

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A ARSÉNICO Y FACTORES DE RIESGO DE ATEROGÉNESIS EN UNA POBLACIÓN ALTOANDINA EN PERÚ

Evaluation of arsenic exposure and risk factors for atherogenesis in a High Andean population in Peru

Yadira FERNÁNDEZ JERÍ^{1*}, Elena Rafaela BENAVIDES RIVERA¹,
Cristopher Emanuel DÁVILA ESPINOZA¹, María E. GONSEBATT² y Luz M. DEL RAZO³

¹ Grupo de Investigación Bioquímica Toxicológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

³ Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

*Autora para correspondencia: yfernandezj@unmsm.edu.pe

(Recibido: junio de 2021; aceptado: octubre de 2021)

Palabras clave: arsénico, PON1-ARE, perfil lipídico, aterosclerosis, población andina.

RESUMEN

La exposición a arsénico (As) a través del agua de consumo es una problemática mundial que afecta a varias áreas geográficas. Sin embargo, la información relacionada con su exposición y sus efectos en Perú es limitada. Con el objetivo de estimar la relación entre la exposición a As y los factores de riesgo de aterogénesis en residentes de Jauja, Perú (3390 msnm), se realizó un estudio transversal en residentes de Apata (n = 31) y Molinos (n = 81) que consumían agua con concentraciones de As entre 5 y 47 µg/L, respectivamente. Se evaluaron las concentraciones de As en agua y orina por espectrofotometría de absorción atómica con generación de hidruros, además del perfil lipídico, la actividad arilesterasa de la paraoxonasa 1 (PON-ARE), la presión arterial y los niveles de glucosa en ayunas (Glu). En el estudio participaron 112 adultos de 18 a 81 años de edad. La mediana de las concentraciones de As total en orina (AsT-U) fue de 4.4 y 28.5 µg/L para Apata y Molinos, respectivamente. Según el análisis de regresión lineal múltiple por pasos, la disminución de la actividad PON-ARE y las concentraciones de colesterol no HDL estuvieron relacionadas con mayor concentración de AsT-U (Apata: $\beta = -0.26$, IC de -0.93 a -0.17 , $R^2 = 0.07$, $p < 0.001$; Molinos: $\beta = -0.38$, IC de -0.797 a -0.295 , $R^2 = 0.15$, $p < 0.001$). Por otra parte, se observó un aumento de Glu a mayor concentración de AsT-U ($\beta = 0.22$, IC de 0.09 a 0.35 , $R^2 = 0.09$, $p < 0.05$). Los resultados sugieren que la exposición a As puede aumentar el riesgo de aterogénesis en la población de Molinos Jauja, Perú.

Key words: arsenic, PON1-arylesterase, lipid profile, atherosclerosis, Andean population.

ABSTRACT

Exposure to arsenic (As) through drinking water is a global problem that affects several geographic areas. However, the information related to As exposure and its effects in

Peru is limited. In order to estimate the relationship between As exposure and atherogenesis risk markers in residents of Jauja, Peru (3390 msnm), a cross-sectional study was carried out in residents of Apata ($n = 31$) and Molinos ($n = 81$) who drink water with As levels between 5 and 47 $\mu\text{g/L}$, respectively. The concentrations of As in water and urine were evaluated by hydride generation atomic absorption spectroscopy. The lipid profile, paraoxonase 1 aryl ester activity, (PON-ARE) blood pressure, and fasting glucose (Glu) blood levels were also evaluated. The study included 112 adults between 18 and 81 years of age. Median total As concentration in urine (AsT-U) were 4.4 and 28.5 $\mu\text{g/L}$ for Apata and Molinos, respectively. According to the multiple lineal regression analysis, the decrease in PON-ARE activity and the concentration of non-HDL cholesterol were related to a higher concentration of AsT-U (Apata: $\beta = -0.26$, IC from -0.93 to -0.17 , $R^2 = 0.07$, $p < 0.001$; Molinos: $\beta = -0.38$, IC from -0.797 to -0.295 , $R^2 = 0.15$, $p < 0.001$). Whereas an increase in Glu was observed at a higher concentration of AsT-U ($\beta = 0.22$, IC from 0.09 to 0.35, $R^2 = 0.09$, $p < 0.05$). These results suggest that As exposure increases atherogenesis risk in Molinos, Jauja, Peru.

INTRODUCCIÓN

La contaminación de ambientes naturales por arsénico inorgánico (iAs) es un problema global y las exposiciones a elevadas concentraciones de este elemento en el agua son consideradas un problema de salud pública mundial. En América Latina el iAs se encuentra presente como contaminante en agua, suelo y sedimentos en al menos 20 países (Bundschuh et al. 2020). En Perú, el iAs es principalmente de origen geogénico y se encuentra presente en las diferentes regiones del país (George et al. 2014, Bundschuh et al. 2020). Se ha descrito la presencia de concentraciones elevadas de iAs asociadas a la cordillera de los Andes (Tapia et al. 2019). Las aguas subterráneas y superficiales de las regiones andinas de Junín, Puno y Tacna presentan niveles elevados de iAs mayores a 150 $\mu\text{g/L}$ (George et al. 2014, Ale-Mauricio et al. 2018, Bundschuh et al. 2020), superando ampliamente los límites de 10 $\mu\text{g/L}$ sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS 2011).

Se ha demostrado que la exposición crónica al iAs a través de la ingesta de agua potable contaminada con concentraciones altas de este elemento es cancerígena y puede causar otros efectos adversos para la salud como enfermedades cardiovasculares (ECV), cutáneas, neurológicas, hepáticas, metabólicas y respiratorias (Guo et al. 2017, Khan et al. 2020). Estudios epidemiológicos realizados en diferentes áreas han demostrado la relación entre la ingestión de concentraciones elevadas de iAs y el riesgo de desarrollar ECV (Tseng 2008, Wu et al. 2012, Karim et al. 2013). Recientemente, un metaanálisis ha sugerido considerar la revisión del valor de referencia actual

(10 $\mu\text{g/L}$), debido al riesgo significativo de padecer ECV por exposición a concentraciones de iAs menores a dicho valor en el agua potable (Xu et al. 2020).

Se ha demostrado que la aterosclerosis es la causa principal de la mayoría de las ECV y que está relacionada con concentraciones elevadas de iAs en agua (Tseng 2008, Li et al. 2009, Karim et al. 2013). Además, existe evidencia de la presencia de uno o más factores de riesgo asociados a aterogénesis, como hipertensión arterial, diabetes e hiperlipidemia, reportados en la exposición al iAs en agua, tanto a concentraciones elevadas como a bajas y moderadas (Karim et al. 2013, Méndez et al. 2016, Du et al. 2020). Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos bioquímicos por los que el iAs induce la aterosclerosis.

