



# **UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD**



**MARCADORES CLÍNICOS Y LABORATORIALES ASOCIADOS A  
PATOLOGÍAS POR NIVELES ELEVADOS DE ARSÉNICO EN  
ORINA DE PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD  
LLALLI DE LA PROVINCIA DE MELGAR DE PUNO 2023**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PRESENTADO POR:**

**KAREN PAMELA ARIAS MAMANI**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**

**MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA**

**PUNO – PERÚ**

**2023**



NOMBRE DEL TRABAJO

MARCADORES CLÍNICOS Y LABORATORIALES ASOCIADOS A PATOLOGÍAS POR NIVELES ELEVADOS DE ARSÉNICO EN O RINA DE PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD LLALLI DE LA PROVINCIA DE MELGAR DE PUNO 2023

AUTOR

KAREN PAMELA ARIAS MAMANI

RECuento DE PALABRAS

22305 Words

RECuento DE CARACTERES

123514 Characters

RECuento DE PÁGINAS

89 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

1.1MB

FECHA DE ENTREGA

Sep 4, 2023 11:21 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Sep 4, 2023 11:23 AM GMT-5

● 12% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 11% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

  
 Dr. Fredy Passara Zeballos  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
P. & E. RESIDENTADO MEDICO



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD  
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN

.....  
ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION  
.....

**TITULO DEL PROYECTO:**

MARCADORES CLÍNICOS Y LABORATORIALES ASOCIADOS A PATOLOGÍAS POR NIVELES ELEVADOS DE ARSÉNICO EN ORINA DE PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD LLALLI DE LA PROVINCIA DE MELGAR DE PUNO 2023

**RESIDENTE:**

KAREN PAMELA ARIAS MAMANI

**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:**

MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	✓	
Índice	✓	
1. Título de la investigación	✓	
2. Resumen	✓	
3. Introducción	✓	
3.1. Planteamiento del problema	✓	
3.2. Formulación del problema	✓	
3.3. Justificación del estudio	✓	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	✓	
3.5. Marco teórico	✓	
3.6. Hipótesis	✓	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	✓	
4. Marco Metodológico	✓	
4.1. Tipo de estudio	✓	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	✓	
4.3. Criterios de selección	✓	
4.4. Población y Muestra	✓	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	✓	
5. Análisis Estadístico de los Datos	✓	
6. Referencias bibliográficas	✓	
7. Cronograma	✓	
8. Presupuesto	✓	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información. Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio)	✓	



Observaciones:

NINGUNA

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) **APROBADO** (✓)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación

b) **DESAPROBADO** ( )

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los 04 días del mes de setiembre del 2023.



Dr. Nataly Alvarado  
DIRECTOR  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO



Dr. Fredy Passara Zeballos  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

c.c. Archivo



## INDICE

### RESUMEN

### ABSTRACT

## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. Introducción.....	9
B. Enunciado del problema.....	12
C. Delimitación de la Investigación.....	13
D. Justificación de la investigación.....	13

## CAPÍTULO II

### REVISIÓN DE LITERATURA

A. Antecedentes.....	20
B. Marco teórico.....	29

## CAPÍTULO III

### HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

A. Hipótesis.....	52
1. General.....	52
2. Específicas.....	52
3. Estadísticas o de trabajo.....	53
B. Objetivos.....	54
1. General.....	54
2. Específicos.....	54
C. Variables y Operacionalización de variables:.....	55

## CAPÍTULO IV

### MARCO METODOLÓGICO

A. Tipo de investigación:.....	58
--------------------------------	----



B. Diseño de investigación: .....	58
C. Población y Muestra. ....	59
1. Población:.....	59
2. Tamaño de muestra: .....	59
3. Selección de la muestra: .....	59
D. Criterios de selección.....	60
1. Criterios de inclusión .....	60
2. Criterios de exclusión.....	60
E. Material y Métodos:.....	60
F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos. ....	65
1. Instrumentos:.....	65
2. Procedimiento de recolección de datos: .....	65
G. Análisis estadístico de datos. ....	67
H. Aspectos éticos: .....	69
<b>CAPÍTULO V</b>	
<b>CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO</b>	
A. Cronograma: .....	71
B. Presupuesto:.....	72
<b>CAPÍTULO VI</b>	
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO VII</b>	
<b>ANEXOS.....</b>	<b>86</b>



## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los marcadores clínicos y laboratoriales asociados a patologías por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023. **Metodología:** El tipo de investigación tendrá un enfoque prospectivo, analítico y transversal, de diseño no experimental. La población estará conformada por 4,020 habitantes, que corresponde a la población asignada al Centro de Salud e Llallí para el año 2023. La muestra será de 318 que serán ingresados al estudio mediante el método de muestreo consecutivo, a partir del mes de setiembre hasta el mes de diciembre del 2023. El método científico que se utilizará será el inductivo. Para determinar los marcadores clínicos se realizara un examen clínico por parte del médico del Centro de Salud de Llallí, para determinar los marcadores laboratoriales se tomará muestras de sangre que serán procesadas en el laboratorio del Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca, para determinar el nivel de arsénico en orina se tomara muestra de orina que será procesada en el CENSOPAS en la ciudad de Lima. Se usará una ficha de recolección de datos, y su valides será evaluada por juicio de expertos. Para el análisis se formarán dos grupos, un grupo de pacientes con arsénico en orina  $> 10 \mu\text{g/L}$  y el otro grupo de pacientes con arsénico en orina  $\leq 10 \mu\text{g/L}$ . Se realizará el análisis descriptivo, se calcularán como medidas promedio, desviación estándar, así como frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar la asociación de los marcadores clínicos y laboratoriales con las patologías, se empleará la Razón de monomios, el intervalo de confianza y el valor de p de Fisher. En relación a los marcadores laboratoriales y los valores de arsénico en orina, se llevará a cabo un análisis gráfico mediante diagramas de dispersión, junto con métodos estadísticos como el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Se aplicará el consentimiento informado.

**Palabras clave:** Marcadores, clínicos, laboratoriales, arsénico, orina.



## ABSTRACT

**Objective:** To determine the clinical and laboratory markers associated with pathologies due to elevated levels of arsenic in the urine of patients who attend the Llalli Health Center in the province of Melgar de Puno in the year 2023. **Methodology:** The type of research will have a prospective approach, analytical and cross-sectional, non-experimental design. The population will be made up of 4,020 inhabitants, which corresponds to the population assigned to the e Llallí Health Center for the year 2023. The sample will be 318 who will be entered into the study using the consecutive sampling method, from the month of September to the December 2023. The scientific method to be used will be the inductive one. To determine the clinical markers, a clinical examination will be carried out by the doctor of the Llalli Health Center, to determine the laboratory markers, blood samples will be taken that will be processed in the laboratory of the Carlos Monge Medrano Hospital in Juliaca, to determine the level of Arsenic in urine, a urine sample will be taken that will be processed in the CENSOPAS in the city of Lima. A data collection sheet will be used, and its validity will be evaluated by expert judgment. Two groups will be formed for the analysis, one group of patients with urinary arsenic  $> 10 \mu\text{g/L}$  and the other group of patients with urinary arsenic  $\leq 10 \mu\text{g/L}$ . The descriptive analysis will be carried out, they will be calculated as average measurements, standard deviation, as well as absolute and relative frequencies. To evaluate the association of the clinical and laboratory markers with the pathologies, the Monomials Ratio, the confidence interval and the Fisher p value will be used. In relation to laboratory markers and arsenic values in urine, a graphical analysis will be carried out using scatter diagrams, together with statistical methods such as the calculation of the Pearson correlation coefficient. Informed consent will apply.

**Keywords:** Markers, clinical, laboratory, arsenic, urine.



## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### A. Introducción.

El arsénico inorgánico (iAs) existe en la naturaleza en forma trivalente (arsenito: iAs III) y pentavalente (arseniato: iAs V) y es uno de los metales más tóxicos derivados del medio ambiente natural debido a la contaminación natural de las aguas subterráneas, que afecta a millones de personas alrededor del mundo (1).

La exposición al iAs a través del agua potable ha sido un grave problema de salud pública en varios países como Bangladesh, India, Taiwán, México, Argentina, Chile y Estados Unidos. Desde 2016, la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU. (EPA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron el nivel máximo de contaminante de arsénico en el agua potable en 10  $\mu\text{g}/\text{litro}$  (2).

Se estima que en todo el mundo 200 millones de personas están expuestas a iAs en el agua potable por encima de la pauta recomendada por la OMS de 10  $\mu\text{g}/\text{L}$ , lo que provoca diferentes efectos en la salud humana. La exposición crónica al arsénico activa diferentes mecanismos moleculares como el estrés oxidativo, la inflamación y la citotoxicidad que afectan las estructuras y funciones de diferentes órganos y sistemas produciendo varios trastornos no cancerígenos. Los graves y diversos efectos sobre la salud producidos por la exposición crónica al arsénico en varias poblaciones resaltan la necesidad de implementar políticas preventivas urgentes para reducir la exposición al iAs a los niveles recomendados por la OMS, principalmente en los países en desarrollo.

El diagnóstico de exposición al arsénico depende del tipo de arsénico que sea más tóxico, el iAs III que el iAsV, la vía de exposición y si la exposición es aguda, subaguda



o crónica. El signo manifiesto más específico de la ingestión crónica de arsénico inorgánico son los efectos cutáneos o dérmicos. La hiperpigmentación es el efecto dérmico más común, pero puede ocurrir hipopigmentación o alternancia de hiperpigmentación e hipopigmentación (gotas de lluvia sobre un camino polvoriento). También puede producirse hiperqueratosis con engrosamiento bilateral de las palmas y las plantas. Pueden aparecer lesiones hiperqueratósicas focales o callos en los pies, las palmas de las manos, la cara u otras partes del cuerpo. Otros efectos de la exposición crónica al arsénico incluyen neuropatía periférica, síntomas gastrointestinales, diabetes, efectos en el sistema renal, agrandamiento del hígado, hipertensión portal no cirrótica, neuropatía periférica, anemia, hipertensión (3).

La determinación de especies de arsénico podría evaluarse en diferentes matrices biológicas como cabello, orina, plasma y sangre. Se han utilizado con éxito varias técnicas para el análisis de especiación específica del estado de oxidación del As en matrices biológicas, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la espectrometría de fluorescencia atómica (AFS) HG y la espectrometría de masas con plasma de argón acoplado inductivamente (ICP-MS), y espectrometría de absorción atómica de generación de hidruros mediante criotrampa (HG-CT-AAS) (4).

La exposición crónica al iAs se ha asociado con el desarrollo de diferentes cánceres como el de pulmón, piel, hígado, vejiga y riñón. Además, se ha informado que los iAs causan otros trastornos no malignos como diabetes, enfermedades cardiovasculares, complicaciones del embarazo, afecciones neurológicas, enfermedades renales y efectos neuroconductuales en niños expuestos a los iAs (5).

El arsénico sufre *in vivo* varias conversiones metabólicas complejas, produciendo metabolitos metilados como el ácido monometilarsonoso (MMA-III) y el ácido dimetilarsonoso (DMA-III), que son reactivos y tóxicos, siendo las especies metiladas



más tóxicas. Se han examinado los efectos citotóxicos de los arsenicales trivalentes y pentavalentes, y se ha demostrado que los arsenicales pentavalentes son significativamente menos citotóxicos que sus homólogos trivalentes. Entre los arsenicales trivalentes, MMA-III es la especie más citotóxica, seguida de DMA-III e iAs III (6)

Tanto el iAs como sus metabolitos interactúan con macromoléculas extra e intracelulares, en particular, aquellas que contienen tioles vecinales que afectan enzimas cruciales como la piruvato deshidrogenasa, la glutatión reductasa, la glutatión peroxidasa y la tiorredoxina reductasa (TrxR) (7).

Además, varios mecanismos moleculares asociados con los efectos perjudiciales de la exposición al arsénico, incluida la inducción de estrés oxidativo, la genotoxicidad indirecta y la regulación epigenética de la expresión genética. Con respecto al tratamiento de la exposición al arsénico, se ha demostrado que la terapia de quelación mejora los resultados ya sea que se inicie minutos u horas después de la exposición al arsénico. El antídoto clásico contra la intoxicación aguda por arsénico es el BAL (anti-Lewite británico o dimercaptopropanol). Sin embargo, debido a la toxicidad bastante alta del BAL y a la necesidad de administraciones intramusculares frecuentes e inconvenientes, el uso clínico de este fármaco actualmente está restringido únicamente al tratamiento inicial durante unos días después de intoxicaciones agudas por iAs (8).

Hoy en día, el tratamiento de la intoxicación aguda utiliza el 2,3-dimercaptopropano-1-sulfonato de sodio (DMPS) y el ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) como antídotos quelantes. Actualmente no se dispone de ningún tratamiento de beneficio comprobado para tratar la toxicidad crónica por arsénico. Las opciones de tratamiento recomendadas son los suplementos de vitaminas y minerales y la terapia antioxidante. En casos de intoxicación crónica por arsénico, se debe



considerar BAL como quelante, los signos de arsenicosis son graves o el paciente tiene complicaciones (9).

Por las razones expuestas, se plantea el estudio con la finalidad de determinar los marcadores clínicos y laboratoriales asociados a patologías por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023.

## **B. Enunciado del problema.**

### **GENERAL**

¿Cuáles son los marcadores clínicos y laboratoriales asociados a patologías por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023?

### **ESPECIFICOS**

1. ¿Cuáles son los marcadores clínicos asociados a patologías dérmicas por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023?
2. ¿Cuáles son los marcadores laboratoriales asociados a patologías hepáticas por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023?
3. ¿Cuáles son los marcadores laboratoriales asociados a patologías endocrinas por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023?
4. ¿Cuáles son los marcadores laboratoriales asociados a patologías renales por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023?



5. ¿Cuáles son los marcadores laboratoriales asociados a patologías cardiovasculares por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023?
6. ¿Cuáles son los marcadores laboratoriales asociados a patologías hematológicas por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023?

### **C. Delimitación de la Investigación.**

El proyecto se llevará a cabo en el periodo de setiembre a diciembre del 2023 en el Centro de Salud de Llalli, que se encuentra en el distrito del mismo nombre, de la provincia de Ayaviri de la Provincia de Ayaviri, de departamento de Puno. Tiene una categoría I-3 cuenta con médicos, enfermeras, biólogo y otros profesionales; tiene una población asignada de 4,020 habitantes. La característica principal para la realización del estudio, es que la población se abastece de agua de pozo y de río, en los cuales se ha encontrado niveles elevados de arsénico.

### **D. Justificación de la investigación.**

En las últimas décadas, el impacto ambiental resultante de la actividad minera en el territorio peruano ha suscitado una creciente preocupación acerca de la manera en que esta actividad se desarrolla y regula. Los perjuicios ocasionados a la integridad de los ecosistemas, a la salud de las personas y al entorno son consecuencia de una planificación y evaluación inadecuadas, condiciones técnicas deficientes en las operaciones y tratamiento de residuos, y un manejo insuficiente de pasivos ambientales. La suma de estos factores ha revelado la existencia de lagunas y debilidades en la regulación legal de la actividad minera, permitiendo en muchos casos una secuela de deterioro ambiental de largo alcance y de difícil reversión.



Los metales pesados, compuestos tóxicos que contaminan sedimentos, suelos, aire y agua, ejercen un profundo efecto en la flora y fauna local. Estos elementos ingresan en la cadena alimentaria y se concentran en la población urbana, convirtiéndose en una problemática ambiental de gran magnitud a nivel mundial. La toxicidad que provocan elementos como el plomo, mercurio, arsénico y cadmio en los seres humanos es una preocupación significativa, con potencial impacto en la salud de aquellos expuestos.

La región de Puno ha sido testigo de serios problemas ambientales derivados de la actividad minera en las cabeceras de las cuencas hidrográficas de Ramis, Suches y el sector del río Jatun Ayllu, específicamente en el distrito de Melgar. No obstante, esta problemática no se limita a este sector, sino que se extiende por toda la cuenca Llallimayo, englobando distritos como Llalli, Cupi, Umachiri y Ayaviri. En dicho territorio, también se han registrado problemas en afluentes como Chacapalca, emanando desde las alturas del distrito de Ocuviña en Lampa.

El Ministerio de Salud, en su rol de rector de la salud pública, ha instituido una Norma Técnica de Salud que establece la "Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública de Factores de Riesgo por Exposición e Intoxicación por Metales Pesados y Metaloides". Esta medida busca contribuir a la prevención y control de la exposición a estos elementos tóxicos en la población peruana. La estandarización metodológica y la interacción intersectorial son los pilares de esta norma, permitiendo generar y utilizar información para mejorar eficazmente los servicios de salud y el bienestar público.

La exposición a metales pesados es un asunto de salud pública, destacándose el hecho de que más del 30% de la población nacional, en el año 2020, se encontró en una situación de exposición. De este porcentaje, más del 80% correspondía a niños y niñas entre 0 y 11 años, señalando la vulnerabilidad de este grupo. El Perú, por su destacada producción y potencial minero, ocupa lugares significativos en la región latinoamericana



y nivel global en la producción de diversos metales, resaltando la importancia de abordar esta cuestión.

El río Llallimayo, que fluye a través de la provincia Melgar en Puno a una altitud de 5000 msnm, ha experimentado una grave contaminación desde mayo de 2017 debido a los desechos mineros. Las concentraciones de metales pesados en sus aguas exceden los límites permisibles, poniendo en riesgo la salud de la población que habita en las orillas de los ríos. Esta situación destaca la necesidad de medidas concretas para abordar la problemática en zonas afectadas.

