



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA

EXPOSICIÓN AL ARSÉNICO EN EL AGUA POTABLE Y RIESGO DE MORTALIDAD FETAL TARDÍA E INFANTIL

Análisis Comparativo en seis Comunas de Chile durante el periodo

1952- 2005

POR:

PAULINA BELÉN RÍOS QUITUIZACA

**Tesis presentada al Departamento de Salud
Pública de la Pontificia Universidad Católica de
Chile, para optar al título de Magíster en
Epidemiología**

Profesor Guía:

Dra. Sandra Cortés Arancibia

Marzo, 2011

Santiago de Chile, Chile

© 2011, Paulina Belén Ríos Quitizaca

© 2011, Paulina Belén Ríos Quituizaca

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica que acredita al trabajo y a su autor.

Marzo, 2011

E-mail: paulina.riosq@gmail.com

*A mis padres porque siempre creyeron en mí y en la distancia siempre supieron apoyarme.
A mis profesores por todo conocimiento brindado y la oportunidad de profundizar mis
conocimientos y para alcanzar uno de los mejores niveles académicos y a mis amigos
quienes en tierra extraña se convirtieron en parte de mi familia.*

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado con la supervisión académica de la Dra. Sandra Cortés, hacia la cual va mi más profundo agradecimiento por el apoyo en este estudio, ya que con paciencia y firmeza supo guiarme en cada paso.

Un agradecimiento especial al Dr. Luis Villarroel, quien me apoyó en la asesoría estadística, con una correcta y oportuna guía y apoyo.

A la Dra. Marisa Torres, por ser una asesora de gran paciencia y conocimiento, y apoyarme en pasos importantes de la edición del trabajo.

A la Dra. Catterina Ferreccio por la motivación y generación de éste tema, el cual me inspiró desde un inicio por ser una problemática latente en mi país (Ecuador).

Al Dr. Jaime Cerda por ser un buen profesor y amigo, cuyos consejos siempre fueron propicios a lo largo de la carrera y la presente tesis.

Al Dr. Gonzalo Valdivia, Dr. Francisco Mardones, Dr. Jorge Jiménez, Dr. Pedro Zitko, Dra. Paula Bedregal, Dr. Gabriel Bastías, Dr. Claudio Vera y todos los docentes con quienes tuve la oportunidad de compartir en clases momentos de estudio de gran interés, demostrándome la calidad académica que mantiene éste departamento, y quienes me guiaron a lo largo de mi carrera y esta tesis con su experiencia y motivación.

A mis amigos, Ivana, Viller, Sergio y María Eugenia, y mis compañeros de clases con quienes compartí grandes experiencias personales y profesionales, con un crecimiento personal único que este país me ha brindado.

Lista de Abreviaturas

As	Arsénico
HEAL	Health Effects of Arsenic Longitudinal Study
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IARC	International Agency Research Cancer (Agencia Internacional para la investigación del cáncer)
MFT	Mortalidad fetal tardía
MI	Mortalidad Infantil
MN	Mortalidad neonatal
MPN	Mortalidad Post-neonatal
NV	Nacidos Vivos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PIB	Producto Interno Bruto
RR	Riesgo Relativo
SAPP	Sin atención profesional del parto
RMS	Tasa de Mortalidad Estandarizada
USEPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

Tabla de Contenido:

Agradecimientos	iv
Lista de Abreviaturas	v
Tabla de Contenido:	vi
Índice de Tablas	viii
Índice de ilustraciones:	x
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
1. INTRODUCCION	1
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Generalidades del As	4
2.2. Exposición al As en Chile, Latinoamérica y el mundo	5
2.3. La exposición ambiental al As y su Impacto en la salud	8
2.4. Generalidades sobre MFT y Mortalidad Infantil (MN y MPN)	18
2.5. Estudios realizados sobre determinantes de mortalidad infantil en Chile	19
3. JUSTIFICACION:	24
3.1. Pregunta de investigación e hipótesis:	24
4. OBJETIVOS:	25
4.1. Objetivo General	25
4.2. Objetivos específicos	25
5. METODOLOGIA	26
5.1. Diseño del estudio	26
5.2. Población	26
5.3. Variables	28
5.4. Instrumentos y Fuentes de información:	31
5.5. Consideraciones Éticas	32
6. PLAN DE ANÁLISIS	33
6.1. Generación de base de datos	33

6.2.	Estadística descriptiva	34
6.3.	Análisis multivariado.....	35
6.4.	Análisis multivariado ajustado con las co-variables en estudio.....	36
6.5.	Creación y análisis en 6 categorías de As.....	37
7.	RESULTADOS	38
7.1.	Concentración de As para las 6 comunas en estudio, 1952- 2005.....	38
7.2.	Mortalidad Fetal Tardía e Infantil en 6 comunas de Chile, 1952- 2005.	39
7.3.	Atención profesional del parto y PIB regional (1952- 2005).	49
7.4.	Relación entre la exposición al As y la Mortalidad fetal e infantil.....	54
7.5.	Relación entre el As y la Mortalidad Fetal e Infantil ajustado por co-variables.....	63
8.	DISCUSIÓN	69
8.1.	Diseño de estudio.....	69
8.2.	Características de los datos estudiados	70
8.3.	Concentraciones de As en las 6 comunas en estudio.....	71
8.4.	Comportamiento de la Mortalidad fetal e infantil en Chile	72
8.5.	Situación de la SAPP y PIB regional en las 6 comunas de Chile (Co-variables).	74
8.6.	El As como riesgo de Mortalidad fetal tardía e infantil.....	76
8.7.	El As como riesgo de MFT, MN y MPN ajustado por SAPP y PIB regional	77
9.	CONCLUSIONES	79
10.	GLOSARIO	82
11.	BIBLIOGRAFIA	85
12.	ANEXOS	96

Índice de Tablas

Tabla 1.2- Distribución de los niveles de As en Chile ($\mu\text{g/L}$) según regiones y comunas.	6
Tabla 2.2- Resumen de los estudios sobre Mortalidad Infantil y exposición al As.....	17
Tabla 1.5- Tabla de Operacionalización de variables.....	28
Tabla 2.5- Concentraciones de As ($\mu\text{g/L}$) para las zonas elegidas entre 1930- 2005.	29
Tabla 1.7- RR de Mortalidad Fetal Tardía para cada comuna (1952- 2005).....	40
Tabla 2.7- RR de Mortalidad Neonatal para cada comuna (1952- 2005).....	42
Tabla 3.7- RR de Mortalidad post-neonatal para cada comuna (1952- 2005).....	43
Tabla 4.7.- RR de la Mortalidad Fetal tardía, Neonatal y Post-neonatal entre 1952- 2005.....	44
Tabla 5.7- As ($\mu\text{g/L}$) y MFT, MN y MPN por 1000 NV en Iquique, Antofagasta y Tocopilla (1952- 2005).	46
Tabla 6.7- As ($\mu\text{g/L}$) y MFT, MN y MPN por 1000 NV en Copiapó, La Serena y Valparaíso (1952- 2005).	48
Tabla 7.7- Tasa por 1000 NV SAPP para las comunas en estudio (1952- 2005).	49
Tabla 8.7- PIB regional (millones de pesos 1986) para 5 regiones en Chile (1952- 2005).	51
Tabla 9.7. RR de MFT, MN y MPN para el SAPP y PIB regional.	53
Tabla 10.7. MFT, MN y MPN por 1000 NV y DT entre Antofagasta y Valparaíso (1952-2005).....	56
Tabla 11.7.- MFT, MN y MPN por 1000 NV y DT entre Tocopilla y Copiapó (1952-2005).....	58
Tabla 12.7.- MFT, MN y MPN por 1000 NV entre Iquique y La Serena (1952-2005).....	60
Tabla 13.7. RR de MFT, MN y MPN por exposición al As, localización y 14 cuatrienios.	61
Tabla 14.7. Modelo de Regresión Quasi-poisson y RR de MFT.....	62
Tabla 15.7.- RR para MFT en presencia de As, SAPP y PIB regional.....	63

Tabla 16.7.- RR para MN en presencia de As, SAPP y PIB regional.....	64
Tabla 17.7.- RR para MPN en presencia de As, SAPP y PIB regional.	65
Tabla: 18.7. RR de MFT para 6 concentraciones de As ($\mu\text{g /L}$).	66
Tabla: 19.7.- RR de MN para 6 concentraciones de As ($\mu\text{g /L}$).....	67
Tabla: 20.7.- RR de MPN para 6 concentraciones de As ($\mu\text{g /L}$).....	68
Tabla 1.12- Resumen de estudios sobre Mortalidad Infantil en Chile (1950- 2005).....	97
Tabla 2.12- MFT, MN y MPN por 1000 NV para 6 comunas en estudio (1952- 2005)	99
Tabla 3.12.- Características socio económicas y demográficas Antofagasta y Valparaíso	102
Tabla 4.12.- Características socio económicas y demográficas de Tocopilla y Atacama.....	102
Tabla 5.12. Características socio económicas y demográficas de Iquique y La Serena.	103
Tabla 6.12. RR de MFT, MN y MPN para cada cuatrienio, en presencia del As.....	104
Tabla: 7.12. RR de MFT para 5 concentraciones de As ($\mu\text{g /L}$) por comuna y periodos de exposición.....	105
Tabla 8.12. Comparación de factores socio- económicos y demográficos entre Antofagasta y Valparaíso.....	107

Índice de ilustraciones:

Figura 1.5. Comunas de Chile en estudio y su población (1952- 2005):.....	27
Figura 1.7.- Concentraciones de As ($\mu\text{g/L}$) por comunas (1952- 2005):.....	38
Figura 2.7.- Tasa de MFT por 1000 NV por comunas. 1952- 2005.	40
Figura 3.7.- Tasa de Mortalidad Neonatal por 1000 NV por comuna (1952- 2005).	41
Figura 4.7.- Tasa de Mortalidad Post-neonatal por 1000 NV por comuna (1952- 2005):.....	42
Figura 5.7.- RR de MFT, MN y MPN entre 1952- 2005:.....	45
Figura 6.7.- As ($\mu\text{g/L}$) y MFT, MN y MPN por 1000 NV en Antofagasta (1952- 2005)	47
Figura 7.7.- As ($\mu\text{g/L}$) y MFT, MN y MPN por 1000 NV en Tocopilla (1952- 2005)	47
Figura 8.7- Tasa por 1000 NV SAPP para las 6 comunas en estudio (1952- 2005):.....	50
Figura 9.7- Evolución del PIB promedio para las 6 comunas en estudio.....	52
Figura 10.7.- MFT, MN y MPN por 1000 NV entre Antofagasta y Valparaíso (1952- 2005):....	55
Figuras 11.7. MFT, MN y MPN por 1000 NV entre Tocopilla y Copiapó (1952- 2005)	57
Figura 12.7 MFT, MN y MPN por 1000 NV entre Iquique y La Serena (1952- 2005).	59
Figura 1.12- Resumen de estudios sobre As y riesgo de Mortalidad Infantil.....	96
Figura 2.12. Evolución del PIB regional para 5 regiones en Chile (1890- 1970):.....	98
Figura 3.12- Promedio de MFT, MN y MPN para las 6 comunas en estudio (1952- 2005)	99
Figura 4.12- Tasa de MFT, MN y MPN y niveles de As ($\mu\text{g/L}$) Iquique (1952- 2005):.....	100
Figura 5.12- Tasa de MFT, MN y MPN y niveles de As ($\mu\text{g/L}$) Copiapó (1952- 2005)	100
Figura 6.12- Tasa de MFT, MN y MPN y niveles de As ($\mu\text{g/L}$) La Serena (1952- 2005):.....	101
Figura 7.12- Tasa de MFT, MN y MPN y niveles de As ($\mu\text{g/L}$) Valparaíso (1952- 2005):.....	101
Figura 8.12- Etapas de la Mortalidad Infantil y desarrollo en Chile 1919- 2001 (Hugo Behm)	106
Carta de aprobación del Comité de Ética Institucional de la Pontificia Universidad Católica de Chile (Número de Proyecto: 10- 180).	107

RESUMEN

El arsénico (As) en el agua potable es conocido por sus efectos cancerígenos, vasculares y dermatológicos, sin embargo sus efectos reproductivos muestran aun resultados contradictorios. El objetivo de este estudio fue establecer si la exposición al As en el agua potable incrementa la mortalidad fetal tardía, neonatal y post-neonatal, incluso ajustado por otros factores socio- económicos, en seis comunas de Chile entre 1952- 2005.

Se presenta un estudio Ecológico en el que se realiza un análisis descriptivo y multivariado con modelos de regresión Poisson examinando la exposición al As de manera continua y en seis concentraciones (860 µg/L, 636 µg/L, 250 µg/L, 110 µg/L, 60 µg/L y 15 µg/L) en relación con la mortalidad fetal e infantil, ajustado por dos variables socio económicas (Sin atención profesional del parto y PIB regional).

Por cada 10µg que incrementa el As, el riesgo de mortalidad fetal incrementa en un 0,01% (IC95%: 0,009- 0,011), el riesgo de mortalidad neonatal en un 0,005% (IC95%: 0,004- 0,007) y el riesgo de post-neonatal en un 0,003% (IC95%: 0,002- 0,004). Concentraciones > 636 µg/L de As en agua potable constituyen un factor de riesgo para MFT (RR: 1,58; IC95%: 1,2- 2,0), MN (RR: 1,34; IC95%: 1,1- 1,6) y MPN (RR: 1,43; IC95%: 1,2- 1,8), y con concentraciones < 250 µg /L no se encontró una asociación de riesgo, una vez ajustada por las variables socioeconómicas.

El presente estudio aporta con mayor información a la ya existente que confirma el As como un factor de riesgo para mortalidad fetal e infantil, pero a elevadas concentraciones de As en el agua potable (> 636 µg/L), y ajustada por la falta de atención profesional del parto y PIB regional. Por lo observado en zonas con baja exposición a As, se puede ver que la Mortalidad Infantil es una variable multifactorial, que en Chile está explicada por otros factores analizados en la literatura internacional, no medidas en el presente estudio, y dependientes de la zona geográfica.

ABSTRACT

Arsenic (As) in drinking water is known for its carcinogenic effects, vascular and dermatologic effects; however reproductive effects still have to be seen contradictory. The aim was estimating whether exposure to arsenic in drinking water is increasing stillbirth and infant mortality, including alignments for other socio-economic factors in the six geographic locations in Chile, during the period 1952 to 2005.

In this ecological study, we examined the exposure to As, applying descriptive analysis and multivariant Poisson regression models to a continuous and six level concentration (860µg/L, 636µg/L, 250µg/L, 110µg/L, 60µg/L and 15µg/L), adjustment by socioeconomic variables.

For each 10 µg As increase, the risk of stillbirth is increased by 0.01% (95% CI 0.009-0.011), the risk of neonatal mortality by 0.005% (95% CI 0.004 -0.007) and the risk of Post-neonatal mortality in 0.003% (95% CI: 0.002 - 0.004). In the exposure analysis of As concentrations we found that higher doses of 650 µg/L arsenic are a risk factor for late fetal mortality (RR: 1.58, 95% CI 1.2 - 2.0), neonatal (RR: 1.34, 95% CI: 1.1 - 1.6) and post-neonatal (RR: 1.43, 95% CI: 1.2 - 1.8), while doses less than 250 µg / L of arsenic the relative risk of stillbirth and post-neonatal risk losing its estimate after adjusting for socioeconomic variables measures.

This research add information that confirm the As like a risk factor for infant mortality (doses of arsenic in drinking water > 636 µg /L), even if after adjustment by regional GDP and lack of professional care during childbirth. Mortality risk increases in relation to concentrations of arsenic in drinking water. Infant mortality is a multifactorial variable, which in Chile is explained by factors (public expenditure on health, maternal and child health programs, education of mother, birth weight, etc.) not considered in this study, which also and depend on the geographical area.

1. INTRODUCCION

El arsénico (As) es un metaloide ampliamente distribuido en la corteza terrestre, y el As inorgánico uno de sus compuestos más relevantes por las características tóxicas, presente en agua y aire. La principal preocupación para la salud pública, es cuando se encuentra presente en el agua potable bajo la forma iónica $^{+3}$ (WHO, 2001).

La exposición crónica en adultos lo confirma como cancerígeno en humanos (cancerígeno del grupo A, IARC 2010 y USEPA). Entre otros efectos se ha relacionado con enfermedad respiratoria (Smith et al., 1998; Debendra et al., 2000 y von Ehrenstein et al 2005), enfermedad cardiovascular (Navas A. et al. 2007, Yang et al., 2007), aunque la evidencia es aún discutible en relación a sus efectos reproductivos.

Los estudios han demostrado que el As atraviesa la placenta (Wenjie H. et al. 2007) con mayor riesgo de abortos espontáneos y bajo peso al nacer (Hopenhayn et al. 2003, Milton et al., 2005; Know et al., 2006), y aunque se ha descrito mecanismos de alteración intracelular invitro (Miller W. et al. 2002), este varía entre especies, por lo que para conocer sus efectos genotóxicos y fisiopatología celular se requieren más estudios.

En la zona norte de Chile (paralelo 32° al paralelo 27°), se ha demostrado niveles de As en agua potable por sobre lo establecido en las normas internacionales. Antofagasta (II región) mantenía niveles de 100 µg/L de As hasta el año 1958, cuando al tomar el agua de otra fuente se incrementa hasta 869 µg/L, concentraciones que se mantuvieron durante más de 10 años y disminuyeron progresivamente hasta la actualidad (10- 32 µg/L As).

Dado este particular comportamiento, Hopenhayn et al. 2000 publica un estudio donde logra demostrar un riesgo significativo entre la exposición al As en agua potable y la MFT (RR: 1,7; IC 95%: 1,5- 1,9), la MN (RR: 1,53; IC 95% 1,4- 1,7) y la MPN (RR: 1,26; IC 95% 1,2- 1,3), comparando Antofagasta expuesta a concentraciones máximas de 860 µg/L

de As entre 1958- 1969 con la comuna de Valparaíso, una zona expuesta a bajas concentraciones de As ($< 5 \mu\text{g/L}$), ambas puertos marítimos de Chile y con similares características en el acceso a electricidad y en el nivel educacional.

Por su parte, Valparaíso años anteriores poseía ciertas ventajas sobre Antofagasta (mayor densidad poblacional: 678,2 vs. 9,7 Hab/Km²; mejor acceso a agua potable: 80.9% vs. 60.9%; y menor porcentaje de pobreza extrema: 16,8% vs. 20%) y el estudio de Hopenhayn menciona además un subregistro de nacimientos (entre 4,2 al 11,4%) entre 1955- 1988, características que podrían no hacerla comparable con Antofagasta.

Aunque estudios posteriores confirman esta asociación de riesgo (Ahmad et al. 2001, Milton et al 2005, Rahman et al. 2007, von Ehrenstein et al. 2007, Cherry et al. 2008), la mayoría fue más relacionado con mortalidad fetal¹ que con Mortalidad Infantil². Por el contrario, otros autores afirman que el As podría no contribuir con efectos adversos durante el embarazo (Know et al. 2006, Myers et al. 2010).

Por ello existen factores que limitan la capacidad de determinar el alcance de las consecuencias de beber agua contaminada con As con la mortalidad infantil, como es la falta de definiciones claras en la evidencia disponible, el uso de diferentes concentraciones en cada estudio o el costo para la realización de las pruebas.

Tomando en cuenta que aún existen países de América Latina expuestos a concentraciones de As sobre lo establecido por normas internacionales ($10 \mu\text{g/L}$ OMS), y solo en Asia al menos 50 millones de personas están expuestas a niveles que rebasan los $50 \mu\text{g/L}$ de As (Conferencia interregional sobre la calidad del agua y la reducción de la contaminación por arsénico, Taiyuan 2004), éste es aún un problema latente.

La mortalidad infantil por su parte constituye un indicador de gran sensibilidad e importancia en la toma de decisiones en salud pública, cuyos determinantes han sido ampliamente estudiados, sin embargo se debe tomar en cuenta todos los posibles

¹ Ver Glosario

² Ver Glosario

mecanismos, tanto biológicos, demográficos, socio- económicos, culturales, ambientales y geográficos (OMS, 2002).

En Chile, la MI presentó un descenso marcado frente a otros países en los últimos 50 años (INE, 2002), y aunque éste fenómeno ha motivado a la realización de varios estudios al respecto (Kaempfer et al 1981, Castañeda et al. 1985, Behm H. 1986, Vargas et al 1989, Szot et al. 2002), no se confirma que el As pudiese estar relacionado como un factor biológico sobre la MI, por lo que es necesario verificar dicha relación para así intervenir en una reducción de la exposición en zonas aún afectadas, minimizando los efectos en la salud de la niñez como población vulnerable.

El presente trabajo pretendió establecer si la exposición al As en el agua potable reportada años atrás, está asociado con la MFT, la MN y la MPN, analizando seis zonas geográficas de Chile expuestas a diferentes niveles de As en el agua potable. Tomando en cuenta que la Mortalidad Infantil es una variable susceptible de varias otras determinantes, establecer si dicha relación se mantiene incluso en presencia de covariables medidas a lo largo del periodo en estudio.

Considerando además que en Chile a lo largo del tiempo existieron zonas geográficas expuestas niveles decrecientes de As por sobre lo establecido como normal, identificar si existe una relación dosis respuesta y de ésta manera proveer información que aporte a los hallazgos encontrados en bibliografía internacional.

2. MARCO TEÓRICO

En el presente capítulo se profundiza en conceptos y evidencia bibliográfica disponible de las variables en estudio. Para ello se dividió en dos partes: en un primer apartado se aborda a la variable de exposición (As), las concentraciones medidas en Chile y la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a sus efectos en la salud. En una segunda parte se aborda la Mortalidad fetal e Infantil y la bibliografía disponible con respecto a esta variable en Chile.

2.1. Generalidades del As

El As (As) es un metaloide que está presente en cantidades pequeñas en suelos o aire y especialmente en rocas, donde la disolución de este mineral explica su presencia en el agua (IARC, 2000). El As total que ingresa al organismo está formado en una pequeña parte por As orgánico el cual proviene del consumo de mariscos y se mantiene en su forma de Arsenobetaina y Arsenocolina (Francesconi KA, et al, 1997), mientras que la mayor parte constituye el As inorgánico, el cual proviene de la ingesta de agua contaminada y se metaboliza manteniéndose en sus formas de: Arsenito, Arseniato, Metil-arseniato y Dimetil- arseniato; a éste último se le atribuye los principales problemas de toxicidad.

La vía más importante de entrada del As al organismo es a través de la ingestión de agua o de los alimentos y por ende al tracto gastro-intestinal, la absorción vía dérmica e inhalación es mínima. Aunque los alimentos son considerados la mayor fuente de exposición al As (principalmente pescados y mariscos), los niveles de As inorgánico (su forma más toxica) son generalmente más altos en las fuentes de agua (U.S., NRC, 1999).

Una vez ingerido, la principal vía de excreción es la orina (48 hrs post-ingesta). El As inorgánico ingerido es absorbido por los tejidos y luego se elimina progresivamente por metilación con un tiempo máximo de 48 horas posterior a su ingesta. La vida media en sangre es de 24 hs y en orina entre 3 a 14 días. La eliminación del As es rápida, el hígado

transforma cierta cantidad del As que ingresa al organismo en As orgánico que es menos perjudicial, tanto la forma orgánica e inorgánica se eliminan por orina en unos días.

Cuando la ingestión es mayor que la excreción, tiende a acumularse en el cabello y en las uñas. Los niveles normales de As en la orina, el cabello y las uñas son 5-40 $\mu\text{g}/\text{día}$, 80-250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 430-1080 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente (The National Academy of Sciences, 1999).

2.2. Exposición al As en Chile, Latinoamérica y el mundo

De acuerdo a la OMS cuando el As está presente en el agua potable, es cuando plantea la mayor amenaza para la salud pública (OMS 2001, OPS 2006).

De 10 a 50 millones de personas alrededor del mundo están expuestas al As inorgánico principalmente presentes en el agua de consumo humano (Nordstrom DK, 2002) y que sobrepasan los 50 $\mu\text{g}/\text{L}$ (declaración de Taiyuán sobre calidad de agua y As 2004). En países como India, Bangladesh, China y Taiwán el problema es aún mayor. En la India existen alrededor de 6 millones de personas expuestas, de las cuales más de 2 millones son niños. En Estados Unidos más de 350.000 personas beben agua cuyo contenido es mayor que 500 $\mu\text{g}/\text{L}$ de As, y más de 2,5 millones de personas están siendo abastecidas con agua con tenores de As mayores a 25 $\mu\text{g}/\text{L}$ (Castro de Esparza, 2006).

En países de América Latina como Argentina, Chile, El Salvador, Nicaragua, México, Perú y Bolivia, por lo menos cuatro millones de personas beben permanentemente agua con niveles de As que ponen en riesgo su salud (Castro de Esparza, 2006). En general, las fuentes de agua captadas para consumo humano se debe a factores naturales de origen geológico (Argentina, Chile, México, Perú) (Sancha, 1998), asociada al volcanismo terciario y cuaternario desarrollado en la Cordillera de Los Andes, proceso que aún continúa y que se muestra en flujos de lava, géiseres, fumarolas, aguas termales y fenómenos geotérmicos relacionados con el volcanismo circumpacífico del llamado “Círculo de fuego del Pacífico”.

2.2.1. Niveles de As en el agua potable en la Zona Norte de Chile

Chile continental se halla dividido en 4 zonas de norte a sur. La zona norte (que incluye Norte grande y Norte chico separados por el río Copiapó paralelo 27°) está comprendida desde el extremo superior (punto tripartito límite con Perú y Bolivia) hasta el paralelo 32°, donde el As se encuentra presente en todos los ecosistemas debido a la predominancia de volcanismo cuaternario (Castro et al, 2006). La más extensiva exposición está entre el paralelo 17° 30' y 26° 05' latitud sur y entre 67° 00' longitud oeste y Océano Pacífico. La tabla siguiente describe los niveles de As que han sido reportados a lo largo de las diferentes regiones y comunas en Chile:

Tabla 1.2- Distribución de los niveles de As en Chile (µg/L) según regiones y comunas.

Re gión	Provincia - comuna	Concentraciones de As (µg/L) según años de registro								Fuen te
		1930-57	1958-70	1971-77	1978-80	1981-87	1988-94	1995-02	2004-05	
I	Arica	10	10	10	10	10	10	32	32	³
I	Iquique	60	60	60	60	60	60	56	56	
II	Tocopilla	250	250	636	110	110	40	40	40	^{3, 4, 5}
	Calama	150	250	287	110	110	40	38	38	
	Antofagasta	90	860	110	110	70	40	40	10	
III	Copiapó	15	15	15	15	15	15	4	4	^{3,4}
IV	Coquimbo	-	-	-	-	-	-	6	6	³
V	Valparaíso	-	-	-	-	-	-	2	2	³
VI, VII, VIII, IX, XII	Talca, Concepción, Temuco, P. Arenas	-	-	-	-	-	-	2 a 4	2 a 4	^{3,5}
RM	Santiago	-	-	-	-	-	-	2	2	³

Fuente: Elaboración propia. Recopilado de documentos basales preparados por Ferreccio C. y Cortes S., utilizados en la evaluación IARC. Vol 84. 2002.

³ Sancha (1997)

⁴ Ferreccio (2000)

⁵ CONAMA (2000)

En la región de Arica se habían medido niveles de 10 µg/L de As, pero en el año 1995 un estudio realizado por Sancha et al, demostró niveles de hasta 32 µg /L. En la zona de Iquique los niveles reportados fueron constantes 60 µg/L (Sancha 1997).

Sin embargo la III región es donde se observa la mayor variación de los niveles de As, donde la comuna de Antofagasta alcanza niveles de hasta 860 µg/L entre los años 1958-1970; la comuna de Tocopilla valores de hasta 636 µg/L y la comuna de Calama cifras máximas de hasta 310 µg/L, con una posterior reducción tras la instalación de planta de abatimiento de As.

Particularmente en la ciudad de Antofagasta (II región al norte de Chile), desde 1860 se había proveído de agua del Río Siloli y mantenía niveles de As entre 90 a 100 µg/L. Dado su crecimiento poblacional a partir de 1958 se vio forzada a tomar sus fuentes de agua potable del Río Toconce, alcanzando a consecuencia de ello niveles de As de 860 µg/L en el agua de consumo humano, empezando dos años más tarde a presentarse los primeros casos de arsenicosis (Bruning et al, 1968). En 1970 se instala una planta removedora de As que logra disminuir los niveles a 110 µg/L, y una segunda planta de tratamiento en 1979 logra disminuir su concentración hasta 40 µg/L. A partir del 2003 los niveles de As han disminuido hasta 10 µg/L (Ferrecio C. 2006), los cuales se mantienen hasta la actualidad.

Este particular comportamiento de As en Antofagasta a lo largo de las décadas de los 50 al 70, ha sido motivo de gran interés y varios estudios que han demostrado efectos en la salud como consecuencia de la exposición al As (Ferrecio et al, 1995, 1998, 2000; Sancha, 1997; CONAMA. 2001, Cáceres et al. 2005), además de otros estudios por exposición ocupacional dada la gran actividad minera que esta zona posee (Maturana et al, 2001).

La alarma pública que causaron estos altos contenidos verificados de As en el agua potable de Antofagasta ha llevado a modificar la normativa Chilena de agua potable, el cual para 1970 era de 0,12 ppm (partes por millón o 120 µg/L) de As, posteriormente se estableció una concentraciones máximas de 50 µg/L (NCh N° 409, oficio 1984), para en la actualidad con el Decreto N° 131/06, la Norma de Calidad de Agua Potable Chilena declara como

límite máximo concentraciones de 0,01 mg/L (10 µg/L) de As similar al nivel de seguridad recomendado por la OMS y las naciones europeas.

De esta manera, la zona norte, hasta la comuna de Copiapó sobrepasaría levemente la norma (15- 32 µg/L). A partir de Coquimbo, las concentraciones son menores a las establecidas por normas internacionales, donde estudios reportados por Ferreccio 1997 y Sancha 2000, demuestran valores menores de 6 µg/L de As en el agua potable.

2.2.2. Niveles de As en el agua potable en el resto de Chile

Desde la región de Valparaíso (V región), estudios publicados por Sancha (1997) y de acuerdo a los documentos basales utilizados para el reporte de la IARC 2000, mencionan concentraciones donde los valores de As fluctúan entre 2 a 4 µg/L (ver Tabla 1.2), asumiendo que dichos valores se mantuvieron constantes años atrás.

2.3. La exposición ambiental al As y su Impacto en la salud

Existe una amplia bibliografía que evidencia el riesgo para la salud humana por la exposición al As (Smith et al, 2006, Yuan et al 2007, Huyck et al, 2007, Hopenhayn et al 2003, Liaw et al 2008), aunque los efectos pueden variar de acuerdo al mayor o menor grado de exposición, la vía de exposición y diferentes factores que inciden sobre el metabolismo del As inorgánico en el cuerpo humano (edad, la magnitud de la exposición, enfermedades hepáticas, hábitos alimenticios, entre otros) (Razo, 2007).

A continuación se describen los estudios que han demostrado efectos en la salud debido a la exposición aguda y crónica, de ésta última se hace especial énfasis en aquellos a nivel reproductivo.

2.3.1. Efectos de exposición aguda

Cuando el ser humano recibe una gran cantidad de As puede provocar envenenamiento rápido y muerte (concentración tóxica de As inorgánico en el adulto: 0,5 mg/kg), aunque existe un amplio margen de variabilidad individual. La concentración letal de As se da

cuando ésta llega a 810 mg/m³ en 30 minutos o después de la ingestión oral de hasta 2gr. (Levin y col. 1987). Intoxicaciones no fatales en niños ha sido observada después de 0,7 mg de As trióxido (As₂O₃) (Cullen et al., 1995, Brayer et al., 1997).