Modelos experimentales han demostrado la formación de placas ateroscleróticas (Bunderson et al. 2004) y lesiones como fibrosis intersticial, además de inflamación, acumulación de macrófagos, y productos de oxidación de lípidos en exposiciones tempranas y prolongadas al iAs (Srivastava et al. 2009). Estudios epidemiológicos han empleado como marcadores del desarrollo de aterosclerosis las concentraciones elevadas de colesterol total (CT) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, se ha demostrado que el colesterol no HDL (no HDL-C) es útil para evaluar el riesgo cardiovascular; de manera específica, que la estimación de colesterol LDL es un excelente indicador de colesterol aterogénico (Millán et al. 2016, Brea et al. 2019). Por otro lado, el papel antiaterogénico del HDL está relacionado con la disminución de la oxidación del LDL, principalmente asociada con la actividad de la enzima paraoxonasa 1 (PON1) (Mackness et al. 1999,

Tomás et al. 2004, Mackness et al. 2015). Son pocos los estudios que relacionan la baja actividad de la enzima PON1 con mayor riesgo de aterosclerosis y de padecer enfermedades cardiovasculares en personas expuestas a elevados niveles de iAs en agua (Li et al. 2009, Liao et al. 2009).

En Perú está bien identificada la presencia de iAs en las aguas consumidas por gran parte de la población que habita principalmente en regiones andinas. Por otro lado, estudios epidemiológicos en residentes de localidades altoandinas, han demostrado baja incidencia de ECV, diabetes e hipertensión, y menor frecuencia de hiperlipidemias y obesidad abdominal asociadas a los mecanismos de adaptación a la altitud (Castillo et al. 2007, Gonzales y Tapia 2013, Woolcott et al. 2016). Sin embargo, también existen estudios en algunas poblaciones ubicadas en áreas de gran altitud (> 3500 msnm) en las que se han alterado los patrones iniciales y se encuentran con riesgo de desarrollar aterosclerosis y ECV, sin conocerse aún las causas de este cambio. Estos estudios no han investigado la participación de la exposición a contaminantes ambientales como factores de riesgo (Mohanna et al. 2006, Baracco et al. 2007, Málaga et al. 2010). Los estudios que demuestran el riesgo potencial para la salud por exposición al consumo de iAs en agua en Perú son muy escasos, por lo que

la presente investigación evalúa la relación entre los marcadores de riesgo de aterosclerosis en una población altoandina expuesta al consumo de agua potable con concentraciones de iAs a un nivel considerado bajo-moderado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar y población de estudio

Este estudio de corte transversal se realizó el 2018 en dos poblaciones rurales de Jauja, provincia de la sierra central de Perú. Incluyó a participantes de la localidad de Apata que consumen agua proveniente de la subcuenca hídrica del río Seco y residentes de Molinos, cuya agua proviene del manantial Punco-machay, anexo de Quero. Las poblaciones de Apata y Molinos están ubicadas a 3359 y 3455 msnm, respectivamente (**Fig. 1**). El Censo 2017 del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), estimó 1206 pobladores para Apata y 631 para Molinos (INEI 2018). Se invitó a participar en el estudio a las poblaciones, con el apoyo de las municipalidades distritales de Apata y Molinos y los centros de salud de los respectivos distritos. Sin embargo, tomando en cuenta las capacidades operacionales, se decidió realizar un muestreo por conveniencia

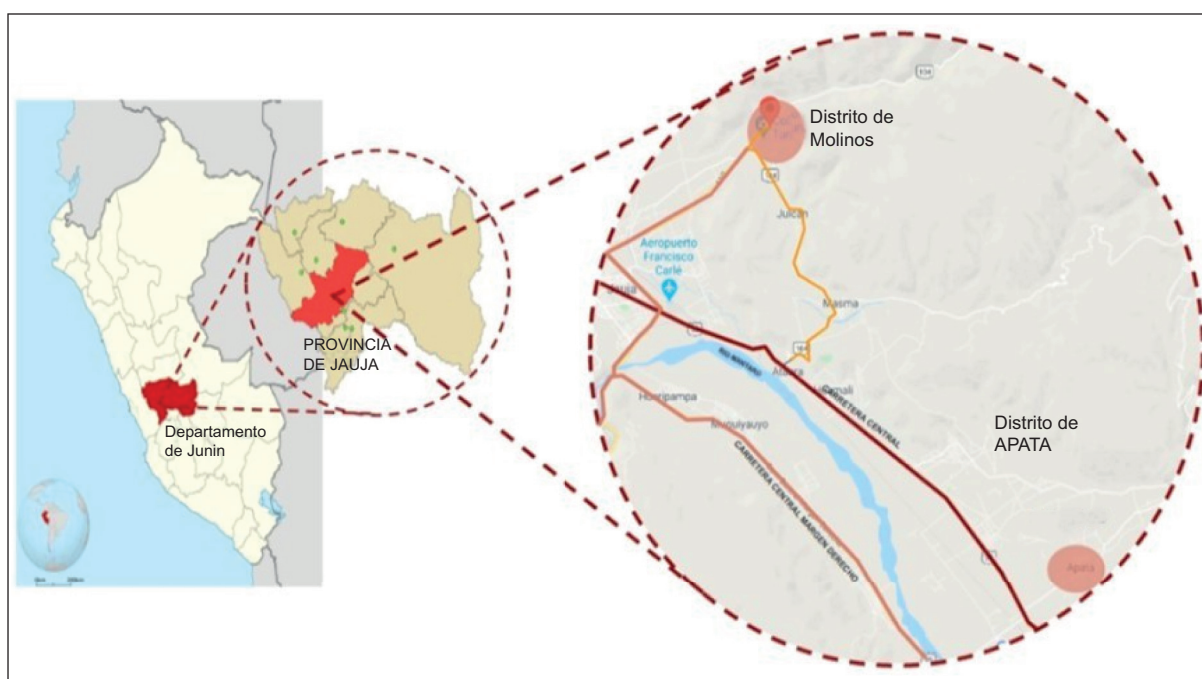


Fig. 1. Ubicación geográfica de los distritos de Apata (3359 msnm) y Molinos (3455 msnm) en la Provincia de Jauja, Departamento de Junín, Perú.

con los siguientes criterios de inclusión: edad > 18 años, residencia de al menos cinco años en el área de estudio, no gestantes, sin enfermedades renales y sin consumo de productos marinos en los últimos tres días. La tasa de respuesta para Apata fue de 33 % (n = 31) y para Molinos de 65 % (n = 81).

Medidas antropométricas y recolección de datos

El peso y la talla de los participantes fueron medidos por personal de los centros de salud de Apata y Molinos. El índice de masa corporal (IMC) se estimó según el Comité de Expertos en Estado Físico de la OMS (1995), considerando sobrepeso para $IMC \geq 25$ y obesidad para $IMC \geq 30$. La presión arterial fue medida con esfigmomanómetro y se evaluó por duplicado luego de 2 min en reposo. Los valores de presión arterial sistólica (PAS) > 135 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) > 85 mmHg se consideraron como hipertensión (NIH 2002). Asimismo, se entrevistó a cada uno de los participantes mediante una encuesta confidencial en la que proporcionaron datos como edad, tiempo de residencia, hábitos alimenticios, fuente de agua, consumo de alcohol y tabaco, estado de salud y antecedentes familiares.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó respetando la Declaración de Helsinki de principios éticos para investigación médica sobre sujetos humanos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Los miembros del equipo de investigación expusieron los alcances del estudio e invitaron a participar a los pobladores mayores de 18 años, quienes firmaron el respectivo consentimiento informado. La población que participó en el estudio no recibió incentivo monetario. Los resultados de las pruebas bioquímicas y evaluación antropométrica fueron entregados a los centros de salud, a los cuales se acercó el poblador para recibirlos con las orientaciones y recomendaciones correspondientes.