El gobierno ha declarado el Estado de Emergencia en distritos de las provincias de Melgar y Lampa debido a la amenaza de contaminación hídrica. Según estimaciones del Ministerio de Salud, más de 10 millones de personas en el Perú se encuentran expuestas a la afectación por metales pesados y otras sustancias tóxicas. Las poblaciones expuestas a estos elementos son definidas como aquellas que se encuentran en entornos cercanos a fuentes de contaminación antropogénica o natural.

Dado que la principal manifestación clínica de la intoxicación crónica por arsénico es la hiperqueratosis plantar, es notable que en el distrito de Llalli se registran numerosos casos de esta afección. En muchas ocasiones, las personas que la padecen no buscan atención médica debido a su percepción errónea de que está vinculada con la costumbre local de caminar descalzos y exponer los pies al frío y la tierra húmeda durante las labores agrícolas. Sin embargo, aún no se ha investigado si estas manifestaciones dermatológicas podrían ser resultado de una intoxicación crónica por arsénico. Además, existen otras patologías que afectan diversos órganos del cuerpo humano y que están asociadas con la intoxicación prolongada por arsénico. Entre ellas, destaca el daño renal que puede dar lugar a una insuficiencia renal crónica, una condición que no siempre llega a requerir tratamientos como la diálisis. Por esta razón, resulta crucial examinar la extensión del



deterioro renal en las personas afectadas en esta región. Asimismo, se presenta la presencia de hepatomegalia en algunos casos, una afección que con frecuencia se atribuye al consumo de bebidas alcohólicas, pero que bien podría estar relacionada con la intoxicación crónica por arsénico.

El estudio será viable de realizar porque en el Centro de Salud Llalli se cuenta con médico que realizará la evaluación clínica del paciente, además se cuenta con un biólogo que tomará las muestra para el examen de laboratorio que serán enviadas al Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca para su proceso correspondiente; por otro lado, las muestras para el examen toxicológico en orina serán enviadas al CENSOPAS de Lima.

La población a beneficiar con la investigación serán todos los pobladores que acuden al Centro de Salud de Llalli de la provincia de Melgar del departamento de Puno.

La base metodológica de esta investigación se cimienta en un enfoque progresivo, analítico y de relaciones, con el objetivo de esclarecer la conexión entre la intoxicación crónica por arsénico y las manifestaciones patológicas en la población. Este estudio prestará especial atención a las consideraciones éticas y se emplearán métodos estadísticos pertinentes para examinar y contrastar las variables de interés. Estas estrategias y herramientas metodológicas son escogidas y desarrolladas con la finalidad de ser aplicables y replicables en investigaciones futuras, contribuyendo así al constante progreso del conocimiento en este ámbito de estudio.

La justificación práctica de llevar a cabo una investigación que establezca una conexión entre la intoxicación crónica por arsénico y las patologías que afectan a la población se fundamenta en la imperiosa necesidad de mejorar y perfeccionar tanto el diagnóstico como el tratamiento empleados para abordar la intoxicación crónica con arsénico. En primer lugar, es crucial comprender que la intoxicación crónica por arsénico



puede tener un impacto significativo en la salud de las personas expuestas. Sin embargo, debido a las complejidades y variabilidad de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico adecuado puede ser desafiante. Al establecer una relación clara entre esta intoxicación y las patologías observadas en la población, se proporcionará una base sólida para el desarrollo de métodos de diagnóstico más precisos y efectivos. Esto permitiría una identificación temprana de los casos de intoxicación crónica por arsénico, lo que a su vez facilitaría la implementación de tratamientos oportunos y específicos, mitigando así el impacto negativo en la salud de las personas afectadas. En segundo lugar, el vínculo entre la intoxicación crónica por arsénico y las patologías no solo mejoraría el diagnóstico, sino que también influiría positivamente en las opciones terapéuticas disponibles. Al entender las consecuencias directas de la intoxicación en la salud de la población, los profesionales médicos estarían mejor equipados para diseñar enfoques terapéuticos más adaptados y personalizados. Esto podría incluir tratamientos que aborden tanto las manifestaciones clínicas directas de la intoxicación como las patologías secundarias que se manifiestan en diversos órganos del cuerpo.

La justificación social de emprender una investigación que se centra en la relación entre la intoxicación crónica por arsénico y las patologías en la población es esencialmente impulsada por el impacto inmediato y de gran envergadura que tiene en la salud y el bienestar de las personas que están expuestas a esta amenaza. En primer lugar, es fundamental reconocer que la salud de la población es un recurso invaluable para el desarrollo y la estabilidad de una sociedad. Las patologías que pueden ser atribuidas a la intoxicación crónica por arsénico, al afectar diversos órganos y sistemas del cuerpo, pueden tener un impacto profundamente negativo en la calidad de vida de las personas. Desde problemas dermatológicos como la hiperqueratosis plantar hasta afectaciones renales y hepáticas más graves, estas condiciones pueden limitar la capacidad de las



personas para llevar a cabo sus actividades diarias, trabajar, estudiar y participar plenamente en la sociedad. En segundo lugar, la relación entre la intoxicación crónica por arsénico y las patologías también tiene un impacto emocional y psicológico en las personas afectadas y sus familias. Las dificultades de salud persistentes pueden generar estrés, ansiedad y una sensación general de vulnerabilidad. Esto no solo afecta la salud mental de los individuos, sino que también puede repercutir en la cohesión y estabilidad de las familias y comunidades. En última instancia, la justificación social de esta investigación radica en su capacidad para proteger y mejorar la calidad de vida de las personas. Al identificar y comprender la relación entre la intoxicación crónica por arsénico y las patologías, se sientan las bases para una atención médica más adecuada y personalizada. Además, esta investigación puede impulsar iniciativas de políticas públicas que aborden la exposición a elementos tóxicos en diversos entornos, contribuyendo así al bienestar general de la población y al desarrollo sostenible de la sociedad en su conjunto.

La justificación económica para llevar a cabo a cabo una investigación que examine la relación entre la intoxicación crónica por arsénico y las patologías en la población radica en la importancia de evaluar y cuantificar los costos asociados a la salud y el bienestar de las personas afectadas, así como los impactos económicos más amplios que esta problemática podría tener en la sociedad y en diferentes sectores. El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas condiciones pueden generar gastos significativos tanto para los individuos como para los sistemas de salud públicos y privados. Por otro lado, las patologías relacionadas con la intoxicación crónica por arsénico pueden tener un impacto en la productividad económica. La salud deteriorada puede resultar en una disminución de la capacidad de trabajo de las personas afectadas, lo que a su vez puede afectar sus ingresos y contribuir a la pobreza. Además, si estas patologías llevan a una



mayor carga de enfermedad y discapacidad en la población, esto podría tener un impacto en la economía en general al reducir la fuerza laboral activa y productiva. Otro aspecto económico importante es el impacto en la educación. Las patologías derivadas de la intoxicación crónica por arsénico pueden afectar el acceso y el rendimiento educativo de las personas, lo que podría tener consecuencias a largo plazo en la capacidad de la población para acceder a empleos de mayor calidad y con mayores ingresos. Esto, a su vez, puede influir en el crecimiento económico y en la competitividad del país en un contexto global. Además, considerando que la investigación científica puede contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y control más efectivas, los beneficios económicos a largo plazo pueden ser sustanciales. Una mejor comprensión de cómo la exposición al arsénico se relaciona con las patologías permitiría la implementación de medidas preventivas y regulaciones más sólidas en industrias como la minería y la agricultura, evitando así los costos asociados con la atención médica y la mitigación de las consecuencias en el futuro.



## CAPÍTULO II

### REVISION DE LITERATURA

#### A. Antecedentes

##### Internacionales.

Sánchez B et al, (10) publicaron un artículo en el 2023 realizado en México, con el propósito de explorar la influencia del arsénico presente en el agua potable como un factor de riesgo para enfermedades metabólicas. Fue dirigido a poblaciones que habitan en áreas con niveles históricamente moderados (San Pedro) y bajos (Lerdo) de arsénico en el agua potable, además de individuos sin antecedentes de exposición al arsénico en el agua. La evaluación de la exposición al arsénico se basó en mediciones de concentraciones de arsénico en el agua potable (con valores medianos de 67.2, 21.0, 4.3  $\mu\text{g L}^{-1}$ ) y en concentraciones de arsénico en orina para mujeres (9.4, 5.3, 0.8  $\mu\text{g L}^{-1}$ ) y hombres (18.1, 4.8, 1.0  $\mu\text{g L}^{-1}$ ). La evaluación significativa entre los niveles de arsénico en el agua potable y en la orina subrayó la exposición al arsénico en la población ( $R^2 = 0.72$ ). Al analizar los resultados, los odds ratios ajustados junto con intervalos de confianza del 95% encontraron un mayor riesgo de ser diagnosticados con diabetes tipo 2 (DT2) (1.7, 1.2–2.0) y de padecer hipertensión arterial (HTA) (1.8, 1.7–1.9) en personas que residían en San Pedro en comparación con aquellos de Lerdo. Sin embargo, no observaron una asociación significativa con la obesidad. También constataron que los individuos que habitaban en ciudades bajo el programa CERHA tenían un incremento en el riesgo de presentar obesidad (con valores entre 1.3 y 1.9), DT2 (con valores entre 1.5 y 3.3) y HTA (con valores entre 1.4 y 2.4) en comparación con los residentes de ciudades fuera del programa CERHA. Finalmente, determinaron que la obesidad es más probable en mujeres [inversa de OR e IC95% 0.4 (0.2-0.7)] en comparación con los hombres,



mientras que los hombres tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticados con DT2 [OR = 2. (1.4-2.3)] e HTA [OR = 2.0 (1.5-2.3)] en comparación con las mujeres, independientemente de la ubicación municipal.

Gump B et al, (11) publicaron un artículo en el 2023 que fue realizado en Nueva York, cuyo objetivo fue examinar la asociación entre los niveles totales de arsénico en orina en niños y los indicadores subclínicos de ECV. Fue un estudio transversal con a 245 niños, un subconjunto de la cohorte de Exposiciones ambientales y resultados de salud infantil (EECHO). Reclutaron niños del área metropolitana de Syracuse, Nueva York, desde el 1 de agosto de 2013 hasta el 30 de noviembre de 2017, con inscripción durante todo el año. El análisis estadístico se realizó desde el 1 de enero de 2022 hasta el 28 de febrero de 2023. El arsénico total en orina se midió mediante espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente. La concentración de creatinina se utilizó para ajustar la dilución urinaria. Además, se midieron las posibles rutas de exposición (p. ej., dieta). Evaluaron tres indicadores de ECV subclínica: velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral, espesor de la íntima media carotídea y medidas ecocardiográficas de remodelación cardíaca. La muestra del estudio incluyó a 245 niños de edades comprendidas entre 9 y 11 años (edad media [DE], 10.52 [0.93] años; 133 [54.3%] mujeres). La media geométrica del nivel de arsénico total ajustado por creatinina en la población fue de 7.76  $\mu\text{g/g}$  de creatinina. Después del ajuste por covariables, los niveles elevados de arsénico total se asociaron con un espesor significativamente mayor de la íntima media carotídea ( $\beta = 0.21$ ; IC del 95 %, 0.08-0.33;  $P = 0.001$ ). Además, la ecocardiografía reveló que el arsénico total elevado era significativamente mayor en los niños con hipertrofia concéntrica (indicada por una mayor masa ventricular izquierda y un mayor espesor relativo de la pared; media geométrica, 16.77  $\mu\text{g/g}$  de creatinina; IC del 95 %, 9.87-28.79  $\mu\text{g/g}$ ), en relación con el grupo de referencia (media geométrica, 7.39



$\mu\text{g/g}$  de creatinina; IC del 95 %, 6.36-8.58  $\mu\text{g/g}$ ). Con respecto a la fuente de exposición, se encontró una concentración geográfica significativa del arsénico total en un área urbana de Syracuse, Nueva York. Concluyeron los hallazgos sugieren una asociación significativa entre la exposición al arsénico y la ECV subclínica en niños. Se encontraron niveles elevados de arsénico total en un área de Siracusa con elevaciones conocidas de metales tóxicos provenientes de desechos industriales, lo que sugiere contaminación histórica como una posible fuente.

Zhang Y et al (12), publicaron un artículo en el 2023, cuyo propósito fue evaluar los efectos de la exposición al arsénico a corto y largo plazo sobre la hiperglucemia y el efecto mediador del daño oxidativo en dicha asociación, realizaron tres estudios de medidas repetidas con 9938 observaciones en la cohorte de Wuhan-Zhuhai. Midieron los niveles de arsénico total en orina, FPG, 8-iso-prostaglandina F2alfa (8-iso-PGF2 $\alpha$ ) en orina, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) en orina y carbonilos de proteínas plasmáticas (PCO). Utilizaron modelos mixtos lineales generalizados para evaluar las relaciones exposición-respuesta del arsénico total en orina con FPG y los riesgos prevalentes de alteración de la glucosa en ayunas (IFG), DM2 y regulación anormal de la glucosa (AGR). Aplicaron modelos de regresión de Cox para evaluar las asociaciones de la exposición al arsénico con los riesgos de incidentes de IFG, T2DM y AGR. Realizaron análisis de mediación para evaluar los efectos mediadores de 8-iso-PGF2 $\alpha$ , 8-OHdG y PCO. Encontraron que cada aumento de una unidad en el arsénico total urinario transformado logarítmicamente natural se asoció con un aumento de 0.082 (IC del 95 %: 0.047 a 0.118) mmol/L en la FPG, así como con un aumento del 10.3% (IC del 95 %: 1.4 %-20.0 %), un aumento del 4.4% (IC del 95%: 5.3%–15.2%) y del 8.7% (IC del 95%: 1.2%–16.6%) en los riesgos prevalentes de GAA, DM2 y AGR, respectivamente. En análisis longitudinales, la exposición al arsénico se asoció además con el aumento anual



de la tasa de FPG con un  $\beta$  (IC del 95%) de 0.021 (IC del 95%: 0.010 a 0.033). Los riesgos de incidentes de IFG, T2DM y AGR aumentaron sin significación estadística cuando aumentaron los niveles de arsénico. Los análisis de mediación mostraron que 8-iso-PGF $2\alpha$  y PCO mediaron el 30.04% y el 10.02% de la elevación urinaria total de FPG asociada al arsénico, respectivamente.

Hu Y et al, (13) publicaron un artículo en el 2021 cuyo objetivo fue evaluar la correlación de los daños en la piel y el hígado con la intoxicación por arsénico y las alteraciones de los oligoelementos. Incluyeron un total de 172 sujetos de un área de envenenamiento por arsénico que quema carbón. Detectaron los niveles de 18 oligoelementos en el cabello y seis índices de función hepática en suero, y analizaron las asociaciones y los riesgos de los oligoelementos relacionados con el daño cutáneo y hepático. Finalmente, se utilizaron la curva característica operativa del receptor (ROC) y las áreas bajo la curva (AUC) para analizar los valores diagnósticos de ciertos elementos traza para el daño cutáneo y hepático inducido por arsénico. Encontraron que el incremento en Al y V fueron factores de riesgo de daño cutáneo inducido por el arsénico (OR = 1.05) y daño hepático (OR = 13.16), respectivamente. Además, los resultados encontraron que el Se y el Al poseían ciertos valores diagnósticos para el daño cutáneo inducido por arsénico (AUC = 0.93, 0.80), que el Se poseía un valor diagnóstico para el daño hepático (AUC = 0.93) y que la combinación de Se y Al aumentó el valor diagnóstico de daño cutáneo (AUC = 0.96). Concluyeron que el estudio proporciona una base de investigación importante para comprender mejor las razones del daño cutáneo y hepático inducido por el arsénico, para detectar e identificar biomarcadores de diagnóstico candidatos y para mejorar las estrategias de prevención y control del arsenismo.



Ahmed B, (14) publicó un artículo en el 2019 cuyo objetivo fue determinar la relación entre el melanoma y la exposición prolongada al arsénico. Fue un estudio transversal utilizando los ciclos 2003-2016 de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) para investigar la asociación entre la exposición al arsénico y los diagnósticos autoinformados de melanoma y cáncer de piel no melanoma. Se realizó regresiones logísticas univariadas y multivariadas. Para evaluar la asociación con la fuente de agua del grifo, calculó una razón de probabilidades en comparación con los controles sin diagnósticos de cáncer, tanto de melanoma como de no melanoma. Encontró que las personas de raza blanca, con mayor educación, estatus socioeconómico más alto y fumadores tenían más probabilidades de ser diagnosticadas con melanoma o cáncer de piel no melanoma. Después de ajustar por edad y raza/etnia, la razón de probabilidades bruta de las personas con  $> 50$  ug/L de arsénico en su orina y que tenían melanoma o no melanoma fue de 1.87 (IC del 95%: 0.58-6.05) y 2.23 (IC del 95%: 1.12-4.45), respectivamente. Las personas con diagnóstico de cáncer de piel no melanoma tenían 2.06 más probabilidades de informar que consumían agua de una fuente no municipal. Concluyó no hubo relación entre la incidencia de melanoma y la exposición al arsénico (medida en la orina) entre adultos estadounidenses utilizando NHANES de 2003 a 2016. Las fuentes de agua no municipales se asociaron con el cáncer de piel no melanoma y deberían investigarse más a fondo.