Las manifestaciones clínicas se producen entre media hora y dos horas después de la ingesta, que usualmente es accidental. Se producen dos tipos de manifestaciones principales: gastrointestinales (vómito, diarrea y dolor abdominal) y nerviosas (encefalopatía, cefaleas, crisis convulsivas y pérdida de conocimiento). Algunas manifestaciones subagudas incluyen dermatosis arsenical, pápulas y ampollas. (Galvao L. Corey G., 1987). En un estudio realizado por Armstrong et al., 1984, cuando el agua de bebida contuvo una concentración mayor a 100.000 µg/L de As en una semana, 4 personas desarrollaron encefalopatía, 8 síntomas gastrointestinales y de ellas 9 personas murieron (WHO 2000).

2.3.2. Efectos de la exposición crónica

Los efectos por exposiciones crónicas constituyen las más frecuentes y con graves consecuencias para la salud. A continuación se describen los efectos por grupo etario:

a) Resultados de la exposición en adultos y niños

Varios estudios han reportado graves consecuencias por la exposición a largo plazo. Los signos iniciales van desde hiperpigmentación de la piel e hiperqueratosis (Borgoño 1971, Bruning 1968). En un mayor periodo de tiempo (10 años aproximadamente), quienes se exponen se caracterizan por presentar daños en la piel (WHO 2001), como se observó en Chile, donde se reportaron casos de arsenicosis desde 1919, la cual incluía: leucoderma, melanoderma e hiperqueratosis asociada a trabajadores de minas (Borgoño 1972).

Los primeros reportes de riesgo de muerte por cáncer pulmonar en Antofagasta fueron descritos entre 1976- 1978 (Haynes R, 1983). Entre 1993- 1996 un estudio caso control demostró efecto dosis respuesta de exposición al As en el agua potable de Antofagasta, con cáncer de pulmón (Ferreccio C, et al, 2000), y mayor riesgo en la mortalidad por cáncer

hepático en niños (RR: 8.9, IC 95%: 1,7- 45,8 para hombres y RR: 14.1, IC 95%: 1,6- 126 para mujeres), comparando las tasas de mortalidad por cáncer durante los años 1950 al 2000. (Liaw J. et al 2008).

Los estudios en Smith et al. 2006 y Marshall G et al. 2007 en Chile, analizaron la asociación entre cáncer de pulmón y As en agua potable en mayores de 30 años, encontrando una SMR: 6.1 (95% CI, 3.5-9.9; $p<0.001$) y un RR de 3,61 (95% CI: 3,13- 4,16) en hombres y RR: 3,26 (95% CI: 2,50- 4,23) en mujeres.

En el estudio HEAL en 11746 pacientes reclutados entre 2000 al 2002 en Bangladesh (Ahsan H et al. 2005), concentraciones de 8- 40 $\mu\text{g/L}$ de As en el agua potable estuvo asociado a cáncer de piel con un OR 1,91 (95%CI: 1,26- 2,89), y niveles de 40- 91 $\mu\text{g/L}$ de As reportó un OR: 3,03 (95% CI: 2,05- 4,50). Posteriormente los estudios de Chen Yu (2006) y Melkonian S A (2010), analizaron similar población pero considerando otros factores relacionados, encontrando una sinergia entre el riesgo de cáncer de piel y el consumo de tabaco (exceso de RR de 0,12, IC: 0,06- 0,19), así como la exposición a nivel ocupacional en hombres, pero con altos niveles de As ($> 113 \mu\text{g/L}$).

Con la evidencia disponible la IARC afirma que hay suficientes pruebas para clasificarlo en el grupo I (IARC, 2010), especialmente relacionado con cáncer pulmonar (Ferrecio et al., 2000, Smith et al, 2006; y Marshall et al., 2007) cáncer de piel (Ahsan H et al. 2005 y Chen Yu et al 2006) y cáncer de vejiga urinaria (Smith et al., 1998, Marshall et al., 2007), aunque la evidencia es aun limitada con riñón, hígado y próstata (Straif K. et al. 2009).

Otros estudios (Borgoño J., 1971, Zaldívar R. 1980) reportaron relación con enfermedad vascular periférica, tras pocos años de exposición a altas concentraciones de As. Una revisión sistemática que analiza la relación del As con enfermedad cardiaca (Navas A. et al 2005), recopiló 13 estudios epidemiológicos entre 1966- 2005, la mayoría desarrollados en Taiwán, donde el RR de enfermedad coronaria con dosis elevadas de As llega a 4,90 [1,4- 17,7] (Chen et al. 1996); otros estudios reportan RR: 1,19 [1,1- 1,2] (Tsai et al. 1999). Los

autores concluyen que la evidencia no es concluyente por las limitaciones metodológicas de dichos estudios.

El estudio Yuan Y. et al. (2007) comparó registros de mortalidad por enfermedades circulatorias, entre 2 regiones con similares características en Chile, encontrando un claro incremento de la mortalidad por IAM (RR: 1,2, IC95%: 1,05- 1,39) para hombres aunque no fue significativa para las mujeres. La enfermedad de pequeñas arterias se mantuvo significativa RR: 1,4 (1,07-1,83) en ambos sexos. El grupo de mayor riesgo fue hombres entre 30- 39 años y mujeres entre 30- 49 años.

Entre los efectos relacionados con enfermedad respiratoria, Mazumder G. et al. (2000) un estudio transversal realizado en la India (7683 participantes), determinó efectos respiratorios prevalentes en individuos que residían en zonas con altos niveles de As (> 500 µg/L) en agua potable. En mujeres (OR: 7,8 [3,1- 19,5], en hombres OR: 5 [2,6- 9,9]), y sibilancias (OR: 9,6 [4,0- 22,9] en mujeres y OR: 6,9 [3,1- 15,0] en hombres). von Ehrenstein (2005), reportó una asociación entre el As y síntomas respiratorios con una reducción de la función pulmonar en hombres. (OR: 2,8 95% CI: 1,1- 7,6).

El estudio de Smith et al (2006), confirma dichos hallazgos, pero ésta vez al comparar 2 zonas de Chile, encontrando una SMR para bronquiectasias: 46,2 (95% CI, 21,1-87,7; $p < 0.001$) y el estudio de Parvez et al 2011, una cohorte prospectiva (HEAL) reportó una relación dosis respuesta significativa RR: 1,27 (95% CI 1,09-1,48), con síntomas clínicos de enfermedades respiratorias a bajas y moderadas concentraciones de As de 7- 40 µg/L.

Otros estudios (Tsai SY, 2003 y Von Ehrenstein, 2007) encontraron relación con daños en la función cognoscitiva (IQ) en niños. Concentraciones >50 µg/l As en agua, provocó una reducción del IQ ($p < 0,01$) en 201 niños en la India. El estudio de Rosado et al (2007) con una media de As en orina de 58 +/- 33,2 µg/L, encontraron que afectó significativamente ($p < 0,01$) el IQ comparado con niños con concentraciones menores ($n = 602$ niños entre 6 a 8 años, aunque 50% de ellos presentaban >10µg/L de Pb).

Un estudio de Bangladesh (Tofail F., et al, 2009) no encontraron efectos significativos entre concentraciones de As en orina (37- 207 $\mu\text{g/L}$) y el desarrollo motor en 1799 niños, luego de controlar por variables socio-económicas, edad y sexo; aunque admiten que dichos efectos podrían ser aparentes en exposiciones a largo plazo.

b) Resultados de la exposición durante el embarazo

Estudios tanto en animales de experimentación como en humanos han demostrado que durante el embarazo el As traspasa la placenta (Concha G. 1998, Castro M.L. 2006) y estudios sobre el mecanismo intracelular en experimentos animales, indican que la exposición al As produce inducción de la apoptosis, inhibición de la proliferación celular, estimulación de la diferenciación e inhibición de la angiogénesis, así como un bloqueo de la expresión de los genes requeridos para una diferenciación mieloide (Miller W. et al, 2002).

El estudio de Ostrosky W. et al. 1991 analizó linfocitos periféricos de individuos con alta exposición a As por agua de consumo humano (390 $\mu\text{g/L}$) indicando que el As no ejerce mutación genética pero si mayores aberraciones cromosómicas (0,73% vs. 0,16%). Gonssebatt et al. 1997, tomó muestras de 35 voluntarios (expuestos a $> 410 \mu\text{g/L}$) y no expuestos (30 $\mu\text{g/L}$) de dos zonas geográficas de México en células bucales y linfocitos, si bien encontró una leve diferenciación entre la alteración celular de ambos grupos, ésta presentó una gran diferenciación entre grupos por consumo de tabaco, edad y género.

En los últimos meses de gestación el As es fácilmente transferido al feto, (Golub MS, 1998) quien determinó una concentración media de 34 $\mu\text{g/Kg}$ de As y un incremento en la metilación, además encontró que altas concentraciones de As está asociada con daño en el desarrollo embrionario, retardo en el crecimiento fetal concentración dependiente y aborto espontáneo (Wenjie He, 2007). Aunque existe escasa información en humanos que confirman esta hipótesis, éstos son necesarios, dado que la cinética y toxicidad del As varía drásticamente entre especies de animales (Vather M, 2009).

i. Aborto espontáneo

Un estudio (Engel y Smith 1994), demostró un incremento en la mortalidad por anomalías congénitas del corazón en niños de 30 ciudades agrupadas por niveles de exposición (5-10 $\mu\text{g/L}$, 10- 20 $\mu\text{g/L}$ y $> 20 \mu\text{g/L}$) encontrando en el grupo de exposición más alta, una SMR: 130 [IC 90%: 100- 180] en hombres, siendo aun mayor para las mujeres (SMR= 200 IC 95%: 110- 340).

Swan S. et al. 1998, publicó un estudio que relaciona el consumo de agua potable vs. agua embotellada en 5342 mujeres embarazadas en 3 regiones del estado de California, encontrando que quienes consumían agua embotellada redujeron significativamente el riesgo de aborto espontáneo con un OR: 0,22 [IC 95%: 0,09- 0,51].

Una cohorte prospectiva de 2924 mujeres embarazadas en Bangladesh (Rahman et al. 2010) evaluó el aborto espontáneo en relación con la concentración de As en orina en la semana 8 de gestación, encontrando un riesgo pero no significativo (OR: 1,4, IC95%:0,96- 2,2,) comparando la media de As en orina de 382 $\mu\text{g/L}$ (quinto quintil), con el primer quintil ($< 38\mu\text{g/L}$).

ii. Peso al nacer

El estudio de Hopenhayn et al. 2003, comparó las poblaciones de niños de Antofagasta (As: 40 $\mu\text{g/L}$) con Valparaíso (As: 5 $\mu\text{g/L}$), determinando que Antofagasta tenía una media de peso más bajo (-57 gr.) en los recién nacidos, asociando altos niveles de As durante el embarazo (RR: 1.7; 95% CI: 1.5- 1.9), después de controlar por edad gestacional, sexo, paridad, y adecuado control prenatal.

Estudios en Taiwán (Yang CY et al. 2003), confirman esta asociación aunque con una reducción de peso de 30 gr. El estudio de Huyck et al 2007 en Bangladesh demostró que un incremento de 1 $\mu\text{g/g}$ en el As del aire estuvo asociado con una reducción de 193,5 gr de peso al nacer. Finalmente el estudio de Rahman A. et al, 2007, confirman este hallazgo, a $<100 \mu\text{g/L}$ de As en orina.

iii. Mortalidad fetal tardía, neonatal y post-neonatal

Aunque el As fácilmente atraviesa la placenta y produce alteraciones cromosómicas, daño en el desarrollo embrionario, e incluso teratogenicidad en estudios animales (Ostrosky W. et al 1991, Gonsebatt et al. 1997, Golub MS, 1998, Miller W. et al, 2002 y Wenjie He, 2007), la información disponible sobre la relación entre el As y la mortalidad infantil sigue siendo controversial (Guha M, et al. 2008).

Un estudio realizado en Hungría (Börzsönyi M. et al. 1992), analizó concentraciones entre 170- 330 µg/L de As en agua potable, comparando dos áreas de similares características pero distintas en la exposición a As, encontrando diferencias significativas para aborto espontáneo (69,57 vs. 51,14 por 1000 NV, $p=0,0071$), mientras que la muerte fetal y perinatal presentó leves diferencias significativas ($p=0,028$).

En Chile, el estudio un estudio ecológico retrospectivo de Hopenhayn et al. 2000, encontró un mayor riesgo de MFT (RR: 1.7; IC 95%: 1.5- 1.9), MN (RR: 1.53; IC 95% 1.4- 1.7) y MPN (RR: 1.26; IC 95% 1.2- 1.3), al comparar las comunas de Antofagasta (850 µg/L As en agua potable) y Valparaíso (< 5 µg/L As), entre 1950 a 1992. Sin embargo, los autores parecerían no haber tomado en cuenta varios factores relacionados a la mortalidad infantil, que podrían justificar su descenso (Vather M. et al. 2009).

El estudio de Ahmad et al. 2001, confirma este hallazgo en un estudio transversal en Bangladesh que comparó mujeres expuestas a > 100 µg/L de As vs. expuestas a <20 µg/L, pareadas por edad, condición socio económica y educación. Se encontró que las tasas de abortos espontáneos, muerte fetal y parto pre término entre mujeres expuestas fue de 2.9, 2.24 y 2.54 veces más alto en el grupo de mujeres expuestas ($p = 0.008$, $p=0.046$, $p = 0.018$, respectivamente).

Otro estudio en el mismo país (Milton et al. 2005), en 533 mujeres embarazadas observó que concentraciones > 50 µg/L de As incremento significativamente el riesgo de aborto espontaneo OR: 2.5 (IC 95%: 1.5- 4.3), y muerte fetal OR: 2.5 (IC 95% 1.3- 4.9) incluso a

concentraciones entre 50- 100 µg/L, aunque el riesgo de MN no fue significativo (OR:1.8, IC: 0.9- 3.6), después de ajustar por edad, educación, diabetes, HTA, edad del primer embarazo, vacunas.

En el 2006, Know et al., en una cohorte prospectiva de 2006 mujeres embarazadas en Bangladesh, expuestas a > 100 µg/L de As, encontraron diferencias significativas con defectos al nacimiento, (OR: 2,5, IC95%: 1.5- 5.9), pero no con muerte fetal, bajo peso al nacer o retraso en el crecimiento infantil. Cabe mencionar el uso de un diseño prospectivo, metodología estadística utilizada (Coeficiente de correlación de Kendall) y la minuciosidad con la medición de las posibles covariables.

El estudio de Von Ehrenstein et al. 2007 (estudio retrospectivo con 7683 mujeres en India, expuestas a > 200 µg/L As durante el embarazo entre 2001 y 2003), no encontró asociación entre la exposición al As y el aborto espontáneo (OR = 0.90; 95% IC95%: 0.36- 2.26), MN (OR: 2,81, IC95%: 0,73- 10,8) ni con la mortalidad infantil (OR = 1.33, IC 95%: 0.43 a 4.04), aunque si reportó un riesgo significativo con la muerte fetal (OR: 6.25, IC 95%: 1.59- 24.6) después de ajustar por edad materna, Índice de Masa Corporal (IMC), edad del niño al nacer, educación de la madre y condición económica.

Rahman A. et al (2007) un estudio cuya cohorte involucró a 29.134 mujeres embarazadas en Bangladesh (concentración media de 239 µg/L de As en agua potable), encontró un riesgo significativo de muerte fetal (RR: 1,14, IC 95%: 1,04- 1,25) y mortalidad infantil (RR: 1,17, IC95%: 1,02- 1,32), después de ajustar por educación materna, condición económica, quintiles de pobreza) sin embargo llama la atención los valores de los RR estimados y la cercanía a la nulidad de los intervalos de confianza encontrados. Además concentraciones > 409 µg/L de As, no presentaron riesgos significativos.

Cherry N, et al, (2008) comparó los datos de dos años calendario de 30.984 mujeres embarazadas en Bangladesh, con una concentración de As de 10- 50 µg/L y > 50 µg/L. después de ajustar por 17 factores socioeconómicos como posibles confundentes (los más importantes: embarazo previo, muerte fetal previa, HTA materna, edad gestacional 28- 32

semanas, bajo peso al nacer y labor prolongado de parto), el OR estimado para MFT con As entre 10- 50µg/L, no fue significativo (OR: 1,23, IC: 0,87- 1,74; con As < 10 µg/L como referencia), mientras que una concentración mayor a 50 µg/L de As obtuvo un riesgo significativo (OR: 1,8, IC95%: 1,14- 2,86).

Rahman A. et al (2010) el estudio en Bangladesh (2924 mujeres embarazadas entre 2002-2004), no encontraron diferencias significativas para el riesgo de MFT (RR: 2,02; IC95%: 0,5- 8,24), al comparar valores 382 µg/L (249- 1253 µg/L) de As en orina vs. < 33 µg/L, sin embargo si se reportó un riesgo significativo con mortalidad infantil (RR: 5,0; IC 95%: 1,4- 1,8). Si bien es un aporte el haber medido el As en orina a partir de la semana 8 de embarazo, los autores reconocen que estos resultados no pueden ser comparables con estudios que miden As en agua potable.

Finalmente, el estudio de Myers SL et al. 2010 (Oeste de Mongolia- China) comparó dos poblaciones expuestas a amplios rangos de concentraciones de As entre 1996- 1999 utilizando fuentes de datos secundarios. Aunque el As > 50 µg/L estuvo asociado con riesgo significativo de MN (n=15; OR: 2,1 IC95%: 1,12- 3,59), no se encontró relación con la MFT (n=8; OR: 1,18 IC95%: 0,55- 2,51) ajustado por control prenatal. Los autores concluyen que el As al parecer no influye en los efectos durante el embarazo, ya que reconoce que la tasa de MN en esta población fue baja.

Por lo tanto, la información no es concluyente entre estos estudios, ya que incluso varios no consiguen demostrar la relación de riesgo de MN, o con bajas concentraciones de As.

A continuación, en la tabla 2.2, se observa un resumen con los estudios mencionados y publicados hasta el momento sobre la relación del As con la MFT, MN y MPN, y en el anexo N° 1 se puede observar la distribución gráfica de los riesgos con sus respectivos intervalos de confianza.

Tabla 2.2- Resumen de los estudios sobre Mortalidad Infantil y exposición al As

Autor	Población de estudio:	Concentración de As µg /L	Riesgo	VARIABLES de ajuste y diseño
Borzsonyi et al. 1992	Hungary: dos áreas rurales similares (1980-1987)	Agua potable (ACH) 170-330 µg/L	Aborto espontáneo (69,57 vs. 51,14; p=0,007) y MF (RR: 2,8, p=0,02).	No hay información sobre el método analítico ni exposiciones concomitantes o características poblacionales (edad materna o consumo de tabaco).
Hopenhayn et al. 2000	Chile: dos comunas similares entre 1950- 1998	Agua potable Antofagasta vs Valparaíso (860 vs 5 µg/L	MFT (OR: 1.7 IC: 1.5- 1.9), MN (OR: 1.53 IC: 1.4- 1.7) MPN (OR: 1.26 IC: 1.2- 1.3)	Datos de niveles de As previamente medidos y no existió medición de otros potenciales confundentes
Ahmad et al. 2001	Bangladesh	Agua potable: >100 vs. <20 µg/L	Aborto espontáneo: p=0,008; MFT p= 0,046 y Parto pre término p= 0,018	Pareadas por edad, condición socio económica, educación y edad del matrimonio, 192 expuestas vs. 96 no expuesta
Milton et al. 2005	Bangladesh, n=533 mujeres embarazadas de 26 ciudades	Agua potable: > 50µg/L, 51- 100 µg/L y > 100 µg/L	50 µg/L: MF (OR: 2,5 IC 1,3- 4,9) y MN (OR: 1,8 IC: 0,9 a 2,4). > 100µg/L: MF (OR:2,9 IC:1,5-5,9), y MN (OR: 1,7 IC 0,8-3,3)	Ajustada por edad, educación, edad del primer embarazo, Historia de diabetes e HTA y vacunas.
Kwok et al. 2006	Bangladesh: n=2.200 embarazadas de 261 villas	Agua potable: >100 µg/L	Defectos al nacimiento (OR: 1.005 IC: 1,001- 1,01). MF (OR 0,99 IC: 0,99- 1,00).	Ajustado: edad, estado marital, paridad, control prenatal, IMC, quintil de ingreso (excluyó diabéticas e hipertensas).
von Ehrenstein et al 2007	India (Oeste Bengal): 202 embarazadas de 409 villas	Agua potable > 200 µg/L	MF (OR: 6,07 IC:1,54- 24). MN (OR: 2,81 IC: 0,73- 10,8), Mortalidad infantil (OR: 1,33 IC: 0.43-4,04).	OR ajustado por edad materna, Índice de masa corporal, edad del niño al nacer, educación materna, condición económica (proxy material de la casa)
Rahman et al, 2007	Bangladesh: n=29.134 embarazadas.	Agua potable > 50 µg/L (media 239 µg/L)	MF (RR: 1,14, IC: 1,04- 1,25) y Mortalidad Infantil (RR: 1,17 IC: 1,03- 1,32), (Pierde significancia a > 409 µg/L)	Ajuste por educación materna, condición económica, Quintiles (1-5) y por último periodo menstrual. Cohorte prospectiva seguimiento mensual.
Cherry N et al, 2008	Bangladesh: n=30984 embarazadas de 600 villas	Agua potable 10- 50 µg/L y > 50 µg/L	MF: 10- 50 µg/L (OR 1,23 IC: 0,8- 1,7). MF > 50 µg/L(OR: 1,8 IC 1,14- 2,8)	Análisis de 17 determinantes, los más relacionados: embarazo múltiple, muerte fetal previa, hipertensión arterial, edad gestacional (28 - 32 sem), bajo y muy peso al nacer, labor del parto prolongado.
Rahman et al, 2010	Bangladesh: n= 2924 embarazadas (2002- 2004)	Concentración: 249- 1253 µg/L en orina (media: 382 µg/L)	MF: OR: 2,02 (IC: 0,50- 8,24) y Mortalidad Infantil: OR: 5.0 (IC: 1.4- 18).	Estudio prospectivo. Ajustado por: edad materna, gravidez, educación materna, quintiles de pobreza (significativo en el 1er quintil). La edad gestacional fue más significativa con la MF
Myers et al. 2010	Bayingnormen Mongolia.China n=1374 embarazadas (1996- 1999)	Agua potable > 50 µg/L	MF (1.18 IC: 0.55 - 2.51) MN (OR: 2,01 IC: 1,12- 3,59)	Ajustado por el adecuado control prenatal. Los autores reconocen pocos casos de MN (n=15) y sugieren más estudios al respecto.

Fuente: Revisión bibliográfica realizada por el autor.

2.4. Generalidades sobre MFT y Mortalidad Infantil (MN y MPN)

Aunque entre los efectos descritos por la exposición al As durante el embarazo se ha mencionado: la alteración del peso al nacer, el parto pre término, la MFT y la Mortalidad Infantil, dados los objetivos del presente estudio, se profundizará en la MFT y la Mortalidad Infantil (MN y MPN).

En 1950 la OMS definió la Muerte Fetal como la muerte antes de la expulsión completa de su madre de un producto de la gestación, independientemente de la duración del embarazo. La MFT constituye la muerte desde la semana 28 de la gestación (actualmente semana 22 o peso del feto de 500 gr., según CIE 10. Vol.1).

Los determinantes relacionados con la mortalidad fetal son aquellos riesgos reproductivos pre-concepcionales (hábitos maternos, edad de la madre, antecedentes obstétricos, patologías previas, entre otras) y post-concepcionales (cuidados prenatales) (OMS, OPS, CLAP); sin embargo las muertes fetales son producidas por varios factores cuyos pesos relativos no están claros.

La Tasa de Mortalidad Infantil (TMI) es un indicador del estado de salud de la población sensible también para evaluar el bienestar global de la misma (Rada G. 2007) y además se utiliza en la evaluación de la situación de la infancia y de la salud de un país (OPS- OMS 1991); ésta incluye como sub-categorías la MN (muerte antes de los 28 días de edad) y la MPN (muerte mayor 28 días y menor a un año de edad) (WHO Regional Core Health Data System).

Entre las causas de MN, se han estudiado principalmente las relacionadas a variables perinatales (malformaciones congénitas y genopatías) (Druschel C. 1996 y Rosano A. 2000), y en una revisión sistemática (Mejia H. 2000) se estableció que estudios poblacionales relacionan a la MN con factores socio económicos y biológicos (ausencia de control prenatal, educación de la madre, espacio intergenésico, etc.) y estudios en unidades

neonatales los relacionan más a peso del recién nacido, edad gestacional, apgar, entre otros.

La MPN se ha asociado frecuentemente con variables medioambientales, tales como enfermedades infecciosas y parasitarias (Puffer y Serrano, 1986), pero esto depende del lugar y tiempo del estudio, así en Cuba, Gonzalez G. et al 1990 encontró que el hacinamiento y la carencia de servicios sanitarios son los de mayor relevancia mientras en una cohorte de nacidos vivos chilenos entre 1979- 1980 encontró una mayor relación con desnutrición, mientras que el periodo neonatal se relacionó más con enfermedades respiratorias y bajo peso al nacer (Concha B., Mardones A., 1992).

Estudios multivariados realizados por la Universidad de Oregon-EEUU muestran que las denominadas "variables estructurales", que incluyen variables económicas, sociales y políticas explican dos tercios de la variación en la MI en una revisión que incluyó 50 estados de ese país (Birt ST, 1998). Dado que en la reducción de las TMI se destaca la heterogeneidad de su magnitud al comparar países, regiones, ciudades o conjuntos sociales (Taucher E., 1992), se profundizará en la situación de la MI en Chile.

2.5. Estudios realizados sobre determinantes de mortalidad infantil en Chile

Las cifras de mortalidad infantil se encuentran registradas desde el año 1890 con 337 por 1000 NV indicador que ha experimentado un descenso progresivo hasta alcanzar 7,2 por 1000 NV. (Aguila A. y col 1997 y INE, 2010). Este fenómeno ha sido ampliamente estudiado, por lo que a continuación se detallan varios estudios realizados sobre el fenómeno de rápido descenso de la mortalidad infantil en Chile en los últimos 50 años.

2.5.1. Determinantes de MI en Chile 1950- 1970

Uno de los principales factores de la evidente disminución de la mortalidad infantil a nivel país fue atribuida al “Programa Nacional de Alimentación Complementaria”, implementado en 1952 (Mardones F, Zamora R., 1989).

El estudio de Mc Cormick y col, encontró una correlación significativa entre la atención profesional del parto con la reducción de mortalidad infantil; otras variables relacionadas fueron atención prenatal y servicios médicos profesionales, de entre 17 determinantes de mortalidad infantil en Chile entre 1960- 1970, dicha relación fue mayor para las regiones I, III y V (65- 90% hasta 90% en 1970) mientras que regiones como la II, VI-XII el incremento fue menor 1960 (de 30- 50% al 55- 75%). (Mc Cormick y col. 1979).

Estudios del CIEPLAN reportaron una diferencia de 4.8 puntos en la extrema pobreza entre regiones y Antofagasta a partir de 1960 tendría el mayor aumento anual en el ingreso per- cápita, con una de las más altas tasas de crecimiento y desarrollo.

Los programas de planificación familiar ayudaron a reducir la multiparidad; la promoción de la lactancia materna redujo las enfermedades diarreicas y la desnutrición y se encontró una mayor atención prenatal, con una correlación con la Mortalidad Infantil de 0,8 (Puffer y Serrano, datos analizados entre 1968- 1972).

La estrecha relación entre la MI y el nivel de desarrollo de una sociedad, fue descrita en 4 etapas en ésta década por Hugo Behm, 1962, al analizar el comportamiento de la mortalidad infantil en Chile: I etapa, con una tasa de mortalidad infantil muy alta, las acciones médicas de atención del parto y recién nacido llevan a un descenso de la mortalidad neonatal. En la II etapa, las acciones de mejoramiento de medio ambiente son más eficaces que las exclusivamente médicas. En una III etapa, se observa una reducción de los 2 componentes de la MI (aunque es más pronunciada la post neonatal) y finalmente en la IV etapa, la mortalidad neonatal pasa a ser más importante ya que se ha logrado controlar los factores medio ambientales (Jiménez J., 2007).

2.5.2. Determinantes de MI en Chile 1971- 1980

El estudio de Kaempfer A.M., (1981) analizó la mortalidad infantil en la década de los setentas y determinó que no existe correlación entre el ingreso regional y la mortalidad infantil de las regiones del país, ($r = - 0,18$); pero la asociación mejora significativamente

($r = -0,46$) con el gasto público en salud por cada región, con la reducción de la natalidad y programas de atención de salud (hospitalización, vacunas y nutrición).

El estudio de Castañeda et al., (1985) analizó los determinantes entre 1975- 1982 en el contexto socio económico chileno usando un modelo de efectos fijos (transversal y series de tiempo) encontrando que los programas de salud materna, el gasto público en salud y la disponibilidad de recursos redujeron significativamente la mortalidad infantil, además la atención prenatal aportó con un 4,5% en la reducción de la mortalidad infantil. Refiere además que a partir de 1980 se han reducido las diferencias existentes entre las tasa de mortalidad infantil entre las regiones de Chile.

2.5.3. Determinantes de MI en Chile 1981- 1999

Para la década de los ochentas, las principales determinantes relacionadas fueron el nivel educativo de la madre (Tapia y Tapia, 1980), la reducción de natalidad, el aumento del peso al nacer, y la reducción notoria de la desnutrición (Vargas N., 1989).

El estudio de Ristori C. y Toro J. 1987 (análisis entre 1977- 1986) encontró que la reducción de natalidad y la atención profesional del parto (97,6% en 1986) son las principales determinantes de la reducción de mortalidad infantil en Chile durante éstos años, y Hollstein D, Vega J. (1989) encontró un riesgo de 5 veces más de mortalidad en niños de madres con bajo nivel educativo en datos analizados entre 1985- 1995.

Para Águila A. (1997), determinantes como el aumento cobertura profesional del parto, la mejora en el saneamiento básico y la creación del servicio Nacional de Salud, contribuyeron en la reducción de la mortalidad infantil hasta 1993, aunque para estas fechas observó que persisten desigualdades regionales, se dio un aumento del hábito de fumar de las mujeres, y la crisis económica de los ochentas, todos ellos factores negativos para mortalidad infantil.

El estudio de Szot J. (2002) encontró una asociación entre el incremento de los indicadores económicos (IE) y la reducción de la mortalidad infantil (MI) entre 1985- 1999, siendo

más evidente con la MPN, ya que describe que la muerte de lactantes mayores de 28 días es influenciada de forma más directa con variables ambientales, mientras que la mortalidad neonatal se vió más influenciada por malformaciones congénitas, genopatías o variables perinatales (Druschel C., 1996; Rosano A., 2000).

2.5.4. Determinantes de MI en Chile 1990- 2005 y desafíos actuales

De acuerdo a Warren A. et al 2007, los determinantes de mortalidad para este periodo corresponden principalmente al nivel de educación de la madre, aunque también fue mayor en zonas de mayor pobreza en el norte, centro y sur del país (Iquique, Concepción, Araucanía, Valdivia y la zona Centro- metropolitana), donde se identificó hogares vulnerables con mayor riesgo de mortalidad infantil por enfermedades infecciosas y traumatismos.

Kaempffer A. y Medina E. (2006) afirman que las causas actuales de mayor importancia son las afecciones perinatales y las malformaciones congénitas registrándose bajas cifras de desnutrición, diarreas y enfermedades transmisibles y de origen respiratorio; entre otros factores asociados persiste aún la desocupación del jefe de familia, el bajo peso al nacer y la atención profesional del parto. Las malformaciones congénitas en Chile actualmente ocupan el segundo lugar como causa de muerte en menores de un año (Szot J. 2004).

En el anexo 2 se presenta una tabla con los estudios y los principales determinantes de la reducción de mortalidad infantil entre 1950- 2005.

Finalmente se ha mencionado varias determinantes de mortalidad infantil en Chile a lo largo de los últimos 50 años (edad de la madre, natalidad, peso al nacer, desnutrición, programas de salud materno infantiles, gasto público en salud, atención prenatal, entre otros), sin embargo dado los objetivos del presente estudio se hará un análisis especial a las 2 covariables: SAPP y PIB regional.