Recolección de muestras

Se recolectaron muestras de agua al azar pertenecientes a la red pública de los hogares de cinco participantes de cada localidad y del reservorio de agua del Distrito de Molinos, en frascos de polipropileno de 500 mL, lavados con ácido nítrico al 10 % (DIGESA 2007). Asimismo, se solicitaron muestras de orina de la primera micción, las cuales fueron recolectadas en frascos estériles de polipropileno, congeladas inmediatamente en los centros de salud

y transportadas en refrigeración hasta el laboratorio, almacenándose a -80°C hasta su análisis.

Las muestras sanguíneas se obtuvieron en ayunas mediante punción venosa en tubos Vacutainer de 5 mL con EDTA y activador de coagulación para separar plasma y suero, los cuales fueron alicuotados y congelados en los centros de salud. Posteriormente se transportaron refrigerados al Laboratorio de Toxicología Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, donde se refrigeraron durante las primeras 24 h para determinar la glucosa, el perfil lipídico y la actividad PON-ARE. Las muestras se conservaron a -20°C hasta su procesamiento (tres semanas).

Determinación de arsénico en agua y orina

Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de análisis físico y químico del Centro de Control Analítico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. La cuantificación de As total en las muestras de agua y orina (AsT-U) se realizaron por duplicado empleando espectrofotometría de absorción atómica con generador de hidruros (HG-AAS). Las muestras de orina fueron procesadas mediante digestión húmeda con mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados en vasos de precipitados cubiertos con vidrios de reloj y llevados a 175°C en placas de calentamiento. Para la generación de hidruros se empleó el reductor borohidruro (borohidruro al 0.2 % e hidróxido de sodio al 0.05 %), en presencia de ácido clorhídrico diluido (10 %) (del Razo et al. 1997, APHA 1998). Durante el proceso se emplearon muestras de orina con concentraciones de referencia de la casa matriz Biorad Urine Metals Lypocheck lote 6919 (Biorad Laboratories, USA), para garantizar la exactitud del análisis, obteniéndose una exactitud de 97.2 % y un coeficiente de variación de 1.18 %. El límite de detección fue de $0.05\text{ }\mu\text{g/L}$ y el límite de cuantificación de $0.3\text{ }\mu\text{g/L}$.

Además, se determinó la concentración urinaria de creatinina por el método colorimétrico de Jaffe (Wiener Lab, Argentina) en el espectrofotómetro Agilent Cary 8454-UV-Vis Chen Station (Agilent Technologies, Australia).

La concentración de AsT-U fue expresada de dos maneras: $\mu\text{g/L}$ y ajustada por la concentración de creatinina.

Determinación del perfil lipídico y glucosa

Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), colesterol HDL y glucosa (Glu) se determinaron por métodos enzimáticos

empleando kits comerciales (Wiener Lab, Argentina) en un espectrofotómetro Agilent Cary 8454-UV-Vis Chen Station. Se usó la ecuación de Friedewald para estimar el colesterol LDL, mientras que el no HDL-C se determinó como la diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol HDL. Se consideraron niveles elevados cuando $\text{Glu} \geq 110 \text{ mg/dL}$, $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$, $\text{CT} \geq 200 \text{ mg/dL}$, $\text{LDL} \geq 130 \text{ mg/dL}$; y bajos cuando $\text{HDL} < 40 \text{ mg/dL}$ en varones y $< 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres (NIH 2002), y no HDL-C $\geq 130 \text{ mg/dL}$ (Brea et al. 2019).

Determinación del Índice aterogénico

El índice aterogénico plasmático (IAP) se obtuvo calculando el logaritmo del cociente de la concentración plasmática de triglicéridos entre el colesterol HDL ($\text{IAP} = \log [\text{TG}/\text{cHDL}]$), considerando la escala de estratificación de riesgo: bajo: $\text{IAP} \leq 0.11$; moderado: $0.11 < \text{IAP} \leq 0.21$; y alto: $\text{IAP} > 0.21$ (Fernández-Macías et al. 2019).

Determinación de la actividad arilesterasa de la paraoxonasa 1 (PON-ARE)

La actividad de la enzima arilesterasa de la paraoxonasa 1 (PON-ARE) fue determinada por el método cinético en suero, empleando fenilacetato 1 mM en tampón Tris-HCl (20 mM, pH 8.0) con 0.9 mM de cloruro de calcio como sustrato. El producto de la hidrólisis se evaluó a 270 nm y 25 °C usando el coeficiente de extinción molar de 1310 M/cm para calcular la actividad enzimática. Una unidad enzimática se expresó como una μmol de fenilacetato hidrolizado/min/mL de suero (Eckerson et al. 1983).

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron con el programa estadístico SPSS v. 27 (IBM SPSS Statistics, EUA). La normalidad se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas con la prueba de Levene. Las diferencias significativas de los parámetros estudiados entre los grupos se evaluaron con las pruebas U de Mann-Whitney y chi cuadrado de Pearson. Se realizó la correlación de Spearman para determinar la asociación entre las variables del estudio con la AsT-U, considerándose significativa a $p < 0.05$. Para el análisis de regresión lineal con multivariantes para los predictores de riesgo para aterosclerosis que resultaron significativos, como AsT-U, edad, sexo (1 = varón; 2 = mujer), IMC, hábito tabáquico (sí/no) y consumo de alcohol (sí/no), se empleó el método por pasos que excluye las variables no significativas y los gráficos de distribución normal

de los residuos. La regresión de residuos también fue analizada para cada modelo.

RESULTADOS

En el **cuadro I** se presentan las características generales de los participantes en las áreas de estudio: Apata ($n = 31$) y Molinos ($n = 81$). El 90 % de los participantes declararon vivir desde su nacimiento en los lugares de estudio. La edad, el sexo y las condiciones nutricionales (talla, peso, IMC, hábitos alimenticios) y socioeconómicas fueron similares en ambas poblaciones ($p > 0.05$). Más del 70 % de los participantes fueron mujeres mayores a 34 años. Las ocupaciones predominantes en hombres fueron ganadería y agricultura y en mujeres labores del hogar para ambos grupos. Cerca del 90 % declararon que no fuman, un alto porcentaje no consume alcohol, además mastican hojas de coca diariamente como parte de sus costumbres ancestrales, raramente consumen productos marinos dada su ubicación geográfica y su alimentación comprende principalmente papas y maíz (altos en carbohidratos). Su consumo de frutas y verduras es bajo.