Mochizuki H et al, (15) publicaron un artículo en el 2019 cuyo objetivo fue evaluar la relación entre los deterioros neurológicos y la concentración de arsénico en el agua potable (ACDW). Emplearon un diseño de estudio transversal. Realizaron exámenes médicos a 1,867 residentes en siete aldeas del municipio de Thabaung en Myanmar. Los exámenes médicos consistieron en entrevistas sobre síntomas neurológicos subjetivos y exámenes neurológicos objetivos de alteraciones sensoriales. Para los síntomas



neurológicos subjetivos, comprobamos la presencia o ausencia de defectos en el olfato, la visión, el gusto y la audición; el sentimiento de debilidad; y entumecimiento o dolor crónico. Para alteraciones sensoriales objetivas, examinamos defectos en la sensación de dolor, sensación de vibración y discriminación de dos puntos. Analizamos la relación entre los síntomas subjetivos, las alteraciones sensoriales objetivas y la ACDW. Encontraron que los residentes con ACDW  $\geq 10$  partes por mil millón (ppb) habían experimentado una "sensación de debilidad" y "entumecimiento o dolor crónico" significativamente más a menudo que aquellos con ACDW  $< 10$  ppb. Los residentes con ACDW  $\geq 50$  ppb tuvieron tres tipos de alteraciones sensoriales significativamente más a menudo que aquellos con ACDW  $< 50$  ppb. En los niños, no hubo asociación significativa entre los síntomas o signos y la ACDW. Concluyeron que los síntomas subjetivos, probablemente debidos a neuropatía periférica, ocurrieron con una ACDW muy baja (alrededor de 10 ppb). Se produjeron alteraciones objetivas de los nervios periféricos de fibras pequeñas y grandes con una ACDW baja ( $> 50$  ppb). Estos datos sugieren un umbral para la aparición de neuropatía periférica debido a la exposición al arsénico e indican que la concentración de arsénico en el agua potable debe ser inferior a 10 ppb para garantizar la salud humana.

Kile M et al, (16) publicaron un artículo en el 2016 realizado en Bangladés. Fue un estudio de casos y controles en 147 mujeres bangladesíes expuestas al arsénico para evaluar la asociación entre la anemia y las lesiones cutáneas inducidas por el arsénico. Encontraron que las probabilidades de lesiones cutáneas relacionadas con el arsénico eran aproximadamente tres veces mayores entre las mujeres anémicas (hemoglobina  $< 120$  g/L) en comparación con las mujeres con niveles normales de hemoglobina [Odds Ratio (OR) = 3.32, intervalo de confianza del 95 % (IC): 1.29, 8.52] después de ajustar por los niveles de arsénico en el agua potable y otras covariables. Además, el 75 % de las mujeres



con anemia tenían reservas adecuadas de hierro (ferritina sérica  $\geq 12 \mu\text{g/L}$ ), lo que sugiere que la mayoría de la anemia detectada en esta población no estaba relacionada con la depleción de hierro. Concluyeron que teniendo en cuenta la magnitud de la exposición al arsénico y la prevalencia de la anemia en las mujeres de Bangladesh, se justifica realizar investigaciones adicionales que identifiquen las causas de la anemia para que se puedan implementar intervenciones efectivas mientras continúan los esfuerzos de remediación del arsénico.

Roble M et al, (17) publicaron un artículo en el 2012 cuyo objetivo fue analizar la relación existente entre la concentración urinaria de arsénico y la presencia de albuminuria, así como la excreción urinaria de  $\alpha 1$ -microglobulina, que se considera un marcador temprano de daño tubular en el riñón. Fue un estudio transversal y comparativo en cinco comunidades en las cercanías de la ciudad de Querétaro, México. Para ser elegibles en el estudio, los participantes no debían contar con antecedentes de enfermedad renal, hipertensión arterial, diabetes mellitus ni exposición industrial al arsénico. Se aplicó un cuestionario para determinar factores de riesgo de exposición al arsénico, se realizaron mediciones antropométricas y de presión arterial, y se recogieron muestras de sangre y orina para el análisis de albúmina,  $\alpha 1$ -microglobulina y arsénico. Incluyeron en el estudio a 90 individuos sin antecedentes de enfermedad renal, diabetes ni hipertensión arterial. El promedio de edad de la población fue de  $40.9 \pm 12.9$  años, y la concentración urinaria de arsénico tuvo una mediana de  $15 \mu\text{g/gr Cr}$  (rango de  $0.56$ - $89.2 \mu\text{g/gr Cr}$ ). Diez personas presentan niveles críticos de arsénico, superiores a  $50 \mu\text{g/gr Cr}$ . La edad superior a 50 años [OR 2.48, IC95 (0.9-6.6)] y la ubicación de residencia se identifican como los factores de riesgo más significativos asociados con niveles más altos de arsénico. Se encontró que la excreción urinaria de arsénico se asociaba con una mayor excreción de  $\alpha 1$ -microglobulina ( $r^2 = 0.07$ ), que se considera indicativo de daño tubular temprano en



los riñones. No se detectó asociación entre el arsénico y la albuminuria ni con otras variables bioquímicas en suero. Concluyeron que existe relación entre los niveles de arsénico y la excreción urinaria de  $\alpha$ 1-microglobulina, la cual se considera un indicador de daño renal temprano. Sin embargo, no se encontró evaluación con la albuminuria ni con otras variables bioquímicas. Estos resultados respaldan la consideración del arsénico como un factor de riesgo en el desarrollo de lesiones renales en etapas tempranas.

### **Nacionales.**

Fano D, (18) publicó su tesis en el 2021 realizada en la ciudad de Tacna cuyo objetivo fue analizar el impacto del consumo de arsénico presente en el agua potable en los resultados perinatales en la provincia de Tacna. Fue una investigación observacional de tipo longitudinal en la que se reclutaron 150 mujeres embarazadas que se encontraron en las primeras 24 semanas de gestación. Recolectaron muestras de agua potable de la fuente principal de consumo para analizar la presencia total de arsénico inorgánico, así como muestras de orina para evaluar el arsénico urinario total y sus diversos metabolitos (U-iAsIII, U-iAsV, arsenobetaína, U-MMA). y U-DMA). Los registros perinatales, como el peso y la talla al nacer, así como la edad gestacional, se obtuvieron de los expedientes médicos del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. Se emplearon análisis de regresión lineal y logística para examinar la asociación entre las concentraciones de arsénico urinario y sus metabolitos con los resultados perinatales. Encontraron que aproximadamente un 66% de las gestantes estaban expuestas a concentraciones de arsénico en el agua potable  $\geq 25$   $\mu\text{g/L}$ , con niveles de exposición dependientes de la zona de residencia; siendo la región sur la que mostró menores concentraciones. El promedio de concentración total de arsénico en la orina fue de 46.10  $\mu\text{g/L}$ , siendo la zona norte la de mayor concentración (56.02  $\mu\text{g/L}$ ,  $p < 0.05$ ). En lo que respecta al metabolito DMA, la zona metropolitana registró el mayor valor (17.69  $\mu\text{g/L}$ ,  $p < 0.05$ ). El peso promedio al nacer fue de 3618 g.



La prevalencia de nacimientos prematuros, pequeños para la edad gestacional (PEG) y grandes para la edad gestacional (GEG) fue de 3.75%, 4.38% y 29.38%, respectivamente. La zona metropolitana presentó la menor prevalencia de GEG (18.97%), mientras que la zona norte mostró la mayor (40%) ( $p=0.01$ ). Encontró una relación estadísticamente significativa entre el cuartil superior de U-iAsIII y el peso al nacer ( $\beta$ -coef: 232.93 g, 95%IC 5.91 – 459.95). Aunque no fue estadísticamente significativo, se observará una tendencia hacia una mayor incidencia de nacimientos prematuros con mayores concentraciones de U-tAs y sus diversos metabolitos, excepto la arsenobetaína y el DMA. Concluyó que las zonas norte y centro de Tacna presentaron los niveles más altos de arsénico en el agua potable consumida por las gestantes, lo que también se reflejó en los análisis de orina. Asimismo, la zona centro mostró la menor incidencia de GEG. La ausencia de una asociación entre el arsénico y PEG podría deberse a factores como polimorfismos genéticos debidos a la exposición intergeneracional al arsénico o a la ascendencia aymara de la población.

Quinto I et al, (19) publicaron su tesis en el 2021 realizada en Huancavelica cuyo objetivo fue determinar los niveles de plomo y arsénico en el río Cachi. El enfoque utilizado fue descriptivo y correlacional. La población total fue de 1200 residentes, de los cuales seleccionaron una muestra no probabilística estratificada de 60 personas (5% de la población). Los resultados revelaron que el agua del río Cachi presenta concentraciones elevadas de plomo que superan los estándares de calidad ambiental. Por otro lado, los niveles de arsénico se mantienen dentro de los límites establecidos por los ECA. Concluyeron que el promedio de concentración de plomo en el agua es de 0.024 mg/L, con un 88.88% de las muestras por encima de los ECA, con valores que oscilan entre 0.008 y 0.053 mg/L. En cuanto al arsénico, sus niveles no exceden los estándares. Entre



las enfermedades asociadas con estos contaminantes en la población se encuentran problemas gastrointestinales, dolor en los huesos y cáncer de pulmón.

### **Regionales.**

Chata A, (20) publicó su tesis en el 2015 realizada en la cuenca del río Coata en Puno cuyo objetivo fue establecer la relación existente entre los metales pesados (Hg, As, Pb y Cd) presentes en el agua y la leche de la cuenca del río Coata durante el año 2015. La metodología empleada se encuadró en un diseño de tipo transversal. Utilizó el método de la EPA mediante espectrofotometría de absorción atómica-llama. Examinaron seis muestras de agua y seis muestras de leche utilizando una técnica de muestreo no probabilística por conveniencia. Para contrastar las hipótesis planteadas, aplicaron el coeficiente de calificación de rangos de Spearman. En sus resultados se determinó que las concentraciones de mercurio estuvieron por debajo de los 0.00020 mg/l. El promedio de concentración de arsénico fue de 0.048 mg/l, mientras que para el plomo, el valor promedio fue de 0.014 mg/l. En el caso del cadmio, los resultados fueron inferiores a 0.00050 mg/l. Es importante destacar que ninguno de los metales pesados analizados en las muestras de agua sobrepasó los estándares nacionales de calidad ambiental establecidos por el Ministerio del Ambiente Peruano para el consumo animal y el riego de vegetales de consumo crudo. En lo concerniente al análisis de las muestras de leche, los valores promedio de mercurio fueron de 0.0028 mg/l, no superando el límite máximo permisible (0.005 mg/kg) fijado por la norma técnica Ecuatoriana. Sin embargo, en el caso del arsénico, se registró un promedio de 0.43 mg/l, superando el límite máximo permisible (0.015 mg/kg) establecido por la norma técnica ecuatoriana. Para el plomo, las concentraciones promedio fueron de 0.21 mg/l, superando el límite máximo permisible (0.020 mg/kg) fijado por el Codex Alimentarius y la Unión Europea. En cuanto al cadmio, el promedio fue de 0.0037 mg/l, no superando el límite máximo permisible (0.010 mg/kg)



establecido por la norma técnica rumana. Concluyeron que en cuanto a las relaciones entre los metales pesados (mercurio, plomo y cadmio) en el agua y la leche los valores estaban dentro de lo permitido. Por otro lado, en relación al arsénico en agua y leche, los valores eran mayores a lo permitido.

## **B. Marco teórico.**

### **Definición de intoxicación crónica por arsénico.**

La intoxicación crónica por arsénico, conocida también como hidroarsenicismo, es una condición médica que surge debido a una exposición prolongada y continua al arsénico a lo largo de varios años. Esta exposición constante puede dar lugar a la acumulación de arsénico en el cuerpo, lo que con el tiempo puede manifestarse en síntomas característicos. Sin embargo, a pesar de que los síntomas son conocidos, aún no se ha establecido con precisión la totalidad de los efectos tóxicos ni el mecanismo exacto a través del cual el arsénico provoca sus efectos en el organismo.

Una característica preocupante de la intoxicación crónica por arsénico es que no existe una concentración segura conocida de arsénico en el agua destinada al consumo humano. Aunque no se ha determinado una dosis umbral para los efectos cancerígenos o no cancerígenos del arsénico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una concentración de arsénico en el agua para consumo humano que sea menor a 10 µg/L para garantizar la seguridad de la población.

Esta condición es un desafío de salud pública, especialmente en regiones donde la presencia de arsénico en el agua subterránea es alta. La intoxicación crónica por arsénico puede dar lugar a una variedad de problemas de salud, incluyendo trastornos dermatológicos, problemas gastrointestinales, enfermedades cardiovasculares, diabetes y un mayor riesgo de desarrollar cáncer en diferentes órganos. Aunque los síntomas pueden



variar, es crucial abordar esta problemática mediante la implementación de medidas para reducir la exposición al arsénico y garantizar la seguridad del suministro de agua para consumo humano (21).

### **Alteraciones patológicas por arsénico**

La exposición al arsénico inorgánico (iAs) es un grave problema de salud que afecta a más de 140 millones de personas en todo el mundo, principalmente a través del agua potable contaminada. La intoxicación aguda por iAs produce varios síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea intensa, mientras que la exposición prolongada a iAs aumenta el riesgo de varios trastornos malignos, como tumores de pulmón, del tracto urinario y de la piel. Otro criterio de valoración sensible y menos descrita de la exposición crónica al iAs son los efectos no malignos sobre la salud en los sistemas hepático, endocrino, renal, neurológico, hematológico, inmunológico, cardiovascular y dérmico.

#### **Arsénico y trastornos hepáticos.**

El hígado es el sitio principal del metabolismo del arsénico y muestra una acumulación dosis-respuesta de este metaloide y sus metabolitos, posiblemente relacionada con la sobreexpresión de transportadores de iAs (III), como la acuagliceroporina-9 (AQP9) en respuesta a la exposición a iAs (22).

Los datos epidemiológicos han mostrado una asociación entre la exposición al iAs y trastornos hepáticos no malignos como hepatomegalia, hipertensión portal intrahepática no cirrótica (NCIPH), fibrosis portal, cirrosis, hepatitis y enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

Por ejemplo, las poblaciones de áreas endémicas de agua potable, alimentos y aire contaminados con arsénico mostraron una alta prevalencia de hepatomegalia acompañada



en algunos casos de niveles séricos elevados de enzimas hepáticas (p. ej., alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina) en comparación con poblaciones de control (23).

Una consecuencia principal de la exposición crónica a altos niveles de arsénico es la NCIPH, que es el resultado de una microangiopatía crónica de las ramas de la vena porta, que conduce a la oclusión de la vena porta intrahepática. De acuerdo con esto, las poblaciones con una ingesta elevada de arsénico en el agua potable tienen una alta prevalencia de NCIPH en presencia de arsenicosis cutánea (24).

De hecho, un estudio realizado en Chandigarh, India, demostró que los niveles de arsénico en la biopsia hepática de pacientes del NCIPH eran significativamente mayores ( $0.887 \pm 0.404$  ppm) en comparación con los pacientes con cirrosis ( $0.18 \pm 0.17$  ppm) y los individuos de control ( $0.07 \pm 0.06$  ppm). Curiosamente, algunos de los pacientes del NCIPH consumieron agua potable con alto contenido de arsénico (0.36 y 0.55 ppm). Además, el tratamiento prolongado de pacientes con psoriasis con medicamentos con arsénico como la solución de Fowler se ha relacionado con cambios en la piel con arsénico y el desarrollo de NCIPH, posiblemente debido al daño directo del iAs a las venas porta intrahepáticas (25).

En relación con las lesiones de daño hepático más graves, el hidroarsenismo crónico se ha asociado con la aparición de fibrosis portal, con un mayor riesgo, prevalencia y mortalidad de cirrosis. Al igual que el NCIPH, se han descrito varios casos de cirrosis como consecuencia de la exposición ocupacional al arsénico o después del uso prolongado de la solución de Fowler para el tratamiento de la psoriasis.

Además de las lesiones de hepatotoxicidad relacionadas con el iAs, el aumento de la concentración de arsénico en el agua de pozo ( $\geq 300,0$   $\mu\text{g/l}$ ) se asocia con una alta



prevalencia de infecciones virales como la hepatitis crónica. Específicamente, los niveles altos de arsénico en orina se asocian con seroprevalencia anti-VHA, seroconversión del VHE durante el embarazo, riesgo elevado de infección por hepatitis B y tasas de prevalencia más altas de hepatitis C en el área del complejo petroquímico (26).

Finalmente, los niveles elevados de arsénico en orina se asocian positivamente con concentraciones séricas elevadas de biomarcadores para NAFLD (enzima ALT), lo que sugiere un mayor riesgo de padecer esta enfermedad en los mexicano-estadounidenses en los EE. UU. Consistentemente, la presencia de contaminación por metales pesados, incluido iA, en los suelos aumentó el riesgo de NAFLD en hombres con un índice de masa corporal (IMC) <24, lo que reforzó la propuesta de que la exposición al arsénico es un factor de riesgo para la aparición de NAFLD.

### **El arsénico induce inflamación del hígado**

Las poblaciones crónicas ambientalmente expuestas a arsénico con intoxicación por metaloides mostraron lesiones degenerativas hepáticas caracterizadas por inflamación crónica, vacuolización, necrosis focal y fibrosis de colágeno en las áreas periportales. Los modelos animales sugirieron que la inflamación y los cambios histopatológicos inducidos por iAs (III) (p. ej., dilatación de los sinusoides, infiltración de leucocitos, agrandamiento de los hepatocitos y fibrosis) en el hígado podrían estar relacionados con una expresión elevada de moléculas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 y factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B), aumento de la secreción de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8, niveles elevados de proteína tisular de TNF- $\alpha$ , IL-6, factor 2 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-2 $\alpha$ ) y varios marcadores de fibrosis, incluidos PCNA, colágeno I, vimentina y actina del músculo liso  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) (27).