2.5.5. SAPP (Sin atención profesional del parto)⁶

Varios autores mencionan a ésta variable como determinante de mortalidad infantil en Chile (Mc Cormick S. 1979; Ristori C y Toro J 1987, Aguila A. 1997), incluso Castañeda, (1985) afirman que contribuyó hasta en un 4,5% a la reducción de la mortalidad infantil en la década de los ochentas. El estudio de Hugo Behm (1957) demostró que las provincias sin mayor atención profesional del parto, registraron tasas mucho mayores de mortalidad infantil, además su efecto fue más decisivo en la MN que en la MPN.

Tomando en cuenta además que esta variable ha sido medida a lo largo de los últimos 50 años en los anuarios de estadísticas vitales (INE), es una de las más consistentes y que podría aportar con información para el presente análisis.

2.5.6. PIB (Producto Interno Bruto) regional⁷

Las estimaciones históricas del PIB chileno son consideradas muy buenas en el contexto de América Latina, gracias a varios esfuerzos por mejorar las series que empezaron a aparecer a mediados del siglo XX (CIEPAL 1951; Badia M., 2008). El estudio de Badia M (2008) analizó el crecimiento industrial a nivel país entre 1890 y 1960, siendo uno de los pocos estudios que logra estimar el PIB regional por decenios a partir de la investigación realizada por varios autores. En el anexo 3 se presenta una gráfica de la evolución del PIB para las 5 regiones elaborado a partir del estudio de Badia M.

Aunque el estudio de Medina E, y Kaempffer (1983), demostraron que la gran variación del PIB per cápita durante la crisis económica del 1970, parecería no estar relacionada a la declinación de la mortalidad infantil a nivel país, ya que ésta se mantuvo independiente de los cambios económicos ocurridos en este periodo estudios, se sabe que su evolución fue inequitativa entre regiones, con una diferencia de hasta 4,8 puntos en la extrema pobreza entre regiones, lo cual podría estar relacionado analizando comuna por separado.

⁶ Ver Glosario

⁷ Ver Glosario

La estrecha relación con el grado de desarrollo económico, fue estudiada en los años cincuentas encontrando una correlación inversa entre el ingreso económico individual y la mortalidad infantil en una Unidad de Salud en Santiago de Chile (Molina G., y Rosenzuaig F., 1950). Aunque Behm H. y col reconocen la gran dificultad para cuantificar la relación económica, este autor logró encontrar una mayor mortalidad infantil (menores de un año de edad nacidos en 1957) en la clase “obrero” a diferencia de la “no obrero” (Behm H. 2010).

3. JUSTIFICACION:

Con los antecedentes descritos, existe evidencia de efectos reproductivos por la exposición al As en el agua potable, aunque la evidencia sobre su efecto en la mortalidad fetal e infantil aún es contradictoria.

Tomando en cuenta que existen múltiples determinantes que explican la importante reducción de las tasas de mortalidad fetal e infantil en Chile, se pone en duda si el mayor riesgo relativo de mortalidad infantil reportado en el estudio de Hopenhayn et al, entre 1950- 1998 es influenciado únicamente por la presencia del As en el agua potable o por otros determinantes de Mortalidad Infantil durante los últimos 50 años.

Millones de personas en Latinoamérica (Chile, Argentina, Bolivia, El Salvador, México, Nicaragua y El Perú) y 12 países de Asia, estarían aún expuestos a concentraciones mayor o igual a 50 µg/L de As a través del agua potable, es importante establecer la relación de éste metal con la Mortalidad Infantil, tomando en cuenta las posibles confundentes de cada región, y que no fueron señaladas en el estudio de Hopenhayn, y así verificar o no la consistencia de los resultados en diferentes escenarios de exposición.

3.1. Pregunta de investigación e hipótesis:

¿Está la exposición a concentraciones variadas de As en el agua potable en 6 comunas de Chile, relacionada a un mayor riesgo de mortalidad infantil y fetal tardía en diferentes periodos, comprendidos entre 1952- 2005?

Hipótesis: La exposición al As está relacionada con mayor riesgo de mortalidad fetal tardía e infantil, más allá de otros factores explicables, dada la exposición que ocurrió entre 1952- 2005, en el agua potable de varias comunas de Chile y en diversos niveles.

4. OBJETIVOS:

4.1. Objetivo General

Establecer si la exposición a As en agua potable va incrementando la mortalidad fetal e infantil, incluso ajustado por otros factores relacionados, dada la población expuesta a diferentes niveles de As, con datos de seis comunas de Chile, entre 1952- 2005.

4.2. Objetivos específicos

1. Describir las concentraciones promedio de As en el agua potable para 6 comunas de Chile (Iquique, Antofagasta, Tocopilla, Copiapó, La Serena y Valparaíso) entre 1952- 2005.
2. Describir el comportamiento de la Mortalidad Fetal Tardía e Infantil (neonatal y pos neonatal), en 6 comunas de Chile (1952- 2005).
3. Describir el comportamiento de las co- variables (Atención profesional del parto y PIB regional) para 6 comunas de Chile entre 1952- 2005.
4. Determinar la relación entre la variación de la mortalidad fetal tardía e infantil (neonatal y post-neonatal) a la exposición al As de las comunas elegidas entre 1952- 2005.
5. Determinar la asociación de la exposición a As con la mortalidad fetal e infantil, ajustando por las determinantes de mortalidad infantil y fetal (Atención profesional del parto y PIB regional) en las zonas en estudio, entre 1952- 2005.

5. METODOLOGIA

5.1. Diseño del estudio

Se utilizó un Diseño Epidemiológico Ecológico Mixto (Borja- Aburto 2000) en el que la unidad de análisis es la “comuna”, la cual constituye un conglomerado formado por datos de base individual (número de muertes) a partir de los cuales se calcularon las tasas de mortalidad en diferentes periodos. La exposición al As es también ecológica porque se mide su distribución a nivel de las redes de distribución del agua potable (no a nivel individual). Este estudio integra un Estudio de Serie de Tiempo y un Estudio de Grupos Múltiples:

Estudio de series de tiempo: se comparó las variaciones temporales de diferentes niveles de exposición de As en agua potable (As medido en $\mu\text{g/L}$), con las tasas de mortalidad Infantil y fetal tardía, a lo largo de periodos de 4 años entre enero 1952 a diciembre 2005.

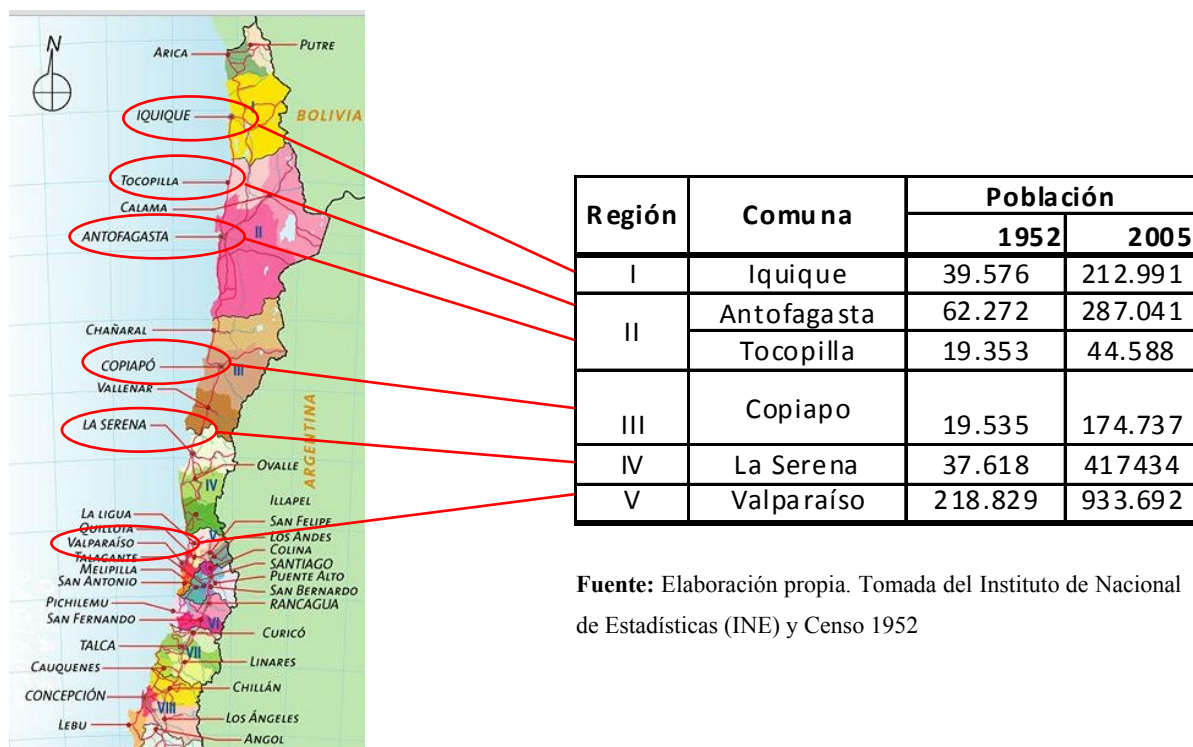
Estudio de grupos múltiples: se comparó 6 conglomerados (correspondientes a un área geográfica definida administrativamente como comunas) agrupadas según su nivel de exposición promedio de As medida en el agua potable: Antofagasta, Tocopilla e Iquique, consideradas como “expuestas o de alta exposición” y Copiapó, La Serena y Valparaíso, definidas como zonas de “baja exposición”, frente a las tasas de Mortalidad fetal tardía y Mortalidad infantil (Neonatal y Post-neonatal).

5.2. Población

Unidad de observación Poblacional: se relacionó a las “comunas” ya que constituyó la unidad más pequeña de análisis territorial registrada en los anuarios de estadísticas vitales. Para cada comuna se obtuvo el número de muertes fetales, neonatales y pos-neonatales para cada año y su respectivo número de recién nacidos vivos, información utilizada para calcular las tasas de mortalidad.

En la figura 1.5., se presenta un mapa con las regiones y comunas seleccionadas y su crecimiento poblacional entre 1952- 2005:

Figura 1.5. Comunas de Chile en estudio y su población (1952- 2005):



Es importante mencionar que entre 1950 a 1969, Chile había estado dividido en 25 provincias y en 1969 Chile queda dividió en once regiones y una metropolitana (ODEPLAN) numerados en orden de norte a sur. Para 1974 comienza aplicarse la nueva regionalización con 13 regiones, 51 provincias y 342 comunas (CONARA 1973) y actualmente está integrado por 15 regiones, 346 comunas y 345 municipalidades (Ley Orgánica Constitucional 2005). A pesar de ello se tomaron comunas cuyos nombres y superficie no hayan variado a lo largo del periodo en estudio y además se realizó el registro de datos a nivel comunal el cual no sufría mayores modificaciones a nivel territorial, encontrando consistencia en los datos y a la continuidad de los hallazgos a lo largo del periodo elegido.

Criterio de Selección de las comunas: Los criterios para la selección de las comunas en estudio fueron:

- Zonas en que se dispone registro de concentraciones de As (alto, mediano y bajo) en el agua potable y a lo largo del periodo 1952- 2005.
- Comunas que mantienen el nombre asignado y consistencia en los datos a lo largo del periodo elegido.

Temporalidad: longitudinal, iniciando en 1952 con el 12^{vo} censo de población y vivienda en Chile, y finalizando en el año 2005, siendo el periodo 1952 a 1973 los de exposición más alta al As en las diversas comunas estudiadas.

5.3. Variables

A continuación se presenta la tabla de operacionalización de las variables en estudio:

Tabla 1.5- Tabla de Operacionalización de variables

TIPO DE VARIABLE	NOMBRE	INDICADOR	
Independiente	Exposición al As	Concentración de As en $\mu\text{g/L}$	Continua
		Concentración de As: 860, 636, 250, 110, 60 y 15 $\mu\text{g/L}$	Categórica
Dependiente	Mortalidad fetal tardía, neonatal y pos-neonatal	Tasa (N° de muertes fetales, neonatales y post-neonatales /N° de nacidos vivos	Continua
Co-variable 1	Falta de atención profesional del parto (SAPP)	Tasa (N° de nacidos vivos SIN asistencia profesional del parto/ N° nacidos vivos en este año.	Cuantitativa discontinua
Co-variable 2	PIB regional	Millones de pesos de 1986 N° Absoluto	Cuantitativa discontinua

Fuente: elaboración propia.

5.3.1. As (Variable Independiente o de exposición)

Para esta variable la exposición se encuentra fuera del control del investigador, ya que se ha realizado a través de las redes de distribución de agua potable, y se utilizó la información recopilada por Sancha 1997 y Ferreccio C. 2000 (Tabla 2.5).

Se registraron los datos de la concentración de As en el agua ($\mu\text{g/L}$) entre 1950- 2005, para las 6 comunas en estudio. Presentó particular interés el comportamiento de las concentraciones de As en Antofagasta y Tocopilla a lo largo del periodo en estudio.

Tabla 2.5- Concentraciones de As ($\mu\text{g/L}$) para las zonas elegidas entre 1930- 2005.

Región	Provincia-comuna	Periodos (años)								Fuente
		1930-1957	1958-1970	1971-1977	1978-1980	1981-1987	1988-1994	1995-2002	2004-2005	
I	Iquique	60	60	60	60	60	60	56	40	⁸
II	Antofagasta	90	860	110	110	70	40	40	32	⁹
	Tocopilla	250	250	636	110	110	40	40	30	⁹
III	Copiapó	15	15	15	15	15	15	4	4	⁸
IV	La Serena	6	6	6	6	6	6	6	6	⁸
V	Valparaíso	2	2	2	2	2	2	2	2	⁹

Fuente: Elaboración propia. Recopilado de documentos basales utilizados en la evaluación IARC. Vol 84. 2002.

5.3.2. Mortalidad Fetal e Infantil y (Variable Dependiente)

Los datos de estadísticas vitales tienen como fuente los anuarios de datos demográficos (INE) en Chile, se utilizan los siguientes indicadores: **defunciones**

- Muerte fetal tardía: N° de defunciones sobre las 28 semanas de gestación (definición OMS)
- Mortalidad infantil:
 1. Mortalidad neonatal: N° de defunciones en menores de 28 días de edad.
 2. Mortalidad post-neonatal: N° de defunciones entre 28 días a 1 año.

⁸ Sancha 1997

⁹ Ferreccio 2000

5.3.3. Co-variables

1. Sin Atención Profesional del Parto (SAPP):

Se definió como el Número de nacidos vivos sin Asistencia Profesional del Parto, tomada de los anuarios de estadísticas vitales y disponible a nivel comunal, tomando en cuenta el lugar de residencia habitual de la madre y sumando los casos atendidos fuera de un hospital, clínica o profesional de salud, es decir parto domiciliario u otro lugar no especificado.

2. PIB regional

Se define al PIB como el valor monetario total de la producción corriente de bienes y servicios de un país durante un período de tiempo (un año). El producto regionalizado es la parte del PIB que es posible atribuir a regiones específicas.

Para la elaboración del PIB regional, el CIEPLAN compatibilizó 3 fuentes para estudiar las tendencias de crecimiento regional en los últimos 30 años: cuentas nacionales (períodos 1960- 1974 y 1974- 1985) y cuentas regionales (período 1985- 1992), y se obtuvo como base las “Series de productos por regiones” (Banco Central- CIEPLAN 1994). Aunque se logra una continuidad en los datos, los mismos poseen diferentes bases (1965, 1977 y 1986), por lo cual éstos resultados analizan el “Nivel de actividad real de cada región, más no el nivel de ingreso de los habitantes en cada región”.

5.4. Instrumentos y Fuentes de información:

Instituto Nacional de Estadísticas (INE)

- Estadísticas vitales: población por comuna como residencia habitual: número de muertes Fetales, Neonatales y pos- neonatales y número de nacidos vivos. Periodo: anual (1952 a 2005) disponible para región, provincia y comuna.
- Número de nacidos vivos sin atención profesional del parto (SAPP). Periodo: anual 1952- 1967 y desde 1982- 2005. Y número de nacidos vivos para cada zona. Disponible para región, provincia (circunscripción y comuna).
- Censos de población y vivienda: Información de población urbana/rural, superficie, densidad, asistencia escolar, analfabetismo, población económicamente activa. Periodos: 1952, 1960, 1970, 1982, 1992, 2002. Disponible por regiones.

Información recopilada de documentos basales utilizados para la publicación del estudio **IARC** (International Agency for Research on Cancer) periodo: 1950- 2005, el cual evalúa los riesgos de carcinógenos en humanos.

Biblioteca del Banco Central de Chile

- Evaluación del Producto Interno Bruto (PIB) por regiones, Ministerio del Interior, Subsecretaría de Desarrollo regional y Administración, Corporación de investigaciones económicas para Latinoamérica CIEPLAN. Periodo: 1960- 1992 (base millones de pesos de 1986). Disponible solo a nivel regional.
- Indicadores Económicos y Sociales regionales, Banco Central de Chile. Dirección de estudios 1991. Departamento de Publicaciones e Informaciones del Banco Central de Chile. Editorial Antártica S.A. Cobertura de agua potable y alcantarillado por región, alumnos matriculados según nivel de enseñanza, población urbana y rural. Periodo: 1980- 1989.

5.5. Consideraciones Éticas

Debido a que se trata de un estudio nivel ecológico que utiliza fuentes de información secundarias (bases de datos, registros) y no se realiza ninguna intervención o modificación en los sujetos de estudio, no aplica la elaboración de la carta de consentimiento informado a nivel individual.

Sin embargo mantiene los principios de ética reglamentados con la información obtenida: respeto a las personas, beneficencia, justicia y poblaciones vulnerables, que incluyan el llevara a cabo un reclutamiento equitativo de los datos.

El presente estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética Institucional de la PUC- Chile (Número de Proyecto: 10- 180) y ratificada con fecha 02 de noviembre de 2010.

La carta de aprobación del Comité de Ética PUC se adjunta en el anexo 12.

6. PLAN DE ANÁLISIS

A continuación se detalla la metodología utilizada para la generación de la base de datos, la estadística descriptiva de la variable As (independiente), Mortalidad fetal e infantil (dependiente) y las 2 covariables en estudio (SAPP y PIB regional). Se explica el proceso metodológico para el análisis bivariado (As- Mortalidad fetal e infantil) y finalmente el análisis multivariado en presencia de las dos covariables en estudio.

6.1. Generación de base de datos

Para la creación de la base de datos, se transfirieron los datos a una planilla Excel 97-2003, ingresando el número de muertes fetales (número de muertos mayores a 28 semanas de gestación) y su correspondiente número de recién nacidos vivos para cada año, para cada una de las 6 comunas a partir de 1952. Se eligió éste año dado que se llevó a cabo el 12^{vo} censo de población y vivienda, lo que permitió disponer de datos fidedignos de partida. El mismo procedimiento se repitió para los datos correspondientes a Mortalidad neonatal y mortalidad post- neonatal.

En una primera revisión de la base de datos, se observó una leve variación de mortalidad entre cada año, dada por el pequeño número de muertes anuales en cada zona, por lo que se procedió a agrupar las tasas en cuatrienios (excepto para el primer periodo que correspondería a los años 1952 y 1953), considerando que ello mejora la estabilidad de las tasas de mortalidad y para su comparación con el promedio de concentración de As en cada zona, además de hacerlo un estudio comparable con estudios similares, obteniendo un total de 14 cuatrienios.

El cálculo de la tasa para cada uno de los 14 cuatrienios se obtuvo de la suma de las muertes en los 4 años, dividido para la suma de los recién nacidos vivos en los correspondientes 4 años y multiplicado por 1000.

6.2. Estadística descriptiva

Se describe la metodología utilizada para la descripción del As, la Mortalidad Fetal Tardía, la Mortalidad Neonatal, la Mortalidad Post-neonatal, la SAPP y el PIB regional:

6.2.1. As

El análisis descriptivo de la variable As, fue manejado como una variable continua ($\mu\text{g/L}$) ingresando los niveles históricos en el agua potable reportados por el IARC para cada una de las comunas elegidas, y para los 14 cuatrienios, entre 1952- 2005 en la base de datos en formato Excel 2003. Se utilizaron tablas comparativas y gráficas para observar la tendencia del As para los 14 periodos de tiempo. De acuerdo a los datos reportados por Sancha, 1997 y Ferreccio C. 2000, en Valparaíso y La Serena se mantuvieron valores constantes y bajos de As durante todo el periodo de estudio, asumiendo una baja exposición en periodos anterior a éstos.

Para el análisis por categorías de concentración de la variable As, para cada comuna se calculó la concentración de As ($\mu\text{g/L}$) obteniendo 6 niveles de medición (860 $\mu\text{g/L}$, 636 $\mu\text{g/L}$, 250 $\mu\text{g/L}$, 110 $\mu\text{g/L}$, 60 $\mu\text{g/L}$ y 15 $\mu\text{g/L}$), reportados en diferentes comunas y a diferentes intervalos de tiempo. Mediante tablas comparativas se detallan los niveles de As encontrados en las 3 comunas expuestas y las 3 comunas no expuestas, así como un análisis gráfico de las tendencias de mortalidad fetal e infantil, comparada con la tendencia de los niveles de As para cada una de las comunas.

6.2.2. Mortalidad fetal e infantil

Se registraron las tasas de mortalidad fetal e infantil promedio para cada uno de los 14 cuatrienios y mediante técnicas gráficas se muestra la tendencia de la mortalidad fetal, neonatal y post-neonatal para las 6 comunas en estudio entre 1952- 2005. Además se registró el valor mínimo y máximo de tasas para cada comuna, ordenándolas de manera decreciente (ver anexo 4) para el cálculo de las tasas de mortalidad fetal, neonatal y post-neonatal.

6.2.3. Co-variables (SAPP y PIB regional)

Se realizó el análisis descriptivo de las dos co-variables en estudio (SAPP y PIB regional). Los datos de SAPP se realizaron ingresando el número de nacidos vivos sin atención profesional del parto para cada comuna, tomada de los anuarios de estadísticas vitales INE (1952- 2005).

Se ingresó los datos del PIB regional con unidad de millones de pesos para 1986 y se calculó el promedio del PIB cada 4 años, correspondientes a cada periodo, contando con los datos de los años 1960- 1998 que tenían como base pesos chilenos 1986, con 3 periodos faltantes (1950- a 1957 y 2002- 2005). El PIB regional de Antofagasta fue graficado para las comunas de Antofagasta y Tocopilla, las cuales pertenecen a la misma región.

6.3. Análisis multivariado

Se procedió a ajustar el Modelo de Regresión Poisson y también modelos de Quasi-poisson para corregir la sobre dispersión. Se usó el programa estadístico R versión 2.11 para el ajuste de modelos y el programa SPSS 17 para el resto de los análisis.

Inicialmente se ajustaron los modelos de regresión Quasi-poisson que analiza la Mortalidad fetal tardía e infantil (variable dependiente), con la variable “Comunas” (6 comunas elegidas en el estudio codificadas por números del 1 al 6 como variable independiente), en presencia del tiempo calendario (14 periodos por cuatrienios), con el fin de observar el nivel de riesgo inicial para cada comuna (sin el efecto del As). Se obtuvo el riesgo relativo (RR) para cada comuna y de cada cuatrienio, con su respectivo Intervalo de confianza al 95%. El modelo se ajustó con la función offset (correspondiente al logaritmo del total de nacidos vivos para cada año, que constituye el denominador para el cálculo de la tasa). El tiempo calendario 1974- 1977 fue el referente para el modelo porque en este

punto se observó que la tendencia de la mortalidad fetal e infantil tenía su mayor declinación.

La comuna de Valparaíso, sirvió como referente, bajo el supuesto que mantuvo los más bajos niveles de mortalidad infantil y fetal a lo largo del periodo en estudio.

Posteriormente, se procedió a agrupar las comunas generando 3 pares homogéneas en determinantes condiciones socio-económicas y demográficas pero heterogéneas en la exposición al As. En dicha tabla, se calculó la diferencia de tasas (DT) para estimar el número excesivo de muerte fetal, neonatal y pos neonatal que podría estar asociado entre ellos, y durante cuales periodos y su respectivo intervalo de confianza (95%).

Se transformó las unidades de As ($\mu\text{g/L}$) en miligramos por litro (mg/L) dividiendo los valores de μg para 1000, y así obtener una mejor interpretación de los mismos. Y se procedió a ajustar el modelo de regresión Quasi- poisson (similar al anterior), el cual analiza la Mortalidad fetal tardía e infantil (variable dependiente), con la variable “As” (variable independiente), en presencia de las Comunas y el Tiempo calendario. Se obtuvo el riesgo relativo (RR, con Intervalo de confianza al 95%) para el As como variable continua (mg/L).

Similar al ajuste inicial, se tomó la comuna de Valparaíso como referente porque poseía los valores más bajos de As, y el periodo 1974- 1977 como referente porque también se evidenció una disminución de los niveles de As a partir de estos años. Sin embargo este modelo tiene como supuesto que los valores de As se mantuvieron constantes durante los años 1950- 2005 para las comunas de Copiapó, La Serena y Valparaíso. Se presentan los resultados del modelo en unidades de As $\mu\text{g/l}$ y en mg/L para su comparación.

6.4. Análisis multivariado ajustado con las co-variables en estudio

Se ajustaron modelos de regresión Quasi-poisson para analizar la mortalidad fetal tardía e infantil (variable dependiente), con los niveles de As (mg/L) como variable continua (variable independiente) en presencia de la variable “Comunas”, “Tiempo calendario”,

“Accesibilidad” (número de recién nacidos vivos tendidos por profesional de la salud) y “PIB regional” (Producto Interno Bruto).

Se obtuvo el valor estimado de riesgo (RR) de la exposición al As para mortalidad fetal e infantil con nivel de confianza del 95% para los parámetros estimados en el modelo, y similar al modelo anterior, se toma el periodo 1974- 1977 y Valparaíso como referentes. Se verificó la influencia de las covariables en el incremento del riesgo de muerte fetal tardía e infantil. Los resultados del As en los modelos ajustados y no ajustados se los presenta en una misma tabla comparativa.

6.5. Creación y análisis en 6 categorías de As

A la serie temporal (1952- 2005), se procedió a fraccionar en 5 periodos de tiempo: 1952- 57, 1958- 69, 1970- 77, 1978-93 y 1994-05; tomando como base los cambios en las concentraciones de As observados en Antofagasta. Se realizó el cálculo del riesgo relativo de mortalidad fetal tardía con su respectivo intervalo de confianza al 95% para cada uno de estos 5 periodos de tiempo y para cada una de las comunas, tomando como referencia únicamente a Valparaíso, en el periodo correspondiente.

Posteriormente para realizar el ajuste de las dos co-variables, se seleccionó algunas comunas y momentos especiales que poseía concentraciones decrecientes (860 $\mu\text{g/L}$, 636 $\mu\text{g/L}$, 250 $\mu\text{g/L}$, 110 $\mu\text{g/L}$, 60 $\mu\text{g/L}$ y 15 $\mu\text{g/L}$). A cada uno de estos riesgos se calculó un modelo de Regresión Poisson en presencia de las dos co-variables medidas en el estudio y con la comuna de Valparaíso como referencia, presentando una tabla comparativa con estos niveles de As con los RR (IC 95%) crudos y ajustados por las variables socio-económicas en estudio.

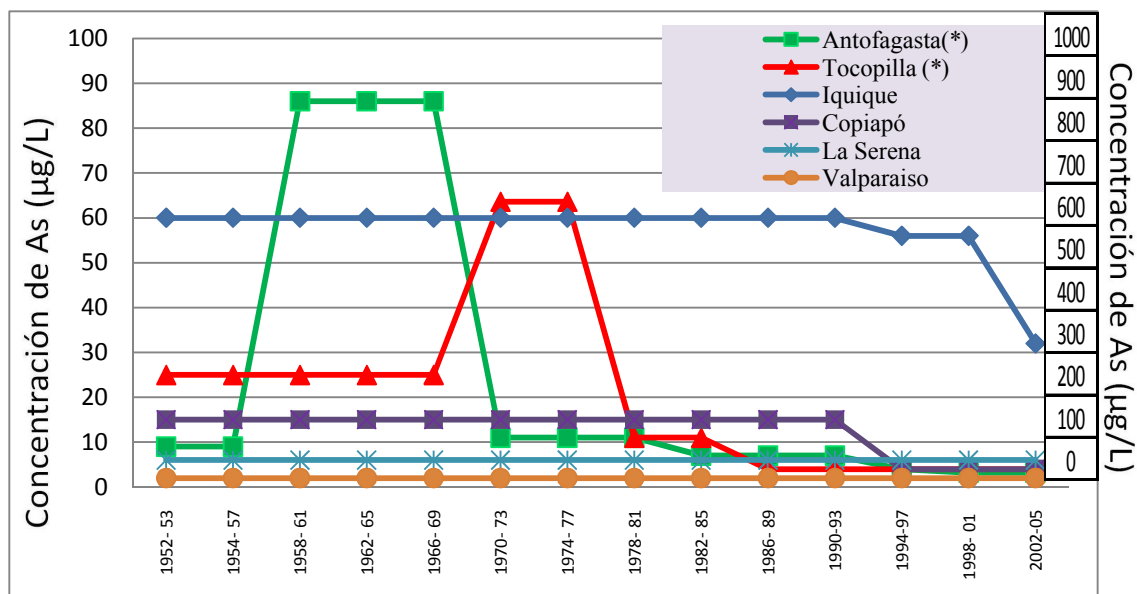
7. RESULTADOS

En el presente capítulo se presentan los resultados según los objetivos específicos: descripción de las concentraciones de As en el agua potable; descripción de la MFT, MN y MPN, además de las covariables (SAPP y el PIB regional), para las seis comunas de Chile entre 1952- 2005; se analizó posteriormente la mortalidad fetal tardía e infantil con respecto a la exposición al As; y finalmente los resultados ajustados por las co-variables en el modelo con la variable “As” como continua y en 6 concentraciones decrecientes.

7.1. Concentración de As para las 6 comunas en estudio, 1952- 2005

En la figura 1.7, se presenta las diferentes concentraciones de As durante el periodo 1952- 2005 para las 6 comunas en estudio:

Figura 1.7.- Concentraciones de As ($\mu\text{g/L}$) por comunas (1952- 2005).



Fuente: elaboración propia.

(*) Valores de As ($\mu\text{g/L}$) corresponden a la escala vertical derecha.

Las concentraciones de As en las comunas de Antofagasta y Tocopilla para la elaboración de esta figura, fueron divididas por 10, para así poder apreciar el comportamiento temporal junto a las demás comunas del estudio.

Se puede observar por lo tanto, que éstas dos comunas (Antofagasta y Tocopilla), presentan un alza en meseta entre 1958- 1977 alcanzando las mayores concentraciones de As frente a las otras comunas. Además a partir de 1981 se puede observar como las concentraciones de As disminuyen para casi todas las comunas a excepción de la comuna de Iquique que mantiene valores constantes (60 $\mu\text{g/L}$).