Las medianas de la concentración de As en agua fueron de 5.0 y 47.0 $\mu\text{g/L}$ en Apata Molinos, respectivamente. Las medianas de las concentraciones de AsT-U, sin corrección por creatinina, en Apata y Molinos fueron de 4.4 y 28.5 $\mu\text{g/L}$ y corregidas por creatinina fueron de 6.2 y 32.4 $\mu\text{g/g}$ creatinina, respectivamente, siendo significativamente mayores las concentraciones de As tanto en agua como en AsT-U en Molinos en comparación con Apata (**cuadro I**).

La comparación de los marcadores de riesgo de aterogénesis entre las poblaciones se presenta en el **cuadro II**. Las concentraciones plasmáticas de CT, LDL y no HDL-C fueron significativamente menores para la población de Molinos ($p < 0.001$) con mayor exposición a iAs; sin embargo, ningún participante de ambos poblados presentó concentraciones $\geq 200 \text{ mg/dL}$ de CT ni $\geq 130 \text{ mg/dL}$ para LDL y no HDL-C. La actividad PON-ARE se encontró significativamente disminuida en Molinos ($p < 0.001$), donde además las concentraciones de Glu fueron significativamente mayores ($p = 0.006$), sin exceder los valores de referencia. No hubo diferencias significativas entre los grupos para valores plasmáticos de TG, HDL, riesgo aterogénico ni para las evaluaciones de PAS, PAD e IMC (**cuadro II**).

Las correlaciones entre concentraciones de AsT-U y marcadores de riesgo de aterogénesis se muestran en el **cuadro III**. Se observó una correlación positiva

CUADRO I. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y CONCENTRACIÓN DE ARSÉNICO EN LAS POBLACIONES DE ADULTOS DE APATA Y MOLINOS EN JAUJA, PERÚ.

Parámetros	Apata	Molinos	p
Población total	31	81	
Hombres (n/%) ^b	6/19.4	19/23.5	0.801
Mujeres (n/%) ^b	25/80.6	62/76.5	
Edad (M/RIC) ^a	52/36.0-63.0	47/35.0-63.0	0.480
Hombres ^a	58.5/39.0-72.0	56.5/41.0-69.0	0.682
Mujeres ^a	48.5/36-58	45.50/32-54	0.630
Grupo etario (n/%) ^b			
18-33	4/12.9	19/23.5	0.568
34-49	11/35.5	24/29.6	
50-65	9/29.0	25/30.9	
66-81	7/22.6	13/16.0	
Talla (cm/RIC) ^a	153/147-159	150/147-158	0.132
Peso (kg/RIC) ^a	60/52- 72	61/53-71	0.810
Con hábito tabáquico (n/%) ^b	4/12.9	8/9.9	0.734
Consume alcohol (n/%) ^b	10/32.3	21/26.0	0.674
As en agua (µg/L) (M/RIC) ^a	5.0/2.0-6.0	47.0/42.0-53.5	0.000**
AsT-U (µg/L) (M/RIC) ^a	4.4/3.4-7.5	28.5/22.4-41.4	0.000**
AsT-U (µg/g creatinina) (M/RIC) ^a	6.2/5.0-8.9	32.4/24.8-41.8	0.000**

M: mediana; RIC: rangos intercuartiles (Q1-Q3).

^aComparación de grupos con la prueba U de Mann-Whitney; ^bchi cuadrada.

*p < 0.05; ** p < 0.01

CUADRO II. COMPARACIÓN DE MARCADORES DE RIESGO DE ATEROGENÉISIS ENTRE LOS RESIDENTES ADULTOS DE APATA Y MOLINOS, JAUJA, PERÚ.

Parámetros	Apata (n = 31)	Molinos (n = 81)	p
Mediana (RIC)			
Triglicéridos (mg/dL)	86.0/69.3-105.5	92.0/55.0-120.0	0.398
Colesterol total (mg/dL)	143.0/126.6 -123.0	120/107.5-142.0	0.002**
Colesterol HDL (mg/dL)	29.2/25.61-37.0	32.5/26.8-38.4	0.091
Colesterol LDL (mg/dL)	94.9/78.8-108.6	66.6/53.5-92.0	0.000**
Colesterol no HDL (mg/dL)	109.5/96.5-129.0	91.2 /75.6-110.0	0.001**
Glucosa plasmática (mg/dL)	78.0/70.0-84.5	83.0/74.5-92.5	0.006**
iAs (µg/L)/índice aterogénico	0.46/0.20-0.6	0.45/0.3-0.7	0.907
IMC (kg/m ²)	25.3 /23.0-29.3	26.0/24.1-30.3	1
PAS (mmHg)	115.0/108.5-129.5	114.0 /100.5-127.5	0.398
PAD (mmHg)	75.0/69.5-80.0	76.0/68.50- 84.5	0.85
PON-ARE (U/L)	93.96/74.5-109.3	69.4/56.3-78.9	0.000**

RIC: rangos intercuartiles (Q1-Q3); iAs: arsénico inorgánico; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PON-ARE: actividad de arilesterasa de la paraoxonasa 1.

*p < 0.05, ** p < 0.01

de AsT-U con las concentraciones de Glu en ayunas ($r = 0.173$, $p = 0.035$). Sin embargo, se observaron correlaciones negativas entre la concentración de AsT-U y la edad ($r = -0.24$, $p = 0.006$); las concentraciones de LDL ($r = -0.357$, $p < 0.001$), CT ($r = -0.378$, $p < 0.01$) y no HDL-C ($r = -0.39$, $p < 0.001$); la ac-

tividad PON-ARE ($r = -0.400$, $p < 0.001$); y la PAS ($r = -0.166$, $p = 0.040$).

En el **cuadro IV** se observan los resultados del análisis de regresión lineal múltiple que muestra la influencia del AsT-U en el comportamiento de las variables: actividad PON-ARE, niveles de no HDL-C

CUADRO III. CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE ARSÉNICO TOTAL EN ORINA ($\mu\text{g/L}$) Y POSIBLES FACTORES DE RIESGO DE ATEROGÉNESIS.

Parámetros	Población total (n = 112)	
	r	p ^a
Triglicéridos, (mg/dL)	-0.129	0.087
Colesterol Total (mg/dL)	-0.378	< 0.001**
Lipoproteínas de alta densidad (mg/dL)	0.090	0.181
Lipoproteínas de baja densidad (mg/dL)	-0.36	< 0.001**
Colesterol no HDL (mg/dL)	-0.39	< 0.001**
Gucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	0.173	0.035*
Índice aterogénico	-0.131	0.090
Índice de masa corporal (Kg/m^2)	-0.025	0.400
Actividad arilesterasa de la paraoxonasa 1 (U/L)	-0.400	< 0.001**
Presión arterial sistólica (mmHg)	-0.166	0.040*
Presión arterial diastólica (mmHg)	-0.019	0.420
Edad	-0.235	0.006**

^aCorrelación de Spearman de una cola.

* p<0.05, **p< 0.01

CUADRO IV. MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE EMPLEANDO LAS VARIABLES DE POSIBLE RIESGO DE ATEROGÉNESIS.