Mecánicamente, se ha descrito que el tratamiento con iAs (III) de hepatocitos fetales humanos (células L-02) induce una sobreexpresión dependiente del factor-1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) del transportador de monocarboxilato-4 (MCT-4) y una glucólisis elevada favoreciendo la producción de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Además, en las células L-02, la inflamación inducida por arsenito puede activarse a través de mecanismos epigenéticos como 1) sobreexpresión de MALAT, un ARN largo no codificante que promueve la estabilización de la proteína HIF-2 $\alpha$  y 2) regulación negativa de miR-379-5p, asociado con una alta expresión de su gen diana Gasdermin y la liberación de IL-1 $\beta$  que participa en la activación de la línea celular estrellada hepática, crítica para la fibrosis hepática (28).

### **El arsénico promueve la muerte de las células hepáticas**

El efecto citotóxico de iAs en hepatocitos de animales expuestos se ha relacionado con la apoptosis dependiente del estrés oxidativo caracterizada por daño oxidativo al ADN, daño mitocondrial (alteración del potencial de membrana, inflamación mitocondrial e inhibición de las enzimas mitocondrias), cambios de Bcl-2, Bcl- Proteínas xL, Bad, Bax y Bim en asociación con un mayor nivel de Apaf-1, citocromo c, activación de caspasa-9, caspasa-3, escisión de PARP y fragmentación del ADN. Además de la apoptosis intrínseca, la toxicidad de iAs en el hígado puede activar vías de apoptosis extrínsecas y dependientes del estrés del RE con escisión de caspasa-8 y caspasa-12, respectivamente. Recientemente, se ha informado que el arsenito de sodio activa las vías de señalización del estrés del RE en las células L-02, promoviendo niveles elevados de proteína del factor de transcripción C/proteína homóloga a EBP (CHOP) que induce la expresión del receptor de muerte 5 (DR5), favoreciendo la activación de la apoptosis extrínseca. a través del ensamblaje de DISCO y escisión de caspasa-8 (29).



Esta hepatotoxicidad relacionada con iAs implica la activación de p53 y sus genes diana (miR-34a y Bax), así como la activación de las vías de señalización de NF- $\kappa$ B, factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), PKC $\delta$ -JNK, p38 y MAPK. El tratamiento con iAs (III) reduce los niveles de proteínas de reguladores críticos de rutas protectoras como ERK, PI3K-AKT y Nrf2 en hepatocitos de rata. Por el contrario, también se ha descrito que iAs (III) activa la vía Nrf2; incluso se requieren moléculas antioxidantes críticas como el GSH para la apoptosis inducida por DMA en la línea celular de hígado de rata. Curiosamente, esta capacidad de los iA para modular diferencialmente las vías de supervivencia celular podría estar relacionada con el estado de diferenciación de los hepatocitos humanos (30).

Además, el tratamiento con iAs en líneas celulares de carcinoma hepatocelular induce mecanismos proapoptóticos como la disfunción mitocondrial, la regulación negativa de Bcl-2 en paralelo a la regulación positiva de la expresión de p53, Bax, caspasa-9 y caspasa-3, disminución de los niveles de proteína de Bcl. -xL, Bcl-2 y XIAP, proteína p53 elevada, activación de caspasa-9 y caspasa-3, exposición a fosfatidilserina y daño en el ADN (31).

### **Arsénico y trastornos endocrinos.**

Las glándulas endocrinas son fundamentales para controlar varios procesos esenciales para la supervivencia y la reproducción. Las principales glándulas endocrinas son la hipófisis, la tiroides, las paratiroides, el páncreas, las glándulas suprarrenales y las gónadas. La diabetes mellitus tipo 1 y 2 (DM1 y DM2) constituyen el trastorno endocrino más común; sin embargo, existen otras alteraciones que incluyen hipotiroidismo primario, hipertiroidismo, síndrome de ovario poliquístico e hipogonadismo masculino.



### **Arsénico y diabetes.**

Varios datos epidemiológicos han revelado una fuerte asociación entre la DM y la exposición al arsénico. Una primera observación fue que los residentes de áreas donde la arseniasis crónica es endémica mostraron una prevalencia de DM ajustada por edad y género (odds ratio = 2.7), tasas de incidencia y mortalidad más altas en comparación con áreas no endémicas. En estas poblaciones, la relación entre tóxicos ambientales y enfermedades se reforzó porque la mortalidad por MS disminuyó en las mujeres después de la eliminación de la exposición al arsénico en el agua potable. De hecho, las áreas con concentraciones bajas, medianas y altas de arsénico inorgánico en el agua, por ejemplo, en Serbia (<57 µg/L), EE. UU. (<100 µg/L), Bangladesh (<170 µg/L), Chile (>800 µg/L) y Camboya (>900 µg/L) tienen un mayor riesgo, incidencia y prevalencia de DM2 en comparación con las poblaciones no expuestas. Sin embargo, también se ha informado que el riesgo de DM2 exhibe un patrón dosis-respuesta a medida que aumentan los niveles de iAs en el agua y después de largos períodos de exposición. Los datos del metanálisis han propuesto que el riesgo de DM2 aumenta en un 13 % por cada incremento de 100 µg/l de iAs en el agua potable (32).

Un biomarcador adecuado de la exposición a iAs es la concentración de niveles de metaloides en la orina; algunos informes han identificado un mayor riesgo y prevalencia de DM2 en personas expuestas al agua potable con niveles altos de iAs (III) total y su metabolito DMA (III) en la orina y presencia de iAs (III), MMA (III) y DMA (III) en células uroteliales exfoliadas. Otros informes describieron una asociación entre una menor proporción de arsenicales monometilados en la orina con una mayor resistencia a la insulina (HOMA2-IR) y la incidencia de DM2. Por el contrario, proporciones más altas de MMA y DMA se asocian con el riesgo de DM1 (33).

Como el envenenamiento podría estar relacionado con trastornos prediabéticos, por ejemplo, las poblaciones expuestas mostraron una asociación positiva entre el agua total y las concentraciones de arsénico en orina con el riesgo y la prevalencia de prediabetes, respectivamente. De manera similar, los niveles elevados de arsénico total en la orina se asociaron significativamente con otras alteraciones del metabolismo de la glucosa, como niveles más altos de glucosa en ayunas y al azar, aumento de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), disminución de la sensibilidad a la insulina y reducción de la capacidad de secreción, posiblemente relacionados con las células  $\beta$  pancreáticas (34).

En mujeres embarazadas, la presencia de DMA en orina e iAs en sangre, así como meconio en las uñas de los pies de mujeres posparto y recién nacidos, se ha asociado con un mayor riesgo de diabetes mellitus gestacional (DMG). Una estimación considera que cada aumento de 5  $\mu\text{g/L}$  en la concentración de iAs en el agua se asocia con casi un 10% más de riesgo de DMG (35).

### **El arsénico induce daño y disfunción del páncreas**

El arsénico es absorbido por el tejido pancreático y las células  $\beta$  de una manera dependiente de la dosis y se acumula significativamente en el páncreas. Curiosamente, se ha descrito en modelos de ratones con DM1 inducida por estreptozotocina (STZ), sobreexpresión específica de órganos y altos niveles de proteína de los transportadores de absorción de iAsV (PIT1 y PIT2) y iAs III (AQP7, AQP9 y GLUT1) en comparación con animales no diabéticos, lo que sugiere que el transporte de iAs podría aumentar en condiciones diabéticas (36).

Los modelos animales, expuestos subcrónicamente o crónicamente a iAs, mostraron cambios morfológicos, por ejemplo, disminución del número y tamaño de las



células de los islotes, alteraciones de la vasculatura pancreática, niveles más altos de marcadores oxidativos (NO, MDA y OH) y actividades reducidas de enzimas antioxidantes, como SOD, CAT y TrxR en tejido de páncreas, en comparación con ratas de control. De manera similar, las ratas diabéticas inducidas por STZ expuestas a arsénico presentaron degeneración, vacuolación, necrosis, desgranulación y contracción severa en los islotes de Langerhans (37).

Esta toxicidad diabetogénica asociada a iAs podría estar relacionada con el nivel molecular con propiedades prooxidantes de iAs que induce la sobreproducción de ROS, posiblemente a través de niveles elevados de SIRT3 y disminución de la actividad del complejo II mitocondrial en ratas con metabolismo de glucosa desregulado. Este entorno oxidativo en las células  $\beta$  pancreáticas promueve niveles bajos de proteína del eje PPAR $\gamma$ -PINK1 asociados con la inhibición de la mitofagia, la inactivación de TrxR y niveles altos de ASK1, favoreciendo la inducción de apoptosis caracterizada por la alteración del potencial de la membrana mitocondrial, la liberación de citocromo c y el aumento de proteína apoptótica Bax, niveles reducidos de proteína antiapoptótica Bcl-2, activación de caspasa-3 y fragmentación del ADN. Además de la apoptosis, en las células del páncreas, iAs induce una muerte celular autofágica dependiente de ROS acompañada de una inhibición de la vía antioxidante Nrf2/TrxR. Esto es importante porque la activación de Nrf2 es crítica para la protección de las células  $\beta$  pancreáticas contra la citotoxicidad aguda inducida por iAs (III) (38).

Otra alteración crítica en la patogénesis de la DM2 es la desregulación de la función de las células  $\beta$  pancreáticas que incluye deterioro de la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) y defectos en varios tipos de células y tejidos, como el tejido adiposo y el hígado, que eventualmente conduce a resistencia a la insulina.



Los estudios *in vitro* en líneas de células  $\beta$  mostraron una reducción constante de GSIS asociada con la exposición crónica y subtóxica al iAs; sin embargo, existe cierta discrepancia en la literatura sobre si la secreción de insulina basal se ve alterada por la exposición al iAs. De manera similar, se ha observado deterioro de GSIS en islotes pancreáticos de ratón y células de insulinoma tratadas con metabolitos de iAs, MMA (III) y DMA (III) (39).

A nivel molecular, se ha propuesto que iAs afecta varios procesos que participan en GSIS, por ejemplo, inhibe el metabolismo mitocondrial, promueve cambios en el perfil metabólico asociados con la producción alterada de ATP en las mitocondrias, regula positivamente la expresión del polipéptido  $\alpha 6a$  (Ugt1a6a) de la familia UDP-glucuronosiltransferasa 1, favoreciendo el aumento de la glucuronidación de la serotonina e inhibe la producción de peróxido intracelular estimulada por la glucosa a través de la expresión de enzimas antioxidantes dependiente de Nrf2 (40).

Además, Díaz-Villaseñor et al, encontraron que la expresión del ARNm de insulina disminuye en las células  $\beta$  primarias del páncreas de rata expuestas a iAs (III) ( $5 \mu M$ ), mientras que una concentración 10 veces menor ( $0,5 \mu M$ ) suprime el influjo de  $Ca^{2+}$  en la línea celular de insulinoma de rata que inhibe el empaquetamiento de las vesículas de insulina y en consecuencia afecta a GSIS. Además, iAs afecta la secreción y síntesis de insulina, aumentando la expresión de miR-149 que regula negativamente mafA, un factor de transcripción de la insulina, así como también regula miR-2909 (en dosis bajas) y c-Jun (en dosis altas) para regular negativamente PDX1, un factor de transcripción crucial para el desarrollo, la supervivencia y la regulación de la expresión del gen de la insulina de las células  $\beta$  (41).

Además de los efectos pancreáticos, Wauson et al, evaluaron la exposición a iAs (III) ( $6 \mu M$ ) en células preadipocíticas (3T3-L1) y, después de 2 meses, encontraron una



disminución en la expresión de PPAR $\gamma$  (responsable de la diferenciación de adipocitos) que altera la señalización de PPAR $\gamma$  y eventualmente, este efecto podría disminuir la sensibilidad a la insulina. A nivel molecular, se ha descrito que iAs (III), MMA (III) y DMA (III) inhiben la PKB/Akt activando la fosforilación catalizada por PDK 1/2, suprimiendo la captación de glucosa estimulada por la insulina en los adipocitos. Estudios adicionales en líneas celulares de adipocitos de ratón maduros encontraron que iAs (III), MMA (III) y DMA (III) eran capaces de inhibir tanto la señalización de insulina como GSIS (42).

Tomando en conjunto esta información, se podría plantear la hipótesis de que la exposición a iAs se ha relacionado con la fisiopatología de la DM2 debido al deterioro de GSIS y la reducción de la sensibilidad a la insulina en las células diana, como los adipocitos, que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina.

### **Arsénico y trastornos renales**

Existen pocos estudios que aborden los efectos de los iAs sobre la albuminuria, la lesión tubular y variables bioquímicas como el ácido úrico. Sin embargo, existe información importante sobre los trastornos renales.

La toxicidad por arsénico ha sido descrita desde la antigüedad; sin embargo, la nefrotoxicidad del iAs se describió hace apenas 50 años cuando su exposición se asoció con el desarrollo de hemólisis e insuficiencia renal aguda en trabajadores industriales expuestos a este metal; Las biopsias renales realizadas en estos pacientes mostraron necrosis tubular aguda, necrosis cortical renal, fibrosis intersticial difusa y mayor progresión a enfermedad renal crónica (ERC) (43).

En una población china expuesta al arsénico se observó un aumento significativo de los niveles urinarios de  $\beta$  2-microglobulina, albúmina y N-acetil-  $\beta$  2-glucosaminidasa



en comparación con la población no expuesta. Estos resultados mostraron que los iAs podrían inducir nefrotoxicidad tanto en la disfunción glomerular como en la tubular.

También se ha informado que la exposición a largo plazo al arsénico está asociada con la mortalidad atribuida a la enfermedad renal; cuando se mejoró el sistema de suministro de agua potable, la mortalidad por enfermedad renal disminuyó gradualmente; luego, según el criterio de reversibilidad, la asociación entre la exposición al arsénico y Es probable que la mortalidad atribuida a la enfermedad renal esté correlacionada positivamente.

Por otro lado, Meliker et al, realizaron un análisis de la tasa de mortalidad estandarizada (SMR) en seis condados del sureste de Michigan con niveles bajos a moderados de arsénico (10–100  $\mu\text{g/L}$ ). Investigaron la relación entre los niveles moderados de arsénico y la enfermedad renal y encontraron un aumento en la TME tanto para mujeres como para hombres, lo que sugiere que los niveles bajos de arsénico también causan enfermedad renal. Además, Zheng et al, evaluaron la asociación entre iAs y albuminuria en adultos indios americanos que viven en áreas rurales de los Estados Unidos con exposición baja a moderada a iAs. Esta población tenía una alta carga de diabetes (49,7%), obesidad y albuminuria (30%), y después de ajustes estadísticos por diabetes, excreción urinaria de Cd, medicación hipertensiva y presión arterial sistólica, encontraron una mayor prevalencia de albuminuria en sujetos con mayor excreción urinaria de iAs (44).

Asimismo, en personas de 30 a 49 años de Antofagasta, en el norte de Chile, expuestas a concentraciones de arsénico (870  $\mu\text{g/L}$ ) se describió un aumento en la mortalidad por enfermedad renal crónica. Roble et al, realizaron un estudio transversal y comparativo realizado en cinco comunidades localizadas cercanas a la ciudad de Querétaro. Se incluyeron sujetos sin antecedentes de enfermedad renal, diabetes,



hipertensión o exposición industrial a iAs, se les extrajo sangre para análisis bioquímicos y se tomó una muestra de orina para mediciones de albúmina,  $\alpha$ 1-microglobulina e iAs. Encontraron una asociación entre los niveles urinarios de iAs y la excreción urinaria de  $\alpha$ 1-microglobulina ( $r^2 = 0.07$ ,  $p = 0.01$ ) como marcador de lesión renal temprana, pero no con albuminuria u otras variables bioquímicas (45).

Para evaluar la toxicidad renal potencial de la exposición al As en una zona endémica de arsenicismo crónico, se realizó un estudio transversal en 478 adultos de Bangladesh reclutados en dos fases en 2001 y 2003, cuya función renal se evaluó midiendo los niveles plasmáticos de cistatina C. y calcular la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR). De acuerdo con la toxicidad renal del As, el As log-urinario tuvo una asociación inversa marginal con la TFGe en la muestra de 2003; sin embargo, esta asociación no fue significativa en la muestra de 2001. El ajuste de la TFGe no alteró las asociaciones entre la Crn urinaria y el % de metabolitos de As en la orina, lo que indica que la TFG no explica estas asociaciones (46).

Finalmente, no hay suficiente información sobre los efectos de la exposición al arsénico y la lesión renal en los niños; en el estudio informado realizado por de Burbure et al, no hubo aumento en los marcadores de lesión renal en 800 niños de toda Europa con baja exposición al iAs. Además, existe información en niños que viven en San Luis Potosí, México, expuestos al arsénico donde los niveles de arsénico en la orina se asociaron con una mayor molécula de lesión renal urinaria 1 (KIM-1) (47).

