidad, semana gestacional.

Anexo N°10

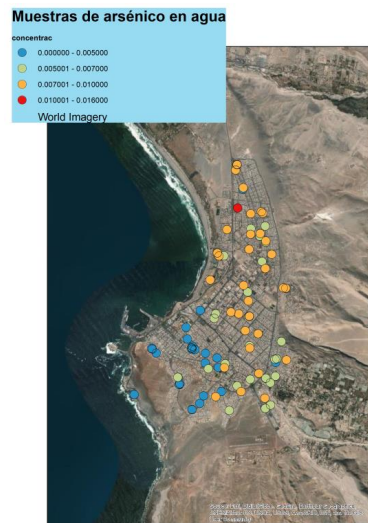


Figura a: Modelo de regresión geográficamente ponderada para el Ln del arsénico inorgánico en orina: coeficiente de la asociación del IMC y Ln de arsénico inorgánico en orina.

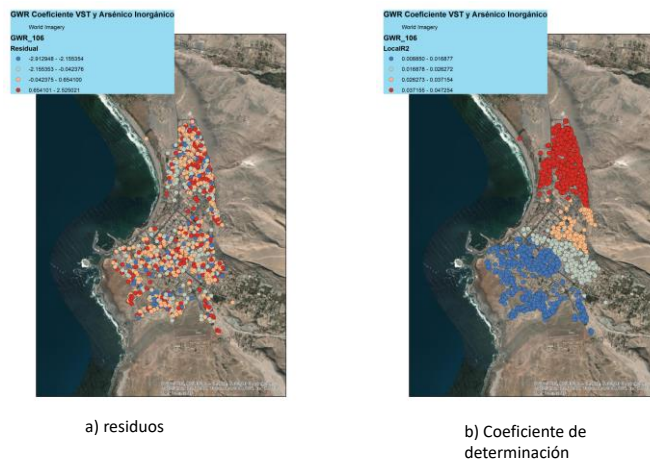
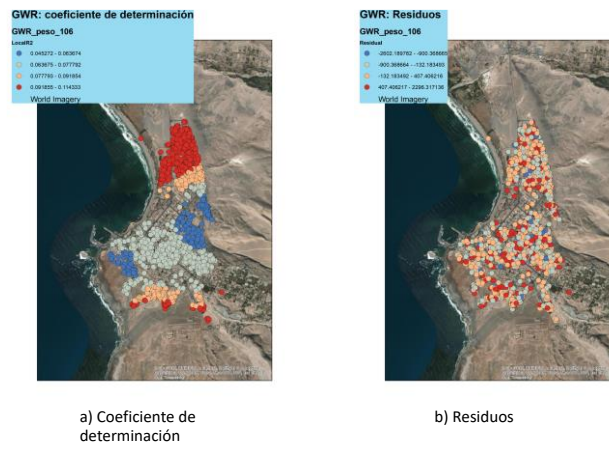


Figura b: a) Residuos del modelo de regresión geográficamente ponderada para arsénico inorgánico en orina y b) coeficientes de determinación.

Anexo N°11



- a) Coeficientes de determinación del modelo de regresión geográficamente ponderada para peso al nacer y Residuos del modelo (b).