Variables	Modelo PON-ARE (U/L)	Modelo de colesterol no HDL (mg/dL)	Modelo de glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)
predictoras	β (IC 95 %)	β (IC 95 %)	β (IC 95 %)
AsT-U ($\mu\text{g/L}$)	-0.26** (-0.93 a -0.17)	-0.381**(-0.797 a -0.295)	0.220* (0.09-0.35)
Edad (años)			0.246* (0.05-0.43)
R ²	0.07	0.145	0.09

PON-ARE: actividad arilesterasa de la paraoxonasa 1.

En cada modelo se conservaron las variables que contribuyen a explicar posible riesgo aterogénico. Las variables evaluadas fueron: AsT-U, edad, sexo, índice de masa corporal, hábito de fumar, consumo de alcohol. Los resultados presentan las variables significativas según el modelo generado y se presentan como coeficientes estandarizados β de la regresión lineal (intervalo de confianza: 95 %); significancia p proveniente del modelo de regresión lineal múltiple (*p < 0.05, **p < 0.01), y R² ajustado.

y Glu. El incremento de AsT-U se relacionó con la disminución de la actividad PON-ARE ($\beta = -0.26$, IC de 0.93 a -0.17, p < 0.001) y no HDL-C ($\beta = -0.38$, IC de 0.797 a -0.295, p < 0.001). Los modelos explican el 7 y el 14.5 % (R² = 0.07 y 0.145) de variabilidad, respectivamente, después de ajustar por edad, sexo, IMC, hábito tabáquico y consumo de alcohol. En el caso del modelo de Glu, el AsT-U y la edad explican el 9.0 % (R² = 0.09) de los cambios asociados con el incremento de Glu. Ambas variables presentaron similar relación con la variable de respuesta (AsT-U: $\beta = 0.220$, IC de 0.09 a 0.35, p < 0.05; edad: $\beta = 0.246$, IC de 0.05 a 0.43, p < 0.05).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio ofrecen una posibilidad de comparar marcadores de riesgo de aterogénesis entre dos poblaciones expuestas de manera crónica a iAs en el agua para beber. La población de Molinos está expuesta a una concentración de iAs (47 $\mu\text{g/L}$) que excede al valor límite establecido de 10 $\mu\text{g/L}$ establecido por la OMS (2011) y el Reglamento de Calidad del Agua para Consumo Humano del Ministerio de Salud de Perú (MINSA 2010), en tanto que los niveles de iAs en la población de Apata (5.0 $\mu\text{g/L}$) no excedieron los límites permitidos.

Concentraciones similares de iAs en agua han sido reportadas en Molinos desde 2012 (Bundschuh et al. 2020), provenientes del agua subterránea del manantial de Quero, que es captada sin tratamiento en un reservorio y destinada a uso doméstico, según el Plan Regional de Saneamiento Junín 2018-2021 (DRVCS Junín 2018). Por ello la exposición crónica al As en la población de Molinos puede atribuirse al consumo de agua como fuente principal; sin embargo, los valores de iAs en agua encontrados en Molinos son menores a los reportados en otros estudios en Perú (Ale-Mauricio et al. 2018) y poblaciones altoandinas que comparten el origen de la cordillera de los Andes, como Bolivia, Argentina y Chile (de Loma et al. 2019), donde se han encontrado concentraciones elevadas de As en agua ($> 150 \mu\text{g/L}$).

Las medianas de las concentraciones de AsT-U en Molinos ($28.5 \mu\text{g/L}$ y $32.4 \mu\text{g/g}$ creatinina) fueron significativamente mayores que en Apata ($4.4 \mu\text{g/L}$ y $6.2 \mu\text{g/g}$ creatinina), y exceden el valor recomendado para población expuesta ambientalmente ($19.3 \mu\text{g/L}$ y $24.9 \mu\text{g/g}$ creatinina) según Hays et al. (2010). Un estudio similar realizado por Fano-Sizgorich et al. (2020) en la provincia de Tacna al sur de Perú, evidenció concentraciones similares de As en el agua de consumo (25 a $50 \mu\text{g/L}$), y concentración media de AsT-U de $44.97 \mu\text{g/L}$ en 147 mujeres embarazadas.

Es común que las concentraciones urinarias de As se ajusten con la concentración de creatinina, básicamente para corregir la posible dilución de las muestras de orina por la ingestión de líquidos. Este ajuste es particularmente importante en muestras de orina donadas por micción espontánea. Cuando la colección de orina es de la primera micción del día, la muestra proviene de una orina recolectada en vejiga durante 6-8 h, sin cambios en la ingestión de líquidos; por lo mismo, no está sujeta a cambios en la concentración de la orina. En otras palabras, las muestras de orina recolectadas en la primera micción del día no requieren ajuste de la concentración de orina (Saydah et al. 2013). Además, existe controversia sobre el ajuste de la concentración de AsT-U con la concentración de creatinina, pues se ha demostrado que se puede producir una sobreestimación del AsT-U por factores como edad, sexo, ingestión de proteínas y estado nutricional (Hudgens et al. 2016, Middleton et al. 2019). En el presente estudio se encontró una correlación entre la edad y la concentración de creatinina (no incluida), por lo que los resultados de los **cuadros III y IV** presentan las concentraciones de AsT-U sin corregir por creatinina.

Por otro lado, los resultados encontrados evidencian que la edad se correlaciona negativamente con los niveles de AsT-U. Resultados similares han sido reportados en otras poblaciones y pueden explicarse por los niveles de consumo de agua, pues se ha demostrado que existe disminución de consumo de agua en población adulta mayor y en mujeres (Hudgens et al. 2016, Gamboa-Loira et al. 2020). Esto concuerda con nuestros hallazgos en la población estudiada, donde el 48 % de la población era mayor a 50 años y mayoritariamente conformada por mujeres.

Según los resultados del perfil lipídico no existe dislipidemia en las poblaciones estudiadas, pero sí se demuestra correlación inversa entre el AsT-U y las concentraciones de CT, LDL y no HDL-C; además, se demostró la disminución de no HDL-C asociada con aumento de AsT-U. De acuerdo con el análisis de regresión lineal multivariada, el modelo explica el 14.5 % de esta variabilidad ($R^2 = 0.145$).

A pesar de que la exposición de As encontrada en Molinos es considerada como baja- moderada ($47 \mu\text{g/L}$), estos resultados concuerdan con los de un reciente metaanálisis (Zhao et al., 2021) que reporta disminución de LDL y CT en poblaciones expuestas a concentraciones elevadas de As en agua (100 - $400 \mu\text{g/L}$), así como incremento en las concentraciones de LDL y disminución en las de HDL a concentraciones elevadas de As en agua (100 - $400 \mu\text{g/L}$), lo que evidencia una clara alteración en la homeostasis de lípidos asociada con la dosis de exposición. Además, debe considerarse que las poblaciones altoandinas de Perú presentan una baja incidencia de enfermedades cardiovasculares y dislipidemias en comparación con poblaciones localizadas a nivel del mar, con incidencia del 4.9 % de infartos o alguna enfermedad al corazón en población adulta mayor (INEI 2012).