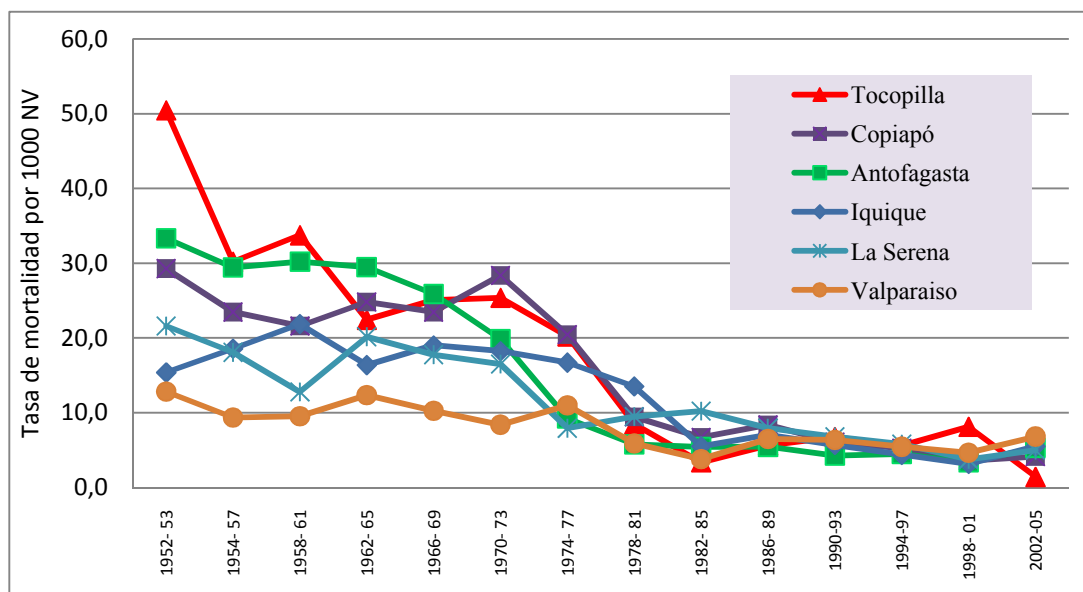
7.2. Mortalidad Fetal Tardía e Infantil en 6 comunas de Chile, 1952- 2005.

Para la obtención de éstos datos, se debe mencionar que durante los años 1968- 1970 solo se reportaron datos de mortalidad fetal tardía y muerte infantil (entre 0 días a 1 año), sin subdividirlos en muerte neonatal o post-neonatal, por lo que se procedió a imputar el número de muertes neonatales y post- neonatales por interpolación lineal.

Para ello se calculó la razón de muerte neonatal y pos-neonatal por el total del número de infantes muertos para cada uno de los 3 años previos (1965- 1967) y para los 3 años subsiguientes (1971- 1973) ajustando un modelo de regresión lineal (programa SPSS 17.0), para éstos 6 años obteniendo el número de muertes para el número de nacidos vivos correspondiente a los años faltantes. Procedimiento similar para la mortalidad neonatal y pos neonatal.

La figura 2.7 presenta las tasas de Mortalidad Fetal tardía por 1000 NV, para las 6 comunas en estudio entre 1952- 2005.

Figura 2.7.- Tasa de MFT por 1000 NV por comunas. 1952- 2005.



Fuente: elaboración propia.

En esta figura se puede apreciar como la mortalidad fetal tardía presenta una significativa tendencia decreciente a lo largo de los años y el mayor riesgo de mortalidad fetal tardía es para la comuna de Tocopilla y Copiapó.

Como un aporte a la observación previa, se realizó un análisis del RR de la MFT para cada comuna en relación con la comuna de Valparaíso, ya que esta se observó con la menor mortalidad.

Tabla 1.7- RR de Mortalidad Fetal Tardía para cada comuna (1952- 2005)

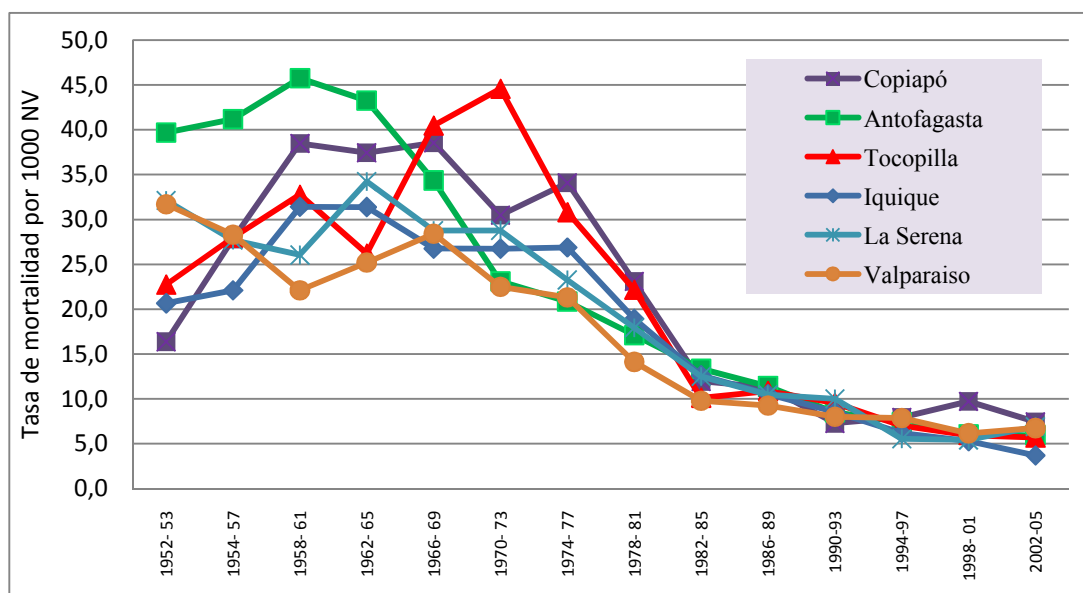
Comuna	RR	IC 95%
Tocopilla	2,23	1,74- 2,83
Copiapó	1,93	1,61-2,32
Antofagasta	1,79	1,55- 2,08
Iquique	1,58	1,32- 1,90
La Serena	1,52	1,26-1,81
Valparaíso	1	

Fuente: elaboración propia.

De acuerdo a este análisis, Tocopilla presentó 2 veces mayor mortalidad con respecto a la comuna de Valparaíso (RR: 2,23 IC95%: 1,74- 2,83), seguido de Copiapó (RR: 1,93 IC95%: 1,61- 2,32).

La figura 2.7., a continuación presenta la tendencia de las tasas de Mortalidad Neonatal por 1000 NV, para las 6 comunas en estudio.

Figura 3.7.- Tasa de Mortalidad Neonatal por 1000 NV por comuna (1952- 2005).



Fuente: elaboración propia.

Se puede apreciar como la mortalidad neonatal presenta una tendencia ascendente entre 1952 hasta 1966 momento en el cual para la mayoría de comunas la mortalidad decrece paulatinamente, excepto para la comuna de Tocopilla, la cual presenta un incremento marcado hasta el periodo 1970-1973.

De igual manera, como un aporte a la observación previa, la tabla 2.7 presenta el análisis del RR de MN para cada comuna en relación con la comuna de Valparaíso.

Tabla 2.7- RR de Mortalidad Neonatal para cada comuna (1952- 2005)

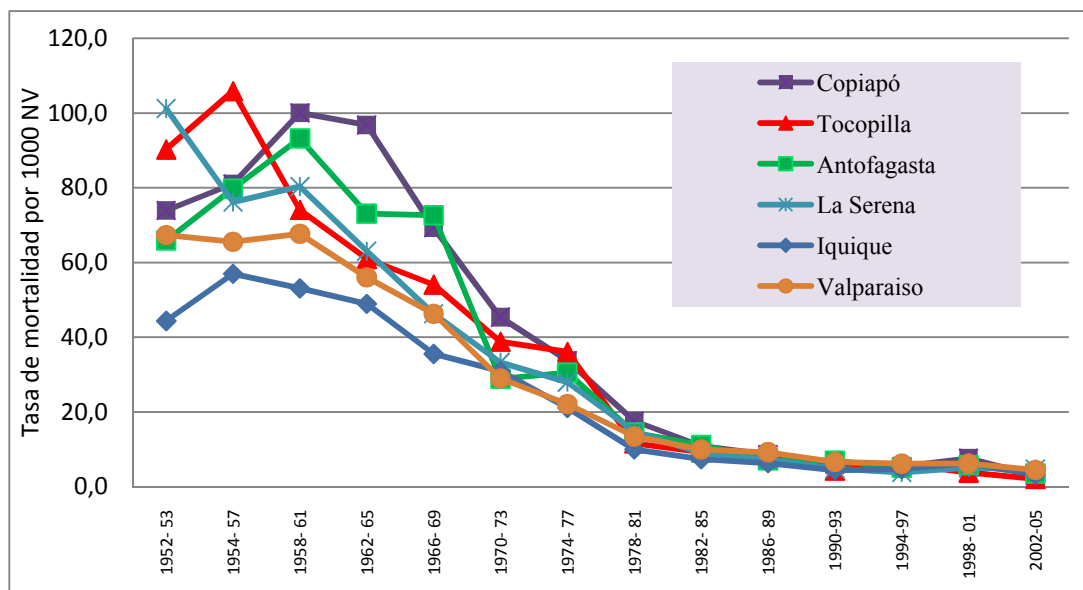
Comuna	RR	IC 95%
Copiapó	1,34	1,21-1,49
Antofagasta	1,3	1,20- 1,41
Tocopilla	1,26	1,08- 1,47
La Serena	1,14	1,03-1,26
Iquique	1,12	1,01- 1,24
Valparaíso	1	

Fuente: elaboración propia.

A diferencia de la MFT, la comuna de Copiapó presentó el mayor riesgo de MN, seguida de la comuna de Antofagasta y la diferencia entre estos riesgos no fue tan grande como el anterior análisis con respecto a la comuna de Valparaíso, aunque todas ellas con valores estadísticamente significativos.

La figura 4.7., a continuación nos muestra las tendencias de las TMPN por 1000 NV, para las 6 comunas en estudio.

Figura 4.7.- Tasa de Mortalidad Post-neonatal por 1000 NV por comuna (1952- 2005).



Fuente: elaboración propia.

Se puede apreciar que las tasas son decrecientes, y con un comportamiento similar para las 6 comunas en estudio.

La tabla 3.7 presenta el análisis del RR de MN para cada comuna en relación con la comuna de Valparaíso, como un aporte a la observación previa.

Tabla 3.7- RR de Mortalidad post-neonatal para cada comuna (1952- 2005)

Comuna	RR	IC 95%
Copiapó	1,4	1,31-1,51
Tocopilla	1,24	1,12- 1,38
Antofagasta	1,23	1,18- 1,30
La Serena	1,13	1,06-1,21
Iquique	0,85	0,78- 0,92
Valparaíso	1	

Fuente: elaboración propia.

Similar a la MN la comuna de Copiapó presentó el mayor riesgo de MPN, seguida de Tocopilla y Antofagasta, con respecto a Valparaíso. A diferencia de las anteriores, se observa como la mortalidad post-neonatal de la comuna de Iquique se muestra incluso como un factor protector significativo (RR: 0,85, IC: 0,78- 0,92).

En el anexo 5 se presentan dos tablas con el promedio de las tasas de MFT, MN y MPN para las 6 comunas en estudio (1952- 2005), y otra tabla con la comparación entre las tasas de mortalidad mínima y máxima, donde las comunas de Copiapó y Tocopilla se mantienen con un mayor riesgo frente a las otras comunas (Tocopilla una tasa de mortalidad fetal máxima de 52,6 por 1000 NV entre 1952- 53 y Copiapó una tasa de mortalidad post-neonatal máxima de 116,6 por 1000 NV entre 1954- 1957).

La tabla siguiente, presenta el RR de MFT, MN y MPN para cada uno de los 14 cuatrienios de estudio, periodo 1952- 2005:

Tabla 4.7.- RR de la Mortalidad Fetal tardía, Neonatal y Post-neonatal entre 1952- 2005.

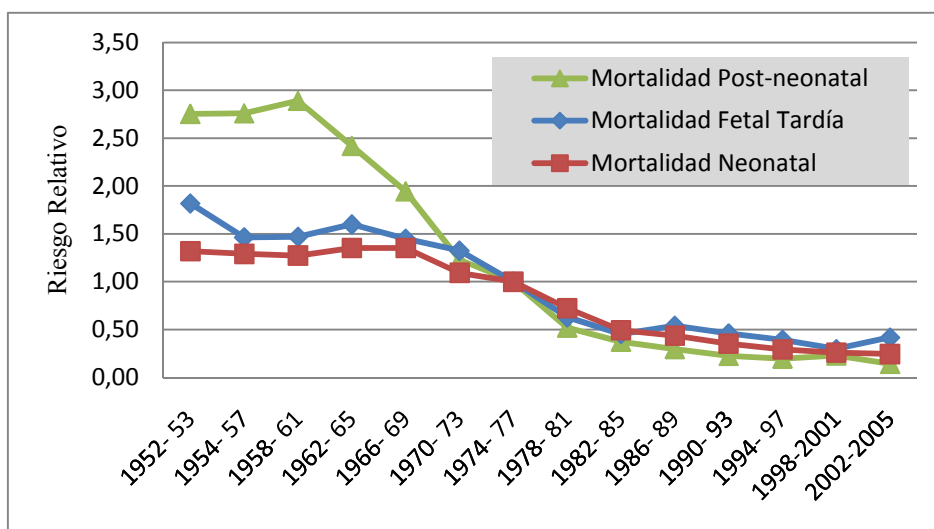
Tiempo calendario		Mortalidad Fetal tardía		Mortalidad Neonatal		Mortalidad post-Neonatal	
		RR	IC (95%)	RR	IC (95%)	RR	IC (95%)
1	1952- 53	1,82	1,3 - 2,5	1,32	1,1 - 1,6	2,75	2,5 - 3,1
2	1954- 57	1,46	1,1 - 1,9	1,29	1,1 - 1,5	2,76	2,5 - 3,1
3	1958- 61	1,47	1,1 - 1,9	1,27	1,1 - 1,5	2,89	2,6 - 3,2
4	1962- 65	1,60	1,3 - 2,1	1,35	1,2 - 1,6	2,42	2,2 - 2,7
5	1966- 69	1,45	1,1 - 1,9	1,35	1,2 - 1,6	1,94	1,8 - 2,2
6	1970- 73	1,32	1,0 - 1,7	1,09	0,9 - 1,3	1,23	1,1 - 1,4
7	1974- 77	Referencia	-	Referencia	-	Referencia	-
8	1978- 81	0,63	0,5 - 0,9	0,73	0,6 - 0,9	0,52	0,5 - 0,6
9	1982- 85	0,45	0,3 - 0,6	0,49	0,4 - 0,6	0,37	0,3 - 0,4
10	1986- 89	0,54	0,4 - 0,7	0,44	0,4 - 0,6	0,30	0,3 - 0,4
11	1990- 93	0,46	0,3 - 0,6	0,35	0,3 - 0,4	0,22	0,2 - 0,3
12	1994- 97	0,39	0,3 - 0,6	0,29	0,2 - 0,4	0,20	0,2 - 0,2
13	1998-2001	0,30	0,2 - 0,4	0,26	0,2 - 0,3	0,23	0,2 - 0,3
14	2002-2005	0,42	0,3 - 0,6	0,24	0,2 - 0,3	0,14	0,1 - 0,2

Fuente: Elaboración propia.

Al observar la relación del efecto temporal, el riesgo en la mortalidad fetal tardía e infantil es decreciente en el tiempo, incluso a partir de 1978 éste pierde su valor de riesgo en relación con el periodo de referencia (1974- 1977). Sin embargo, el comportamiento de riesgo es distinto entre los distintos tipos de mortalidad, así la MPN es mayor que la MN y la MFT, con un RR de hasta 2,89 (IC95% 2,6-3,2) entre 1952- 1965 dos veces más con respecto a los otros componentes de mortalidad en el mismo periodo.

Como un aporte al anterior análisis, se elaboró una gráfica que permite apreciar la diferencia entre el comportamiento de los riesgos para la MFT y los componentes de mortalidad infantil, especialmente entre la neonatal y la post-neonatal (Figura 5.7).

Figura 5.7.- RR de MFT, MN y MPN entre 1952- 2005.



Fuente: elaboración propia.

En esta figura se puede apreciar como ambos componentes de mortalidad infantil (MN y MPN) se entrecruzan entre 1974- 1977, para actualmente mantenerse la MFT y MN superior a la MPN.

A continuación se presenta una tabla comparativa, de las 3 comunas con mayores concentraciones de As (expuestas) en relación con las tasas de mortalidad fetal, neonatal y post-neonatal a lo largo del periodo en estudio.

Así, la tabla siguiente detallan las concentraciones de As ($\mu\text{g/L}$) para Iquique, Antofagasta y Tocopilla, junto a las tasas de mortalidad fetal tardía, neonatal y post-neonatal correspondientes.

Tabla 5.7- As ($\mu\text{g/L}$) y MFT, MN y MPN por 1000 NV en Iquique, Antofagasta y Tocopilla (1952- 2005).

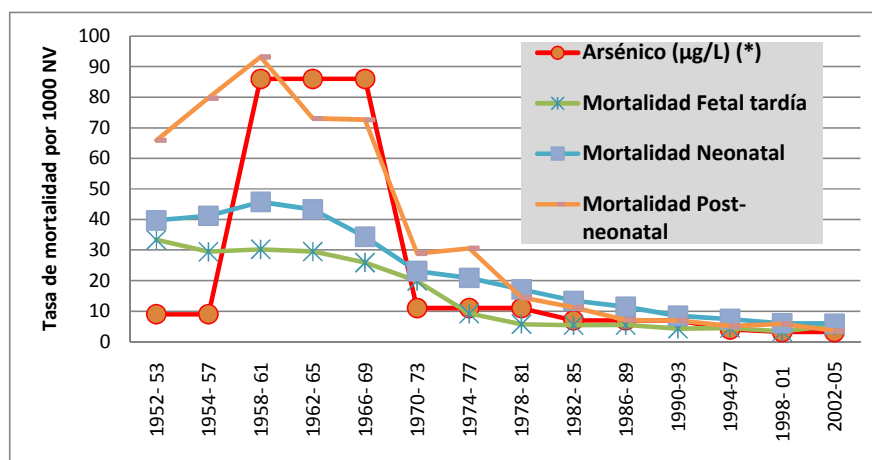
Pe rio do	Años	Iquique			Antofagasta			Tocopilla					
		As µg/L	Mortalidad			As (µg/L)	Mortalidad			As µg/L	Mortalidad		
			Fetal tardía	Neo natal	Post neonatal		Fetal tardía	Neo natal	Post neonatal		Fetal tardía	Neo natal	Post neonatal
1	1952- 53	60	15,4	20,7	44,4	90	33,3	39,7	65,9	250	50,5	22,7	90,3
2	1954- 57	60	18,6	22,1	57,0	90	29,4	41,2	79,7	250	30,2	28,0	105,9
3	1958- 61	60	21,9	31,4	53,1	860	30,2	45,7	93,2	250	33,8	32,8	74,1
4	1962- 65	60	16,4	31,4	49,0	860	29,5	43,2	73,1	250	22,4	26,2	61,0
5	1966- 69	60	19,0	26,8	35,6	860	25,9	34,4	72,6	250	25,1	40,5	54,1
6	1970- 73	60	18,2	26,8	30,9	110	19,9	23,1	28,9	636	25,4	44,6	38,8
7	1974- 77	60	16,7	26,9	21,1	110	9,2	20,9	30,5	636	20,2	30,8	36,1
8	1978- 81	60	13,5	18,9	10,0	110	5,7	17,1	14,5	110	8,4	22,2	11,6
9	1982- 85	60	5,5	12,6	7,4	70	5,4	13,4	11,2	110	3,4	10,1	9,3
10	1986- 89	60	7,0	10,5	6,3	70	5,4	11,4	7,1	40	5,6	10,9	8,1
11	1990-93	60	5,7	8,6	4,4	70	4,3	8,5	7,0	40	6,7	9,5	4,4
12	1994-97	56	4,4	6,2	4,7	40	4,5	7,4	5,1	40	5,6	7,0	6,1
13	1998- 01	56	3,2	5,3	6,3	32	3,4	6,0	5,8	40	8,1	6,0	3,8
14	2002-05	32	5,5	3,7	3,2	32	5,3	6,0	3,6	40	1,4	5,7	2,1

Fuente: elaboración propia.

Se observa que las mayores concentraciones de As en la comuna de Antofagasta fue durante el periodo 1958-1969 y las tasas de mortalidad fetal tardía, neonatal y post neonatal coinciden con éste incremento. A diferencia de la comuna de Tocopilla, la cual presentó las mayores Tasas de Mortalidad entre 1952- 1957, a pesar de que las mayores concentraciones de As se encontraban entre los años 1970 a 1977.

En la figura 6.7, se puede apreciar de manera gráfica, éste particular comportamiento de las concentraciones de As ($\mu\text{g/L}$) y las tasas de mortalidad fetal tardía, neonatal y post-neonatal descrito en las comunas de Antofagasta y Tocopilla.

Figura 6.7.- As ($\mu\text{g/L}$) y MFT, MN y MPN por 1000 NV en Antofagasta (1952- 2005)

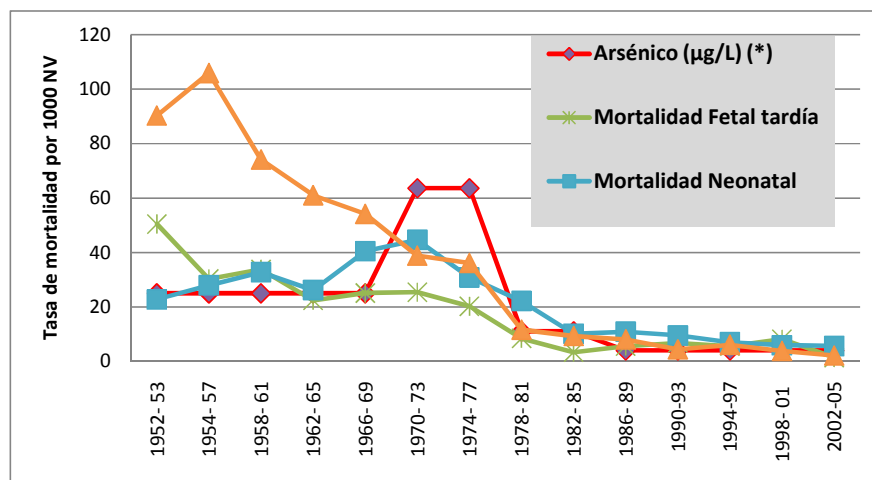


Fuente: elaboración propia.

En esta figura se puede apreciar la imagen en meseta de las concentraciones de As en la comuna de Antofagasta, la cual coincide con la mayor mortalidad fetal e infantil, entre el periodo 1957- 1973.

La figura 6.7, a continuación presenta las concentraciones de As de Tocopilla, junto con las tasas de mortalidad fetal tardía, neonatal y post- neonatal.

Figura 7.7.- As ($\mu\text{g/L}$) y MFT, MN y MPN por 1000 NV en Tocopilla (1952- 2005)



Fuente: elaboración propia.

En ésta gráfica no se observa el mismo comportamiento que en la comuna de Antofagasta,

ya que la mayor mortalidad post-neonatal registrada fue durante los primeros años (1952-1957) para ir disminuyendo progresivamente. La meseta observada por las concentraciones de As en Tocopilla coincidiría con la mayor tasa de MN entre 1966- 1981. En el anexo 6 se puede apreciar las gráficas elaboradas para las 4 comunas restantes.

A continuación, en la tabla 6.7, se presenta la comparación de las 3 comunas restantes, con menor exposición a As, junto con las diferentes tasas de mortalidad fetal tardía, neonatal y post-neonatal.

Tabla 6.7- As ($\mu\text{g/L}$) y MFT, MN y MPN por 1000 NV en Copiapó, La Serena y Valparaíso (1952- 2005).

Pe rio do	Copiapó					La Serena					Valparaíso				
	Años	As µg/L	Mortalidad			As µg/L	Mortalidad			As µg/L	Mortalidad				
			Fetal tardía	Neo natal	Post neonatal		Fetal tardía	Neo natal	Post neonatal		Fetal tardía	Neo natal	Post neonatal		
1	1952- 53	15	29,3	16,4	73,9	6	21,6	32,1	101,2	2	12,8	31,7	67,4		
2	1954- 57	15	23,5	27,8	81,0	6	18,1	27,7	76,2	2	9,4	28,3	65,5		
3	1958- 61	15	21,6	38,5	100,1	6	12,8	26,1	80,3	2	9,5	22,1	67,7		
4	1962- 65	15	24,8	37,5	96,8	6	20,2	34,2	63,0	2	12,3	25,2	56,0		
5	1966- 69	15	23,5	38,5	69,3	6	17,8	28,8	46,3	2	10,3	28,4	46,3		
6	1970- 73	15	28,4	30,5	45,4	6	16,5	28,8	33,3	2	8,4	22,5	29,0		
7	1974- 77	15	20,5	34,1	33,8	6	7,9	23,3	28,0	2	11,0	21,3	22,2		
8	1978- 81	15	9,4	23,1	17,6	6	9,5	17,9	14,8	2	5,9	14,1	13,5		
9	1982- 85	15	6,7	12,0	10,9	6	10,2	12,5	9,1	2	3,8	9,8	10,0		
10	1986- 89	15	8,4	11,3	8,6	6	7,9	10,5	7,3	2	6,5	9,3	9,3		
11	1990-93	15	6,0	7,3	6,0	6	6,8	10,0	4,8	2	6,3	8,0	6,7		
12	1994-97	4	5,3	7,9	5,5	6	5,8	5,5	3,8	2	5,4	7,9	6,2		
13	1998- 01	4	3,6	9,7	7,6	6	3,7	5,4	5,1	2	4,7	6,2	6,2		
14	2002-05	4	4,1	7,4	3,0	6	5,0	6,9	4,7	2	6,8	6,7	4,5		

Fuente: elaboración propia.

A diferencia de la tabla anterior, se presentan valores constantes en la exposición al As y tasas decrecientes de mortalidad infantil, donde las comunas de Copiapó y La Serena presentaron las mayores tasas de mortalidad post-neonatal entre los años 1952- 1965, pero que no necesariamente coincide con elevadas concentración de As.

7.3. Atención profesional del parto y PIB regional (1952- 2005).

A continuación se describen los resultados relacionados a estas 2 covariables medidas en este estudio: falta de atención profesional del parto y accesibilidad.

7.3.1. Falta de Atención Profesional del parto

La variable “Falta de Atención profesional del parto” (tasa por 1000 nacidos vivos SAPP), presentó datos faltantes entre 1967- 1982, pero con una tendencia decreciente en las gráficas a lo largo de los 14 periodos, por lo que se procedió a realizar una imputación de datos para esta variable, ajustando un modelo lineal con los 4 años anteriores y posteriores (datos anuales entre 1952- 1967 y desde 1982- 2005, haciendo uso del programa SPSS versión 17.0).

En la tabla 7.7 se presenta la tasa de recién nacidos vivos sin atención profesional del parto (SAPP) para las 6 comunas en estudio.

Tabla 7.7- Tasa por 1000 NV SAPP para las comunas en estudio (1952- 2005).

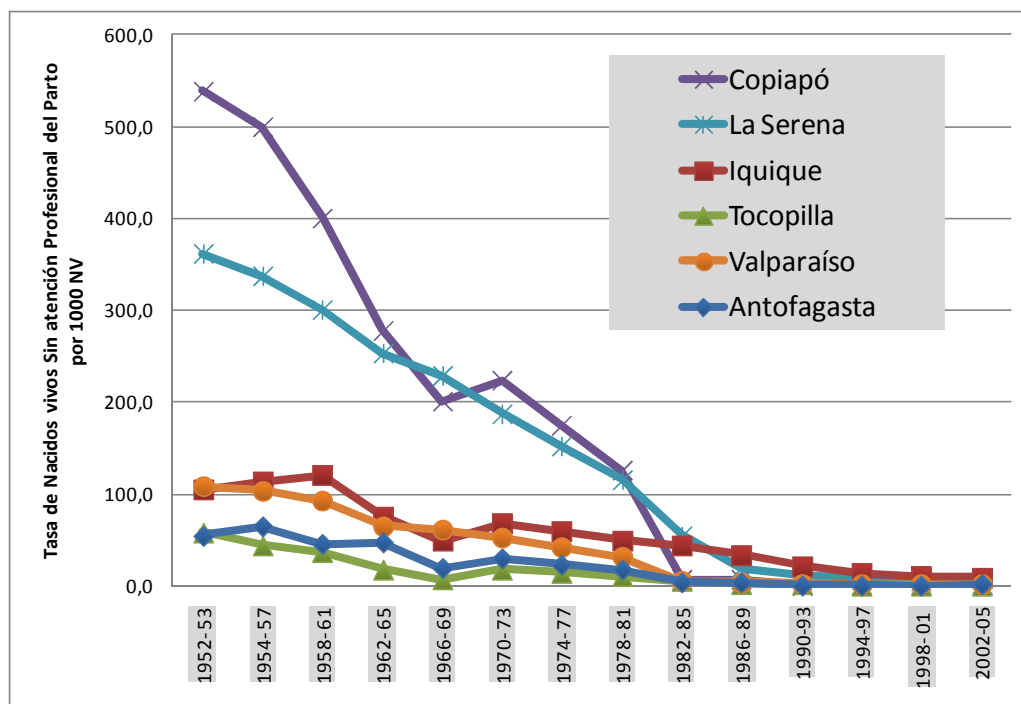
Perio do	Cuatrenios	Iquique	Antofagasta	Tocopilla	Copiapó	La Serena	Valparaíso
1	1952- 53	104,5	55,0	58,2	538,6	361,5	108,3
2	1954- 57	113,4	65,0	44,6	500,1	337,2	103,6
3	1958- 61	120,7	45,4	36,5	401,3	300,7	92,2
4	1962- 65	76,0	47,2	18,7	278,3	253,6	65,3
5	1966- 69	48,6	19,1	7,4	200,7	228,9	60,8
6	1970- 73	68,6	29,4	18,5	223,7	187,5	52,8
7	1974- 77	59,1	23,3	14,8	174,6	151,8	42,1
8	1978- 81	49,6	17,2	11,0	125,6	116,2	31,3
9	1982- 85	43,5	4,4	5,2	6,9	55,1	5,3
10	1986- 89	34,3	3,4	2,4	7,1	19,6	4,4
11	1990-93	22,2	1,0	1,8	0,8	11,4	2,7
12	1994-97	14,1	0,6	1,4	2,1	8,3	2,1
13	1998- 01	10,3	0,4	0,8	1,5	6,6	1,8
14	2002-05	9,8	1,5	0,6	1,8	3,0	2,0

Fuente: elaboración propia. RN vivos SAPP tomado de los anuarios estadísticos INE 1952- 2005

En esta tabla se puede observar como la tasa de no atención profesional del parto también es decreciente a los largo del tiempo, y llama la atención que la comuna de Copiapó y La Serena presentan las mayores tasas entre el periodo 1952- 1981.

La figura a continuación, presenta las tendencias de esta variable, comparándolas entre las 6 comunas en estudio, para el periodo 1952- 2005.

Figura 8.7- Tasa por 1000 NV SAPP para las 6 comunas en estudio (1952- 2005).



Fuente: elaboración propia.

En ésta figura se observa la tendencia decreciente de la “No atención profesional del parto”, para las 6 comunas en estudio, donde se comprueba que las Comunas de Copiapó y La Serena poseen las menores tasas de accesibilidad durante los periodos 1952- 1982.

7.3.2. PIB regional

La variable “PIB regional” fue obtenida de la evolución del Producto Interno Bruto (PIB) medido a nivel regional entre 1960- 1992 (Banco Central) y calculado su promedio para cada uno de los 14 cuatrienios, y aunque esta también presentó datos faltantes, no fueron completados ya que no se poseía valores referenciales continuos previos a 1960 y las bases de millones de pesos no eran comparables para años posteriores a 1992.

La tabla 8.7, describe la distribución del PIB para las 5 regiones: Tarapacá (comuna de Iquique), Antofagasta (comunas Antofagasta y Tocopilla), región de Atacama (comuna de Copiapó), Coquimbo (comuna La Serena) y Valparaíso (comuna Valparaíso).

Tabla 8.7- PIB regional (millones de pesos 1986) para 5 regiones en Chile (1952- 2005).