### **Arsénico y desórdenes neurológicos**

Estudios epidemiológicos han descrito que la exposición al iAs en el agua potable tiene graves efectos sobre el sistema neurológico, afectando el desarrollo cognitivo en humanos, especialmente en niños provocando déficits de inteligencia y memoria, así



como una mayor susceptibilidad a enfermedades psiquiátricas en adultos, ya que mayores daños se han observado tanto en el sistema nervioso periférico como en el central, afectando la coordinación corporal, dificultad en la resolución de problemas, en ensayos clínicos realizados por Sharma y Kumar (48).

Por otro lado, estudios en modelos animales sugieren que la exposición crónica al iAs daña el cerebro y el sistema nervioso, la exposición prenatal y posnatal temprana ha mostrado una disminución en el número de neuronas y glía, así como alteraciones en la neurotransmisión. La exposición de ratones a 50 ppb de iAs durante todo el embarazo se ha asociado con alteraciones en la expresión génica en el cerebro en la edad adulta, generando déficits en la neurogénesis del hipocampo (49).

Un estudio reciente del Estudio Longitudinal de los Efectos del Arsénico en la Salud (HEALS) en Araihasar, Bangladesh, mostró que los adolescentes con datos de exposición bien documentados desde el período prenatal hasta la adolescencia, las concentraciones actuales de iAs en sangre y orina se asociaron consistentemente con función intelectual. Este trabajo documenta que la exposición a iAs en la infancia tiene un impacto adverso en una amplia gama de funciones intelectuales, con implicaciones para un rendimiento disminuido que probablemente continúe hasta la edad adulta (50).

Además, los estudios han demostrado que la exposición a iAs aumenta el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA), y esto se observó en un metanálisis reciente y encontró concentraciones de iAs más altas, estadísticamente significativas, en el cabello y en la sangre, para niños diagnosticados con TEA en comparación con los controles. Además, estudios realizados en población japonesa han descrito que pacientes en tratamiento crónico con iAs han presentado alteraciones sensitivas en todo el cuerpo, siendo más intensas en las extremidades, esto se debe a una alteración en la conducción entre el plexo braquial proximal y el sistema sensitivo primario, y los autores sugieren



que esta alteración sensorial se debe al daño que los pacientes presentan en el sistema nervioso central, sumado a su neuropatía periférica (51).

### **Arsénico y trastornos hematológicos.**

Los estudios epidemiológicos sugirieron una asociación entre la población expuesta crónicamente al arsénico y trastornos hematológicos, como anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, leucemia y linfomas. Curiosamente, en pacientes de áreas expuestas al arsénico con diferentes cánceres de la sangre (leucemia mieloide aguda y crónica y leucemia linfoide, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico), la mayor presencia de aberraciones cromosómicas se asocia con mayor iAs concentración en cabello y uñas, en comparación con individuos sanos no expuestos. Posiblemente, la capacidad genotóxica de los iAs podría estar asociada con la incidencia de tumores hematológicos en poblaciones expuestas (52).

De manera similar, informes de casos clínicos describieron que la intoxicación aguda por arsénico produce varios trastornos hematológicos, como anemia hemolítica, anemia megaloblástica, cariorrexis y precursores de eritrocitos binucleados en la médula ósea (53).

### **Efectos hemolíticos y apoptóticos del arsénico.**

Se ha descrito que la incubación de eritrocitos humanos con 10 mm DE arseniato de sodio induce hemólisis y cambios morfológicos de discocitos normales a equinocitos y esferoequinocitos irreversiblemente alterados. De manera similar, la población humana crónicamente expuesta a altos niveles de arsénico en el agua potable ( $218.40 \pm 141.37$   $\mu\text{g/L}$ ) mostró una deformación de los eritrocitos y hemólisis en comparación con la población no expuesta ( $5.12 \pm 2.99$   $\mu\text{g/L}$ ). Estos cambios podrían ser el resultado del agotamiento de ATP inducido por el arsénico, la peroxidación lipídica de las membranas,



la deformabilidad alterada, una mayor fragilidad osmótica y la microviscosidad interna de los eritrocitos. Además, los arsenicales trivalentes pueden unirse a la hemoglobina, aumentando la cantidad de hemo liberado de la oxihemoglobina, lo que podría contribuir a la hemólisis (54).

Además de la hemólisis incontrolada, el iAs promueve la apoptosis de los eritrocitos o la eriptosis, lo que aumenta la concentración de Ca intracelular, la formación de ceramidas, la exposición a fosfatidilserina (PS), el agotamiento de ATP intracelular y la disminución de GSH. Entonces, la hemólisis y la eriptosis podrían explicar la capacidad del arsénico para promover la anemia (55).

### **Arsénico e inmunosupresión**

La respuesta coordinada y colectiva del sistema inmunológico es fundamental para defender a los organismos contra agentes infecciosos y sustancias extrañas capaces de causar lesiones y enfermedades en los tejidos en algunas situaciones. Sin embargo, varios factores ambientales, como la exposición a metales y compuestos metaloides, tienen efectos perjudiciales en las células inmunitarias. En este sentido, los estudios epidemiológicos sugirieron que la exposición al iAs en poblaciones humanas se asocia con un mayor riesgo de varias enfermedades infecciosas, por ejemplo, infección respiratoria aguda, diarrea, tuberculosis, seroconversión del virus de la hepatitis E, seroprevalencia de la hepatitis A y la hepatitis B, lo que sugiere que iAs induce una condición inmunosupresora que favorece la permisividad a infecciones bacterianas y virales (56).

### **Inmunidad innata y exposición al arsénico**

Varios estudios in vitro demostraron que el iAs induce la apoptosis en células típicas de la inmunidad innata, como los monocitos-macrófagos y los neutrófilos. En



particular, la incubación de iAs en macrófagos disminuye la actividad de fagocitosis, la producción de óxido nítrico (NO) y promueve la reorganización de la actina F, mientras que en los neutrófilos activa un mecanismo de muerte celular dependiente de caspasa. De manera similar, *ex vivo* Los macrófagos derivados de monocitos de individuos expuestos crónicamente al arsénico exhiben redondeo celular, pérdida de adhesión celular, disminución significativa de la actina F y expresión de la molécula de adhesión celular, CD54, reducción de la producción de NO y capacidad fagocítica en comparación con individuos no expuestos. Este deterioro de las funciones de los macrófagos podría estar relacionado con una mayor actividad de ROCK (57).

Además, iAs altera la diferenciación de algunos componentes celulares de la inmunidad innata. Por ejemplo, indujo una marcada apoptosis de monocitos de sangre humana durante la diferenciación en macrófagos, lo que implica actividades de caspasa e inhibición de la vía NF- $\kappa$ B. Además, el iAs (III) inhibe la maduración *in vitro* de monocitos en macrófagos inducida por el LCR e induce cambios morfológicos típicos de las células dendríticas (CD) y la expresión de CD14, un marcador de monocitos. De acuerdo con esto, los macrófagos tratados con ATO exhiben altos niveles de CD14 y podrían diferenciarse en DC mediante incubación con GM-CSF e IL-4. Esta interferencia de la diferenciación de los macrófagos se acompaña de una regulación negativa de genes críticos para las funciones macrófagos, como la respuesta inmune, la respuesta inflamatoria, el procesamiento de antígenos y la presentación a través del MHC clase I, lo que sugiere que esta represión del programa de diferenciación de los macrófagos inducida por los iAs podría tener efectos perjudiciales en los macrófagos. De manera similar, iAs afecta los programas de diferenciación de otras células de inmunidad innata, como las células NK, cuya diferenciación de las células CD34 presenta un retraso después del tratamiento con ATO, posiblemente asociado con una disminución en la expresión de



factores de transcripción (IKZF2, ETS1 y TOX) implicadas en la diferenciación y maduración de las células NK (58).

### **Inmunidad adaptativa y exposición al arsénico**

Varios estudios *in vitro* han demostrado que diferentes compuestos de arsénico disminuyen la proliferación de linfocitos, lo que podría estar relacionado con la detención de la fase G1, la inhibición de la secreción de IL-2 y un retraso en la cinética de producción de IL-2, un factor de crecimiento crítico para las células T.

Los estudios de población humana sugirieron que la exposición al arsénico podría afectar la inmunidad celular desde el desarrollo temprano durante el embarazo, promoviendo una reducción del tamaño y la función del timo, así como una disminución de la inmunidad mediada por células en los niños y una reducción de los linfocitos T de los grupos ambientales y ocupacionales expuestos al iAs. De manera similar, los individuos expuestos crónicamente a iAs a través del agua potable ( $390 \mu\text{g/L}$  y  $412 \pm 16 \mu\text{g/L}$ ) mostraron una cinética de proliferación de linfocitos más lenta en comparación con individuos poco expuestos ( $60 \mu\text{g/L}$ ) o no expuestos ( $37,2 \pm 16 \mu\text{g/L}$ ).  $18 \mu\text{g/L}$ ) que podría estar relacionado con un retraso en la progresión de la fase S a la M. Los niños expuestos a iA exhiben una disminución en la proporción de células Th y en la proporción de células T CD4+/CD8+, y una secreción reducida de IL-2 que se correlaciona con altos niveles de arsénico total en la orina. A nivel molecular, la activación defectuosa de la IL-2 podría explicarse porque las células T derivadas de una población envenenada con arsénico que quema carbón mostraron una disminución de los niveles de calcio intracelular, niveles reducidos de PKC $\theta$  y p-PKC $\theta$  y una reducción de la unión al ADN de NFAT, un importante factor de transcripción en células T activas que regula la expresión de IL-2 (59).



Otras citocinas con niveles secretados reducidos en poblaciones expuestas a iAs, incluidas TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-5 e IL-4. Consistentemente, el análisis del transcriptoma y del metiloma en células T CD4<sup>+</sup> de individuos con alta exposición a arsénico (~300  $\mu\text{g/L}$  en orina) mostró una regulación negativa de los genes de citoquinas (TNF, IFNG, IL10 e IL12 A), varios genes relacionados con el MHC clase 2 (HLA-DRA, HLA-DQA2 y HLA-DPB1) y vía NF- $\kappa$ B (REL, RELA y RELB), así como la hipermetilación de genes de interleucinas, miembros del factor regulador del interferón (IRF), y el grupo de familias de diferenciación (CD). Posiblemente, el arsénico causa inmunosupresión en las células T a través de modificaciones en los patrones de expresión de genes completos que alteran sus funciones normales.

Otro mecanismo inmunosupresor incluye la inmunotoxicidad relacionada con el arsénico en los linfocitos. Específicamente, el arsenito de sodio promueve la apoptosis extrínseca con altos niveles de escisión de TNFR1, TRADD, FADD y PARP en las células T colaboradoras; mientras que el trióxido de arsénico induce la apoptosis intrínseca en las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> (60).

El arsénico tiene efectos inmunosupresores en la inmunidad humoral; en modelos murinos, la exposición al arsenito de sodio suprime la proliferación de células B, lo que aumenta la susceptibilidad parasitaria, inhibe las células productoras de IgM e IgG en esplenocitos de ratón, disminuye la actividad de la catepsina L e induce la apoptosis de la línea de células B presentadoras de antígeno murino (TA3). De manera similar, los estudios in vitro demostraron que el arsénico promueve la apoptosis en los linfocitos B humanos y las células plasmáticas e inhibe la diferenciación de las células plasmáticas. Finalmente, en sujetos expuestos crónicamente a agua potable contaminada con iAs, se han detectado niveles séricos elevados de IgG e IgE relacionados con lesiones



cutáneas arsenicales y una producción reducida de anticuerpos IgG específicos contra la difteria y la parotiditis durante el embarazo y la infancia, respectivamente (61).

En resumen, varios estudios apoyan que el arsénico tiene efectos deletéreos en las funciones normales de los componentes celulares de la inmunidad innata y humoral, por lo que es necesario analizar con más detalle cómo los efectos inmunosupresores del arsénico en poblaciones expuestas podrían contribuir a la prevalencia de otras enfermedades infecciosas y crónicas.

### **Arsénico y desordenes cardiovasculares**

Varios estudios epidemiológicos han demostrado el vínculo entre la ingestión crónica de arsénico y diversos trastornos cardiovasculares, incluidas la enfermedad vascular periférica, la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis, y la hipertensión.

Un estudio evaluó la asociación de las concentraciones medias de arsénico ( $<1$  y  $118 \mu\text{g/L}$ ) en el agua potable con la mortalidad cardiovascular en la población española. En comparación con el total de la población española, las tasas de mortalidad cardiovascular aumentaron en los municipios con concentraciones de arsénico en el agua potable  $> 10 \mu\text{g/l}$ . Un estudio de casos y controles realizado en un hospital de China demostró que la exposición a concentraciones de arsénico en el rango de 10 a 40 conlleva un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Un análisis retrospectivo en la población de EE. UU, mostró que una baja exposición al arsénico ( $2,6 \mu\text{g/L}$  en el agua doméstica) podría aumentar la mortalidad por cardiopatía isquémica entre los fumadores a largo plazo, lo que sugiere una relación sinérgica entre la exposición al arsénico y el tabaquismo debido a la cardiopatía isquémica. Anteriormente, un estudio mostró un riesgo elevado de aterosclerosis carotídea asociada con una mayor concentración de arsénico ( $> 50 \mu\text{g/L}$ ) en sujetos taiwaneses portadores del haplotipo purina nucleósido fosforilasa (PNP-AT) y



al menos arsénico-3-metiltransferasa (As3MT), polimorfismo de riesgo o los haplotipos de riesgo del glutatión S-transferaseomega-1 (GSTO-1) (OR, 6.43; IC 95 %, 1.79–23.19). El impacto de la exposición crónica al arsénico se evidencia en un estudio retrospectivo donde observaron una asociación entre la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en una población expuesta a agua de pozo contaminada con arsénico (hasta > 300 µg/L) durante 10 a 20 años en Mongolia (62).

Un estudio transversal reciente realizado en pacientes seleccionados de diferentes áreas de Bangladesh que se sometieron a cirugía a corazón abierto mostró concentraciones más altas de iAs en el tejido cardíaco, lo que refleja una mayor lesión histológica. También mostraron una correlación significativa entre la acumulación de genotipos iAs y As3MT, óxido nítrico sintasa (NOS3), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM1) y superóxido dismutasa (SOD2). Un estudio retrospectivo en una población chilena encontró para las categorías de exposición media (60–623 µg/L) y superiores (>623 µg/L), un OR de hipertensión de 1,49 (IC 95%: 1,09; 2,05) y 1,65 (95 % IC 1,18, 2,32), respectivamente. Se observaron resultados similares al analizar la exposición acumulada a lo largo de la vida (63).

### **Arsénico y lesiones de la piel**

La ingestión prolongada de arsénico con exposiciones de 1 a 2 órdenes de magnitud por encima de las pautas actuales de la OMS de 10 µg/L se ha correlacionado con daños en la piel, y se ha documentado en varios estudios en poblaciones humanas. Los seres humanos corren el riesgo de desarrollar queratosis (lesión difusa o con manchas caracterizada por piel elevada, áspera y dura que se ve en la palma o el dorso de las manos y/o la planta del pie), hiperpigmentación (a menudo con manchas hipopigmentadas) del pecho, cuello y tronco, problemas dermatológicos como melanosis (lesión difusa o con manchas caracterizada por pigmentación oscura en la cara, cavidad bucal, cuello,



miembros superiores e inferiores, pecho o espalda) y leucomelanosis (despigmentación caracterizada por manchas blancas y negras presentes en cualquier parte del cuerpo), incluso se puede generar gangrena al consumir altas concentraciones de iAs a través del agua potable. Además, la hiperhidrosis y la hiperqueratosis (queratosis extensamente engrosada que se presenta en la palma o el dorso de las manos y/o la planta o la planta del pie), así como la melanodermia y alteraciones vasculares como las abrasiones oscuras en los pies (enfermedad del pie negro) son Manifestaciones o signos cutáneos por exposición crónica al iAs (64).

Un estudio de seguimiento de 500 personas con lesiones cutáneas por arsénico realizado en Bangladesh entre 2001 y 2003 mostró que una reducción del 41% en la concentración de arsénico en el agua potable se asociaba con una mejora del 22% en las lesiones cutáneas, donde el 11.8% de En los individuos que tenían lesiones al inicio del estudio, éstas no fueron detectables al final del seguimiento, lo que sugiere una recuperación completa. Por lo tanto, la presencia de lesiones cutáneas premalignas como melanosis, leucomelanosis, queratosis e hiperqueratosis se puede revertir con la reducción de la exposición al arsénico, siendo esto una prioridad de salud pública en zonas endémicas para este metaloide (65).



## CAPÍTULO III

# HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### A. Hipótesis

#### 1. General

Existen marcadores clínicos y laboratoriales que podrían estar asociados a patologías en pacientes que presentan niveles elevados de arsénico en su orina y que acuden al Centro de Salud Llalli en la provincia de Melgar de Puno durante el año 2023.

#### 2. Específicas

- La hiperqueratosis y la leucomelanosis son marcadores clínicos asociados a patologías dérmicas en pacientes con niveles elevados de arsénico en su orina, que asisten al Centro de Salud Llalli en la provincia de Melgar de Puno durante el año 2023.
- La TGO, la TGP y las bilirrubinas son marcadores laboratoriales asociados a patologías hepáticas en pacientes con niveles elevados de arsénico en su orina, que asisten al Centro de Salud Llalli en la provincia de Melgar de Puno durante el año 2023.
- La glicemia y la hemoglobina glicosilada son marcadores laboratoriales asociados a patologías endocrinas en pacientes con niveles elevados de arsénico en su orina, que asisten al Centro de Salud Llalli en la provincia de Melgar de Puno durante el año 2023.
- La creatinina sérica y la albuminuria son marcadores laboratoriales asociados a patologías renales en pacientes con niveles elevados de arsénico en su orina, que



asisten al Centro de Salud Llalli en la provincia de Melgar de Puno durante el año 2023.