La relación del perfil lipídico con la aterogénesis por exposición a iAs es aún controversial. En modelos experimentales se ha demostrado que la exposición a diferentes dosis y especies de iAs puede producir lesiones ateroscleróticas sin incremento de colesterol (Bunderson et al. 2004, Srivastava et al. 2009). Estudios poblacionales en China y México han reportado incremento de TG y CT por exposición a concentraciones bajas-moderadas de As en agua (Méndez et al. 2016, Du et al. 2020), contrariamente a estudios epidemiológicos en zonas de arseniasis endémicas en Bangladesh, que no han demostrado incremento de niveles plasmáticos de CT, LDL y TG, pero sí disminución de HDL e incremento de LDL oxidado y moléculas de activación de células endoteliales. Esto demuestra el desencadenamiento

de las condiciones prooxidantes y proinflamatorias por exposición al iAs que conducen a la aterosclerosis (Wu et al. 2012, Karim et al. 2013); por lo tanto, el mecanismo que desencadena la aterogénesis en este estudio no puede explicarse por cambios en el perfil lipídico, sino por mecanismos como inflamación y aumento del estrés oxidante.

Se ha descrito el papel fisiológico de la enzima PON1 como antioxidante de LDL y antiaterogénico, y su disminución se asocia con riesgo cardiovascular y de aterosclerosis (Tomás et al. 2004, Mackness y Mackness 2015). En este estudio se encontró una disminución significativa de la actividad PON-ARE en la población de Molinos. Tanto en modelos experimentales (Ademuyiwa et al. 2014, Afolabi et al. 2016) como en población con aterosclerosis carotídea asociada a arseniasis (Li et al. 2009, Liao et al. 2009) se ha reportado una disminución dependiente de la dosis de la actividad de PON1 y PON-ARE plasmáticas por exposición a iAs.

La actividad de PON1 es modulada por la edad, sexo, estilos de vida y enfermedades preexistentes, entre otros factores (Tomas et al. 2004, Mackness y Mackness 2015). El análisis de regresión lineal múltiple encontró, como única variable asociada a la disminución de la actividad PON-ARE, el incremento de AsT-U; el modelo explica que por cada unidad de variación del AsT-U se espera que la actividad PON-ARE disminuya en 0.55 unidades, explicando el 7.0 % de la variabilidad ($R^2 = 0.07$); por lo tanto, existe riesgo de aterosclerosis en la población expuesta de Molinos.

Los estudios que asocian riesgo aterosclerótico con baja actividad de PON1 por exposición al iAs son escasos. Un estudio en Taiwán (Li et al. 2009) predice un riesgo 5.68 veces mayor ($OR = 5.68$) de desarrollar aterosclerosis por efecto conjunto de exposición acumulada de iAs y baja actividad de PON-1 mediante un modelo de regresión logística múltiple. Además, se ha demostrado un efecto sinérgico asociado a la prevalencia del alelo PON1 192 R con el riesgo aterosclerótico (Liao et al. 2009). Aunque este estudio no evaluó polimorfismos de PON1, se conoce que hay mayor prevalencia del alelo PON1 Q192R (Carranza et al. 2017) en una población altoandina peruana similar a la estudiada (4105 msnm).

La población de Molinos presentó un aumento significativo de las concentraciones de glucosa plasmática en comparación con la población de Apata; sin embargo, estas concentraciones fueron menores al valor límite (110 mg/dL). En otros estudios en poblaciones altoandinas del Perú se ha reportado baja incidencia de hiperglucemia, lo cual se explica

porque la hipoglucemia es el resultado de mecanismos de adaptación del nativo de altura (Baracco et al. 2007, Castillo et al. 2007, Gonzales y Tapia 2013). Según el modelo de regresión lineal múltiple, la edad y las concentraciones de AsT-U influyeron de manera similar en el incremento de Glu ($\beta = 0.220$ y 0.246). Se sabe que la edad es un factor de riesgo importante asociado a la prevalencia de diabetes y otras enfermedades crónicas, y también se ha demostrado que la hiperglicemia esta asociada a exposiciones moderadas de As en agua ($< 150 \mu\text{g/L}$) (Paul et al. 2019).

Este trabajo de investigación es el primero en demostrar una relación cuantitativa entre la exposición a iAs y el riesgo de aterogénesis en una población peruana de gran altitud (por arriba de 3000 msnm), donde los estudios epidemiológicos han descrito mecanismos de adaptación y factores nutricionales asociados con menor incidencia de ECV, obesidad, diabetes, dislipidemias e hipertensión (Castillo et al. 2007, Gonzales y Tapia 2013, Woolcot et al. 2016).

Se desconoce si la población altoandina de Perú presenta mecanismos de adaptación a la toxicidad de As, de manera similar a lo que se ha demostrado para poblaciones de Bolivia, Argentina y Chile (Smith et al. 2018, de Loma et al. 2019). Al ser éste un estudio transversal, no se puede establecer una relación de causalidad ni evaluar el efecto de temporalidad; es necesario plantear un estudio longitudinal. Se recomienda ampliar el tamaño de muestra y emplear otros marcadores que permitan conocer la relación precisa entre aterogénesis y exposición a iAs.

CONCLUSIONES

Se evidencia que la exposición crónica a concentraciones de bajas a moderadas de iAs en agua se relaciona con baja actividad PON-ARE y aumento de las concentraciones de Glu en pobladores de Molinos. Este hallazgo sugiere que los pobladores de Molinos tienen mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis, la cual representa un problema de salud pública en Perú que debe ser atendido mediante la disminución de las concentraciones de iAs en agua.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio fue financiado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú, a través del Programa de Proyectos de Investigación para Grupos de Investigación 2017 (código A17040361).