Periodo	Cuatrienios	Iquique	Antofagasta y Tocopilla	Copiapó	La Serena	Valparaíso
1	1952- 53					
2	1954- 57					
3	1958- 61	43.745	75.099	24.048	35.147	186.788
4	1962- 65	50.137	86.846	32.457	43.461	205.671
5	1966- 69	60.995	108.461	30.650	46.277	227.407
6	1970- 73	64.808	123.835	31.887	50.181	262.621
7	1974- 77	65.873	150.411	32.544	58.111	268.937
8	1978- 81	93.486	192.828	41.870	65.375	298.774
9	1982- 85	98.486	208.915	44.770	69.158	280.226
10	1986- 89	118.344	230.840	56.984	89.685	331.672
11	1990-93	144.583	307.842	86.655	118.925	415.966
12	1994-97	214.202	433.920	141.150	150.938	527.759
13	1998- 01	242.090	590.248	172.207	177.798	561.437
14	2002-05					

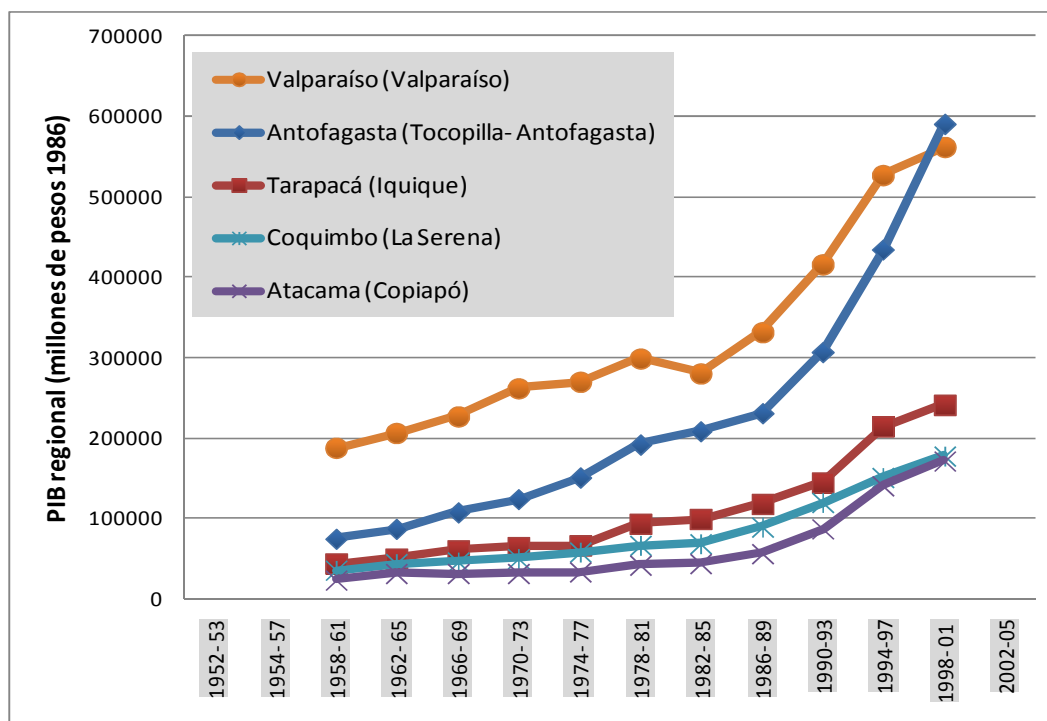
Fuente: elaboración propia. Evolución del PIB por regiones 1960- 1992, CIEPLAN, Biblioteca del Banco Central.

En esta tabla se observa una tendencia hacia un incremento del PIB regional promedio para todas las regiones, siendo evidentemente mayor para la región de Valparaíso (promedio de

324.296 millones de pesos de 1986 para los 14 periodos), sin embargo la región de Antofagasta incrementa su PIB hasta superar el de Valparaíso entre el periodo de 1998-2001. Las dos regiones con valores más bajos de PIB regional fueron Copiapó y La Serena (promedio de 63.202 y 82.278 millones de pesos de 1986 para los 14 periodos, respectivamente).

La figura siguiente, presenta la evolución del PIB regional comparando las 5 regiones entre 1960- 1992.

Figura 9.7- Evolución del PIB promedio para las 6 comunas en estudio



Fuente: elaboración propia.

En esta figura se aprecia la tendencia hacia el incremento del PIB regional para cada comuna, especialmente para la región de Valparaíso, sin embargo Antofagasta supera la región de Valparaíso a partir de 1994, mientras las regiones de Copiapó y La Serena son las de menor desarrollo económico.

Como un aporte a la descripción previa de las covariables en estudio (SAPP y PIB regional), se procedió a analizar estas variables como factores de riesgo de mortalidad fetal tardía, en presencia de las comunas en estudio y para el periodo 1952- 2005 (ver tabla 9.7)

Tabla 9.7. RR de MFT, MN y MPN para el SAPP y PIB regional.

Sin Atención Profesional del Parto				PIB regional (millones de pesos 1986)			
SAPP		RR: 0,9995 [0,99985-1,0005]		PIB regional		RR: 0,9999996 [0,99998-1,00001]	
RR Comunas	MFT	N	PN	RR Comunas	MFT	N	PN
Iquique	1,6*	1,14*	0,85*	Iquique	1,45	1,26	0,89
Tocopilla	2,19*	1,23*	1,25*	Tocopilla	1,95	1,40	1,15*
Antofagasta	1,78*	1,28*	1,23*	Antofagasta	1,61*	1,33*	1,28*
Copiapó	2,09*	1,49*	1,37*	Copiapó	1,74*	1,48*	1,53*
La Serena	1,62*	1,25*	1,11*	La Serena	1,36	1,21	1,13
Valparaíso	1			Valparaíso	1		

Fuente: elaboración propia

(*) RR significativo ($p < 0,05$) ajustado por SAPP y PIB regional

Al igual que el PIB regional, la variable SAPP (Falta de atención profesional del parto) no resultó ser significativa para explicar la MFT y Mortalidad Infantil.

El riesgo observado en las comunas corresponde al RR para MFT, MN y MPN en presencia de las 2 covariables. Para casi todas las comunas el riesgo de mortalidad fetal e infantil se mantiene significativo en presencia de la variable SAPP, no así en presencia del PIB regional, donde Iquique, Tocopilla y La Serena pierden la significancia en presencia de ésta co-variable

La variable PIB regional aparece como un factor protector de MFT (RR: 0,99) pero con IC no significativos (IC95%:0.99- 1.00), por lo que ésta variable resultó no ser significativa para explicar la mortalidad fetal e infantil.

7.4. Relación entre la exposición al As y la Mortalidad fetal e infantil.

Se analizan los resultados correspondientes en primer lugar a la generación de 3 pares de comunas (homogéneas en sus características socioeconómicas pero con diferentes concentraciones de As); y en un segundo lugar los resultados del ajuste del modelo de regresión Poisson para las tasas de mortalidad infantil, con la variable As de forma continua y en 5 categorías.

7.4.1. Diferencia de Tasas (DT) de Mortalidad Fetal e Infantil entre comunas.

Después de analizar las características socio-económicas y demográficas de las comunas elegidas, con los datos de los Censos, INE y CASEN, se generaron 3 pares de comunas de acuerdo a las características de mayor homogeneidad socio- económico pero heterogeneidad en la exposición al As. En el anexo 7, se detallan las diferentes características socio-económicas y demográficas entre las comunas en estudio.

Los pares de comunas generados fueron:

Tabla 9.7- Pares de comunas generados para el análisis

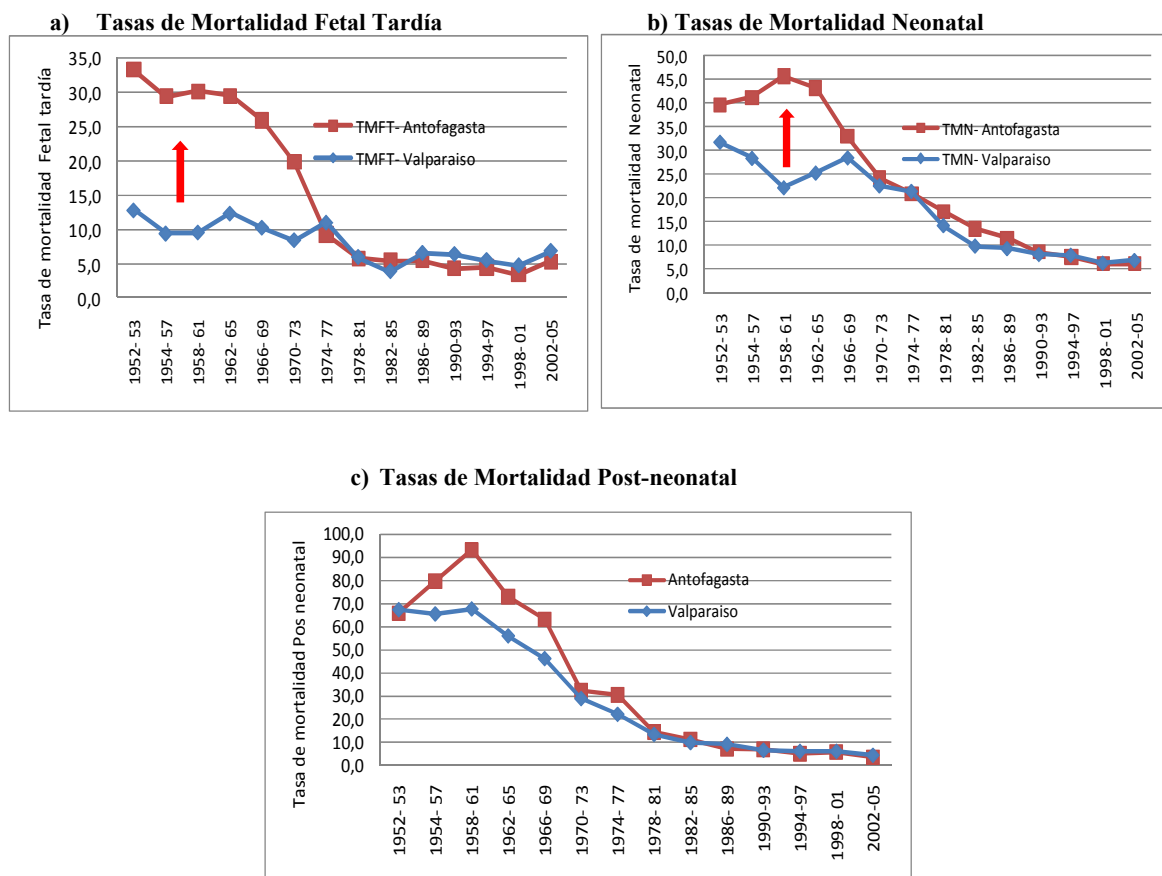
Pares	Expuesta		No expuesta	
	Comuna	As (µg/L)*	Comuna	As (µg/L)*
1	Antofagasta	860	Valparaíso	2
2	Tocopilla	636	Copiapó	15
3	Iquique	60	La Serena	6

Fuente: elaboración propia.

(*) Concentración máxima de As alcanzado en el periodo de estudio

En la figura 10.7 se comparan las tendencias de la mortalidad fetal e infantil para las comunas de Antofagasta y Valparaíso.

Figura 10.7.- MFT, MN y MPN por 1000 NV entre Antofagasta y Valparaíso (1952- 2005).



Fuente: elaboración propia.

En esta figura se puede apreciar diferencias en las tendencias de la mortalidad fetal tardía y neonatal especialmente durante los periodos 1954- 1973, sin embargo esta diferencia parecería no ser tan evidente para la mortalidad Post- neonatal entre ambas comunas.

La tabla 10.7, presenta los resultados del análisis entre las comunas de Antofagasta y Valparaíso, con el cálculo de la Diferencia de tasas (DT) entre dichas comunas y su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Tabla 10.7. MFT, MN y MPN por 1000 NV y DT entre Antofagasta y Valparaíso (1952-2005)

Período	Años	As-Antofagasta (µg/L)	Mortalidad Fetal tardía			Mortalidad Neonatal			Mortalidad Post neonatal		
			Antofagasta	Valparaíso	DT	Antofagasta	Valparaíso	DT	Antofagasta	Valparaíso	DT
1	1952- 53	90	33,3	12,8	20,5*	39,7	31,7	7,9	65,9	67,4	-1,5
2	1954- 57	90	29,4	9,4	20,1*	41,2	28,3	12,9*	79,7	65,5	14,2*
3	1958- 61	860	30,2	9,5	20,7*	45,7	22,1	23,6*	93,2	67,7	25,5*
4	1962- 65	860	29,5	12,3	17,1*	43,2	25,2	18,0*	73,1	56,0	17,0*
5	1966- 69	860	25,9	10,3	15,6*	33,0	28,4	4,6	63,2	46,3	17,0*
6	1970- 73	110	19,9	8,4	11,5*	24,2	22,5	1,7	32,4	29,0	3,4
7	1974- 77	110	9,2	11,0	-1,8	20,9	21,3	-0,5	30,5	22,2	8,4*
8	1978- 81	110	5,7	5,9	-0,1	17,1	14,1	3,0	14,5	13,5	1,0
9	1982- 85	70	5,4	3,8	1,6	13,4	9,8	3,6*	11,2	10,0	1,2
10	1986- 89	70	5,4	6,5	-1,1	11,4	9,3	2,2	7,1	9,3	-2,2
11	1990-93	70	4,3	6,3	-2,1	8,5	8,0	0,5	7,0	6,7	0,3
12	1994-97	40	4,5	5,4	-1,0	7,4	7,9	-0,5	5,1	6,2	-1,1
13	1998- 01	32	3,4	4,7	-1,3	6,0	6,2	-0,1	5,8	6,2	-0,4
14	2002-05	32	5,3	6,8	-1,5	6,0	6,7	-0,8	3,6	4,5	-0,9

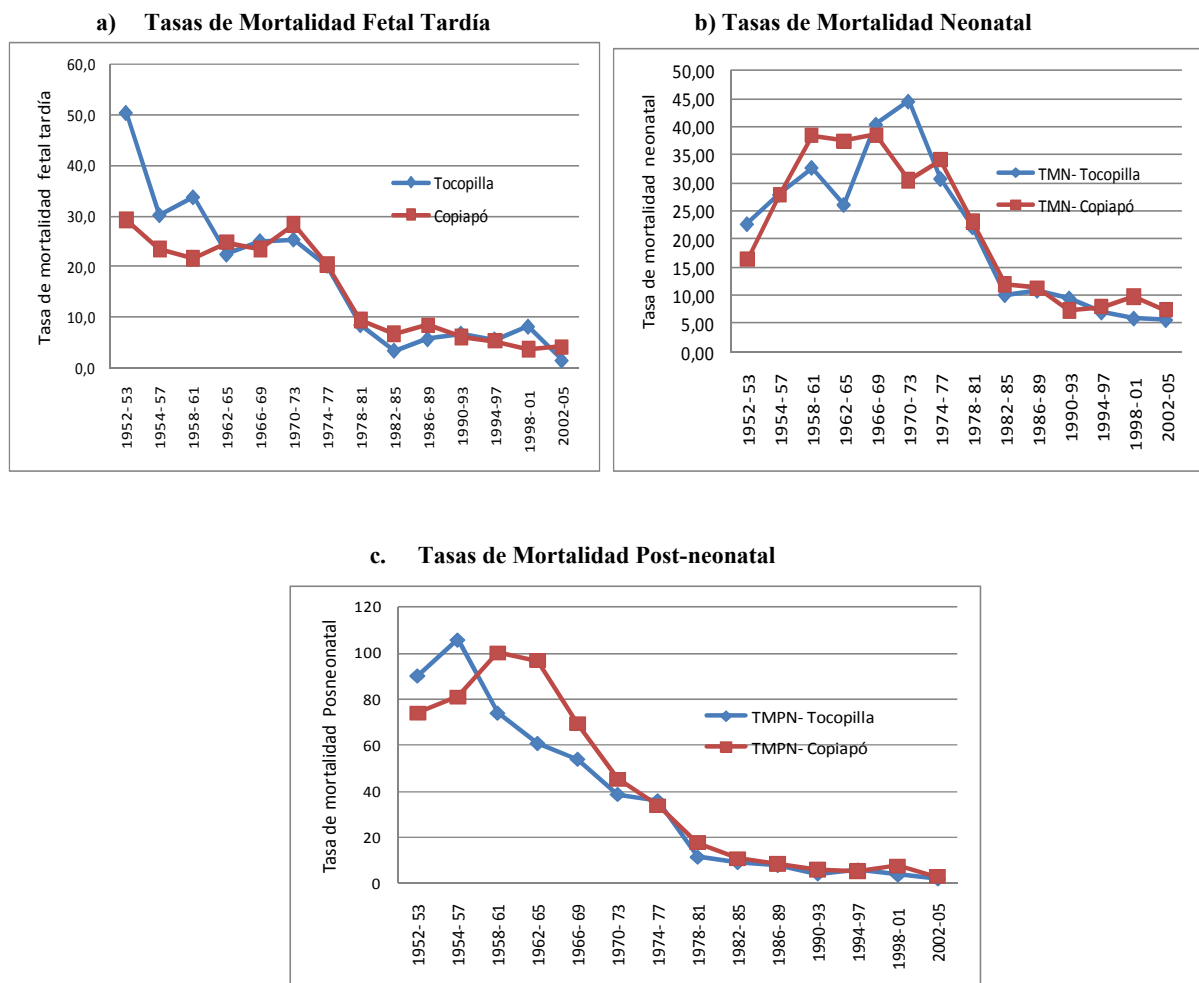
Fuente: elaboración propia.

(*) Corresponde a valores significativos ($p < 0,05$)

La diferencia de tasas en esta figura, muestra una mayor DT entre los años con una mayor exposición a As, y para la MFT, siendo estadísticamente significativo entre los periodos: 1954- 1973. Para la MN ésta diferencia fue significativa entre 1954- 1965 y para la MPN fue mayor entre los años 1954 a 1969 con intervalos de confianza significativos.

A continuación se presenta el análisis entre las comunas de Tocopilla y Copiapó, como se observa en la figura 11.7

Figuras 11.7. MFT, MN y MPN por 1000 NV entre Tocopilla y Copiapó (1952- 2005)



Fuente: elaboración propia.

En estas figuras, a diferencia del anterior análisis, se puede observar que no existe una clara diferencia entre estas comunas, excepto en la tendencia de la mortalidad post-neonatal, donde la comuna de Copiapó al parecer supera a la de Tocopilla entre 1958-1969, sin embargo en periodos anteriores (1954 y 1957) es Tocopilla la comuna que supera la mortalidad a Copiapó.

En la tabla 11.7, se puede apreciar la diferencia de tasas (DT) la cual confirma la falta de diferencias significativas para los periodos observados en las figuras anteriores.

Tabla 11.7.- MFT, MN y MPN por 1000 NV y DT entre Tocopilla y Copiapó (1952-2005).

Pe rio do	Años	As- Tocopi lla (UgL)	Mortalidad Fetal tardía			Mortalidad Neonatal			Mortalidad post-neonatal		
			Tocopilla	Copiapó	DT	Tocopilla	Copiapó	DT	Tocopilla	Copiapó	DT
1	1952- 53	250	50,5	29,3	21,2*	22,7	16,4	6,3	90,3	73,9	16,3
2	1954- 57	250	30,2	23,5	6,7	28,0	27,8	0,2	105,9	81,0	24,8*
3	1958- 61	250	33,8	21,6	12,2*	32,8	38,5	-5,7	74,1	100,1	-25,9*
4	1962- 65	250	22,4	24,8	-2,4	26,2	37,5	-11,3*	61,0	96,8	-35,8*
5	1966- 69	250	25,1	23,5	1,6	40,5	38,5	1,9	54,1	69,3	-15,2*
6	1970- 73	636	25,4	28,4	-3,0	44,6	30,5	14,1*	38,8	45,4	-6,6
7	1974- 77	636	20,2	20,5	-0,2	30,8	34,1	-3,3	36,1	33,8	2,3
8	1978- 81	110	8,4	9,4	-1,0	22,2	23,1	-0,9	11,6	17,6	-6,0
9	1982- 85	110	3,4	6,7	-3,3	10,1	12,0	-1,8	9,3	10,9	-1,7
10	1986- 89	40	5,6	8,4	-2,7	10,9	11,3	-0,4	8,1	8,6	-0,6
11	1990-93	40	6,7	6,0	0,7	9,5	7,3	2,2	4,4	6,0	-1,7
12	1994-97	40	5,6	5,3	0,3	7,0	7,9	-0,9	6,1	5,5	0,6
13	1998- 01	40	8,1	3,6	4,5	6,0	9,7	-3,8	3,8	7,6	-3,8
14	2002-05	40	1,4	4,1	-2,7*	5,7	7,4	-1,7	2,1	3,0	-0,9

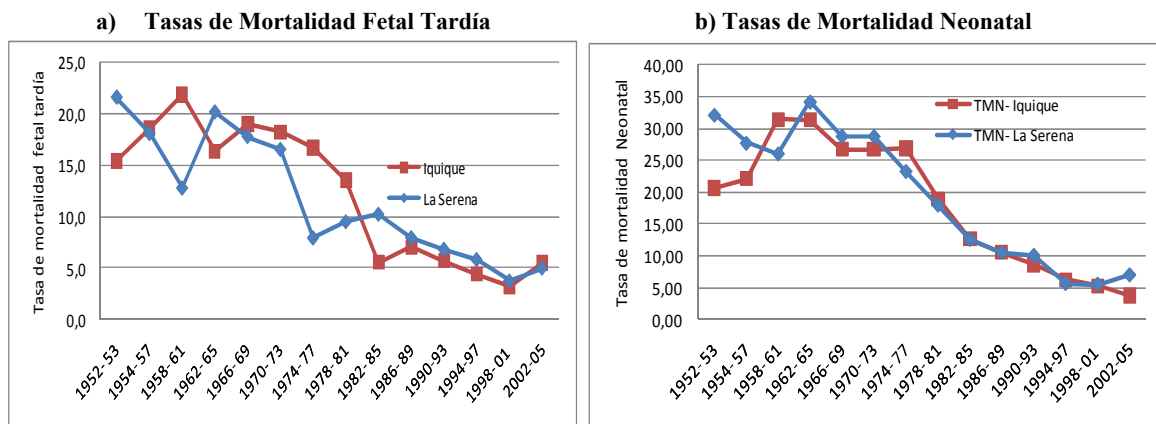
Fuente: elaboración propia.

(*) Corresponde a valores significativos ($p < 0,05$)

A diferencia de lo observado entre Antofagasta y Valparaíso, la mayor parte de las diferencias entre las tasas de mortalidad entre las comuna de Tocopilla y Copiapó no son estadísticamente significativas, excepto para la Mortalidad post-neonatal, donde incluso entre 1958- 1969 la mortalidad en Copiapó supera a la de Tocopilla, generando diferencias negativas y estadísticamente significativas.

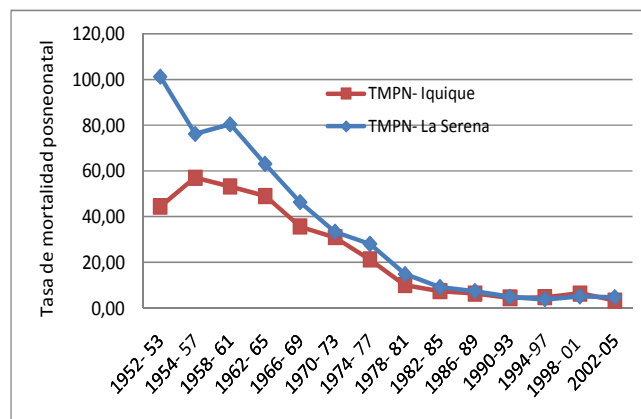
Finalmente se procedió al análisis entre las comunas de Iquique y La Serena (figura 12.7).

Figura 12.7 MFT, MN y MPN por 1000 NV entre Iquique y La Serena (1952- 2005).



Fuente: elaboración propia.

c. Tasas de Mortalidad Post-neonatal



Fuente: elaboración propia.

Las diferencias de tasas de mortalidad entre Iquique y La Serena no se presentan tan evidentes, a excepción de la mortalidad post- neonatal, donde la comuna de La Serena presenta una mayor mortalidad entre 1952- 1966.

De igual manera, se elaboró una tabla con el análisis de diferencia de tasas entre las comunas de Iquique y La Serena y su respectivo intervalo de confianza.

Tabla 12.7.- MFT, MN y MPN por 1000 NV entre Iquique y La Serena (1952-2005).

Pe rio do	Años	As- Iquique (µg/L)	Mortalidad Fetal Tardía			Mortalidad Neonatal			Mortalidad Post- neonatal		
			Iquique	La Serena	DT	Iquique	La Serena	DT	Iquique	La Serena	DT
1	1952- 53	60	15,4	21,6	-6,2	20,7	32,1	-11,5*	44,4	101,2	-56,8 *
2	1954- 57	60	18,6	18,1	0,5	22,1	27,7	-5,6*	57,0	76,2	-19,2 *
3	1958- 61	60	21,9	12,8	9,1 *	31,4	26,1	5,4	53,1	80,3	-27,2 *
4	1962- 65	60	16,4	20,2	-3,8	31,4	34,2	-2,8	49,0	63,0	-14,4 *
5	1966- 69	60	19,0	17,8	1,2	26,8	28,8	-2,0	35,6	46,3	-10,7
6	1970- 73	60	18,2	16,5	1,7	26,8	28,8	-2,0	30,9	33,3	-2,4
7	1974- 77	60	16,7	7,9	8,8 *	26,9	23,3	3,6	21,1	28,0	-6,9
8	1978- 81	60	13,5	9,5	4,0	18,9	17,9	1,0	10,0	14,8	-4,8
9	1982- 85	60	5,5	10,2	-4,7	12,6	12,5	0,1	7,4	9,1	-1,7
10	1986- 89	60	7,0	7,9	-0,9	10,5	10,5	0,1	6,3	7,3	-1,0
11	1990-93	60	5,7	6,8	-1,1	8,6	10,0	-1,5	4,4	4,8	-0,4
12	1994-97	56	4,4	5,8	-1,4	6,2	5,5	0,6	4,7	3,8	0,9
13	1998- 01	56	3,2	3,7	-0,6	5,3	5,4	-0,1	6,3	5,1	1,2
14	2002-05	32	5,5	5,0	0,5	3,7	6,9	-3,2 *	3,2	4,7	-1,5

Fuente: elaboración propia.

(*) Corresponde a valores significativos ($p < 0,05$)

La diferencias de tasas de mortalidad post-neonatal entre las comunas de Iquique y La Serena, fue estadísticamente significativa entre los periodos 1952- 1965, y fueron mayores en La Serena, aunque esta comuna posee concentraciones de As menores que la comuna de Iquique, similar a lo observado entre las comunas de Copiapó y Tocopilla.

En este análisis se logra evidenciar una diferencia de tasas estadísticamente significativa que coincide con la exposición a elevados niveles de As en la comuna de Antofagasta en relación con Valparaíso, sin embargo en las otras comunas no fue posible apreciar tal diferencia, he incluso comunas como Copiapó y La Serena presentaron una mayor mortalidad, generando diferencia de tasas negativas al compararlos con sus pares de comunas expuestas a mayor concentración de As. Además, llama la atención que entre los

años 1952- 1965 las diferencias de tasas de mortalidad post-neonatal en los 3 pares de comunas son significativas.

7.4.2. Relación entre la exposición al As y la MFT, MN y MPN (1952-2005).

Para éste análisis se procedió a ajustar el modelo Quasi-Poisson que analiza la variable MFT, MN y MPN (variable dependiente) en relación con la exposición al As (variable independiente), ésta última medida en unidades de microgramos por litro de agua potable ($\mu\text{g/L}$) y en miligramos por litro de agua potable (mg/L).

En la tabla 13.7, se presenta el RR para Mortalidad fetal tardía, neonatal y post- neonatal, por la exposición al As (mg/L y $\mu\text{g/L}$) ajustado por las comunas y el tiempo calendario.

Tabla 13.7. RR de MFT, MN y MPN por exposición al As, localización y 14 cuatrienios.

Variable	Mortalidad Fetal			Mortalidad Neonatal			Mortalidad Post-neonatal		
	RR	IC 95%		RR	IC 95%		RR	IC 95%	
As									
(10 $\mu\text{g/L}$)	1,007	1,006	1,008	1,004	1,002	1,005	1,002	1,001	1,004
mg/L	1,95	1,47	- 2,59	1,45	1,22	- 1,71	1,26	1,12	- 1,43
Localización:									
1 Copiapó	1,89	1,59	- 2,23	1,32	1,20	- 1,46	1,40	1,31	- 1,68
2 Tocopilla	1,83	1,44	- 2,33	1,14	0,98	- 1,32	1,16	1,12	- 1,33
3 La Serena	1,49	1,27	- 1,76	1,13	1,03	- 1,24	1,13	1,09	- 1,46
4 Iquique	1,49	1,26	- 1,76	1,09	0,99	- 1,19	0,83	0,77	- 0,90
5 Antofagasta	1,39	1,17	- 1,66	1,13	1,03	- 1,25	1,10	1,05	- 1,21
6 Valparaíso	Referencia			Referencia			referencia		

Fuente: elaboración propia

En la presente tabla se puede observar los RR correspondientes a los 3 tipos de mortalidad, resultando que por cada 10 microgramo que aumenta el As, el riesgo de MFT se incrementa en un 0,007%, que en unidades de miligramos de As, sería: por cada miligramo que aumenta el As (mg/L), el riesgo se incrementa en un 95%; en presencia de las variables: localización (6 comunas en estudio) y tiempo calendario (14 cuatrienios 1952-2005). En el caso de la MN, por cada μg que incrementa el As, el riesgo se incrementa en un 0,0037%, y en la MPN, por cada μg que incrementa el As, el riesgo se incrementa en un

0,0023%. Es decir el incremento es significativo para los 3 componentes de mortalidad, siendo mayor para la MFT.

Al analizar el RR observado al interior de cada comuna, podemos apreciar que en el modelo en presencia del As las comunas de Tocopilla y Antofagasta redujeron sus valores de riesgo de MFT (Tocopilla de RR: 2,23 IC95%:1,74-2,83 hasta RR:1,83 IC95%: 1,44-2,33; y Antofagasta RR:1,79 IC: 1,55- 2,08 a RR:1,39 IC: 1,17- 1,66), mientras que la comuna de Copiapó se mantiene como una de las de mayor riesgo de MFT (RR: 1,93 IC95%: 1,6-2,3 vs. RR: 1,89, IC95%: 1,59- 2,23), con y sin presencia de la variable As.

Como un aporte a estos hallazgos, para demostrar el efecto de la presencia de las comunas y el tiempo calendario (14 cuatrienios) en el modelo de regresión Quasi-poisson, se calculó el RR de MFT con y sin la presencia de estas variables (tabla 14.7).

Tabla 14.7. Modelo de Regresión Quasi-poisson y RR de MFT

Modelo Quasi- poisson:	RR	IC 95%
Mortalidad Fetal tardía ~ As	4,08	[3,6- 5,7]
Mortalidad Fetal tardía ~ As + comuna	5,03	[4,3- 6,7]
Mortalidad Fetal tardía ~ As + tiempo (14 cuatrienios)	2,3	[1,5- 2,78]
Mortalidad Fetal tardía ~ As + comuna + tiempo	1,95	[1,47-2,59]

Fuente: elaboración propia

El RR de MFT en presencia del As se incrementa con la variable “comuna”, mientras que al introducir la variable “tiempo” (14 cuatrienios) éste riesgo se reduce. Se debe recordar que el periodo 1974- 77 fue tomado como referencia y los riesgos para MFT reportados para los años siguientes a éste periodo, ya no se constituyen de riesgo (ver anexo 8).

7.5. Relación entre el As y la Mortalidad Fetal e Infantil ajustado por co-variables

A continuación se describe los resultados del modelo de regresión Quasi- poisson para MFT, MN y MPN en presencia del As y ajustado por las dos co-variables en estudio: SAPP y PIB regional. Para ello se ha dividido en dos partes: primero un análisis con la variable As medida de manera continua ($\mu\text{g/L}$) y segundo por categorías de concentración (860, 636, 250, 110, 60 y 15 $\mu\text{g/L}$).