- La presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la presión arterial media son marcadores clínicos asociados a patologías cardiovasculares en pacientes con niveles elevados de arsénico en su orina, que asisten al Centro de Salud Llalli en la provincia de Melgar de Puno durante el año 2023.
- La hemoglobina y el hematocrito son marcadores laboratoriales asociados a patologías hematológicas en pacientes con niveles elevados de arsénico en su orina, que asisten al Centro de Salud Llalli en la provincia de Melgar de Puno durante el año 2023.

### 3. Estadísticas o de trabajo

Ho1: Hiperqueratosis y leucomelanosis  $\neq$  marcadores clínicos de patologías dérmicas.

Ha1: Hiperqueratosis y leucomelanosis = marcadores clínicos de patologías dérmicas.

Ho2: TGO, TGP y bilirrubinas  $\neq$  marcadores laboratoriales de patologías hepáticas.

Ha2: TGO, TGP y bilirrubinas = marcadores laboratoriales de patologías hepáticas.

Ho3: La glicemia y hemoglobina glicosilada  $\neq$  marcadores laboratoriales de patologías endocrinas.

Ha3: La glicemia y hemoglobina glicosilada = marcadores laboratoriales de patologías endocrinas.

Ho4: La creatinina sérica y la albuminuria  $\neq$  marcadores laboratoriales de patologías renales.



Ha4: La creatinina sérica y la albuminuria = marcadores laboratoriales de patologías renales.

Ho5: La Presión arterial sistólica, diastólica y media  $\neq$  marcadores clínicos de patologías cardiovasculares.

Ha5: La Presión arterial sistólica, diastólica y media = marcadores clínicos de patologías cardiovasculares.

Ho6: La hemoglobina y el hematocrito  $\neq$  marcadores laboratoriales de patologías hematológicas.

Ha6: La hemoglobina y el hematocrito = marcadores laboratoriales de patologías hematológicas.

## **B. Objetivos**

### **1. General**

Determinar los marcadores clínicos y laboratoriales asociados a patologías por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023.

### **2. Específicos**

- Determinar los marcadores clínicos asociados a patologías dérmicas por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023.
- Determinar los marcadores laboratoriales asociados a patologías hepáticas por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023.



- Determinar los marcadores laboratoriales asociados a patologías endocrinas por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023.
- Determinar los marcadores laboratoriales asociados a patologías renales por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023.
- Determinar los marcadores laboratoriales asociados a patologías cardiovasculares por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023.
- Determinar los marcadores laboratoriales asociados a patologías hematológicas por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno en el año 2023.

### **C. Variables y Operacionalización de variables:**

#### **Variables dependientes:**

- Marcadores clínicos de patologías dérmicas: hiperqueratosis y leucomelanosis.
- Marcadores laboratoriales de patologías hepáticas: TGO, TGP y bilirrubinas.
- Marcadores laboratoriales de patologías endocrinas: glicemia y hemoglobina glicosilada.
- Marcadores laboratoriales de patologías renales: creatinina sérica y albuminuria.
- Marcadores clínicos de patologías cardiovasculares: presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media.
- Marcadores laboratoriales de patologías hematológicas: hemoglobina y hematocrito.

### Variables independientes:

- Arsénico en orina.
- Edad.
- Sexo.
- Ocupación.
- Tiempo de residencia.

### Operacionalización de variables:

#### Variable dependiente

VARIABLE	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Marcadores de patologías dérmicas	Hiperqueratosis	Localización Forma Número Tamaño	Nominal	Cualitativa
	Leucomelanosis	Localización Forma Número Tamaño	Nominal	Cualitativa
Marcadores de patologías hepáticas	TGO (U/L)	$\leq 40$ $>40$	Razón	Cuantitativa
	TGP (U/L)	$\leq 56$ $>56$	Razón	Cuantitativa
	Bilirrubinas totales (mg/dl)	$< 1.2$ $\geq 1.2$	Razón	Cuantitativa
Marcadores de patologías endocrinas	Glicemia (mg/dl)	$< 120$ $\geq 120$	Razón	Cuantitativa
	Hemoglobina glicosilada (%)	$< 5.7$ $\geq 5.7$	Razón	Cuantitativa
	Creatinina sérica (mg/dl)	$\leq 1.3$ $> 1.3$	Razón	Cuantitativa



Marcadores de patologías renales	Albuminuria (mg/L)	< 30 ≥ 30	Razón	Cuantitativa
Marcadores de patologías cardiovasculares	Presión arterial sistólica (mm de Hg)	≤ 120 > 120	Razón	Cuantitativa
	Presión arterial diastólica (mm de Hg)	≤ 80 > 80	Razón	Cuantitativa
	Presión arterial media (mm de Hg)	≤ 93.3 > 93.3	Razón	Cuantitativa
Marcadores de patologías hematológicas	Hemoglobina (gr/dl)	< 14 ≥ 14	Razón	Cuantitativa
	Hematocrito (%)	< 39 ≥ 39	Razón	Cuantitativa

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

VARIABLE	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Arsénico en orina	μg/L	≤ 10 > 10	Nominal	Cualitativa
Edad	años	18 a 20 21 a 30 31 a 40 41 a 50 51 a 60 61 a 70 >70	Razón	Cuantitativa
Sexo	Registro de historia clínica	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa
Ocupación	Labor que realiza diariamente	Estudiante Ganadería Agricultura Profesor Otra	Nominal	Cualitativa
Tiempo de residencia	Meses	< 6 6 a 12 13 a 24 25 a 36 37 a 48 >48	Intervalo	Cuantitativa



## CAPÍTULO IV

### MARCO METODOLÓGICO

#### **A. Tipo de investigación:**

Dentro del contexto de esta investigación, se planifica implementar un diseño metodológico que combine características prospectivas, analíticas y transversales. Esto implica un enfoque que se orienta hacia la observación y recopilación de datos a lo largo del tiempo, permitiendo el análisis de asociación de los marcadores clínicos y laboratoriales con las patologías por niveles elevados de arsénico en orina. Además, la naturaleza transversal de este diseño posibilita la captura de información en un punto particular en el tiempo, lo que contribuirá a obtener un panorama integral y detallado de la situación estudiada. La selección de este enfoque metodológico se fundamenta en su potencial para abordar las interrogantes planteadas en esta investigación de manera rigurosa y esclarecedora.

#### **B. Diseño de investigación:**

En el transcurso de este proyecto de investigación, se optará por un enfoque metodológico que involucre un diseño no experimental, basado en la observación y recopilación de datos de los marcadores clínicos y laboratoriales tal como se presenten en situaciones naturales; debido a que la manipulación controlada de variables resultaría poco práctica o éticamente cuestionable.

La elección de un diseño no experimental se justifica por su idoneidad para investigar fenómenos tal como se desarrollan en su entorno natural. Al analizar variables sin intervenir en su configuración, se puede captar la complejidad y las interacciones reales presentes en el objeto de estudio.



## **C. Población y Muestra.**

### **1. Población:**

La población estará conformada por 4,020 habitantes, que corresponde a la población asignada al Centro de Salud e Lllallí para el año 2023.

### **2. Tamaño de muestra:**

El tamaño de muestra será de 318 personas, el cual fue calculado utilizando el paquete estadístico Epidat versión 3.1; con un nivel de confianza de 95% y un error de 5%; además se consideró una prevalencia esperada de 66% de acuerdo a lo reportado por Fano D (18) en Tacna.

### **3. Selección de la muestra:**

La selección de la muestra adoptará un enfoque no probabilístico, específicamente mediante el método de muestreo consecutivo. Los participantes serán incluidos en el estudio de manera secuencial, reflejando la secuencia en que acudan al centro de salud y decidan participar. Esta modalidad permitirá recolectar datos de manera continua hasta alcanzar el tamaño muestral predeterminado de 318 participantes.

El muestreo consecutivo se justifica por su practicidad y eficiencia en la recolección de datos en situaciones donde la disponibilidad y el acceso a la población de estudio son determinantes. Al utilizar este enfoque, se garantiza que cada individuo que acuda al centro de salud durante el período de estudio tenga la oportunidad de ser considerado como participante. Esto contribuirá a una muestra diversa y representativa de los pacientes que buscan atención en el centro de salud.



## **D. Criterios de selección.**

### **1. Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- Pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno para atención médica, en el periodo de setiembre a diciembre del 2023.
- Pacientes con tiempo de residencia mayor a 1 año.
- Pacientes que proporcionan un consentimiento informado voluntario para participar en el estudio.
- Pacientes que están dispuestos a ser evaluados en visitas de seguimiento programadas.
- Pacientes que pueden comunicarse efectivamente con el equipo de investigación y comprender las instrucciones proporcionadas.

### **2. Criterios de exclusión**

- Pacientes fumadores
- Pacientes alcohólicos
- Pacientes con enfermedades agudas o crónicas del tracto urinario, expuestos ocupacionalmente (trabajadores mineros, operadores de fundición, aplicadores de pesticidas/insecticidas)
- Pacientes que hayan consumido pescado o mariscos dentro de las 48 horas previas a la toma de muestra

## **E. Material y Métodos:**

Métodos de laboratorio

a) Para marcadores laboratoriales:



### **Material:**

- Recipiente para descartar material punzocortante, y algodón.
- Alcohol isopropílico al 70%.
- Marcador de tinta indeleble.
- Algodón, esparadrapo y ligadura.
- Gradilla para tubos.
- Aguja 20 x1 ó 21x 1, para tubo al vacío, con capuchón.
- Tubos al vacío con EDTA K3 (tapa morada) y con gel separador (tapa amarilla)
- Guantes no reusables y mascarilla.

### Toma de muestra

- Proporcionar al paciente una explicación detallada sobre el procedimiento.
- Preparar y organizar el material necesario.
- Etiquetar los tubos que se usarán con la información del paciente.
- Colocarse guantes de protección.
- Prepare la aguja y el capuchón adecuados para los tubos.
- Seleccione la zona de punción y extracción en el paciente.
- Realizar una asepsia utilizando una torunda de algodón impregnada en alcohol al 70%.
- Realizar la venopunción, obteniendo una muestra en un tubo con EDTA K3 y otra muestra en un tubo con gel separador. Posteriormente, realice movimientos suaves



de inversión en cada tubo unas 6 veces para garantizar una mezcla homogénea con los aditivos.

- Retire todos los materiales utilizados siguiendo estrictas medidas de bioseguridad.
- Completar y registrar la información correspondiente en la ficha de laboratorio.
- Colocar las muestras en un Termos KST, manteniendo una temperatura de entre 2 y 8 grados centígrados.
- Transportar los Termos KST con las muestras al laboratorio Carlos Monge Medrano de Juliaca.

Procesamiento de la muestra:

- Las muestras recolectadas serán sometidas a un proceso de análisis detallado en el laboratorio del Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca. En este laboratorio, se emplearán los materiales y métodos que han sido rigurosamente establecidos y que son de uso común en la rutina de análisis clínicos.
- El proceso de análisis implicará una serie de etapas cuidadosamente diseñadas para obtener resultados precisos y confiables. Se llevarán a cabo las técnicas y pruebas pertinentes para evaluar los marcadores laboratoriales asociados a las patologías vinculadas a niveles elevados de arsénico en la orina. Estos procedimientos seguirán los estándares y protocolos de calidad establecidos en el laboratorio.
- Los resultados obtenidos a partir de los análisis serán minuciosamente documentados en las correspondientes fichas de laboratorio. Cada resultado será registrado con precisión y se mantendrá un registro detallado de todas las mediciones y valores obtenidos. Esta documentación es fundamental para



garantizar la trazabilidad de los resultados y permitirá su posterior análisis, interpretación y comparación con las variables de interés.

b) Para medir arsénico en orina:

Material:

- Guantes descartables.
- Mandilón estéril.
- Frascos esterilizados de 100 mililitros con tapa rosca.

Toma de muestra:

- Instruir al paciente sobre el procedimiento de auto recolección de muestra de orina, especificando que se debe recolectar el segundo chorro en un frasco con tapa rosca de 100 ml.
- Etiquetar de manera adecuada el frasco de recolección de la muestra con el nombre y apellido del paciente, y entregarle el frasco.
- Brindar al paciente un espacio privado y cerrado para realizar la recolección.
- Con precauciones de bioseguridad, reciba el frasco con la muestra de orina.
- Colocar el frasco conteniendo la muestra de orina dentro de un Termo KST, manteniendo la temperatura entre 2 y 8 grados centígrados.
- Enviar el Termo KST al laboratorio del Hospital Carlos Monge Medrano para su análisis.
- El laboratorio del Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca coordinará el envío de las muestras acumuladas cada 15 días al laboratorio del CENSOPAS en Lima. Esto se realizará mediante una caja térmica que mantendrá una temperatura de 2



a 8 grados centígrados. Junto con las muestras, se remitirá la ficha del paciente para una adecuada identificación y trazabilidad.

Procesamiento de la muestra de orina:

- Las muestras serán sometidas a procesamiento en los laboratorios de química toxicológica y clínica del CENSOPAS, que forman parte del Instituto Nacional de Salud. Estos laboratorios emplearán los procedimientos y técnicas de análisis habituales.
- Los resultados obtenidos a partir de las muestras serán debidamente anotados en la ficha médica correspondiente del paciente.

#### **Método de la investigación:**

Se aplicará el método científico de enfoque inductivo, una estrategia que permitirá derivar conclusiones generales a partir de observaciones y datos específicos recopilados de la muestra estudiada. A través de este enfoque, se buscará establecer patrones y relaciones entre los marcadores clínicos, los niveles de arsénico en orina y las patologías asociadas en la población de pacientes que acuden al Centro de Salud Llalli en la provincia de Melgar de Puno en 2023.

La elección de este enfoque inductivo se justifica por su capacidad para inferir principios y conclusiones generales a partir de datos concretos. Los resultados y observaciones obtenidas de la muestra de pacientes serán analizados meticulosamente para identificar tendencias y relaciones emergentes. Estas conclusiones se aplicarán para realizar inferencias sobre la población más amplia de pacientes con patologías relacionadas con niveles elevados de arsénico en orina.



## **F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.**

### **1. Instrumentos:**

Se emplearán dos instrumentos distintos en esta investigación: una ficha diseñada para recopilar información sobre marcadores clínicos y laboratoriales, otra ficha destinada a registrar detalles sobre las muestras de orina.

Por otro lado, la ficha diseñada para la recolección de datos utilizados en el análisis de las variables de la investigación será sometida a un proceso de validación mediante juicio de expertos. Esto asegurará que la ficha sea rigurosa y efectiva en la captura de información relevante para los objetivos del estudio. El juicio de expertos garantizará la calidad y la adecuación de la ficha en términos de su contenido y estructura.

### **2. Procedimiento de recolección de datos:**

El proyecto se enviará al comité de residentado médico para su aprobación, luego de la aprobación se procederá de la siguiente manera:

Coordinación y Planificación:

- Se gestionará la obtención de autorizaciones del Director de la Red de Salud Melgar, el jefe del Centro de Salud Llalli, así como del director y el responsable del laboratorio del hospital Carlos Monge Medrano.
- Se procederá a brindar capacitación al médico del Centro de Salud Llalli acerca de los procedimientos necesarios para el examen clínico.
- Se llevará a cabo una capacitación para el biólogo del Centro de Salud Llalli, enfocada en la correcta técnica de toma de muestras de sangre y orina.
- Se establecerán coordinaciones con el laboratorio del hospital Carlos Monge Medrano para asegurar el procesamiento adecuado de las muestras sanguíneas y la remisión de las muestras de orina al CENSOPAS.



### Examen Clínico y Toma de Muestras:

- Los pacientes mayores de 18 años que busquen atención en el Centro de Salud Llalli, independientemente del motivo de consulta, serán recibidos por el médico. En esta consulta, se les proporcionará información sobre el estudio y se les invitará a participar de manera voluntaria. Aquellos pacientes que acepten participar firmarán el consentimiento informado.
- Luego de una evaluación clínica realizada por el médico, se completarán la historia clínica y la ficha de recolección de datos. Esta última contendrá información relevante como edad, género, ocupación, tiempo de residencia y evaluación clínica. Posteriormente, el paciente será dirigido a la obtención de muestras de sangre y orina.
- El biólogo del Centro de Salud Llalli explicará al paciente el proceso de toma de muestras y procederá a obtener dos muestras de sangre (una en un tubo con tapa morada y otra en un tubo amarillo). También solicitará una muestra de orina, llenando los datos en las fichas de laboratorio correspondientes. Las muestras serán enviadas en termos KST al laboratorio del hospital Carlos Monge Medrano en Juliaca.

### Procesamiento y Registro de Resultados:

- En el laboratorio del hospital Carlos Monge Medrano, el personal se encargará de procesar las muestras de sangre para la evaluación de marcadores laboratoriales. Los resultados se registrarán en las fichas de laboratorio y se comunicarán al Centro de Salud Llalli para su integración en la historia clínica de los pacientes.
- El jefe del laboratorio organizará el envío de las muestras de orina al CENSOPAS, asegurando su conservación a través de una caja refrigerada junto con la ficha del



paciente. Al recibir los resultados, serán compartidos con el Centro de Salud Llalli para su registro definitivo en las historias clínicas de los pacientes.