REFERENCIAS

- Ademuyiwa O., Fatoki J., Ugbaja R., Afolabi O., Ogunrinola O., Wusu A., Abam E., Dosumu O., Babayemi D., Onunkwor O. y Akinhanmi T. (2014). Time course of arsenic-induced alterations in paraoxonase activity in male albino rats: Comparison between pentavalent inorganic and organic arsenic through drinking water. *Toxicology Letters* 229S, S52. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.216>
- Afolabi O.K., Wusu A.D., Ogunrinola O.O., Abam E.O., Babayemi D.O., Dosumu O.A., Onunkwor O.B., Balogun E.A., Odukoya O.O. y Ademuyiwa O. (2016). Paraoxonase 1 activity in subchronic low-level inorganic arsenic exposure through drinking water. *Environmental Toxicology* 31 (2), 154-162. <https://doi.org/10.1002/tox.22030>
- Ale-Mauricio D.A., Villa G. y Gastañaga M.D. (2018). Concentraciones de arsénico urinario en pobladores de dos distritos de la región Tacna, Perú, 2017. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 35 (2), 183-189. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.3693>
- APHA (1998). Standard methods for the examination of water and wastewater. 20a ed. American Public Health Association, Washington, EUA, 1325 pp.
- Baracco R., Mohanna S. y Seclén S. (2007). A comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its components in high and low altitude populations in Peru. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 5 (1), 55-62. <https://doi.org/10.1089/met.2006.0019>
- Bunderson M., Brooks D.M., Walker D.L., Rosenfeld M.E., Coffin J.D. y Beall HD. (2004) Arsenic exposure exacerbates atherosclerotic plaque formation and increases nitrotyrosine and leukotriene biosynthesis. *Toxicology and Applied Pharmacology* 201 (1), 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.04.008>
- Bundschuh J., Armienta M.A., Morales-Simfors N., Alam M.A., López D.L., Delgado Quezada V., Dietrich S., Schneider J., Tapia J., Sracek O., Castillo E., Parra L.M., Altamirano Espinoza M., Guimarães Guilherme L.R., Sosa N.N., Niazi N.K., Tomaszewska B., Lizama Allende K., Bieger K., Alonso D.L., Brandão P.F., Bhattacharya P., Litter M.I. y Ahmad A. (2020). Arsenic in Latin America: New findings on source, mobilization and mobility in human environments in 20 countries based on decadal research 2010-2020. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 51 (16), 1727-1865. <https://doi.org/10.1080/10643389.2020.1770527>
- Brea A., Hernández-Mijares A., Millán J., Ascaso J.F., Blasco M., Díaz A., Mantilla T., Pedro-Botet J.C. y Pintó X. (2019). Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 31 (Supl 2), 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.07.002>
- Carranza E., Peña C. y Florentini A. (2017). Distribución del polimorfismo Q192R del gen de la Paraoxonasa 1 en una población del distrito de Junín (Región Junín, Perú). *Horizonte Médico* 17 (2), 30-37. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2017.v17n2.05>
- Castillo O., Woolcott O.O., Gonzales E., Tello V., Tello L., Villarreal C., Méndez N., Damas L. y Florentini E. (2007). Residents at high altitude show a lower glucose profile than sea-level residents throughout 12-hour blood continuous monitoring. *High Altitude Medicine & Biology* 8 (4), 307-311. <https://doi.org/10.1089/ham.2007.8407>
- De Loma J., Tirado N., Ascui F., Levi M., Vahter M., Broberg K. y Gardon J. (2019). Elevated arsenic exposure and efficient arsenic metabolism in indigenous women around Lake Poopó, Bolivia. *Science of The Total Environment* 657, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.473>
- Del Razo L.M., García-Vargas G.G., Vargas H., Albores A., Gonsebatt M.E., Montero R., Ostrosky-Wegman P., Kelsh M. y Cebrián M.E. (1997). Altered profile of urinary arsenic metabolites in adults with chronic arsenicism. A pilot study. *Archives of Toxicology* 71 (4), 211-217. <https://doi.org/10.1007/s002040050378>
- DIGESA (2007). Protocolo de monitoreo de la calidad sanitaria de los recursos hídricos superficiales. Protocolo. Dirección General de Salud Ambiental, Lima, Perú, 14 pp.
- DRVCS Junín (2018). Plan regional de saneamiento Junín 2018-2021. Manual. Dirección Regional de Vivienda, Construcción y Saneamiento Junín. Huancayo, Perú, 24 pp.
- Du S., Liu L., Wang H., Zhang B. y Popkin B. (2020). Arsenic in the pathway to cardiovascular diseases: Arsenic may mediate lipid profile in adults. *Current Developments in Nutrition* 4 (2), 1630. https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa063_028
- Eckerson H.W., Wyte C.M. y La Du B.N. (1983). The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *American Journal of Human Genetics* 35 (6), 1126-1138
- Fano-Sizgorich D., Vásquez-Velásquez C., Yucra S., Vásquez V., Tokeshi P., Aguilar J., Ramírez-Atencio C., Boyd Barr D., y Gonzales G.F. (2020). Total urinary arsenic and inorganic arsenic concentrations and birth outcomes in pregnant women of Tacna, Peru: A cross-sectional study. *Exposure and Health* 13, 133-140. <https://doi.org/10.1007/s12403-020-00377-2>
- Fernández-Macías J.C., Ochoa-Martínez A.C., Varela-Silva J.A. y Pérez-Maldonado I.N. (2019). Atherogenic index of plasma: Novel predictive biomarker

- for cardiovascular illnesses. *Archives of Medical Research* 50 (5), 285-294. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.08.009>
- Gamboa-Loira B., Cebrián M.E. y López-Carrillo L. (2020). Arsenic exposure in northern Mexican women. *Salud Pública de México* 62 (3), 262-269. <https://doi.org/10.21149/11085>
- George C.M., Sima L., Arias M.H., Mihalic J., Cabrera L.Z., Danz D., Checkley W. y Gilman R.H. (2014). Arsenic exposure in drinking water: an unrecognized health threat in Peru. *Bulletin of the World Health Organization* 92 (8), 565-572. <https://doi.org/10.2471/BLT.13.128496>
- Gonzales G.F. y Tapia V. (2013). Asociación de los diferentes niveles de hipoxemia en la altura con el perfil lipídico y la glucemia en varones y mujeres a 4100 m de altitud en los Andes Centrales del Perú. *Endocrinología y Nutrición* 60 (2), 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.002>
- Guo X., Fujino Y., Ye X., Liu J. y Yoshimura T. (2017). Japan Inner Mongolia Arsenic Pollution Study Group. The health risk associated with chronic diseases in villages with high arsenic levels in drinking water supplies. *Exposure and Health* 9, 261-273. <https://doi.org/10.1007/s12403-016-0238-2>
- Hays S.M., Aylward L.L., Gagné M., Nong A. y Krishnan K. (2010). Biomonitoring equivalents for inorganic arsenic. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 58 (1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.06.002>
- Hudgens E.E., Drobna Z., He B., Le X.C., Styblo M., Rogers J. y Thomas D.J. (2016). Biological and behavioral factors modify urinary arsenic metabolic profiles in a U.S. population. *Environmental Health* 15 (1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0144-x>
- INEI (2018). Resultados definitivos del I Censo de comunidades campesinas 2017. Informe. Instituto Nacional de Estadística e Informática, Lima, Perú, 707 pp.
- INEI (2012). Perú: situación de salud de la población adulta mayor, 2012. Capítulo 02. Condiciones de riesgo cardiovasculares. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Publicaciones digitales [en línea]. https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1146/cap02.pdf 15/08/2021
- Karim M.R., Rahman M., Islam K., Mamun A.A., Hossain S., Hossain E., Aziz A., Yeasmin F., Agarwal S., Hossain M.I., Saud Z.A., Nikkon F., Hossain M., Mandal A., Jenkins R.O., Haris P.I., Miyataka H., Himeno S. y Hossain K. (2013). Increases in oxidized low-density lipoprotein and other inflammatory and adhesion molecules with a concomitant decrease in high-density lipoprotein in the individuals exposed to arsenic in Bangladesh. *Toxicological Sciences* 135 (1), 17-25. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft130>
- Khan K.M., Chakraborty R., Bundschuh J., Bhattacharya P. y Parvez F. (2020) Health effects of arsenic exposure in Latin America: An overview of the past eight years of research. *Science of The Total Environment* 710, 136071. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136071>
- Li W.F., Sun C.W., Cheng T.J., Chang K.H., Chen C.J. y Wang S.L. (2009). Risk of carotid atherosclerosis is associated with low serum paraoxonase (PON1) activity among arsenic exposed residents in Southwestern Taiwan. *Toxicology and Applied Pharmacology* 236 (2), 246-253. <http://doi.org/10.1016/j.taap.2009.01.019>
- Liao Y.T., Li W.F., Chen C.J., Prineas R.J., Chen W.J., Zhang Z.M., Sun C.W. y Wang S.L. (2009). Synergistic effect of polymorphisms of paraoxonase gene cluster and arsenic exposure on electrocardiogram abnormality. *Toxicology and Applied Pharmacology* 239 (2), 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.12.017>
- Mackness M.I., Durrington P.N., Ayub A. y Mackness B. (1999). Low serum paraoxonase: A risk factor for atherosclerotic disease? *Chemico-Biological Interactions* 119-120, 389-397. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(99\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(99)00050-2)
- Mackness M. y Mackness B. (2015). Human Paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene* 567 (1), 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.088>
- Málaga G., Zevallos-Palacios C., Lazo M.A. y Huayanay C. (2010). Elevada frecuencia de dislipidemia y glucemia basal alterada en una población peruana de altura. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 27 (4), 557-561. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342010000400010>
- Méndez M.A., González-Horta C., Sánchez-Ramírez B., Ballinas-Casarrubias L., Cerón R.H., Morales D.V., Terrazas F.A., Ishida M.C., Gutiérrez-Torres D.S., Saunders R.J., Drobna Z., Fry R.C., Buse J.B., Loomis D., García-Vargas G.G., Del Razo L.M. y Styblo M. (2016). Chronic exposure to arsenic and markers of cardiometabolic risk: A cross-sectional study in Chihuahua, Mexico. *Environmental Health Perspectives* 124 (1), 104-111. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408742>
- Middleton D.R.S., Watts M.J. y Polya D.A. (2019). A comparative assessment of dilution correction methods for spot urinary analyte concentrations in a UK population exposed to arsenic in drinking water. *Environment International* 130, 104721. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.069>
- Millán J., Hernández-Mijares A., Ascaso J.F., Blasco M., Brea A., Díaz Á., González-Santos P., Mantilla T., Pedro-Botet J. y Pintó X. (2016). La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico.