7.5.1. Análisis del As de manera continua

Como se puede apreciar en la tabla 15.7, se procedió a ajustar el modelo de regresión para mortalidad fetal tardía en presencia del As en mg/L y por cada $10\mu\text{g/L}$ a fin de facilitar su interpretación.

Tabla 15.7.- RR para MFT en presencia de As, SAPP y PIB regional.

Variable	Mortalidad Fetal tardía			
	RR	IC 95%	RR (*)	IC 95%
As (10 $\mu\text{g/L}$)	1,007	[1,006-1,008]	1,010	[1,009-1,011]
As (mg/L)	1,95	[1,5 -2,6]	2,69	[2,0 -3,6]
Localización				
1 Copiapó	1,89	[1,6 -2,2]	3,13	[1,8 -5,6]
2 Tocopilla	1,83	[1,4 -2,3]	1,81	[1,4 -2,4]
3 La Serena	1,49	[1,3 -1,8]	2,35	[1,4 -4,0]
4 Iquique	1,49	[1,3 -1,8]	2,13	[1,4 -3,2]
5 Antofagasta	1,39	[1,2 -1,7]	1,31	[1,0 -1,6]
6 Valparaíso	1,00	ref.	1,00	ref.

Fuente: elaboración propia

RR (*): riesgo relativo ajustado por SAPP y PIB regional

Por cada 10 microgramos de As, la MFT se incrementa significativamente en un 0,01%, incluso en presencia de la SAPP y el PIB regional. En valores de miligramos por litro de As, encontramos que el riesgo de MFT se incremento del 95% al 169% por cada miligramo de exposición al As, con IC significativos.

Con respecto al RR de las comunas en estudio, Copiapó y La Serena (expuestas a bajas concentraciones de As en agua potable), el RR ajustado se incrementó con IC estadísticamente significativos, a diferencia de las comunas de Antofagasta y Tocopilla (expuestas a elevados niveles de As) cuyo RR se redujo una vez ajustado por las co-variables.

El modelo de regresión Quasi-poisson para Mortalidad Neonatal en presencia del As y “SAPP” y “PIB regional”, se puede apreciar en la tabla siguiente.

Tabla 16.7.- RR para MN en presencia de As, SAPP y PIB regional.

Variable	Mortalidad Neonatal			
	RR	IC 95%	RR (*)	IC 95%
As (10 µg/L)	1,004	[1,002-1,005]	1,005	[1,004-1,007]
As (mg/L)	1,45	[1,2 -1,7]	1,71	[1,5 -2,0]
Localización				
1 Copiapó	1,32	[1,6 -2,2]	1,78	[1,3 -2,4]
2 Tocopilla	1,14	[1,4 -2,3]	1,32	[1,1 -1,5]
3 La Serena	1,13	[1,3 -1,8]	1,43	[1,1 -1,9]
4 Iquique	1,09	[1,2 -1,7]	1,43	[1,2 -1,8]
5 Antofagasta	1,13	[1,2 -1,7]	1,16	[1,0 -1,3]
6 Valparaíso	1,00	ref.	1,00	ref.

Fuente: elaboración propia

RR (*): riesgo relativo ajustado por SAPP y PIB regional

En ésta tabla se observa que por cada 10 µg/L que se incrementa el As, el riesgo de MN se incrementa en un 0,005% (IC95%: 1,004- 1,007), es decir la mitad del riesgo presentado para MFT. A diferencia del análisis anterior, la comuna de Tocopilla incrementó su RR posterior al ajuste por las covariables, junto con las comunas de Copiapó y La Serena.

En la tabla 17.7, observamos el RR de la MPN, en presencia del As ajustado por las co-variables en estudio (SAPP y PIB regional).

Tabla 17.7.- RR para MPN en presencia de As, SAPP y PIB regional.

Variable	Mortalidad Post- neonatal			
	RR	IC 95%	RR (*)	IC 95%
As (10 µg/L)	1,002	[1,001-1,004]	1,003	[1,002-1,004]
As (mg/L)	1,26	[1,1 -1,4]	1,36	[1,2 -1,5]
Localización				
1 Copiapó	1,40	[1,6 -2,2]	1,23	[1,0 -1,6]
2 Tocopilla	1,16	[1,4 -2,3]	1,07	[0,9 -1,2]
3 La Serena	1,13	[1,3 -1,8]	0,93	[0,7 -1,2]
4 Iquique	0,83	[0,8 -0,9]	0,82	[0,7 -1,0]
5 Antofagasta	1,10	[1,2 -1,7]	1,07	[1,0 -1,2]
6 Valparaíso	1,00	ref.	1,00	ref.

Fuente: elaboración propia

RR (*): riesgo relativo ajustado por SAPP y PIB regional

En el ajuste del modelo, se encontró que por cada 10 µg/L en que se incrementa el As, el riesgo de Mortalidad Post-neonatal se incrementa en un 0,003%, menor que el riesgo de MFT y MN, y de igual manera estadísticamente significativo.

En esta tabla, el RR al interior de cada comuna, a diferencia del anterior análisis, se reduce en todas las comunas posterior al ajuste (SAPP y PIB regional) e incluso las comunas de La Serena e Iquique se vuelven protectoras aunque con intervalos de confianza no significativos.

Como se observó en los resultados de estadística descriptiva, el As variaba en tiempo y espacio, por lo que en el anexo 9 se presentan los resultados del análisis donde se ajustó el modelo que nos entre los riesgos correspondientes a determinados momentos de concentración de As para cada una de las comunas, y tomando como referencia únicamente a la comuna de Valparaíso. Se observó que el RR era distinto de acuerdo al tiempo en que fue medido y a las concentraciones de As presentes en cada periodo.

A continuación se detallan los resultados correspondientes a determinados momentos en los cuales las comunas tenían concentraciones decrecientes y tomando como referencia la comuna de Valparaíso.

7.5.2. Análisis del As por momentos de concentración

Con la finalidad de tener una aproximación del riesgo cuando las comunas tenían concentraciones específicas de As antes y después del ajuste, se realizó un corte de 6 concentraciones de As: 860, 636, 250, 110, 60 y 15 µg/L.

Así, la comuna de Antofagasta presentó un periodo de 11 años expuesto a concentraciones de hasta 860 µg /L de As, seguida de Tocopilla con dos periodos de mayor exposición (636 µg /L y 250 µg /L) y nuevamente en Antofagasta con 110 µg/L de As (entre 1970- 1981), mientras Iquique mantiene 53 años de exposición de 60 µg/L de As en agua potable y finalmente la comuna de Copiapó con 15 µg/L de As en agua potable, resultando un total de 6 concentraciones diferentes de As.

La tabla 18.7 presenta el RR de Mortalidad Fetal Tardía para las 6 concentraciones de As (µg/L) no ajustado y ajustado por las co-variables (SAPP y PIB regional), tomando como referencia a la comuna de Valparaíso con 2 µg/L de As para similar momento.

Tabla: 18.7. RR de MFT para 6 concentraciones de As (µg /L).

Comuna	Periodos de exposición	Total años de exposición	Niveles de As (µg/L)	RR	IC	RR(*)	IC
Antofagasta	1958-69	11	860	1,92	[1,8-2,1]	1,67	[1,4-1,9]
Tocopilla	1970-77	7	636	1,10	[0,9-1,3]	1,58	[1,2-2,0]
Tocopilla	1952-69	17	250	1,90	[1,6-2,2]	0,41	[0,3-0,6]
Antofagasta	1970-81	12	110	0,72	[0,6-0,8]	0,75	[0,7-0,8]
Iquique	1952-93	41	60	2,12	[1,8-2,5]	1,16	[0,8-1,6]
Copiapó	1952-97	45	15	2,92	[2,2-3,9]	1,37	[0,9-2,0]

Fuente: elaboración propia

RR (*): riesgo relativo ajustado por SAPP y PIB regional

Se encontró que existe un riesgo significativo para MFT (ajustado por las covariables SAPP y PIB regional), entre concentraciones de 636 y 860 µg/L de As, sin embargo a

concentraciones de 250 µg/L de As o menos, el RR no mantiene en su mayoría IC estadísticamente significativos posterior al ajuste.

Es decir que para el momento en que Antofagasta tenía 860 µg/L de As, el riesgo de Mortalidad fetal tardía era de 67%, comparado con Valparaíso en el mismo periodo de tiempo. De igual manera se puede observar que para cuando Tocopilla tenía 636 µg/L de As, el riesgo de MFT.

El RR analizado con las concentraciones de As de 60 y 15 µg/L (comunas de Iquique y Copiapó, respectivamente), aunque presentaron estimadores de riesgo, sus IC no fueron significativos en ninguno de los análisis.

En la tabla 19.7, se describen los riesgos de MN, por las 6 concentraciones de As (µg /L).

Tabla: 19.7.- RR de MN para 6 concentraciones de As (µg /L)..

Comuna	Periodos de exposición	Total años de exposición	Niveles de As (µg/L)	RR	IC	RR(*)	IC
Antofagasta	1958-69	11	860	1,40	[1,3-1,5]	1,53	[1,4-1,7]
Tocopilla	1970-77	7	636	1,52	[1,3-1,8]	1,34	[1,1-1,6]
Tocopilla	1952-69	17	250	0,81	[0,7-0,9]	0,50	[0,7-0,9]
Antofagasta	1970-81	12	110	0,76	[0,7-0,8]	0,75	[0,7-0,8]
Iquique	1952-93	41	60	1,59	[1,4-1,8]	1,22	[0,9-1,6]
Copiapó	1952-97	45	15	0,98	[0,8-1,2]	0,68	[0,5-0,9]

Fuente: elaboración propia

RR (*): riesgo relativo ajustado por SAPP y PIB regional

El igual que en el anterior análisis, concentraciones > 636 µg/L de As se observan como factores de riesgo significativos para MN, incluso ajustado por las covariables en estudio (SAPP y PIB regional) pero concentraciones < 250 µg/L no constituyen un factor de riesgo significativo para explicar la mortalidad neonatal. Es decir que el riesgo de mortalidad neonatal se mantiene significativo antes y después del ajuste cuando las comunas de Antofagasta y Tocopilla tenían concentraciones de 860 y 636 µg/L respectivamente.

Finalmente la tabla siguiente presenta los resultados correspondientes al riesgo de Mortalidad post- neonatal.

Tabla: 20.7.- RR de MPN para 6 concentraciones de As ($\mu\text{g/L}$).

Comuna	Periodos de exposición	Total años de exposición	Niveles de As ($\mu\text{g/L}$)	RR	IC	RR(*)	IC
Antofagasta	1958-69	11	860	1,21	[1,1-1,3]	1,12	[1,0-1,2]
Tocopilla	1970-77	7	636	1,20	[1,0-1,4]	1,43	[1,2-1,8]
Tocopilla	1952-69	17	250	1,12	[1,0-1,3]	0,67	[0,5-0,9]
Antofagasta	1970-81	12	110	0,98	[0,9-1,0]	0,98	[0,9-1,1]
Iquique	1952-93	41	60	0,97	[0,8-1,1]	0,93	[0,7-1,2]
Copiapó	1952-97	45	15	1,41	[1,1-1,7]	0,72	[0,5-1,0]

Fuente: elaboración propia

RR (*): riesgo relativo ajustado por SAPP y PIB regional

El riesgo de mortalidad post- neonatal se ve asociado significativamente aún con niveles de As $> 636 \mu\text{g/L}$, y concentraciones menores de $250 \mu\text{g/L}$ no constituyen un factor de riesgo significativo para mortalidad post-neonatal.

A diferencia del análisis anterior, cuando las comunas estudiadas tenían concentraciones de $250 \mu\text{g/L}$ mostraron ser de riesgo, pero posterior al ajuste por las co-variables analizadas (SAPP y PIB regional), este riesgo se pierde. Concentraciones menor o igual a $110 \mu\text{g/L}$ de As no constituyen de riesgo.

8. DISCUSIÓN

En este capítulo se discute los resultados encontrados en el orden descrito por los objetivos específicos, previo a un análisis del diseño utilizado en el presente estudio y la calidad de la muestra obtenida.

8.1. Diseño de estudio

Este estudio utiliza un diseño Ecológico Retrospectivo que hace uso de datos existentes (fuente de datos secundarios) que registran la información durante más de 50 años, esta información fue analizada y permitió demostrar la asociación entre una exposición (As) y un resultado a nivel de grupo (Mortalidad fetal e infantil), con capacidad de detectar pequeñas variaciones. En epidemiología ambiental, cuando las exposiciones son a nivel grupal, o difíciles de medir a nivel individual, el diseño ecológico constituye uno de los diseños más convenientes y utilizados especialmente por su factibilidad y bajo costo (Mackey MA. 2007). El estudio presentado utiliza además grupos con amplios rangos de niveles de exposición.

Una de las principales limitaciones de este tipo de diseños es la evaluación de la relación exposición – daño a nivel individual (Valdivia G., Bastías G., 2007), por que se trabaja con información agregada, asumiendo que los resultados obtenidos a partir de grupos, serían los mismos que se obtendrían en un estudio basado en observaciones de individuos (falacia ecológica), incurriendo en este sesgo al extrapolar al ámbito individual los riesgos obtenidos en el ámbito poblacional. Sin embargo para las zonas geográficas en estudio, la principal fuente de exposición al As fue el agua potable, la cual era distribuida a toda la población a través de las redes de distribución, por lo que se consumió masivamente.

Una de las mayores dificultades de éste diseño es el no poder controlar factores de confusión (Borja A. 2000), sin embargo para el presente estudio, se pudo obtener

información y ajustar por 2 covariables relacionadas históricamente con la mortalidad infantil (SAPP y PIB regional), medida a lo largo de 50 años atrás y aunque se requeriría más información de otras determinantes de mortalidad infantil, éstas ha sido difícil de obtener dado el periodo de estudio.

8.2. Características de los datos estudiados

Los datos correspondientes al As son confiables, ya que Chile cuenta con Red de monitoreo de calidad de agua que funcionó sin problemas desde el año 1950- 2005 medida en laboratorios confiables. MINSAL Y DEIS que se han preocupado de recopilar los datos de manera minuciosa y sistemática.

Con respecto a la calidad de los datos de Mortalidad Fetal e infantil (variable dependiente), los datos del registro oficial de estadísticas vitales (INE) ha sido una recopilación sistemática de datos, que incluso hacen que Chile forme parte de los 11 países de América Latina cuyos datos permiten el cálculo de la tasa de Mortalidad Infantil (INDES 2002, BID 2007) junto a Costa Rica, Cuba, El Salvador, Guatemala, Jamaica, México, Argentina, Perú, Uruguay y Venezuela.

La unidad de análisis utilizada fueron conglomerados de individuos por ubicación espacial (comunas), utilizado previamente en otro estudio (Hopenhayn et al 1998). En este caso, ya que se agregaron más comunas al análisis, se logró una mayor cobertura geográfica con 6 comunas con diferentes gradientes de exposición, lo que permitió verificar la consistencia de los resultados conociendo el comportamiento de la mortalidad en distintos escenarios tiempo y espacio.

Cabe mencionar que durante los años 1968- 1969 aproximadamente la mitad de niños que se hospitalizaron y murieron no se registraron (Legarreta A, et al, 1973); además otro estudio realizado en Santiago de Chile encontró que para los años setentas, el 13% de muertes de niños no eran registradas y que en su mayoría se produjeron en el periodo neonatal (Rice et al, 1973). Por lo tanto, se podría estar incurriendo en un sesgo de

información, dado que los resultados están supeditados a la existencia de los datos y calidad de los mismos.

Ya que existen registros que durante los años sesenta existía un gran saldo migratorio entre regiones (29.000 habitantes en la región de Tarapacá, 25 % de su población), el presente estudio tomó los datos de la población registrada como “residencia habitual de la madre” para cada comunas de estudio, es decir madres que residían por lo menos 2 años en la zona donde dieron a luz a sus hijos (INE).

8.3. Concentraciones de As en las 6 comunas en estudio

El indicador “As medido en agua potable” se puede usar como una aproximación muy razonable para medir la cantidad de exposición al As ingerido (Ahsan H., et al., 2000) y su análisis constituye un gran aporte (Yoshida Y. et al., 2004). Si bien los alimentos también pueden ser otra fuente de consumo, la información bibliográfica al respecto es limitada, con grupos poblacionales pequeños y gran incapacidad de poder extrapolar dichos resultados (Khan NI, et al 2009).

El análisis del As en agua de consumo humano, tomada de manera continua como por categorías de concentración, es un aporte ya que proporciona información al estimar el riesgo de mortalidad fetal e infantil que representa la exposición por microgramo por litro de As, y a su vez, las diferentes concentraciones permitieron evidenciar una relación dosis-respuesta y hacerlos comparables con los datos reportados en la literatura internacional.

El presente estudio toma en cuenta los niveles medidos en el agua de consumo humano, ya que las cantidades de As inorgánico en otras fuentes es usualmente menor (Mohri et al, 1990). Las fuentes de contaminación con As inorgánico son variadas, entre ellas el aire normalmente con valores relativamente bajos ($0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ - $1,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$), en suelo (promedio 2 mg/Kg- 40 mg/Kg), en alimentos (1 mg/Kg – 10 mg/Kg en organismos marinos) sin embargo la mayor fuente registrada ha sido en el agua (210- 1260 $\mu\text{g}/\text{L}$) suficiente para provocar intoxicación en la población (Galvao L, Corey G., 1987).

Este trabajo logra analizar los diferentes niveles de concentración de As de manera continua ($\mu\text{g/L}$), por su constante medición a lo largo de los diferentes periodos. Además su análisis a niveles promedio (860 $\mu\text{g/L}$, 630 $\mu\text{g/L}$, 250 $\mu\text{g/L}$, 110 $\mu\text{g/L}$, 60 $\mu\text{g/L}$ y 15 $\mu\text{g/L}$), permitió capturar el efecto de dosis respuesta a lo largo de más de 50 años de exposición.

Aunque gráficamente el peak máximo registrado de mortalidad fetal e infantil coincidía con los niveles máximos de As para las comunas de Antofagasta y Tocopilla entre 1954-73 (figura 5.7 y 6.7), fue necesario complementar ésta observación con un análisis estadístico para atribuir la mortalidad a las altas concentraciones de exposición del As.

8.4. Comportamiento de la Mortalidad fetal e infantil en Chile

La clara tendencia hacia una menor mortalidad infantil entre 1952 al 2005 encontrada en este estudio es similar a la encontrada a nivel país y las determinantes han sido estudiados por varios autores (Behm H. 1972, Vargas N et al 1989, Ristori C y Toro J. 1987, Tapia y Tapia 1980, Aguila 1997, Szot et al 2007), entre ellas las reformas de salud a partir del año 1952, al compararlo con otros países de América Latina (Mardones R. y col. 2006), junto a las políticas de salud con prioridad de salud materna e infantil (Medina E, y Kaempffer, 1983), que han mejorado la cobertura de atención médica (atención profesional del parto, programas de planificación familiar y promoción de lactancia materna) (Puffer y Serrano, 1986).

El riesgo de MPN fue dos veces mayor que la MFT y la MN, entre los años 1952- 1966 y de acuerdo al estudio de Behm H., éste comportamiento ocurría años atrás donde el porcentaje de reducción de MI era de un 30% a nivel país entre 1949- 1959, aunque con diferencias entre algunas regiones (38% en la provincia de Coquimbo vs. 12% en la provincia de Antofagasta).

El presente estudio logró encontrar un comportamiento de mortalidad neonatal y post-neonatal similar a lo descrito por Hugo Behm, cuyas gráficas se pueden comparar con la presentada en el anexo 10. Este autor describe 4 fases en la mortalidad infantil en Chile,

desde un periodo muy temprano donde la mortalidad neonatal es más alta que la mortalidad post-neonatal (1917- 1937 aproximadamente), en este caso la mejora en la atención profesional del parto logra reducir la mortalidad neonatal, entrando a una II fase, donde las intervenciones medio ambientales son incluso más importantes que las exclusivamente médicas. El presente estudio coincidiría para la década del 60 con la fase III de Behm, en el cual la mortalidad post-neonatal supera a la neonatal, pero logra observar una reducción más marcada de MPN, mientras que la MN se mantiene.

Finalmente el presente estudio encontró que la mortalidad neonatal actualmente supera a la post-neonatal (Fase IV de Behm), en la cual este autor afirma que los factores medioambientales están logrando ser más influenciados (infecciosos o nutricionales) mediante el acceso a servicios sanitarios y estrategias de reducción de la pobreza, sin embargo se mantiene una elevada proporción de mortalidad infantil debido a causas neonatales.

Esto se confirma al observar que el porcentaje de reducción de casos de neumonía ha sido de hasta un 72,2 % (entre 1990- 2000) mientras que el porcentaje debido a malformaciones congénitas ha sido de un 19,4%, estas últimas representan el 23% de las principales causas de mortalidad infantil (segunda causa de mortalidad infantil en Chile).

Cuando la TMI es baja, se torna más importante la llamada mortalidad neonatal cuyas causas principales son las enfermedades perinatales y las anomalías congénitas (Taucher E. 1992)

La mortalidad fetal, neonatal y post-neonatal también se comportó diferente de acuerdo a la comuna analizada. La comuna de Copiapó parecería tener el mayor riesgo frente a las otras comunas y tomando como referencia a Valparaíso, este riesgo sería incluso el doble, incluso entre 1954- 1957 la tasa de mortalidad post-neonatal fue superior que a nivel país (116 por 1000NV vs. 87,13 por 1000NV a nivel país). Tocopilla tiene dos veces mayor riesgo de mortalidad fetal tardía en relación con Valparaíso y para 1952 fue incluso superior que a nivel país (48 x 1000 NV vs. 37,9 x 1000NV respectivamente, Censo INE

1952). Esto se podría atribuir a la mayor concentración de As en Tocopilla, ya que éste metal estaría afectando más el periodo perinatal (Vargas N., 1989, Szot J, 2002), sin embargo en la comuna de Copiapó que no expuesta a As, parecería tener otras variables relacionadas con mortalidad infantil que la hacen más vulnerable que las otras.

8.5. Situación de la SAPP y PIB regional en las 6 comunas de Chile (Co-variables).

Las dos co-variables utilizadas SAPP y PIB regional son de las pocas variables que disponían de datos continuos a lo largo del periodo de estudio y nos permitieron evidenciar que las comunas en estudio también diferían en otras características. Aisladamente no demostraron ser estadísticamente significativas para explicar la MFT e infantil, aunque estudios previos (Behm H., 1957, Mc Cormick M. 1979, Castañeda 1985, Ristori y Toro 1987 y Aguila 1997) si las describen como determinantes de mortalidad infantil en Chile.

La variable SAPP, definida como la falta de atención profesional del parto, presentó clara una tendencia decreciente a lo largo del estudio para las 6 comunas, lo que al parecer obedecía a un fenómeno de desarrollo socio- económico a nivel país y una mejora en la cobertura en la atención médica (Behm H. 2010).

Pero las tendencias de la SAPP fueron irregulares entre las 6 comunas, similar a lo observado por Hugo Behm (1957). Las comunas de la Serena y Copiapó presentaron la menor atención profesional del parto, incluso 10 veces menos que Antofagasta y Tocopilla y aunque redujeron rápidamente su baja cobertura (similar a lo reportado Mc Cormick en 1979 con una mejora del 65 al 90% para Copiapó en 1970), las condiciones de cobertura de atención médica de Copiapó constituyeron factores que podrían justificar la mayor Mortalidad fetal e infantil encontrada en ésta comuna durante años anteriores.

Cabe mencionar que en la década del cincuenta, varios partos registrados como “sin atención profesional” realmente los habían tenido ya que algunos padres no llevaban el correspondiente comprobante de parto al Registro Civil (Behm H. 1957).

La variable PIB regional, definida como el producto interno bruto por cada región, fue uno de los pocos indicadores que permitió capturar las diferencias económicas entre regiones a lo largo de aproximadamente 40 años. Las dificultades encontradas en este estudio para hallar datos que logren capturar la variación económica entre comunas, fue también afirmado por Behm H. (2010), quien analizó la “ocupación del jefe del hogar” como una aproximación a esta variable.

No obstante se logró analizar la tendencia del PIB en 5 regiones, y aunque no fue una información a nivel comunal, si reflejó el nivel de desarrollo económico que ha tenido cada zona con una tendencia creciente en todas las regiones, situación similar a la observada por el estudio de Badia M (2008) y de acuerdo a este autor, entre 1940- 1970 el PIB regional de Valparaíso superaría al de Antofagasta, datos que coinciden con los resultados encontrados en el presente estudio, incluso hasta la década de los noventa, posteriormente Antofagasta pasa a ser la comuna con mayor PIB regional, ya que a partir de 1960 poseía uno de los mayores incrementos de ingreso per- cápita y una de las más altas tasas de crecimiento y desarrollo (CIEPLAN, 1994).

No obstante el presente estudio no encontró una asociación de riesgo significativa entre la Mortalidad infantil y el PIB regional al analizarlo aisladamente, sin embargo varios estudios internacionales han demostrado una relación entre el desarrollo económico y social y la mortalidad infantil (Molina y Rosenzuaig, et al. 1950, Szot et al. 2002). De acuerdo a los resultados encontrados, entre 1950 a 1990 la región de Valparaíso presentaba el mejor PIB regional con respecto a las otras comunas en comparación, situación que podría explicar en parte las bajas tasas de mortalidad infantil en los primeros años para la región de Valparaíso.

Cabe mencionar que aunque los datos analizados del PIB regional en este estudio son suficientemente cercanos a la realidad, estos reflejan el nivel de actividad de cada región, más no del ingreso de sus habitantes o la realidad socio- económica a nivel individual ya que es una variable puramente ecológica. Además la región de Antofagasta está constituida

por las comunas de Antofagasta y Tocopilla, siendo la primera la capital regional y la que genera mayor recursos, por ello la información económica generada por ésta región, no refleja necesariamente la que posee la comuna de Tocopilla.

8.6. El As como riesgo de Mortalidad fetal tardía e infantil.

Se presenta el análisis de los riesgos para los tres pares de comunas, para luego examinar la situación del ajuste del modelo que analiza el As como riesgo de MFT, MN y MPN.

El análisis estadístico realizado con los resultados obtenidos al parear las comunas por características socio- económicas similares, pero con diferentes niveles de exposición, proporcionó nueva información en relación al comportamiento de la MFT, MN y MPN de cada comuna, más allá de la explicada por el As. Se observó que la MPN de las comunas de Copiapó y La Serena (expuestas a bajas concentraciones de As), superó entre los años 1958- 1973 a la mortalidad de Tocopilla e Iquique, a pesar que éstas últimas comunas estaban expuestas a concentraciones de 250 y 60 $\mu\text{g/L}$ de As respectivamente.

Se encontró que la diferencia de tasas (DT) entre la MFT, MN y MPN fue significativo y mayor para Antofagasta en relación con Valparaíso y coinciden con los periodos de mayor exposición al As, similar a lo reportado por Hopenhayn et al 2000, con un exceso estimado entre 18- 24% mayor para las muertes entre 1958- 1965 y una evidente declinación en Antofagasta en 1970, lo que puede ser atribuido a la instalación de los filtros de abatimiento de As.

Sin embargo la DT entre los pares de comunas: Tocopilla- Copiapó e Iquique- La Serena, no encontró una magnitud significativa en los periodos de alta exposición al As. La comuna de Valparaíso, como se mencionó anteriormente, poseía las más bajas concentraciones de As y el mayor PIB regional con respecto a las comunas analizadas, además varios indicadores socioeconómicos muestran ciertas ventajas en relación con Antofagasta (ver anexo 11), todos estos factores al estar relacionados con la mortalidad infantil, podrían explicar la mayor DT encontrado en el análisis con Antofagasta.

La mayor tasa de MPN en el periodo 1952- 1965 encontrado en las comunas de Copiapó y La Serena, parece indicar que estas comunas poseían otros factores mayores que la exposición al As y relacionados con la mortalidad infantil, que las hacían de mayor riesgo durante éstos periodos, y que no fueron medidos en el presente estudio.

Posterior al ajuste del modelo de regresión Poisson, los resultados mostraron que el As es un factor de riesgo significativo para MFT, MN y MPN, previo al ajuste por las co-variables en estudio. En el análisis de la MFT se reconoció que la variable “comunas” potencia dicho riesgo, mientras que el efecto del tiempo (14 cuatrienios) lo reduce al riesgo. Esto puede deberse a que al tomar al periodo 1974- 1977 como referencia, los 7 periodos posteriores pierden su valor de riesgo.

8.7. El As como riesgo de MFT, MN y MPN ajustado por SAPP y PIB regional

Para el presente análisis, se abordará los resultados obtenidos a partir de la variable As medida de manera continua y posteriormente de manera categórica:

El As medido de forma continua ($\mu\text{g/L}$) e ingresado en el modelo de regresión Poisson, constituye un factor de riesgo significativo de MFT, MN y MPN antes y después del ajuste de las co-variables (SAPP y PIB regional).

Por cada 10 $\mu\text{g/L}$ que se incrementa el As, el riesgo de MFT se incrementa en un 0,01%, el riesgo de MN en un 0,005% y el riesgo de MPN en un 0,003%. Los datos encontrados son similares a los observados por varios estudios (Hopenhayn et al 2000; Ahmad et al, 2001; Milton et al, 2005; Von Ehrenstein et al. 2007), donde el riesgo fue mayor para la MFT que para la MN y MPN posiblemente porque el As está más vinculado con el proceso reproductivo endógeno (plausibilidad biológica) (Miller W. et al. 2002, OMS, 2002).

Por otra parte, el estudio de Rahman et al 2007 no encontró un riesgo superior de MFT, y los estudios de Rahman 2010 y Myers et al. 2010, no encontraron riesgos significativos con la MFT, contradiciendo los resultados encontrados en este estudio.

El riesgo de MPN si bien es significativo para el As, es menor que el riesgo de MN, lo que confirmaría que este riesgo está asociado más con variables medio ambientales (Vargas N., 1989, Szot J., 2002 y Behm H. 2010).

El RR de MFT se incrementa en las comunas Copiapó, La Serena e Iquique (no expuestas a altas concentraciones de As), incluso Copiapó aumenta hasta tres veces su estimador de riesgo (RR: 3,13 IC95%: 1,8-5,6) después del ajuste, por lo que parecería que estas comunas poseen factores de riesgo relacionados a mortalidad infantil y que no fueron medidos en el presente estudio que podrían explicar dicho efecto.

El As ingresado al modelo en categorías de concentración ($\mu\text{g/L}$) presentó un comportamiento diferente de acuerdo a las concentraciones estudiadas, por ello, su análisis será abordado de acuerdo a concentraciones decrecientes:

Concentraciones mayores a 630 $\mu\text{g/L}$ de As en agua potable, demostraron ser un factor de riesgo significativo de MFT, MN y MPN incluso ajustado por las covariables en estudio (SAPP y PIB regional), similar a lo observado por Hopenhayn et al. 2000, y por el estudio de Rahman 2010, éste ultimo encontró un riesgo significativo para Mortalidad infantil (OR: 5, IC95%: 1,4-18) con concentraciones de As entre 249- 1253 $\mu\text{g/L}$ (media 382 $\mu\text{g/L}$), aunque no para MFT (OR: 2,02 IC95%: 0,5- 8,2).

Las concentraciones entre 110 y 250 $\mu\text{g/L}$ de As no constituyen un factor de riesgo para MFT, MN y MPN, antes y después del ajuste, a excepción de la MPN cuya relación de riesgo con 250 $\mu\text{g/L}$ se pierde posterior al ajuste. Similares resultados fueron encontrados en el estudio de Know et al 2006, quien analizó la MFT a concentraciones > 100 $\mu\text{g/L}$.

Otros estudios tampoco logran encontrar una asociación significativa con MN: Milton et al. 2005 (con As 100 $\mu\text{g/L}$, OR: 1.7 [0,8-3,3]) y von Ehrenstein et al. 2007 (con As 200 $\mu\text{g/L}$ OR: 2,8 [0,7-10,8], incluso éste último ajustado por hipertensión arterial, edad gestacional, IMC, muerte fetal previa, edad de la madre, entre otras, aunque ambos si reportaron una asociación de riesgo significativa con MFT (OR:2,9 [1,5-5,9] y OR:6,1

[1,5-24], respectivamente). Mientras Cherry et al., 2008, si encontró una asociación de riesgo con MFT, contrario al presente estudio (As > 100 µg/L, OR: 1,8 [IC: 1,1- 2,8]).