Recolección de Datos en la Ficha de Investigación:

- La investigadora se involucrará en el seguimiento semanal de la ejecución del proyecto.
- Se realizará una revisión detallada de las historias clínicas, las fichas de laboratorio con los resultados obtenidos, y los datos recopilados se volcarán con precisión en la ficha de investigación.

#### **G. Análisis estadístico de datos.**

Con el fin de asegurar la calidad de los datos, se implementará un proceso de control que permitirá detectar incongruencias y errores. En caso de encontrar discrepancias en los datos, se procederá a una revisión exhaustiva de las historias clínicas y las fichas de laboratorio de aquellos pacientes en los que se haya identificado alguna incongruencia.

Los datos serán introducidos en una base previamente preparada en el programa Excel para Windows. Posteriormente, se llevará a cabo el análisis estadístico utilizando el software SPSS versión 21, con un nivel de confianza del 95%.

#### **Estadística descriptiva:**

Se llevará a cabo un análisis descriptivo de todas las variables en estudio. Se calcularán como medidas promedio, desviación estándar, así como frecuencias absolutas y relativas para brindar una descripción detallada de los datos.

#### **Estadística de evaluación de la asociación de los marcadores clínicos y laboratoriales con las patologías:**

Para evaluar la asociación de los marcadores clínicos y laboratoriales con las patologías, se empleará la Razón de monomios, el intervalo de confianza y el valor de p de Fisher.

En relación a los marcadores laboratoriales y los valores de arsénico en orina, se llevará a cabo un análisis gráfico mediante diagramas de dispersión, junto con métodos estadísticos como el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

Para evaluar la posible interacción entre la edad, el sexo, la ocupación y el tiempo de residencia con los niveles de arsénico en orina, se llevará a cabo un análisis estratificado. Este análisis, realizado por grupos de edad, sexo, ocupación y tiempo de residencia, se apoyará en herramientas estadísticas como el coeficiente de correlación de Pearson.

Se usara las siguientes formulas:

Marcador clínico o laboratorial	Arsénico en orina		Total
	$> 10 \mu\text{g/L}$	$\leq 10 \mu\text{g/L}$	
Elevado	A	B	A+B
Normal	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N

Donde:

A: Marcador clínico o laboratorial elevado y arsénico en orina  $> 10 \mu\text{g/L}$ .

B: Marcador clínico o laboratorial elevado y arsénico en orina  $\leq 10 \mu\text{g/L}$ .

C: Marcador clínico o laboratorial normal y arsénico en orina  $> 10 \mu\text{g/L}$ .

D: Marcador clínico o laboratorial normal y arsénico en orina  $\leq 10 \mu\text{g/L}$ .



Razón de monomios (RM):

$$RM = \frac{A * C}{B * D}$$

Interpretación: Si la RM es mayor a 1, el intervalo de confianza no contiene el 1 y el valor de p es menor de 0.05, entonces el marcador clínico o laboratorial está asociado a la patología por elevado nivel de arsénico en orina.

Coefficiente de correlación de Pearson (r):

$$r = \frac{Cov(x, y)}{\sqrt{Var * Var(y)}}$$

$$Cov = \frac{(xi - \bar{x}) * (yi - \bar{y})}{n}$$

Interpretación: Si el coeficiente de correlación es positivo y mayor a 0.8 indicará que hay relación entre los marcadores laboratoriales y los valores de arsénico en orina.

## H. Aspectos éticos:

Se tendrá en consideración los siguientes criterios de la ética en investigación:

1. Consentimiento Informado y Beneficios: Se proporcionará a cada paciente una explicación completa sobre la naturaleza y objetivos del estudio, enfatizando tanto los beneficios individuales como los colectivos. Solo se obtendrá el consentimiento informado de aquellos pacientes que decidan participar voluntariamente en el estudio.
2. Declaración de Helsinki y Normativas Legales: La investigación se desarrollará en estricto cumplimiento de los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, así como de las disposiciones contempladas en la Ley General de Salud. Además, se acatarán los principios deontológicos establecidos por el Colegio Médico del Perú.



3. Privacidad y Confidencialidad: Todos los datos recopilados, incluyendo los resultados de las muestras de sangre y orina, serán tratados con máxima confidencialidad. La identidad de los pacientes estará protegida en todo momento, y la información solo será utilizada para los fines específicos de la investigación.
4. Acceso a Tratamiento: Los pacientes que requieran tratamiento en el marco de la investigación, y que sea factible proporcionar en el Centro de Salud Llalli, recibirán dicho tratamiento sin costo a través del Seguro Integral de Salud (SIS).
5. Derivación y Continuidad de Atención: En caso de que algún paciente necesite estudios o tratamientos que superen las capacidades del centro de salud, se gestionará su derivación a un establecimiento de salud de mayor complejidad a través del SIS, garantizando la continuidad de su atención médica.
6. Análisis y Publicación de Resultados: Los resultados obtenidos serán analizados con objetividad y profesionalismo. En caso de publicación, los datos serán presentados de forma agregada y anónima, respetando la privacidad de los participantes.



## CAPÍTULO V

### CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

#### A. Cronograma:

ACTIVIDAD	2023		2024	
	AGO	SET-DIC	ENE	FEB
1. Planteamiento del Problema y revisión de Bibliografía	X			
2. Elaboración del proyecto	X			
3. Presentación del Proyecto	X			
4. Recolección de datos		X		
5. Procesamiento de datos			X	
6. Elaboración de informe Final				X
7. Presentación del Informe final				X



### Presupuesto:

GASTO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/)	COSTO TOTAL (S/)
Insumos para toma de muestras de sangre	Paciente	318	5.00	1590.00
Insumos para toma de muestras de orina	Paciente	318	3.00	954.00
Transporte de muestras de sangre	Muestras	318	5.00	1590.00
Transporte de muestras de orina (CENSOPAS)	Numero de envíos	6	100.00	600.00
Material de escritorio	Varios	---	----	500.00
Asesor estadístico	Consultas	3	200	600.00
Pasajes de la investigadora	Pasaje	12	10	120.00
Laboratorio	---	---	---	---
<b>TOTAL</b>				<b>5,954.00</b>

Fuente de financiamiento: El procesamiento de muestras de sangre será asumido por el Hospital Carlos Monge Medrano, el procesamiento de las muestras de orina serán financiadas por el CENSOPAS. Los gastos descritos en la tabla anterior de presupuesto, serán financiados por la investigadora.



## CAPÍTULO VI

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nurchi V, Djordjevic A, Crisponi G, Alexander J, Bjorkuld G, Aaseth J. Toxicidad por arsénico: dianas moleculares y agentes terapéuticos. *Biomolecules* [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 26]; 4: 10(2):235. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/2/235>
2. Rao C, Pal S, Mohammed A, Farooqui M, Asch A, Yanada H. Efectos biológicos y consecuencias epidemiológicas de la exposición al arsénico y reactivos que pueden mejorar el daño al arsénico in vivo. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 26]; 8(34):57605–57621. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/article/17745/text/>
3. Baker B, Cassano V, Murray C. Exposición, evaluación, toxicidad, diagnóstico y manejo del arsénico: orientación para médicos ocupacionales y ambientales. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 60:E634–E639. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358658/>
4. Hernández A, Matousek T, Drobná Z, Paul D, Walton F, Adair B, et al. Análisis de especiación de arsénico en matrices biológicas mediante espectrometría automatizada de generación de hidruros-criotrampa-absorción atómica con atomizador de tubos de cuarzo de microllamas múltiples (multiatomizador). *J Anal At Spectrom* [Internet]. 2008 [citado 2023 Ago 26]; 23: 342–351. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677417/>
5. Hu Y, Li J, Lou B, Wu R, Wang G, Cu L, et al. El papel de las especies reactivas de oxígeno en la toxicidad del arsénico. *Biomolecules* [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 26]; 10(2): 240. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/2/240>



6. Bozack A, Saxena R, Gamble M. Influencias nutricionales en el metabolismo de un carbono: efectos sobre la metilación y toxicidad del arsénico. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 38: 401–442. Disponible en:  
<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr-082117-051757>
7. Molin M, Ulven S, Meltzer H, Alexander J. Arsénico en la cadena alimentaria humana, biotransformación y toxicología – Revisión centrada en el arsénico de los mariscos. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2015 [citado 2023 Ago 26]; 31:249–259. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25666158/>
8. Palma I, Martínez M, Quintana J, Arellano M, Tamay F, Valenzuela O. Exposición al arsénico: un problema de salud pública que conduce a varios tipos de cáncer. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 26]; 110: 104539. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230019303034?via%3Dihub>
9. Jain N, Chandramani S. Arsenic poisoning-an overview. *Indian J Med Spec* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 9: 143–145. Disponible en:  
[file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/jain2018%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/jain2018%20(3).pdf)
10. Sánchez B, Castillo I, Pedroza D, Delgadillo D, Soto M. Asociación de obesidad, diabetes e hipertensión con arsénico en agua potable en la provincia de la Comarca Lagunera (centro-norte de México). *Representante científico* [Internet]. 2023 [citado 2023 Ago 26]; 13(9244):1-17. Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/s41598-023-36166-5.pdf>
11. Gump B, Heffernan K, Brann L, Hill D, Labrie C, Jandev V, et al. Exposición al arsénico y enfermedades cardiovasculares subclínicas en niños de 9 a 11 años,



- Syracuse, Nueva York. Abierto de red JAMA [Internet]. 2023 [citado 2023 Ago 26]; 6(6):e2321379. Disponible en:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2806711>
12. Zhang Y, Zhou M, Liang R, Yu L, Cheng M, Wang X, et al. La exposición al arsénico provoca hiperglucemia mediada por daño oxidativo en la población adulta urbana: un estudio de cohorte prospectivo con tres medidas repetidas. *Environmental Research* [Internet]. 2023 [citado 2023 Ago 26]; 229(116009):1-16. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935123008010>
13. Hu Y, Xiao T, Zhan A. Asociaciones y riesgos de oligoelementos relacionados con el daño cutáneo y hepático inducido por el arsénico procedente de la quema de carbón. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021 [citado 2023 Ago 26]; 208(111719):1-9. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651320315566>
14. Ahmed B. The Association Between Melanoma and Exposure to Arsenic Among U.S. Adults Using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) from 2003 to 2016. *Capstone* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 26]; Experience 101:1-28. Disponible en:  
[https://digitalcommons.unmc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1101&context=coph\\_slce](https://digitalcommons.unmc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1101&context=coph_slce)
15. Mochizuki H, Phyu K, Aung M, Wai P, Yano Y, Zaw M, et al. Neuropatía periférica inducida por agua potable contaminada con bajas dosis de arsénico en Myanmar. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 26]; 24(23):1-10. Disponible en: <file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/s12199-019-0781-0.pdf>
16. Kile M, Faraj J, Ronnenberg A, Quamruzzaman Q, Rahman M, Mostofa G, et al. Un estudio transversal de la anemia y la deficiencia de hierro como factores de riesgo de



- lesiones cutáneas inducidas por arsénico en mujeres de Bangladesh. BMC Public Health [Internet]. 2016 [citado 2023 Ago 26]; 16(158):1-10. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754934/pdf/12889\\_2016\\_Article\\_2824.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754934/pdf/12889_2016_Article_2824.pdf)
17. Robles M, Pérez I, del Campo M, Montero D, Avilés I, Sabath E. et al. Urinary arsenic levels and risk of renal injury in a cross-sectional study in open population. Revista de Investigación Clínica [Internet]. 2012 [citado 2023 Ago 26]; 64(6):609-614. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2012/nn126Ile.pdf>
18. Fano D. Exposición a arsénico en agua potable, metabolismo, y sus efectos sobre los resultados perinatales en Túcna, Perú. Tesis de maestría [Internet]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2021 [citado 2023 Ago 26]. Disponible en: [https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/8952/Exposicion\\_FanoSizgorich\\_Diego.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/8952/Exposicion_FanoSizgorich_Diego.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
19. Quinto I, Zanabria E. Nivel de concentración de plomo (pb) y arsénico (as) en el río Cachi y su relación con la salud en los pobladores del distrito de Izcuchaca. Tesis de pregrado [Internet]. Huancavelica: Universidad Nacional de Huancavelica. 2021 [citado 2023 Ago 26]. Disponible en: <http://repositorio.unh.edu.pe/bitstream/handle/UNH/3958/TESIS-2021-ING.%20AMBIENTAL-QUINTO%20PARI%20Y%20ZANABRIA%20PARI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Chata A. Presencia de metales pesados (hg, as, pb y cd) en agua y leche en la cuenca del río Coata 2015. Tesis pregrado [Internet]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano. 2015 [citado 2023 Ago 26]. Disponible en:



- [http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/1930/Chata\\_Quenta\\_Ayde.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/1930/Chata_Quenta_Ayde.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
21. Olmos V, Ridolfi A. Hidroarsenicismo: mecanismos de acción asociados a la toxicidad del arsénico. *Acta toxicol. argent.* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 26(1):32-44. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-37432018000100004&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432018000100004&lng=es).
  22. Torres M, Leal P, Sanchez L, Del Razo L, Gonsebatt M. El arsenito induce la expresión de acuagliceroporina 9 en hígados murinos. *livers. Environ Res* [Internet]. 2010 [citado 2023 Ago 26]; 110(5):443–447. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935109001510?via%3Dihub>
  23. Guha D. Efecto de la ingesta crónica de agua contaminada con arsénico en el hígado. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2005 [citado 2023 Ago 26]; 206(2):169–175. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15967205/>
  24. Goel A, Christudoss P, George R, Ramakrishna B, Amirtharaj J, Keshava S, et al. Arsenicosis, posiblemente por agua subterránea contaminada, asociada con hipertensión portal intrahepática no cirrótica. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [citado 2023 Ago 26]; 35(3):207–215. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12664-016-0660-1>
  25. Nevens F, Fevery J, Van Steenberghe W, Sciot R, Desmet V, De Grootet J. Hipertensión portal no cirrótica y por arsénico Un reporte de ocho casos. *J Hepatol* [Internet]. 1990 [citado 2023 Ago 26]; 11(1):80–85. Disponible en:  
[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/0168-8278\(90\)90276-W/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/0168-8278(90)90276-W/pdf)



26. Zhang WH, Huang J, Feng M, Tong Y, Guan X, Jiang H. La exposición elevada al arsénico se asocia con un mayor riesgo de infección crónica por el virus de la hepatitis B: NHANES (2003-2014) en adultos estadounidenses. *Curr Med Sci [Internet]*. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 38(4):610–617. Disponible en:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-018-1921-2>
27. Li J, Xue J, Wang D, Dai X, Sun Q, Xiao T, et al. La regulación de gasdermina D por miR-379-5p está implicada en la activación de células estrelladas hepáticas inducida por arsenito y en la fibrosis mediante la secreción de IL-1 $\beta$  de células hepáticas humanas. *Metallomics [Internet]*. 2019 [citado 2023 Ago 26]; 11(2):483–495. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643918/>
28. Luo F, Zou Z, Liu X, Ling M, Wang Q, Shi L, et al. La glucólisis mejorada, regulada por HIF-1 $\alpha$  a través de MCT-4, promueve la inflamación en la carcinogénesis inducida por arsenito. *Carcinogenesis [Internet]*. 2017 [citado 2023 Ago 26]; 38(6):615–626. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/carcin/article/38/6/615/3737614>
29. Liu C, Zhang A. La vía PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 mediada por ROS desempeña un papel importante en la apoptosis de las células L-02 inducida por arsenito mediante la regulación de la señalización de CHOP-DR5. *Environ Toxicol [Internet]*. 2020 [citado 2023 Ago 26]; 35(10):1100–1113. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506763/>
30. Dreval K, Tryndyak V, Kindrat I, Twaddle N, Orisakwe O, Mudalige T, et al. Efectos celulares y moleculares de la exposición prolongada al arsenito de sodio de bajo nivel en las células hepáticas humanas HepaRG. *Toxicol Sci [Internet]*. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 162(2):676–687. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/toxsci/article/162/2/676/4782522>



31. Kopp B, Zalko D, Audebert M. Genotoxicidad de 11 metales pesados detectados como contaminantes alimentarios en dos líneas celulares humanas. *Environ Mol Mutagen* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 59(3):202–210. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150881/>
32. Castriota F, Acevedo J, Ferreccio C, Herrero A, Liaw J, Herrero M, et al. Obesidad y mayor susceptibilidad a la diabetes tipo 2 relacionada con el arsénico en el norte de Chile. *Environ Res* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 167:248–254. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935118303918?via%3Dihub>
33. Grau M, Kuo C, Spratlen M, Thayer K, Mendez M, Hamman R, et al. La asociación de la exposición al arsénico y el metabolismo con la diabetes tipo 1 y 2 en la juventud: el estudio de casos y controles SEARCH. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 26]; 40(1):46–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810988/>
34. Rehman K, Fatima F and Akash M. Investigación bioquímica de la asociación de la exposición al arsénico con factores de riesgo de diabetes mellitus en población pakistaní y su validación en modelo animal. *Environ Monit Assess* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 26]; 191(8):511. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10661-019-7670-2>
35. Farzan S, Gossai A, Chen Y, Chasan L, Baker E, Karagas M. Exposición materna al arsénico y diabetes gestacional e intolerancia a la glucosa en el estudio de cohorte de nacimientos de New Hampshire. *Environ Health* [Internet]. 2016 [citado 2023 Ago 26]; 15(1):1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5101688/>