- Clinica e Investigación en Arteriosclerosis 28 (6), 265-270. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.05.002>
- MINSA (2010). Reglamento de la calidad del agua para consumo humano DS N° 031-2010-SA. Ministerio de Salud, Lima [en línea]. http://www.digesa.minsa.gob.pe/publicaciones/descargas/Reglamento_Calidad_Agua.pdf. 20/06/2020
- Mohanna S., Baracco R. y Seclén S. (2006). Lipid profile, waist circumference, and body mass index in a high-altitude population. *High Altitude Medicine & Biology* 7 (3), 245-55. <https://doi.org/10.1089/ham.2006.7.245>
- NIH (2002). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106 (25), 3143-3421
- OMS (1995). Physical status: The use of and interpretation of anthropometry report of a WHO expert committee. Manual. Ginebra, Suiza, World Health Organization [en línea]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003.23/03/2020>
- OMS (2011). Arsenic in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Manual. World Health Organization [en línea]. https://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/guidelines/chemicals/arsenic.pdf?9/03/2020
- Paul S.K., Islam M.S., Hasibuzzaman M.M., Hossain F., Anjum A., Saud Z.A., Haque M.M., Sultana P., Haque A., Andric K.B., Rahman A., Karim M.R., Siddique A.E., Karim Y., Rahman M., Miyataka H., Xin L., Himeno S. y Hossain K. (2019). Higher risk of hyperglycemia with greater susceptibility in females in chronic arsenic-exposed individuals in Bangladesh. *Science of The Total Environment* 668, 1004-1012. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.029>
- Saydah S.H., Pavkov M.E., Zhang C., Lacher D.A., Eberhardt M.S., Burrows N.R., Narva A.S., Eggers P.W. y Williams D.E. (2013). Albuminuria prevalence in first morning void compared with previous random urine from adults in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2010. *Clinical Chemistry* 59 (4), 675-683. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.195644>
- Smith A.H., Marshall G., Roh T., Ferreccio C., Liaw J. y Steinmaus C. (2018). Lung, bladder, and kidney cancer mortality 40 years after arsenic exposure reduction. *Journal of the National Cancer Institute* 110 (3), 241-249. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx201>
- Srivastava S., Vladykovskaya E.N., Haberzettl P., Sithu S.D., D'Souza S.E. y States J.C. (2009). Arsenic exacerbates atherosclerotic lesion formation and inflammation in ApoE^{-/-} mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 241 (1), 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.08.004>
- Tapia J., Murray J., Ormachea M., Tirado N. y Nordstrom D.K. (2019). Origin, distribution, and geochemistry of arsenic in the Altiplano-Puna plateau of Argentina, Bolivia, Chile, and Perú. *Science of The Total Environment* 678, 309-325. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.084>
- Tseng C.H. (2008). Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the arseniasis-hyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis* 199 (1), 12-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.013>
- Tomás M., Latorre G., Sentí M. y Marrugat J. (2004). Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. *Revista Española de Cardiología* 57 (6), 557-569. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(04\)77146-8](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(04)77146-8)
- Woolcott O.O., Gutiérrez C., Castillo O.A., Elashoff R.M., Stefanovski D. y Bergman R.N. (2016). Inverse association between altitude and obesity: A prevalence study among andean and low-altitude adult individuals of Peru. *Obesity* 24 (4), 929-37. <https://doi.org/10.1002/oby.21401>
- Wu F., Jasmine F., Kibriya M.G., Liu M., Wójcik O., Parvez F., Rahaman R., Roy S., Paul-Brutus R., Segers S., Slavkovich V., Islam T., Levy D., Mey J.L., van Geen A., Graziano J.H., Ahsan H. y Chen Y. (2012). Association between arsenic exposure from drinking water and plasma levels of cardiovascular markers. *American Journal of Epidemiology* 175 (12), 1252-1261. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr464>
- Xu L., Mondal D. y Polya D.A. (2020). Positive association of cardiovascular disease (CVD) with chronic exposure to drinking water arsenic (As) at concentrations below the WHO provisional guideline value: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (7), 2536. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072536>
- Zhao Y., Li M., Tian X., Xie J., Liu P., Ying X., Wang M., Yuan J., Gao Y., Tian F. y Yan X. (2021). Effects of arsenic exposure on lipid metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Toxicology Mechanisms and Methods* 31 (3), 188-196. <https://doi.org/10.1080/15376516.2020.1864537>