Finalmente las concentraciones de 15 y 60 µg/L de As, no demostraron una asociación estadísticamente significativa con la MFT, MN o MPN, similar a lo encontrado por Cherry et al. 2008 (OR: 1,2 IC: 0,8-1,7, 10- 50 µg/L de As) y Myers et al. 2010 (OR: 2 IC: 0,5- 8,2).

Al analizar las comunas de donde provienen las diferentes concentraciones de As, se observa como Tocopilla poseía una exposición previa de 250 µg/L antes de alcanzar los 636 µg/L, por lo cual se podría hablar de una concentración acumulada por 17 años, que generaría un mayor efecto en la salud de la población. Finalmente la falta de relación significativa en las comunas de Iquique y Copiapó (concentraciones de As entre 15 y 60 µg/L), indicaría que otros factores no medidos en este estudio y propios de éstas dos comunas, tuvieron un mayor impacto sobre la mortalidad infantil que el As, similar a lo afirmado por Vather et al, (2002).

9. CONCLUSIONES

- Las concentraciones de As y la mortalidad fetal e infantil, difieren entre comunas y han variado a lo largo del tiempo. Aunque la exposición al As en el agua potable años atrás representó un riesgo para la mortalidad fetal e infantil en Chile, actualmente estas concentraciones no llegan a niveles que representen un riesgo para la mortalidad fetal e infantil en Chile.
- Como era esperado, la MFT, la MN y la MPN va disminuyendo a lo largo del periodo de estudio, comportamiento que ha sido ampliamente estudiado, y ya que en la actualidad la MN se presenta por sobre la MPN, esto podría corresponder a un mejoramiento especialmente de los factores ambientales (desarrollo socio-económico de cada comuna y a nivel país, accesibilidad, entre otros), que han influido especialmente en la mortalidad post-neonatal.

- Aunque las co-variables analizadas en el presente estudio (SAPP y PIB regional) aisladamente no representan un aporte en la magnitud de la MFT e Infantil (MN y MPN), si explican parte del comportamiento observado en la mortalidad infantil durante los primeros años del estudio, donde Copiapó y La Serena presentaron la mayor SAPP y Valparaíso el mejor PIB regional.
- En el análisis por pares de comunas, la gran brecha observada entre las comunas de Antofagasta y Valparaíso, se debió a la exposición al As en agua potable y a factores propios de la situación socio-económica de cada comuna, situación que no se evidenció entre las otras comunas.
- La exposición al As en el agua potable constituye un factor de riesgo significativo de Mortalidad Infantil, incluso después de ajustar por co-variables (SAPP y PIB regional), siendo evidente a concentraciones mayores o iguales a 650 $\mu\text{g/L}$ de As. Concentraciones menores o igual a 250 $\mu\text{g/L}$ no representan un factor de riesgo.
- El RR encontrado en la MFT fue mayor que la MN y éste a su vez mayor que la MPN, explicando una relación de plausibilidad biológica con la exposición al As en etapas de embarazo y perinatales.
- Por lo observado en otras comunas (Copiapó) y a concentraciones menores de As, se demuestra que la mortalidad infantil es un indicador multicausal que podría ser explicado por otros factores no analizados en el presente estudio.

COMENTARIOS Y SUGERENCIAS

Este estudio aporta a la información ya existente sobre la relación de riesgo del As sobre la Mortalidad fetal e infantil, y es uno de los pocos estudios que logra medir diferentes concentraciones de exposición de As en agua potable, logrando determinar una relación dosis respuesta entre el As y la mortalidad fetal e infantil, ajustado por otras variables socioeconómicas. Aunque se demostró su efecto únicamente a concentraciones elevadas.

La mortalidad fetal tardía e infantil constituye un problema multicausal que requiere de un correcto análisis de diversos factores asociados a mortalidad fetal inexplicada (Sepúlveda J., Quintero E., 20004). A partir de este estudio se sugiere que si bien el As ejerce un rol sobre la mortalidad fetal tardía e infantil, el peso de esta determinante dependerá de los otros factores relacionados a la mortalidad infantil que estén actuando sobre la zona y periodo estudiado.

Se recomiendan futuros estudios con respecto al análisis sobre determinantes de la Mortalidad fetal o infantil, estén centrados a la realidad local y en el caso de Chile se realicen estudios sobre factores biológicos, los cuales parecerían influir más sobre la mortalidad que los factores medioambientales.

10. GLOSARIO

Aborto.- se define con referencia a la mujer como cualquier interrupción del embarazo antes de las 28 semanas de gestación, con la muerte del feto. (Naciones Unidas, 1974)

Atención profesional del parto.- nacidos vivos (o feto nacido muerto) cuyas madres son atendidas durante el parto. Permite distinguir los nacimientos y las defunciones fetales según hayan sido asistidos con o sin atención de un profesional de salud, diferenciado en el registro INE- Chile por residencia habitual de la madre y el lugar (domicilio u otro).

Exposición al As.- Concentración de As distribuida por las redes de agua potable, y reportado en los documentos basales utilizados en la evaluación del IARC

Mortalidad Fetal.- es la muerte ocurrida con anterioridad a la expulsión completa o extracción del cuerpo de la madre de un producto de la concepción, cualquiera que haya sido la duración del embarazo, la defunción se señala por el hecho de que, después de tal separación, el feto no respira ni muestra cualquier otro signo de vida. Existen 3 tipos de defunciones fetales recomendadas por la OMS:

Mortalidad fetal precoz.- de menos de 20 semanas completas de gestación.

Mortalidad fetal intermedia.- de 200 semanas completas de gestación sin llegar a la semana 28.

Mortalidad fetal tardía.- de 28 semanas completas de gestación o más. Décima Revisión (CIE-10) (Volumen 1), se inicia en la semana 22ª de gestación (peso del feto de 500g). Sin embargo para los registros del INE- 2002 se mantiene como muertes fetales tardías o "mortinatos" aquéllas que se producen a partir de la 28ª semana de gestación.

Mortalidad en menor de un año.- Corresponde a la defunción de un niño nacido vivo que fallece antes de cumplir un año de vida.

Mortalidad neonatal.- Se refiere a la defunción de un niño menor de 28 días.

Mortalidad neonatal precoz.- Es la muerte de un niño menor de siete días.

Mortalidad perinatal.- Muerte fetal de 28 o más semanas de gestación (muerte fetal tardía) hasta la muerte infantil de un niño menor de 7 días.

Mortalidad post neonatal.- Corresponde a la defunción de un niño entre 28 días y 11 meses de edad.

Producto Interno Bruto regional.- valor monetario total de la producción corriente de bienes y servicios de un país durante un período de tiempo (un año). Producto Regionalizado: parte del PIB que es posible atribuir a regiones específicas.

Residencia habitual.- Es la localización geográfica o dirección donde reside habitualmente la persona de que se trate. Éste no necesita ser el mismo lugar en que aquella persona se encontraba en el momento en que ocurrió el hecho vital o su residencia legal. Para los efectos de la tabulación, el lugar de residencia debe determinarse: para nacidos vivos, defunciones fetales y menores de un año, el lugar de residencia de la madre. Para defunciones generales, el lugar de residencia del fallecido. Para los matrimonios, el lugar de residencia de los contrayentes. (INE- Glosario de terminología).

Tasa de mortalidad Infantil.- probabilidad de muerte entre el nacimiento y exactamente un año de edad, expresado por 1000 nacidos vivos. (UNICEF). La tasa de mortalidad infantil representa, una estimación del riesgo absoluto de morir antes de cumplir un año de vida. De acuerdo a la OMS como la suma aritmética de las dos sub-categorías (WHO):

Tasa de Mortalidad neonatal.- se define como el cociente entre el número de hijos nacidos vivos que mueren antes de cumplir los 28 días en un año determinado y el número de nacidos vivos en ese año, para un determinado país, territorio o área geográfica, expresado por cada 1.000 NV.

Tasa de Mortalidad post-neonatal.- se define como el cociente entre el número de niños que estaban vivos después de 27 días de edad y murió antes de la edad de 1 año en

un determinado año y el número de nacidos vivos en ese año, para un determinado país, territorio o área geográfica, expresado por 1.000 NV, según informaron desde la Autoridad Sanitaria Nacional.

Tasa de mortalidad infantil en menores de 5 años.- probabilidad de muerte entre el nacimiento y exactamente un cinco años de edad, expresado por 1000 nacidos vivos. (UNICEF).

Tasa de Falta de atención profesional del parto.- número de nacidos vivos sin atención profesional del parto dividido para el número de nacidos vivos registrados para este año y expresado por 1000 nacidos vivos.

11. BIBLIOGRAFIA

- Ahsan H., Perrin M., Rahman A., Parvez F., Stute M., Zheng Y., Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *J. Occup. Environ Med* 2000; 42: 1195-201.
- Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, Momotaj H, Levy D, Cheng Z, Slavkovich V, van Geen A, Howe GR, Graziano JH. 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 Jun 15;163(12):1138-48. Epub 2006 Apr 19.
- Allan H.S., Craig M. S. Health effects of Arsenic and Chromium in drinking water: recent Human Findings. *Annu. Rev. Public Health* 2009. 30: 107-22
- Ahmad SA, Sayed M. Barua S, Khan MH, Faruquee M, Jalil A, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ Health Perspect* 2001; 109 : 629-31.
- Badia M., La Localización de la actividad Económica en Chile, 1890- 1973. Su impacto a largo plazo. Tesis doctoral presentada para el título de doctor en la Universidad de Barcelona. Octubre 2008; Cap VI, 187-189.
- Barzsonyi M, Epidemiological studies on human subjects exposed to arsenic in drinking water in southeast Hungary. *Arch. Toxicol.* 66:77-78.
- Barría Concha, Marcela; Mardones Azocar, Graciela. Mortalidad infantil por causas de muerte según legitimidad en Chile. *Rev. chil. pediatr*;63(6):332-41, nov.-dic. 1992.
- Behm Hugo Rosas. Mortalidad Infantil y Nivel de Vida. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública, Santiago: Ediciones de la Universidad de Chile, 1962 y segunda edición 2010.
- Bird ST, Bauman KE. State-level infant, neonatal, and postneonatal mortality: the contribution of selected structural socioeconomic variables. *Int J Health Serv* 1998; 28: 13-27.
- Borgoño J, Griber R. Epidemiologic study of arsenic poisoning in the city of Antofagasta. *Rev Med Chil* 1971; 99: 702-7.

- Börzsönyi M, Bereczky A, Rudnai P, Csanady M, Horvath A. Epidemiological studies on human subjects exposed to arsenic in drinking water in southeast Hungary. Arch Toxicol. 1992;66(1):77-8.
- Bruning W. El problema del Hidroarsenismo crónico regional endémico en Antofagasta. Rev Chile Ped 1968; 39:49-51.
- Borgoño J, Greiber R. Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta, In: Hemphill, editor. Trace Substance in Environmental Health Symposium. Columbia: University of Missouri, 1972: 13-14
- Bruning W. El Problema del Hidroarsenismo Crónico Regional Endémico en Antofagasta. Rev Chile Ped 1968; 39: 49-51.
- Bruning W. El Problema del Hidroarsenismo Crónico Regional Endémico en Antofagasta. Rev Chile Ped 1968;39: 49-51
- Borgoño J, Greiber R. Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta. In: Hemphill, editor. Trace Substance in Environmental Health Symposium. Columbia: University of Missouri, 1972:13-24.
- Borja- Aburto V.H. Estudios Ecológicos. Salud Pública de México, vol 42, No.6, Noviembre- diciembre 2000.
- Comisión Nacional de la Reforma Administrativa (CONARA). Promulgación decreto No. 212 del 17 de diciembre de 1973.
- Concise International Chemical Assessmenty. Arsine: Human Health Aspects. IPC. INCHEM. World Health Organization. Document 47. Geneva, 2002.
- Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. Toxicol Sci. 1998;44(2):185–190
- Castro E. Presencia del As en el agua de bebida de América Latina y su efecto en la salud pública. Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente (CEPIS-SB/SDE/OPS)International Congress. Natural Arsenic in Groundwaters of Latin America. Mexico city 20- 24 june 2006. Disponible en: <http://www.cepis.ops-oms.org/bvsacd/cd51/arsenico-agua.pdf>
- Castro JA. Efectos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos del As. Acta Bioquímica

- Clin. Latinoam. 16:3- 17 (1982).
- Castañeda T. Contexto Socio-económico y causas de descenso de mortalidad infantil en Chile. Departamento de Economía de la Universidad de Chile. Estudios Públicos, 64 (primavera 1996)
- Castañeda T. Determinantes del descenso de la Mortalidad Infantil en Chile: 1975- 1982. Cuadernos de Economía, Año 22, No. 66, pp.: 195- 214 (Agosto 1985).
- Castro E. Presencia Del As En El Agua De Bebida De America Latina Y Su Efecto En La Salud Pública. Centro Panamericano De Ingeniería Sanitaria Y Ciencias Del Ambiente (Cepis-Sb/Sde/Ops)International Congress. Natural Arsenic In Groundwaters Of Latin America. Mexico City 20- 24 June 2006.
- Centro latinoamericano de Perinatología y desarrollo humano CLAP, OPS, OMS. Schwartcz R. Díaz A. Fescina R., Salud Reproductiva Materna Perinatal. Atención prenatal y del parto del bajo riesgo. Publicación científica CLAP No. 1321.01. Uruguay.
- CIEPLAN (Corporación de investigaciones económicas para Latinoamérica). evaluación del producto por regiones 1960- 1992. Ministerio del Interior, Subsecretaria de Desarrollo Regional y Administrativo. Santiago de Chile, septiembre 1994. Pág: 3- 10 y 15 a 20.
- Cherry N., Shaikh K., Mc Donald C. “Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra”. Bulletin of the World Health Organization 2008;86:172–177.
- Corporación de Investigaciones Económicas para Latinoamérica, Ministerio del Interior, Subsecretaria del desarrollo regional y administrativo 1994. Evolución del Producto por regiones 1960- 1992, Santiago- Chile: CIEPLAN, 1994
- Declaración de Taiyuán sobre la calidad del agua y As (2004). Tomado de la OMS, C. (2006). Mitigación de los efectos del arsénico presente . OMS.
- Taiyuán (China) 23-26 de noviembre de 2004.
- Departamento de Estadísticas (DEIS). Ministerio de Salud Pública de Chile. Encontrado: http://deis.minsal.cl/deis/ev/mortalidad_infantil/series/consulta04.asp?op_ss=3.

Druschel C, Hughes JP, Olsen C. Mortality among infants with congenital malformations, New York State, 1983 to 1988. Public Health Rep 1996; 111: 359-65.

EHC 224, Arsenic and arsenic compounds (2001) pag 222

Epidemiología del Hidroarcenicismo Crónico Regional Endémico en la República Argentina. Estudio Colaborativo Multicéntrico. Conapris/Unida/ATA.

Engel RR. and Smith AH. Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: an ecologic analysis in 30 U.S. counties. Arch. Environ. Health 49:418-427.1994.

Ferreccio C., Sancha AM., Arsenic Exposure and Its Impact on Health in Chile. J Health Popul Nutr 2006 Jun;24(2):164-175

Ferreccio C., Gonzalez C, Milosavjlevic V, Marshall G. Sancha A. Smith A. Lung cáncer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. Epidemiology 2000; 11: 673-9.

Ferreccio C., Sancha AM., Arsenic Exposure and Its Impact on Health in Chile. J. Health Popul Nutr. 2006 Jun; 24(2): 000-000.

Francesconi KA, Edmonds JS. Arsenic and marine organisms. Adv Inorg Chem. 1997;44:147- 189.

Galvao L, Corey G., As. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS, OMS, Metepec, México, pag 4- 7. 1987

Glosario de términos de demografía de estadísticas vitales. INE- Chile 2009. Encontrado en: <http://palma.ine.cl/demografia/menu/glosario.pdf>

Gordis León, “Epidemiología”. Tercera edición. Capítulo 14. Págs 204- 206.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol 84. 2002. Disponible en: <http://www.iarc.fr/>. Buscado el 31 julio 2010.

Golub MS, Macintosh MS, Baumrind N., “Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: animal studies and human concerns.”. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 1998 Jul-Sep;1(3):199-241.

Golub MS, Macintosh MS, Baumrind N. Developmental and reproductive toxicity of inorganic arsenic: animal studies and human concerns. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 1998;1(3):199–241

- Gonsebatt, M.E., Vega, L., Montero, R., García-Vargas, G., Del Razo, L.M., Albores, A., Cebrián, M.E. y Ostrosky-Wegman, P. Lymphocyte replicating ability in individuals exposed to arsenic via drinking water (1997) *Mutat. Res.* 313, 293-299.
- Gonzalez G. Silva L., Lopez R., Iraloa R., Factores socioeconómicos asociados a la mortalidad post-neonatal en Cuba. *Rev Saúde Públ., S. Paulo* , 24 (1), 1990.
- Guha Mazumder DN., Chronic arsenic toxicity & human health. *Indian J Med Res.* 2008 Oct;128(4):436-47.
- Haynes R. The geographical distribution of mortality by cause in Chile. *Soc Sci Med* 1983; 17: 355-64.
- 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 Jul;108(7):667-73.
- Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Hertz-Picciotto. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology.* 2003 Sep;14(5):593-602.
- Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Breton CV, Dobson CB, Frelich J, Hoffman E, Yousuf J, Afroz S, Islam S, Christiani DC. “Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh”. *J Occup Environ Med.* 2007 Oct;49(10):1097-104.
- INDES- Instituto Interamericano para el Desarrollo Social. Banco Interamericano de Desarrollo. Los retos para medir la mortalidad infantil con registros civiles incompletos. Abril 2007. Serie de Documentos de Trabajo I-69. Encontrado en: <http://idbdocs.iadb.org/wsdocs/getdocument.aspx?docnum=2220423>
- International Agency for Research on Cancer (IARC), Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 84. (2004).
- Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Chile 2002. Elaborado por Chile Califica.
- Jiménez J., Angelitos Salvados. Un recuento de las políticas de salud infantil en Chile en el siglo XX. 2007
- Jiménez J, Romero MI. Reducing infant mortality in Chile: success in two phases. *Health Aff.* 2007;26(2):458–65.). Encontrado en: journal.paho.org/?a_ID=910&catID=

- Kaempfer R, AM, Medina E, La Salud Infantil en Chile durante la Década del Setenta. Revista Chilena de Pediatría, Vol 53, No.5 pg 477
- Khan N., Owens G, Bruce D., Naidu R., Human Arsenic exposure and risk assessment at landscape level: a review. Paper review. Environ Geochem Health (2009) 31: 143- 166
- Kwok RK, Kaufmann RB, Jakariya M. Arsenic in drinking-water and reproductive health outcomes: a study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. J Health Popul Nutr. 2006 Jun;24(2):190-205.
- Legarreta A, Aldea A, Lopez L, Omisión del registro de defunciones ocurridas en Santiago, Chile. bol Oficina Sanit Panam 75: 308- 314 (1973)
- Liaw J,. Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in northern Chile. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Aug;17(8):1982-7.
- Mackey MA. Estudios ecológicos. Centro Rosarino de Estudios Perinatales. 2007
- Mardones SF. Algunos factores condicionantes del bajo peso al nacer. Rev. Med. Chile 1980; 108: 839- 954.
- Mardones F, Zamora R, Evaluaciones socio- económicas del Programa Nacional de Alimentacion Complementaria: ¿Qué es lo que se ha hecho?. Rev. CHil. Nutr. Vol. 17, No. 3, diciembre 1989.
- Mardones F. Gonzalez M. Mardones R. “Mortalidad neonatal: definición de conceptos perinatales”. Neonatología. Cap 1. Pg 19- 21.
- Mardones- Restat F, de Azevedo AC., The essential health reform in Chile; a reflection on the 1952 process. Salud Publica Mex. 2006 Nov-Dec;48(6):504-11. Universidad de Santiago de Chile, Chile.
- McCormick M., Sam AM Shapiro and Susan Usan Dadakis Horn, “The Relationship between Infant Mortality Rates and Medical Care and Socio-economic Variables, Chile 1960–1970”. International Journal of Epidemiology 1979 8: 145–154.
- Mejia H. Factores de riesgo de la muerte Neonatal. Revisión sistemática de la Literatura. Rev. Soc. Bol. Ped. 2000: 39 (3): 104- 117.
- Milton AH, Smith WP, Rahman B, HASan Z, Kulsum Z, et al. 2005. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. Epidemiology 16: 82-86.

- Miller W., Schipper H., Lee J., Singer J., and Waxman S. Mechanisms of Action of Arsenic Trioxide. Review. CANCER RESEARCH 62, 3893–3903, July 15, 2002.
- Medina E, Kaempffer AM., An analysis of health progress in Chile. Bull Pan Am Health Organ. 1983;17(3):221-32.
- Molina G, y Rosenzuaig F., Comparación de la mortalidad infantil en 1948, en grupos bajo control de la Unidad Sanitaria y en la Comuna de Quinta Normal. Rev. Chile. Hig. Y Med. Prev. 12: 75- 85. Septiembre- diciembre. 1950.
- Myers SL, Lobdell DT, Liu Z, Xia Y, Ren H, Li Y, Kwok RK, Mumford JL, Mendola P. Maternal drinking water arsenic exposure and perinatal outcomes in inner Mongolia, China. J Epidemiol Community Health. 2010 Apr;64(4):325-9. Epub 2009 Aug 19.
- Principios y recomendaciones para un Sistema de Estadísticas Vitales. Departamento de asuntos económicos y sociales. Informes estadísticos. Naciones Unidas. Serie M, No. 19, Rev 1. Pág: 12- 13. Encontrado en:
http://unstats.un.org/unsd/demographic/standmeth/principles/Series_M19Rev1es.pdf
- National Research Council (NRC), March 23, 1999, commissioned by the U.S. Environmental Protection Agency. Encontrado en: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/arsenic/exposure-exposition-eng.php>. Consultado el 2010-11-24
- Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, et al. Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. Am. J. Epidemiol 2005;162:1037–49.
- Nordstrom DK. Public health. Worldwide occurrences of arsenic in ground water. Science. 2002;296:2143–2145.
- Norma Chilena Oficial 409/1.OF.84. Normas oficiales para la calidad del agua en Chile. Disponible en: <http://www.cepis.ops-oms.org/bvsacg/e/normas2/Norma-Chi.pdf>. Consultado el: 2010-11-24.
- NRC. Arsenic in Drinking Water 2001 Update, Subcommittee to Update the 1999 Arsenic in Drinking Water Report. Washington, DC: National Research Council; 2001.
- Ostrosky – Wegman P, Gonshebbat ME, Montero R, Vega L, Barba H, Espinosa J, Palao A, Cortinas C, Garcia-Vargas G, Del Razo LM, Cebrian M (1991) Lymphocyte

- proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Mutat Res* 250:477–482 et al, (1991).
- OPS. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Tomo III. Washington: OPS; 1999.
- OMS-OPS. Mitigación de los efectos del As presente en las aguas subterráneas-Informe de la Secretaría. Revisado en mayo 2006. Encontrado en pagina web WHO: www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_14-sp.pdf
- OMS, Arsenic in drinking water. Revisado en Mayo del 2001. Encontrado en pagina web WHO: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs210.html
- OPS-OMS, La mortalidad de la niñez en las Américas. Tendencias y diferenciales. Análisis de casos, Programa de salud materno infantil, 1991.
- Parvez F., Chen Y, Brandt P., Slavkovich V., Islam T., A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh: findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS). *Thorax* 2010; 65: 528 e 533.
- Puffer RR, Serrano CV. Características de la mortalidad en la niñez: informe de la investigación Interamericana de Mortalidad en la Niñez. Washington, DC.: Organización Panamericana de la Salud; 1986. (OPS Publicación Científica 262).
- Rada Gabriel. “Indicadores en Salud”, Pagina web EPI- CENTRO- revisado 2007 Tomás Merino. Encontrado en: <http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/insintrod6.htm>
- Rahman A, Persson LÅ, Nermell B, El Arifeen S, Ekström EC, Smith AH, Vahter M. Arsenic exposure and risk of spontaneous abortion, stillbirth, and infant mortality. *Epidemiology*. 2010 Nov;21(6):797-804.
- Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, Rahman M, Golam M, et al, 2007. Association of Arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am. F. Epidemiol.* 165: 1389-96
- Rahman A., et al. Association of Arsenic Exposure during Pregnancy with Fetal Loss and Infant. Death: A Cohort Study in Bangladesh. *American Journal of Epidemiology*, Vol. 165, No. 12., 2007; 165:1389–1396
- Razo L.M. Efectos Tóxicos del As y Biomarcadores. Taller Control de Riesgos y

- mitigación de la exposición a As a través del agua y los alimentos. Escuela Politécnica Nacional. Quito, noviembre de 2007.
- Reglamento de los servicios de agua, destinados al consumo humano; deroga el decreto N° 1132, del 3 de mayo de 1952. Dto 131/06, del Ministerio de Salud, publicado en el diario oficial de 26.03.07.
- Recomendación de la OMS 2002, tomada de: Definición de indicadores estadísticos de uso frecuente en salud perinatal.
- Regional Core Health Data System, Pan American Health Organization. Epidemiological Bulletin Vol21, No.4. Consultado el 02 de marzo 2011, Encontrado en: <http://www.paho.org/English/SHA/CoreData/Tabulator/glossary.htm>
- Rice Puffer R, Serrano CV. Características de la mortalidad en la niñez. In: Scientific Publication No. 262. Washington , DC: Pan American Health Organization, 1973;36.
- Rosado J., Ronquillo D., Kordas K., Rojas O., Alatorre J., Lopez P., Garcia G. Arsenic Exposure and Cognitive Performance in Mexican Schoolchildren. Environmental Health Perspectives Vol. 115, number 9. September 2007.
- Rosano A, Botto LD, Botting B. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 660.
- Sanchez A. Cansino J.M., Calculo del Estimador de Diferencia en diferencias aplicado a la evaluación de programas públicos de formación. Departamento de teoría económica y economía política. Universidad de Sevilla. JEL Classification H52, J38.
- Sancha; O`Ryan; Marchetti; Ferreccio, Estudio De Caso: Contaminacion Por Arsenico En El Norte De Chile Y Su Impacto En El Ecosistema Y La Salud Humana, Proyecto Fondef/Conicyt/U. De Chile 1998
- Sepúlveda J., Quintero E., Unexplained Fetal Death. Revista Colombiana de Obstetricia y ginecología. Vol. 55 No.4, 2004, (300- 307).
- Shalat SL. Walker DB, Finell RH. Role of arsenic as a reproductive toxin with particular attention to neural tube. J Toxicol Environ Health. 1996 Jun 28;48(3):253-72.
- Silva Luis Carlos Ayçaguer; Esperanza Duran Macho, “Infant mortality and social conditions in America. A correlation analysis”. Rev. Saúde Pública vol.24 no.6 São

- Paulo Dec. 1990.
- Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, 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;114:1293–96.
- Straif K. et al A review of human carcinogens Metals, As, dusts, and fibres IARC. (2009)
- Swan S., Waller K., Hopkins B., Windham G., Fenster L. A Prospective Study of Spontaneous Abortion: relation to amount and source of drinking water consumed in early Pregnancy. *Epidemiology* 1998; 9:126-133.
- Szot Jorge, Mortalidad Infantil e Indicadores Económicos en Chile: 1985- 1999. *Rev. Med. Chile* vol 130 n.1 Santiago Jan. 2002.
- Taucher E., "Tendencias demográficas en América Latina" en *Salud reproductiva en las Américas*, OPS- OMS, 1992.
- Tofail F., Vather M, Hamadani J., Nermell B. Effects of arsenic Exposure During Pregnancy on Infant Development at 7 months in rural Matlab, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2009 February; 117(2): 288–293
- Tofail F, Vahter M, Hamadani JD. *Environ Health Perspect.* 2009 Feb;117(2):288-93. Epub 2008 Oct 24.
- Tsai SY, Chou HY, Chen, 2003. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology* 24: 747-53.
- UNICEF, Basic Indicators. Consultado el 01 de marzo del 2011, encontrado en: http://www.unicef.org/infobycountry/stats_popup1.html
- Valdivia G., Bastias G., Estudios Ecológicos. Encontrado en: file:///C:/Documents%20and%20Settings/Salud%20Publica/Escritorio/RecEpidem/epiDesc5.htm (1 de 6)30/08/2007 17:44:2. Consultado el 7 de diciembre del 2010. *Rev. Méd. Chile* 1999
- Vather M., Effects Of arsenic on Maternal and Fetal Health. *Annu. Rev. Nutr.* 2009. 29:381–99.
- Vargas C. N., Mortalidad Infantil, Chile 1994. *Rev. Chil. Pediatr.* 67 (1); 6-9, 1996.
- von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, Mazumder DG, Eskenazi B, et al 2007. *Childrens*

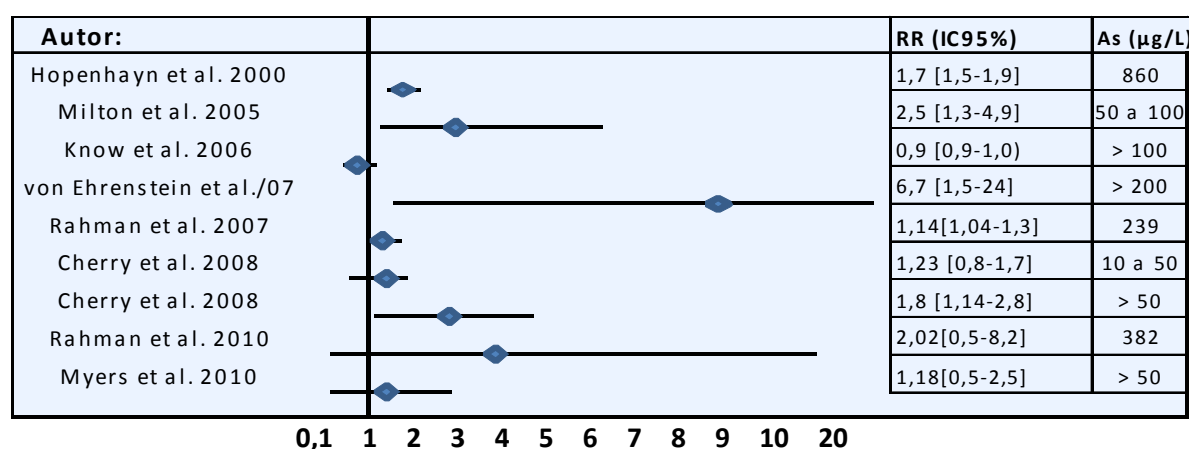
- intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 18: 44-51.
- von Ehrenstein OS, Mazumder DN, Yuan Y, Samanta S, Balmes J, Sil A, Ghosh N, Hira-Smith M, Haque R, Purushothamam R, Lahiri S, Das S, Smith AH. Decrements in lung function related to arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol*. 2005 Sep 15;162(6):533-41. Epub 2005 Aug 10.
- Water related diseases. WHO. Arsenic in Drinking Water. WHO Fact Sheet No. 210. Revised May 2001.
- Wenjie He, Robert J. Greenwell, Brooks M. Arsenic Exposure In Pregnant Mice Disrupts Placental Vasculogenesis And Causes Spontaneous Abortion. Department Of Biomedical And Pharmaceutical Sciences And Center For Environmental. Health Sciences, The University Of Montana, Missoula, Mt 59812. *Toxsci Advance Access* Published June 14, 2007
- Wenjie He, Robert J. Greenwell, Brooks M. Arsenic Exposure in Pregnant Mice Disrupts Placental Vasculogenesis and Causes Spontaneous Abortion. Department of Biomedical and Pharmaceutical Sciences and Center for Environmental. Health Sciences, The University of Montana, Missoula, MT 59812. *ToxSci Advance Access* published June 14, 2007
- World Human Organization (WHO 2000). Effect on humans by Arsenic. Encontrado en: [http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_224_\(part4\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_224_(part4).pdf). Consultado el 3 – 12 – 2010. pag: 234-235. WHO.
- Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN. Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Environ Res*. 2003 Jan;91(1):29-34
- Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C, Steinmauss C, Slevin S, et al. 2007. Acute myocardial infarction mortality in comparison with lung and bladder cancer mortality in arsenic-an exposed region II of Chile from 1950 to 2000. *Am. F. Epidemiol*. 166: 1381- 91.
- Zaldivar R., A morbid condition involving cardio-vascular, broncho-pulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure. *Zentralbl Bakteriol B.*, 1980 Feb;170(1-2):44-56