36. Wei H, Hu Q, Wu J, Yao C, Xu L, Jun F, et al. Mecanismo molecular del aumento de la absorción tisular de arsénico inorgánico trivalente en ratones con diabetes mellitus tipo 1. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 504(2):393–399. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29890131/>
37. Majumdar S, Mukherjee S, Maiti A, Karmakar S, Sekhar A, Mukherjee M. Ácido fólico o combinación de ácido fólico y vitamina B12 previene la disfunción sistémica y mitocondrial inducida por trióxido de arsénico a corto plazo y el daño al ADN. *Environ Toxicol* [Internet]. 2009 [citado 2023 Ago 26]; 24(4):377–387. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.20442>
38. Yang B, Fu J, Zheng H, Xue P, Yarborough K, Woods C, et al. La deficiencia del factor 2 relacionado con el factor nuclear E2 hace que las células  $\beta$  pancreáticas sean vulnerables al daño celular inducido por el arsénico. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2012 [citado 2023 Ago 26]; 264:315–323. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478490/>
39. Dover E, Beck R, Huang M, Douillet C, Wang Z, Klett E, et al. El arsenito y la metilarsonita inhiben el metabolismo mitocondrial y la secreción de insulina estimulada por glucosa en las células  $\beta$  INS-1 832/13. *Arch Toxicol* 2018 [citado 2023 Ago 26]; 92: 693–704. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956099/>
40. Pan X, Jiang L, Zhong L, Geng C, Jia L, Liu S, et al. El arsénico induce la apoptosis por la vía lisosomal-mitocondrial en las células INS-1. *Environ Toxicol* [Internet]. 2016 [citado 2023 Ago 26]; 31(2):133–141. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.22027>
41. Sun Q, Yang Q, Xu H, Xue J, Chen C, Yang X, et al. La regulación negativa de miR-149 de mafA está implicada en la disfunción de la síntesis y secreción de insulina



- inducida por arsenito en las células beta pancreáticas. *Toxicol Sci* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 26]; 167(1):116-125. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905828/>
42. Divya S, Pratheeshkumar P, Son Y, Vinod R, Andrew J, Kim D, et al. El arsénico induce resistencia a la insulina en adipocitos y miotubos de ratón a través de la vía de señalización Sirt3-FOXO3a mitocondrial regulada por estrés oxidativo. *Toxicol Sci* [Internet]. 2015 [citado 2023 Ago 26]; 146(2):290–300. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/toxsci/article/146/2/290/1654835>
43. Robles M, Sabath E. Nefrotoxicidad mediada por arsénico. *Ren Fail* [Internet]. 2015; 37(4):542–547. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703706/>
44. Zheng L, Umans J, Tellez M, Howard B, Weaver V, Navas A et al. Arsénico en orina y albuminuria prevalente: evidencia de un estudio poblacional. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013 [citado 2023 Ago 26]; 61(3):385–394. Disponible en:  
[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)01259-0/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)01259-0/fulltext)
45. Robles M, Pérez I, Del Campo D, Montero D, Avilés I, Sabath E, et al. Niveles de arsénico en orina y riesgo de lesión renal en un estudio transversal en población abierta. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2012 [citado 2023 Ago 26]; 64(6):609–614. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23593778/>
46. Peters B, Hall M, Liu X, Neugut D, Pilsner R, Levy D, et al. Creatinina, metabolismo del arsénico y función renal en una población expuesta al arsénico en Bangladesh. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 2023 Ago 26]; 9(12):1–21. Disponible en:  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113760>
47. de Burbure C, Buchet J, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer J, Mutti A, et al. Efectos renales y neurológicos del cadmio, plomo, mercurio y arsénico en niños: evidencia de efectos tempranos e interacciones múltiples a niveles de exposición ambiental.



- Environ Health Perspect [Internet]. 2006 [citado 2023 Ago 26]; 114(4):584–590.  
Disponibile en: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.8202>
48. Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. La neurotoxicidad del desarrollo del arsénico: consecuencias cognitivas y conductuales de la exposición temprana a la vida. Ann Glob Health [Internet]. 2014 [citado 2023 Ago 26]; 80(4):303–314. Disponible en: <https://annalsglobalhealth.org/articles/10.1016/j.aogh.2014.09.005>
49. Tyler C, Hafez A, Solomon E, Allanet A. La exposición del desarrollo a 50 partes por billón de arsénico influye en las modificaciones de histonas y la maquinaria epigenética asociada de una manera específica de la región y el sexo en el cerebro del ratón adulto. Toxicol Appl Pharmacol [Internet]. 2015 [citado 2023 Ago 26]; 288(1):40–51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X15300399?via%3Dihub>
50. Wasserman G, Liu X, Parvez F, Chen Y, Factor P, Lolacono N, et al. Un estudio transversal de la exposición al arsénico del agua y la función intelectual en la adolescencia en Araihasar, Bangladesh. Environ Int [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 118:304–313. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0160412017322390?via%3Dihub>
51. Wang M, Hossain F, Sulaiman R, Ren X. Exposición al arsénico inorgánico y al plomo y al trastorno del espectro autista en niños: una revisión sistemática y metanálisis. Chem Res Toxicol [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 26]; 32(10):1904–1919. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.9b00134>
52. Paul S, Chakraborty T, Halder A, Bandopadhyay D, Chaudhuri U, De M, et al. Asociación de efectos genotóxicos del arsénico con neoplasias hematológicas en



- Bengala Occidental. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2011 [citado 2023 Ago 26]; 30(2):165–170. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385706/>
53. Correia N, Carvalho C, Friões F, Araújo P, Almeida J, Azevedo A. Anemia hemolítica secundaria a intoxicación por arsénico: reporte de un caso. *Cases J* [Internet]. 2009 [citado 2023 Ago 26]; 2:3–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2769370/>
54. Rael L, Ayala F, Bar R, Carter D, Barbero D. Interacción de arsenico con hemoglobina en hemólisis inducida por arsenico. *Toxicol Sci* [Internet]. 2006 [citado 2023 Ago 26]; 90(1):142–148. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322079/>
55. Mahmud H, Foller M, Lang F. Muerte suicida de eritrocitos inducida por arsénico. *Arch Toxicol* [Internet]. 2009 [citado 2023 Ago 26]; 83:107–113. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18636241/>
56. Smith A, Marshall G, Yuan Y, Liaw J, Ferreccio C, Steinmauset C. Evidencia de Chile de que el arsénico en el agua potable puede aumentar la mortalidad por tuberculosis pulmonar. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 [citado 2023 Ago 26]; 173(4):414–420. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/173/4/414/119061>
57. Banerjee N, Banerjee S, Sen R, Bandyopadhyay A, Sarma N, Majumder P, et al. La exposición crónica al arsénico afecta las funciones de los macrófagos en los individuos expuestos. *J Clin Immunol* [Internet]. 2009 [citado 2023 Ago 26]; 29(5):582–594. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19513820/>
58. Alex A, Ganesan S, Palani H, Balasundaram N, David S, Lakshmi K, et al. El trióxido de arsénico mejora la citotoxicidad de las células NK contra la leucemia



- promielocítica aguda y al mismo tiempo inhibe su biogénesis. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26]; 9:1–13. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29963052/>
59. Ahmed S, Moore SE, Kippler M, Gardner R, Hawlader M, Wagatsuma Y, et al. Exposición al arsénico e inmunidad mediada por células en niños en edad preescolar en las zonas rurales de Bangladesh. *Toxicol Sci* [Internet]. 2014 [citado 2023 Ago 26]; 141:166–175. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833103/>
60. Engstrom K, Wojdacz TK, Marabita F, Ewels P, Källner M, Vezzi F, et al. Transcriptómica y metilómica de células T CD4 positivas en mujeres expuestas al arsénico. *Arch Toxicol* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 26]; 91:2067–2078. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838757/>
61. Welch B, Branscum A, Ahmed S, Hystad P, Smith E, Afroz S, et al. Exposición al arsénico y concentraciones séricas de anticuerpos contra la difteria y el toxoide tetánico en niños de 5 años: una cohorte de nacimientos prospectiva en Bangladesh. *Environ Int* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 26]; 127:810–818. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31051324/>
62. Al-Forkan M, Wali FB, Khaleda L, Alam J, Chowdhury R, Datta A, et al. Asociación de susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares inducida por arsénico con polimorfismos genéticos. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 26]; 11(1):6263. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85780-8#citeas>
63. Hall E, Acevedo J, López F, Cortés S, Ferreccio C, Smith A, et al. Hipertensión en adultos expuestos al arsénico del agua potable en el norte de Chile. *Environ Res* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 26]; 153:99–105. Disponible en:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935116311082?via%3>

Dihub

64. Karagas M, Gossai A, Pierce B, Ahsan H. Contaminación por arsénico en el agua potable, lesiones cutáneas y neoplasias malignas: una revisión sistemática de la evidencia mundial. *Current environmental health reports* [Internet]. 2015 [citado 2023 Ago 26]; 2(1):52–68. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231242/>
65. Seow W, Pan W, Kile M, Baccarelli A, Quamruzzaman Q, Rahman M, et al. Reducción de arsénico en el agua potable y mejora de las lesiones cutáneas: un estudio de seguimiento en Bangladesh. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2012 [citado 2023 Ago 26]; 120(12):1733–1738. Disponible en:  
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1205381>



## CAPÍTULO VII

### ANEXOS

#### ANEXO 1

**Ficha de recolección de datos de marcadores clínicos y laboratoriales:**

**MARCADORES CLÍNICOS Y LABORATORIALES ASOCIADOS A  
PATOLOGÍAS POR NIVELES ELEVADOS DE ARSÉNICO EN ORINA DE  
PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD LLALLI DE LA  
PROVINCIA DE MELGAR DE PUNO 2023**

**Nombre:** ..... **Historia clínica No.** .....

**1. Edad:** ..... años

**2. Sexo:**

a) Masculino ( )

b) Femenino ( )

**3. Ocupación:**

a) Estudiante ( )

b) Agricultura ( )

c) Profesor ( )

d) Otra: .....

**4. Tiempo de residencia:** ..... meses

**5. Marcadores de patologías dérmicas:**

Lesión	Localización	Forma	Número	Tamaño
Hiperqueratosis				
Leucomelanosis				



### 6. Marcadores de patologías hepáticas:

Marcador laboratorial	Valores
TGO	..... U/L
TGP	..... U/L
Bilirrubinas	..... mg/dl

### 7. Marcadores de patologías endocrinas:

Marcador laboratorial	Valores
Glicemia	..... mg/dl
Hemoglobina glicosilada	..... %

### 8. Marcadores de patologías renales:

Marcador laboratorial	Valores
Creatinina sérica	..... mg/dl
Albuminuria	..... mg/L

### 9. Marcadores de patologías cardiovasculares:

Marcador laboratorial	Valores
Presión arterial sistólica	..... mm de Hg
Presión arterial diastólica	..... mm de Hg
Presión arterial media	..... mm de Hg

### 10. Marcadores de patologías hematológicas:

Marcador laboratorial	Valores
Hemoglobina	..... gr/dl
Hematocrito	..... %



## ANEXO 2

### Ficha de recolección de datos de arsénico en orina:

**MARCADORES CLÍNICOS Y LABORATORIALES ASOCIADOS A  
PATOLOGÍAS POR NIVELES ELEVADOS DE ARSÉNICO EN ORINA  
DE PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD LLALLI DE LA  
PROVINCIA DE MELGAR DE PUNO 2023**

Nombres y apellidos: .....

Muestra: Orina

Fecha de toma de muestra: ...../...../2023

Fecha de resultado: ...../...../2023

Arsénico	Valores
Inorgánico	..... µg/L
MMA	..... µg/L
DMA	..... µg/L
Total	..... µg/L

.....

Firma y sello del responsable



### ANEXO 3

#### Ficha de validación por juicio de expertos:

#### **MARCADORES CLÍNICOS Y LABORATORIALES ASOCIADOS A PATOLOGÍAS POR NIVELES ELEVADOS DE ARSÉNICO EN ORINA DE PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD LLALLI DE LA PROVINCIA DE MELGAR DE PUNO 2023**

Estimado/a: Dr/a .....

Medico/a especialista del Hospital Carlos Monge Medrano.

Es un placer dirigirme a usted en relación con el proceso de evaluación de juicio de expertos en el contexto de la investigación titulada MARCADORES CLÍNICOS Y LABORATORIALES ASOCIADOS A PATOLOGÍAS POR NIVELES ELEVADOS DE ARSÉNICO EN ORINA DE PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD LLALLI DE LA PROVINCIA DE MELGAR DE PUNO 2023. En calidad de residente en medicina familiar y comunitaria, estoy encabezando este proceso en colaboración con un equipo de investigación.

El propósito de esta carta es invitarlo/a participar como experto/a en la evaluación de la ficha de recolección de datos que tiene como objetivo principal recopilar conocimientos especializados acerca de los marcadores clínicos y laboratoriales asociados a patologías por niveles elevados de arsénico en orina. Su participación en este proceso es muy importante para mejorar y validar los resultados de nuestra investigación.

La evaluación se llevará a cabo mediante la revisión y puntuación de una ficha diseñada específicamente para este propósito. Esta ficha se adjunta a la presente. Su participación y aportes serán tratados con confidencialidad y se usaran solo para fines de investigación.

Si tiene alguna pregunta o inquietud, no dude en ponerse en contacto conmigo a través del número de celular 997120727.



Agradecemos de antemano su apoyo y su valioso tiempo en colaborar en este importante estudio cuya finalidad es mejorar la calidad de atención médica en el Centro de Salud de Llalli respecto a la exposición crónica de arsénico. Esperamos contar con su participación en este proceso de evaluación de juicio de expertos.

Atentamente,

.....

Karen Pamela Arias Mamani

Número de ítem	Validación de contenido		Validación de constructo		Validación de criterio		Observaciones
	El ítem está dentro del contexto de la variable		El ítem mide el indicador planteado		El ítem clasifica a los sujetos en las categorías.		
	Si	No	Si	No	Si	No	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

Lugar y fecha: .....

Nombre del experto: .....

Firma: .....

No. De Registro en el Colegio Médico: .....



## **ANEXO 4**

### **Consentimiento informado**

# **MARCADORES CLÍNICOS Y LABORATORIALES ASOCIADOS A PATOLOGÍAS POR NIVELES ELEVADOS DE ARSÉNICO EN ORINA DE PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD LLALLI DE LA PROVINCIA DE MELGAR DE PUNO 2023**

Investigadora Principal: Karen Pamela Arias Mamani, Residente de medicina familiar y comunitaria. Celular No. 997120727

Estimado/a paciente,

Le invitamos a participar en un estudio de investigación titulado "Marcadores Clínicos y Laboratoriales Asociados a Patologías por Niveles Elevados de Arsénico en Orina", que se llevará a cabo en el Centro de Salud Llalli, Provincia de Melgar, Puno, durante el año 2023. Antes de decidir si desea participar, es importante que comprenda los objetivos y procedimientos del estudio, así como sus derechos y beneficios.

El estudio tiene como objetivo investigar los marcadores clínicos y laboratoriales asociados a patologías relacionadas con niveles elevados de arsénico en la orina de pacientes que asisten al Centro de Salud Llalli. Los resultados de este estudio podrían contribuir al conocimiento médico y beneficiar tanto a la comunidad en general como a la comprensión de la salud de los pacientes individuales.

Si decide participar, se le solicitará que brinde muestras de sangre y orina. Estas muestras se analizarán en laboratorios especializados para evaluar los marcadores de salud relacionados con el arsénico en su organismo.



Toda la información recopilada durante el estudio será tratada con la máxima confidencialidad. Sus datos personales serán protegidos y solo serán utilizados con fines de investigación. Los resultados obtenidos serán presentados en forma agregada, sin revelar su identidad.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si decide participar, puede retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica habitual.

Aunque no podemos garantizar beneficios directos para usted, su participación podría contribuir al avance del conocimiento médico y al bienestar de la comunidad en general. No se anticipan riesgos significativos asociados a su participación en este estudio.

Al firmar a continuación, usted confirma que ha comprendido la información proporcionada y que tiene la oportunidad de realizar preguntas. Su firma indica su consentimiento voluntario para participar en este estudio. Además, acepta que la información recopilada de su participación pueda ser utilizada con fines de investigación y presentación de resultados.

Si tiene alguna pregunta adicional o necesita más información antes de tomar una decisión, no dude en comunicarse con el equipo de investigación en el Centro de Salud Llalli o la investigadora principal. Su participación es valiosa y su bienestar es nuestra prioridad.

Atentamente,

Nombre y firma del paciente: .....

Fecha: .....

Nombre y firma de la Investigadora Principal: .....

Fecha: .....



### DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Karen Pamela Arias Mamani,  
identificado con DNI 46073557 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado  
en Medicina Familiar y Comunitaria

informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:  
“Marcadores clínicos y laboratoriales asociados a patologías por  
niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que residen  
al centro de Salud Ullali de la provincia de Melgar de Puno 2023”

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 11 de septiembre del 2023

FIRMA (obligatoria)



Huella



### AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Karen Pamela Arias Mamani,  
identificado con DNI 46073557 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional,  Programa de Segunda Especialidad,  Programa de Maestría o Doctorado

en Medicina Familiar y Comunitaria,  
informo que he elaborado el/la  Tesis o  Trabajo de Investigación denominada:

“ Marcadores clínicos y laboratoriales asociados a patologías por niveles elevados de arsénico en orina de pacientes que cuidan al centro de salud Llalli de la provincia de Melgar de Puno 2023”

para la obtención de  Grado,  Título Profesional o  Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los “Contenidos”) que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 11 de Septiembre del 2023

  
FIRMA (obligatoria)



Huella