12. ANEXOS

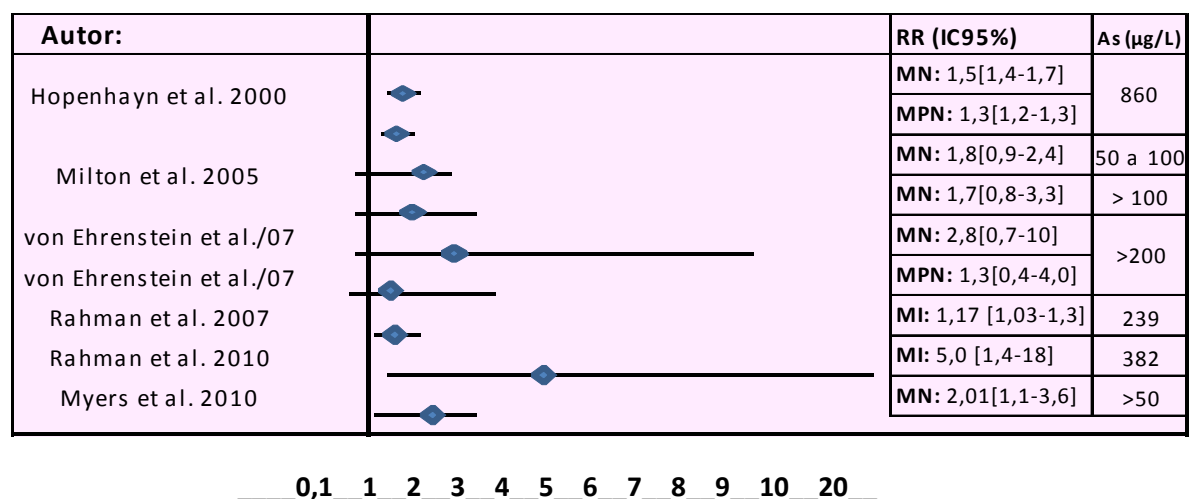
Anexo 1:

Figura 1.12- Resumen de estudios sobre As y riesgo de Mortalidad Infantil

Evidencia del As como riesgo de Mortalidad Fetal



Evidencia del As como riesgo de Mortalidad Neonatal y Post-neonatal



Anexo 2:

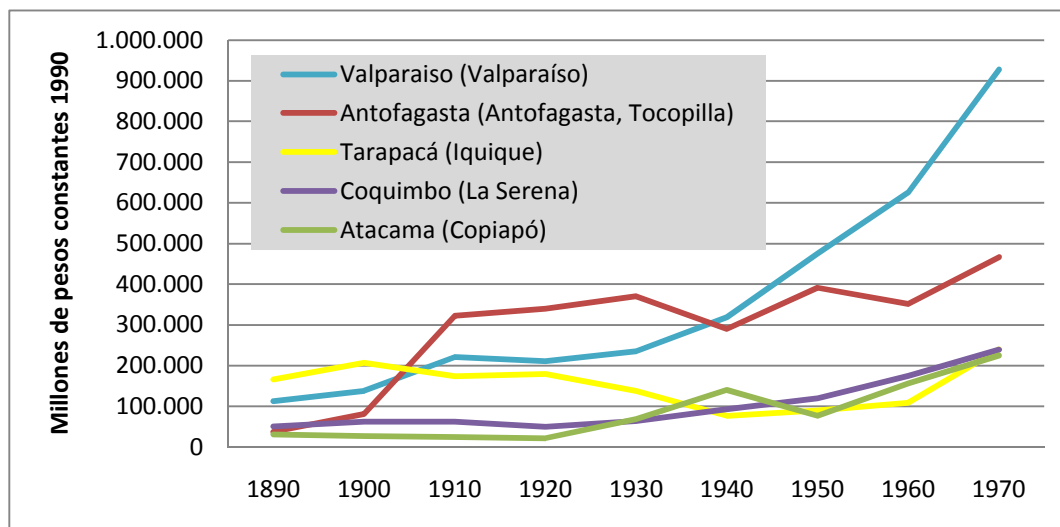
Tabla 1.12- Resumen de estudios sobre Mortalidad Infantil en Chile (1950- 2005)

Indicadores Sociales:	Otras variables no asociadas:	Fuente:
Atención profesional del parto	Inmunización, estado nutricional	1985, Ristori y Toro 1987, Aguila 1997
Políticas en Salud (Programa de Salud Materno Infantil)	No realizó análisis comparativo de otras determinantes	Castañeda 1985
Nivel educativo de la madre	No realizó análisis comparativo de otras determinantes	Tapia y Tapia, 1980; Hollstein D., Vega J. 1989. Análisis 1985- 1995
Reducción de la natalidad	No realizó análisis comparativo de otras determinantes	Ristori C. y Toro J., 1987. Análisis del 1977- 1986
Mejora en el saneamiento y los servicios de salud	Desigualdades regionales, crisis económica del 80, habito de fumar de las mujeres	Aguila 1997
Peso al nacer	Evolución del estado nutritivo materno a embarazadas, cobertura de planificación familiar	Vargas N. et al, 1989
Indicadores Económicos:	Otras variables no asociadas:	Fuente:
Gasto Público en Salud	Ingreso regional, Condición económica del país	Kaempfer AM, 1981. Análisis 1970- 1980
Mejora de los Indicadores económicos	Crisis económica de 1974- 79	CIEPLAN 1981, Raczynski D., Oyarzo C.; Molina G., y Rosenzuaig F., 1950)

Fuente: revisión bibliográfica realizada por el autor

Anexo 3:

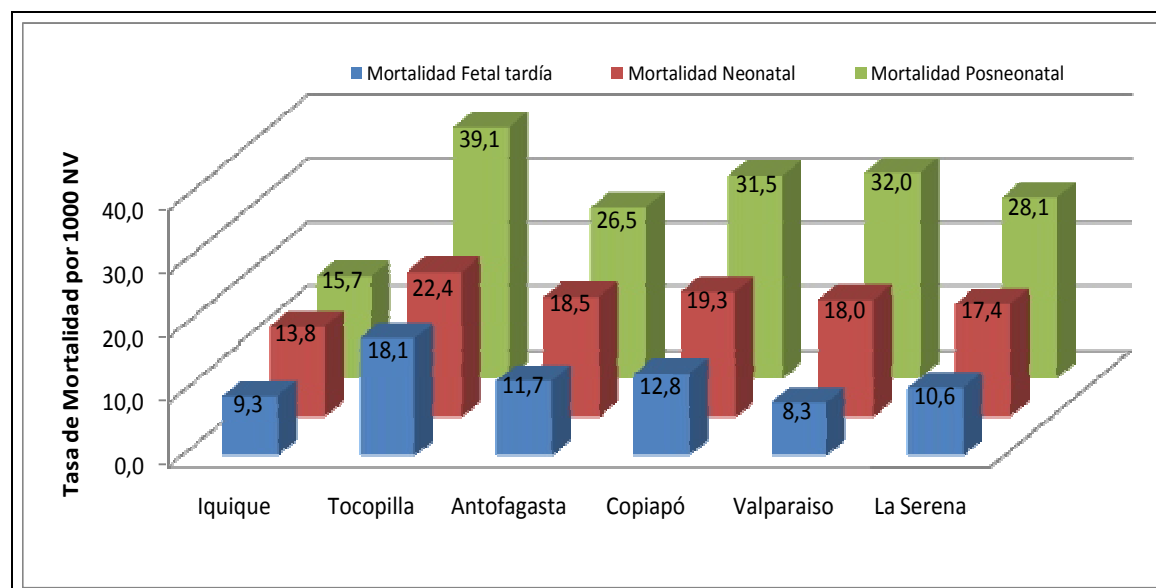
Figura 2.12. Evolución del PIB regional para 5 regiones en Chile (1890- 1970)



Fuente: elaboración propia. Datos tomados del estudio de Badia M (2008) Evolución del PIB regional 1890- 1970.

Anexo 4:

Figura 3.12- Promedio de MFT, MN y MPN para las 6 comunas en estudio (1952- 2005)



Anexo 5:

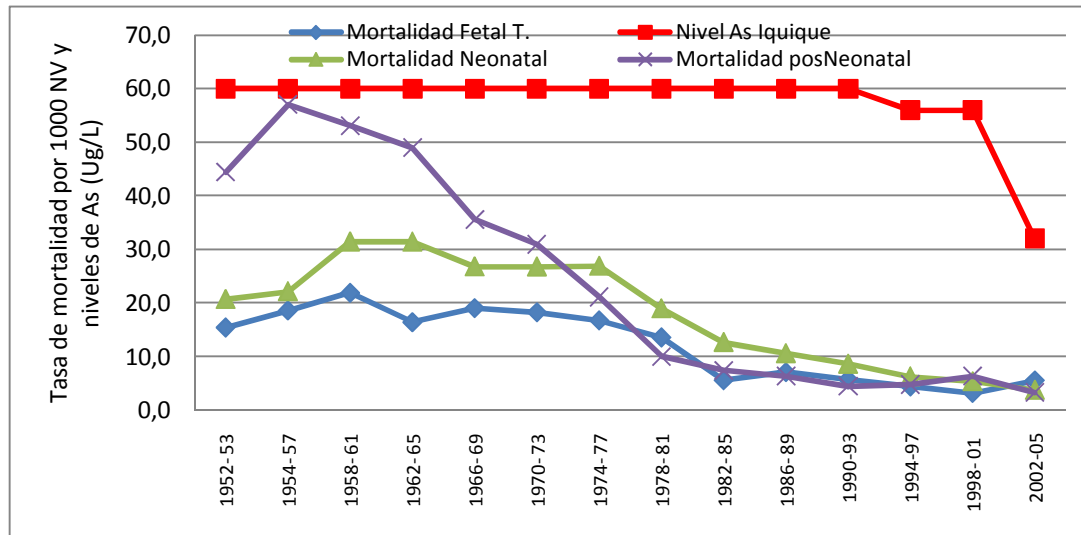
Tabla 2.12- MFT, MN y MPN por 1000 NV para 6 comunas en estudio (1952- 2005)

No.	Comuna	Tasa de mortalidad por 1000 NV					
		MFT		MN		MPN	
		Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo
1	Tocopilla	52,6	2,0	51,2	2,2	112,7	2,2
2	Antofagasta	39,6	2,1	58,6	3,8	100,6	2,4
3	Copiapó	35,6	2,6	43,3	4,8	116,6	2,2
4	La Serena	27,2	2,7	37,4	4,2	101,9	3,2
5	Iquique	27,6	2,3	40,1	3,3	64,0	0,8
6	Valparaíso	17,6	2,9	36,8	2,3	73,1	3,5

Fuente: elaboración propia.

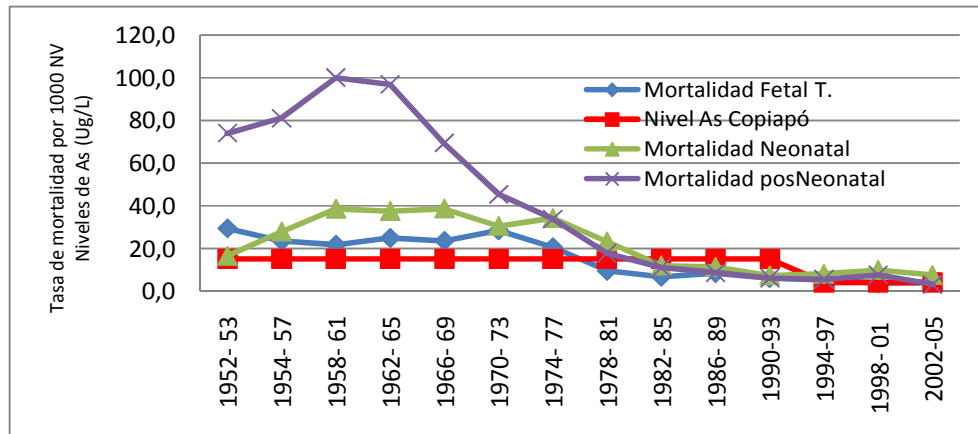
Anexo 6:

Figura 4.12- Tasa de MFT, MN y MPN y niveles de As ($\mu\text{g/L}$) Iquique (1952- 2005)



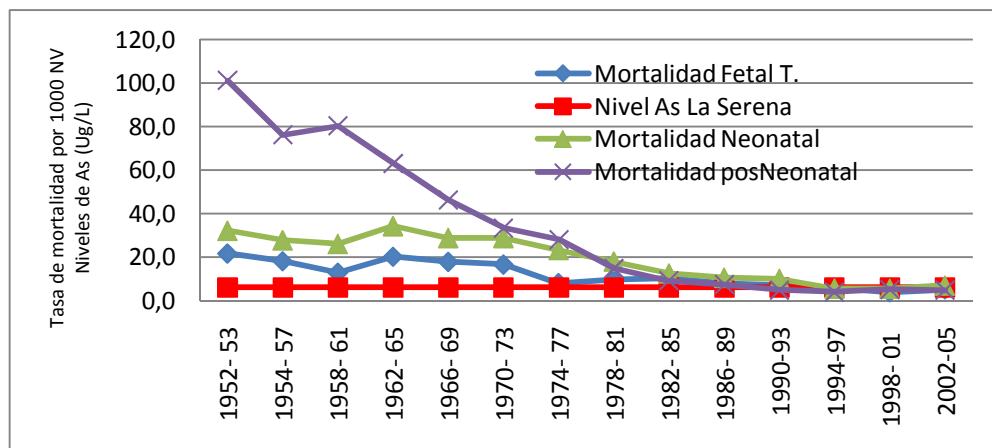
Fuente: elaboración propia.

Figura 5.12- Tasa de MFT, MN y MPN y niveles de As ($\mu\text{g/L}$) Copiapó (1952- 2005)



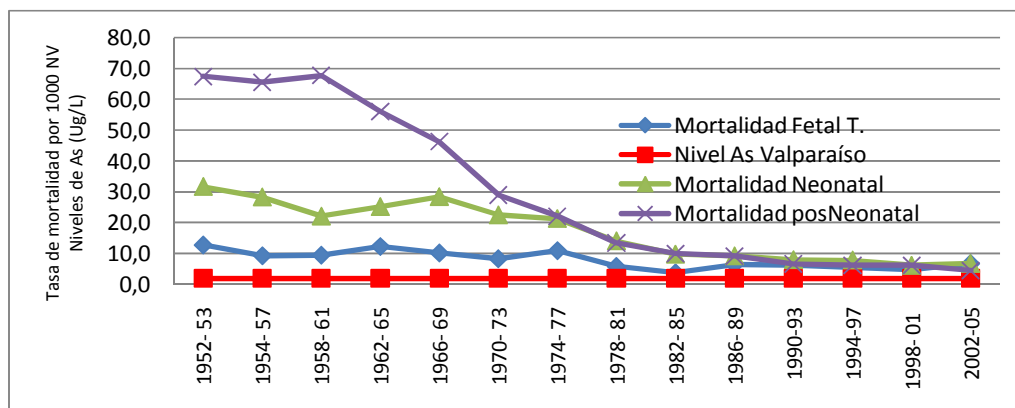
Fuente: elaboración propia.

Figura 6.12- Tasa de MFT, MN y MPN y niveles de As ($\mu\text{g/L}$) La Serena (1952- 2005)



Fuente: elaboración propia.

Figura 7.12- Tasa de MFT, MN y MPN y niveles de As ($\mu\text{g/L}$) Valparaíso (1952- 2005)



Fuente: elaboración propia.

Anexo 7:

Tabla 3.12.- Características socio económicas y demográficas Antofagasta y Valparaíso

CARACTERISTICA	Información comunal /regional registradas en los Censos 1952, 1970, 1982, 1992, 2002 y anuarios.											
	Antofagasta- Antofagasta						Valparaíso- Valparaíso					
CENSOS	1952	1960	1970	1982	1992	2002	1952	1960	1970	1982	1992	2002
Poblacion comuna	62.844	89.287	126.567	186.341	228.408	296.905	223.598	41.472	255.360	272.520	282.840	275.982
densidad poblacional	1,5 A. 16,9 (A)	1,7				9,7	103,4 V. 512,8(v)	120,7				687,2
% de Población rural	10,7	5,2			2,7		14,7	11,2	si		9,8	
Analfabetos Provincia (> 6 años)	13,2	7,2	4,1				13,7	8,1	5,2			
Tasa de natalidad	39,2	37,5	28,8	23,7	22,8	19,1	28,8		22,0	20,6	18,4	14,3
Porcentaje poblacion rural						0,4						0,3
Población Economicamente Activa >12 año (provincia) (%)	54,6	49,3	42,8	43,7			51,8	46,3	41,9	43,5		
Tasa de No atención profesional al parto	55,0	45,2	29,4	4,4	1,0	0,4	108,3	92,2	52,8	5,3	2,7	2,0
% pobres totales/ poblacion total			18,1						13,3			
PIB	75.099	86.846	123.835	208.915	307.842	590.248	186.788	205.671	262.621	280.226	415.966	561.437

Fuente: elaboración propia. Tomado de los Censos obtenidos del INE para los años 1952, 1960, 1970, 1982, 1992, 2002. Datos del PIB obtenido del Banco Central. Encuesta CASEN

Tabla 4.12.- Características socio económicas y demográficas de Tocopilla y Atacama.

CARACTERISTICA	Información comunal /regional registradas en los Censos 1952, 1970, 1982, 1992, 2002 y otras fuentes.											
	Antofagasta- Tocopilla						Atacama- Copiapo					
CENSOS	1.952	1.960	1.970	1.982	1.992	2.002	1952	1960	1970	1982	1992	2002
Poblacion comuna	20.241	22.185	22.241	22.202	24.985	31.983	26.138	38.371	51.731	68.900	100.907	124.979
densidad poblacional	4,21 (Toc)					5,9	1,0 (A). 1,35 ©	1,5				7,74
Analfabetos Provincia (> 6 años)							22,0	13,4	8,5			
Población Economicamente Activa >12 año (provincia) (%)	54,6		42,8	48,5			52,1	51,7	45,4	44,7		
Tasa de natalidad	41,9	56,6	39,2	20,9	25,3	12,4	39,6	45,2	25,0	21,2	26,9	18,6
Porcentaje poblacion rural					1,6	2,6	51,7	26,5	10,2		9,5	2,4
Tasa de No atención profesional al parto	58,2	18,7	18,5	5,2	1,8	0,6	538,6	278,3	223,7	6,9	2,1	1,8
% pobres totales/ poblacion total			17,5						21,4			
PIB							24048	32457	31887	44770	86655	172207

Fuente: elaboración propia. Tomado de los Censos obtenidos del INE para los años 1952, 1960, 1970, 1982, 1992, 2002. Datos del PIB obtenido del Banco Central.

Tabla 5.12. Características socio económicas y demográficas de Iquique y La Serena.

CARACTERISTICA	Información comunal /regional registradas en los Censos 1952, 1970, 1982, 1992, 2002 y otras fuentes.											
	Tarapaca- Iquique						Coquimbo- La Serena					
CENSOS	1952	1960	1970	1982	1992	2002	1952	1960	1970	1982	1992	2002
Poblacion comuna	40.934	51.585	64.977	110.991	146.089	166.204	46.588	57.263	72.154	95.118	120.816	160.148
densidad poblacional (Hab/Km2)	2,9 (T), 13,1 (I)	2,1				75,2	6,6 C. 23,8 (S)	7,8				84,6
porcentaje de poblacion Analfabeta	13,2	7,9	4,9			0,6	31,6	23,4	14,3			
tasa de natalidad	30,4	30,2	25,3	26,7	19,9	18,4	39,2	38,5	26,0	22,6	23,2	16,1
Porcentaje poblacion rural	40,3	12,9			6,1	1,1	60,6	48,2			29,6	7,6
Población Economicamente Activa >12 año (provincia) (%)	52,8	49,6	46,3	50,3			49,8	45,0	39,9	42,5		
Tasa de No atención profesional al parto	104,5	120,7	68,6	43,5	22,2	9,8	361,5	253,6	187,5	55,1	11,4	3,0
Porcentaje de acceso a agua potable						98,9						
% pobres totales/ poblacion total			14,7			7,6			20,0			
PIB	43.745	50.137	64.808	98.486	144.583	242.090	35.147	43.461	50.181	69.158	118.925	177.798

Fuente: elaboración propia. Tomado de los Censos obtenidos del INE para los años 1952, 1960, 1970, 1982, 1992, 2002. Datos del PIB obtenido del Banco Central.

Anexo 8:

Tabla 6.12. RR de MFT, MN y MPN para cada cuatrienio, en presencia del As.

Variable	Mortalidad Fetal			Mortalidad Neonatal			Mortalidad Post neonatal		
	RR	IC 95%		RR	IC 95%		RR	IC 95%	
Tiempo calendario									
1 1952- 53	1,81	1,37	- 2,39	1,31	1,12	- 1,54	2,74	2,46	- 3,06
2 1954- 57	1,46	1,16	- 1,85	1,29	1,13	- 1,46	2,75	2,50	- 3,02
3 1958- 61	1,31	1,03	- 1,66	1,20	1,06	- 1,36	2,78	2,53	- 3,06
4 1962- 65	1,41	1,13	- 1,78	1,27	1,12	- 1,44	2,33	2,12	- 2,56
5 1966- 69	1,28	1,01	- 1,63	1,27	1,12	- 1,44	1,87	1,69	- 2,07
6 1970- 73	1,32	1,05	- 1,67	1,09	0,96	- 1,24	1,23	1,10	- 1,37
7 1974- 77	Referencia			Referencia			Referencia		
8 1978- 81	0,64	0,48	- 0,85	0,73	0,63	- 0,84	0,52	0,46	- 0,60
9 1982- 85	0,47	0,34	- 0,63	0,50	0,42	- 0,58	0,38	0,32	- 0,43
10 1986- 89	0,56	0,42	- 0,73	0,44	0,38	- 0,52	0,30	0,26	- 0,35
11 1990- 93	0,47	0,35	- 0,63	0,36	0,30	- 0,42	0,23	0,19	- 0,27
12 1994- 97	0,41	0,30	- 0,55	0,30	0,25	- 0,36	0,20	0,17	- 0,24
13 1998-2001	0,31	0,22	- 0,42	0,26	0,22	- 0,32	0,23	0,20	- 0,27
14 2002-2005	0,44	0,32	- 0,59	0,25	0,20	- 0,30	0,14	0,12	- 0,18

Fuente: elaboración propia

Anexo 9:

Tabla: 7.12. RR de MFT para 5 concentraciones de As ($\mu\text{g/L}$) por comuna y periodos de exposición

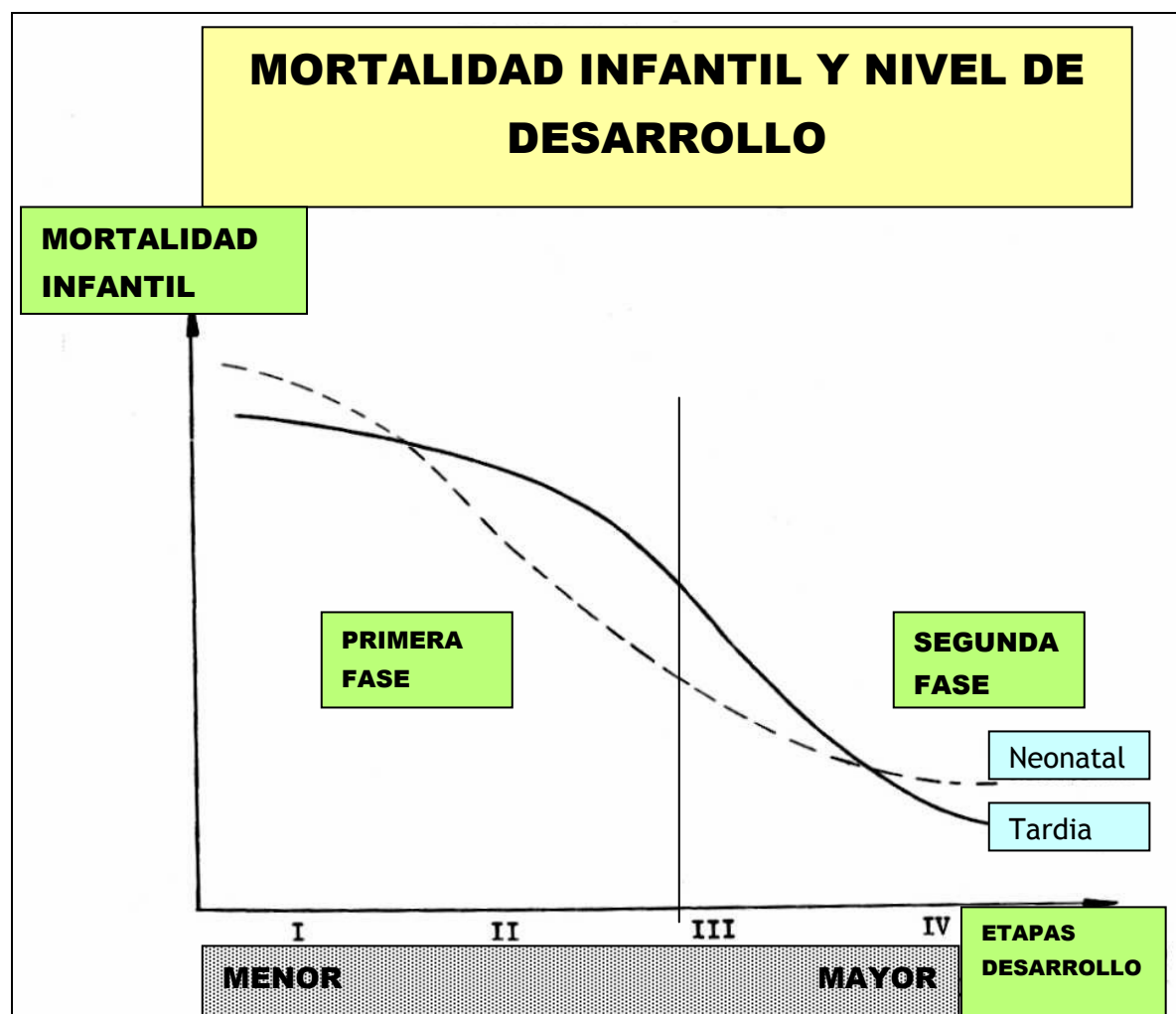
Periodos (años)		1952- 57	1958-69	1970-77	1978-93	1994-05
Antofagasta	RR	1,81*	1,92*	0,82*	0,44*	0,39*
	As ($\mu\text{g/L}$)	90	860	110	70	32
	PIB		90.135	137.123	235.106	512.084
	SAPP	60,0	37,2	26,4	6,5	0,8
Tocopilla	RR	1,80*	1,25*	1,10	0,42*	0,41*
	As ($\mu\text{g/L}$)	250	250	636	110	40
	PIB		-	-	-	-
	SAPP	51,4	20,9	16,6	5,1	0,9
Iquique	RR	1,20*	1,35	1,32	0,88	0,47*
	As ($\mu\text{g/L}$)	60	60	60	60	60
	PIB		51.625	65.340	113.725	228.146
	SAPP	108,9	81,8	63,9	37,4	11,4
Copiapó	RR	1,40*	1,31*	1,52*	0,67*	0,38*
	As ($\mu\text{g/L}$)	15	15	15	15	15
	PIB		28.253	32.216	57.570	156.678
	SAPP	519,4	293,4	199,1	35,1	1,8
La Serena	RR	1,00*	1,16*	0,87	1,06	0,56*
	As ($\mu\text{g/L}$)	6	6	6	6	6
	PIB		41.628	54.146	85.786	164.368
	SAPP	349,4	261,1	169,7	50,6	6,0
Valparaíso	RR	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	As ($\mu\text{g/L}$)	2	2	2	2	2

(*) Valor $p < 0.05$. Referencia: Comuna Valparaíso, periodo 7: 1974- 1977

Fuente: elaboración propia.

Anexo 10

Figura 8.12- Etapas de la Mortalidad Infantil y desarrollo en Chile 1919- 2001 (Hugo Behm)



Fuente: Tomada del libro "Angelitos Salvados" Un Recuento de las Políticas De Salud Infantil de Chile en el Siglo XX. Jimenez J. Chile. 2007

Anexo 11:

Tabla 8.12. Comparación de factores socio- económicos y demográficos entre Antofagasta y Valparaíso

		ANTOFAGASTA	VALPARAISO
Pobreza *	Extrema pobreza (1970)	20.0	16.8
De mografía	Población de Chile por provincias (1955)	210.625 habitantes	567.808 habitantes
	Población de Chile por ciudades (1955)	72.121	253.392
	Tasa de natalidad (ciudad>20.000 hab- 1955)	33,7	30,5
	Tasa de natalidad (provincias >20.000 hab- 1955)	30,5	29
Servicios de Saneamiento**	Acceso a agua potable (1950)	60.9	80.9
	Acceso a energía eléctrica (1950)	78.9	81.7
	No. De Personas por vivienda (1950)	4.9	4.8
Accesibilidad a salud	Nacidos vivos según asistencia profesional del parto (1955)	13%	16,50%
Programa Nacional de Alimentación Complementaria*	% de pesos deficientes (<3000gr) 1970	38,30%	32,10%
	Tasa de desnutrición (1970)	16.5	15.3

Fuente: demografía año 1955. Servicio nacional de estadísticas y censos. Chile *Tomado de Mardones SF. et al,(39)

Anexo 12

Carta de aprobación del Comité de Ética Institucional de la Pontificia Universidad Católica de Chile (Número de Proyecto: 10- 180).



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA - COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CERTIFICADO
DE APROBACIÓN
CEI-MEDUC

Santiago, 02 de noviembre de 2010

SE RATIFICA LA APROBACION DEL SIGUIENTE PROYECTO

Número Proyecto: 10-180

Investigador Responsable: Ríos, Paulina Magister en Epidemiología

Título Proyecto: Exposición al arsénico y riesgo de mortalidad fetal tardía e infantil

Financiamiento: Fondos propios

Se acusa recibo de los siguientes documentos :

- Carta del investigador responsable solicitando la revisión y aprobación del protocolo en referencia.
- Carta de respaldo del Jefe de Departamento, Dr. Gonzalo Valdivia

Documentos para revisión por el comité :

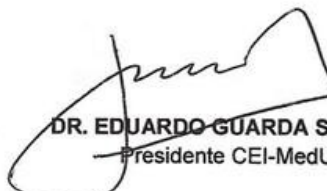
- Proyecto de Tesis para la obtención del Grado de Magister en Epidemiología.

Resolución del CEI Med UC :

La aprobación de este proyecto ha sido ratificada con fecha 02 de noviembre de 2010.

Se le solicita en toda futura correspondencia hacer referencia al número del Proyecto asignado **10-180**

Le saluda atentamente,


DR. EDUARDO GUARDA SALAZAR
Presidente CEI-MedUC



EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEI-MedUC

Se certifica que la información contenida en el presente documento es correcta y que refleja el acata del Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina (CEI-MedUC). Este Comité adhiere a los principios éticos de Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica, que considera como norma fundamental el respeto a la dignidad de la persona humana en cualquier condición, desde el momento de la concepción hasta la muerte natural. Este comité cumple además con las guías de buena práctica clínica definidas por la conferencia internacional de armonización (GCP-ICH); y con las leyes chilenas 20.120 y 19.628 sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal.