



Universidad de la República
Licenciatura en Biología Humana



Informe de pasantía de grado

**TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESPACIAL APLICADAS A LA RESOLUCIÓN DE UN PROBLEMA
EN SALUD PÚBLICA: LA EXPOSICIÓN A CLOROFORMO Y EL BAJO PESO AL NACER EN
MONTEVIDEO ENTRE 2009 Y 2010**

Estudiante:

Federico Sallés

Tutor:

Prof. Dra. Mónica Sans
Directora | Depto. de Antropología Biológica
Instituto de Ciencias Antropológicas
Facultad de Humanidades y Ciencias de la
Educación

Orientador de pasantía:

Prof. Adj. Dr. Marcel Achkar
Laboratorio de Desarrollo Sustentable y
Gestión Ambiental del Territorio
Instituto de Ecología y Ciencias Ambientales
Facultad de Ciencias

Co-orientador:

Asist. Lic. Germán Botto Nuñez
Depto. de Métodos Cuantitativos
Facultad de Medicina

Lugar de realización: Laboratorio de Desarrollo Sustentable y Gestión Ambiental del Territorio de la Facultad de Ciencias, Departamento de Medicina Preventiva y Social del Instituto de Higiene de la Facultad de Medicina y Departamento de Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina.

RESUMEN

Los trihalometanos son compuestos presentes en el agua de consumo clorada, producto de la reacción entre cloro y agentes reductores. Se identificaron hace unos cuarenta años y desde entonces se los ha relacionado con diversas formas de cáncer y enfermedades reproductivas, entre ellas el bajo peso al nacer. Se trata de un problema epidemiológico moderno y complejo que aún no cuenta con estrategias de abordaje bien definidas, debido fundamentalmente a la dificultad de estimar la exposición individual a dichos compuestos.

En el presente estudio se analizó la correlación entre la exposición al cloroformo, el trihalometano más común, y el bajo peso al nacer, a través del seguimiento de una sub-muestra de 290 embarazadas en la ciudad de Montevideo. Se utilizó una encuesta para conocer los hábitos de uso y consumo de agua potable y se tomaron muestras trimestrales de agua entre 43 y 51 puntos de la red de distribución. Los datos se ingresaron a un sistema de información geográfica y se estimó la concentración de cloroformo en los domicilios mediante interpolación por *kriging*, para luego asignar exposición a cada embarazada, modulando o no esos niveles de concentración según los hábitos de uso y consumo. Ambas aproximaciones se utilizaron finalmente en una estimación de riesgo.

Si bien no se pudo constatar una relación significativa desde el punto de vista epidemiológico entre la exposición a cloroformo y el bajo peso al nacer, los datos de concentración modulados demostraron diferencias sustanciales respecto a los datos sin modular. Es probable que aquel tipo de aproximación resulte en una mejor y más confiable estimación de exposición individual, modelo que habrá que validar en un estudio que involucre dosificación en sangre de cloroformo. Además, será fundamental mejorar la disponibilidad de información sobre las características de la red de agua potable en Montevideo para potenciar este tipo de estudios con análisis de redes.

PALABRAS CLAVE: bajo peso al nacer; enfermedades reproductivas; agua potable; trihalometanos; cloroformo; peligros modernos; análisis espacial

INTRODUCCIÓN

Epidemiología, ambiente y geotécnicas

El concepto de Epidemiología y los alcances de la disciplina se han ido modificando de manera progresiva, fundamentalmente en el transcurso del siglo pasado, acompañando las transformaciones técnicas, los hallazgos en biología y medicina y el decurso de las ideas. Si bien en las primeras etapas las concepciones más difundidas sobre el binomio salud-enfermedad eran limitadas y monocausales, hacia la segunda mitad del siglo XX esos modelos se intercambian por otros más abarcativos (Murillo & León, 2001; Vázquez & Vignolo, 2001). El ambiente cobra entonces una importancia inédita, como establecen Cromley & McLafferty muchos años después:

“Health is not just the absence of disease, but a state of physical, social, and emotional well-being. Because people are affected by their environments, health has the environment of the person as its geographical context. This environment is connected to natural, social, and economic processes that operate on local, regional, and global scales. How people behave contributes to their health status, but we cannot divorce behavior from the environmental and social contexts in which it occurs” (Cromley & McLafferty, 2012: 2).

De esta manera, el contexto geográfico se vuelve determinante en la concepción de la enfermedad, ampliando el espectro de la Epidemiología a la prevención y promoción de la salud, al estudio de la distribución y el acceso a la infraestructura sanitaria. Desde entonces, disciplinas y subdisciplinas como la Epidemiología, la Salud Ambiental y la Geografía Médica se solapan y complementan en sus áreas de estudio. Las geotécnicas demuestran ser muy útiles y se van extendiendo progresivamente. Los Sistemas de Información Geográfica (SIG) son la herramienta más difundida, sobre todo a partir de los años noventa (Albert et al., 2005a).

Conocer las características y funciones de un SIG es importante para entender su utilidad en el campo de las disciplinas antedichas. Sin embargo, es difícil encontrar una definición que sintetice satisfactoriamente todas sus propiedades y potencialidades. Una alternativa interesante es la que proponen Antenucci et al.:

“(…) a computer system that stores and links nongraphic attributes or geographically referenced data with graphic map features to allow a wide range

of information processing and display operations, as well as map production, analysis and modeling” (Antenucci et al., en: Albert et al., 2005b: 39).

Se puede comprender entonces el aporte y la utilidad de los SIG en Medicina Preventiva y Salud Pública. Como dicen Cromley & McLafferty:

“GIS make it easier to explore and analyze large databases of health events at a high level of spatial disaggregation and to link data from surveillance systems to other information about the environment, including information on the distribution of risk factors” (Cromley & McLafferty, 2012: 5).

Nuevas ideas para “peligros modernos”

Otro hito determinante en la historia de la Epidemiología será la inclusión de las enfermedades no infecciosas en su campo de estudio. A lo largo de la primera mitad del siglo XX, esas van sustituyendo como principal causa de muerte en los países industrializados a las enfermedades infecciosas, obligando a redefinir conceptos. Es lo que se denominó en su conjunto como “transición epidemiológica” (Vázquez & Vignolo, 2001).

Medio siglo después, ese creciente y cada vez más inclusivo espectro de enfermedades y la ya mencionada importancia del ambiente como determinante primario del proceso salud-enfermedad se sintetizan en nuevas ideas: la Organización Panamericana de la Salud (OPS) clasifica a las “amenazas ambientales para la salud (...) en peligros tradicionales y peligros modernos”. “Los primeros están ligados a la pobreza y a la ausencia de desarrollo y los segundos (...) al desarrollo insostenible” (OPS, en: Ministerio de Salud Pública, 2004; 9). Además, “la exposición a los modernos (...) ocasiona efectos en la salud generalmente a largo plazo” (Ministerio de Salud Pública, 2004; 9). Como sucede con la “transición epidemiológica”, los países también experimentan una “transición de riesgo” (Ministerio de Salud Pública, 2004; 9), determinada en gran medida por el grado de industrialización.

Los problemas de salud asociados al tratamiento del agua potable son un claro ejemplo de “peligros modernos” y son también una imagen de todo lo anterior. Como dice Morris:

“Until this century, concerns about the cleanliness of drinking water focused almost exclusively on the presence or absence of pathogens. Ironically, the chlorine used to reduce the risk of infectious disease may account for a

substantial portion of the cancer risk associated with drinking water” (Morris, 1995: 226).

Una aplicación en Salud Ambiental: el estudio de los subproductos de la desinfección del agua

La potabilización del agua de consumo conlleva un proceso de cloración que puede dar lugar a la formación de distintos subproductos. Esos compuestos son los llamados trihalometanos (THMs) y ácidos haloacéticos, que se forman cuando el cloro reacciona con la materia orgánica presente en el agua (Al-Omari et al., 2014). “El cloroformo es el trihalometano más común y el principal subproducto de la desinfección presente en el agua de consumo clorada” (Organización Mundial de la Salud, 2006: 356).

Desde que se identificaron por primera vez en 1974 (Bellar et al., 1974; Rook, 1974), dichos compuestos han suscitado interés creciente desde el punto de vista epidemiológico y diversos estudios sugieren una relación entre la exposición a los subproductos de la desinfección del agua (DBPs) y efectos adversos sobre la salud humana (Morris, 1995; Freire et al., 2008). Como consecuencia, muchos países han establecido valores máximos para esos contaminantes (Freire et al., 2008). En Uruguay, y para el caso particular del cloroformo, ese valor máximo es de 200 µg/l (Administración de las Obras Sanitarias del Estado, 2006).

Se ha observado una asociación positiva entre la exposición a los DBPs y un mayor riesgo de cáncer de vejiga, colon y recto (Morris, 1995; Cantor et al., 1998; Hildesheim et al., 1998; Chen et al., 2005; Bove et al., 2007). Otros estudios más recientes sugieren también una relación entre la exposición a DBPs y algunas enfermedades reproductivas, como retardo del crecimiento intrauterino, defectos del tubo neural, muerte fetal, bajo peso al nacer (BPN) y malformaciones congénitas (Hwang et al., 2002; Wright et al., 2003; Lewis et al., 2005; Toledano et al., 2005; Lewis et al., 2007). Sin embargo, las evidencias sobre los efectos reproductivos no permiten establecer de modo concluyente una asociación causal ni el tipo de relación dosis-respuesta.

Dos aspectos fundamentales de la dinámica de los DBPs explican algunas de las dificultades que enfrentan los estudios enfocados a ese tema. En primer lugar, la concentración de esos compuestos en la red de distribución de agua potable varía geográfica y estacionalmente, ya que su formación depende de la concentración de sustancias orgánicas, la cantidad de cloro, el tiempo de contacto, el pH y la temperatura (Freire et al., 2008). Por otro lado, las formas de uso y consumo de agua potable de cada individuo y el nivel de absorción de DBPs según cada actividad son diferentes (Weisel & Jo, 1996). Los DBPs pueden pasar a la sangre por vía oral, inhalatoria o

transdérmica, y se han identificado diferentes tasas de absorción para diferentes eventos de exposición, como beber agua, ducharse o bañarse en piscina (Backer et al., 2000; Lynberg et al., 2001; Whitaker et al., 2003). Además, para el caso particular del agua utilizada en bebidas calientes, se ha encontrado que puede haber una reducción sustancial en la ingesta de THMs debido a su volatilización (Batterman et al., 2000).

La dificultad principal radica entonces en la posibilidad de asignar exposición a THMs a diferentes individuos que entran en contacto en diferentes lugares y de diferentes maneras con el agua potable, para luego poder estimar el riesgo de presentar alguna enfermedad. Como dicen Backer et al.:

“Another difficulty in examining the health effects produced by DBPs is determining how to define exposure. Investigators have used water quality indicators such as the source water (ground water vs. surface water), THM concentrations in the water supply, and the historical chlorine dose for the water supply as indicators of exposure to DBPs. (...) But these approaches cannot assign individual exposure levels. (...) The difficulties associated with using any of these exposure assessment methods include variability in DBP concentrations in a given water system over time and problems with reconstructing water consumption history. In addition, these methods may not account for all relevant exposure routes” (Backer et al., 2000: 321-322).

Siguiendo la línea de trabajos como los de Backer et al., 2000, Lynberg et al., 2001 y Whitaker et al., 2003, estudios posteriores han abordado el problema de la asignación de exposición, atendiendo a la variabilidad geográfica y modulando los valores de concentración de DBPs en el agua potable según las costumbres de uso y consumo de cada individuo, utilizando los diferentes coeficientes de absorción para cada actividad (Savitz et al., 2006; Villanueva et al., 2007; Grazuleviciene et al., 2011).

Sobre esa misma línea, y utilizando al cloroformo como indicador de los niveles de THMs, el presente trabajo explora la relación entre la exposición a dicha sustancia en el agua potable de Montevideo y el BPN, concentrándose particularmente en los aspectos metodológicos y las herramientas para la asignación de exposición: por un lado, y teniendo en cuenta que la heterogeneidad espacio-temporal en los niveles de contaminantes dificulta la estimación de riesgo, se incorporaron aspectos de análisis espacialmente explícito con la utilización de un SIG

para el procesamiento de los datos; por otro lado, se aplicaron dos modelos diferentes para la estimación de la exposición a cloroformo, uno que tuvo en cuenta solamente las concentraciones de cloroformo en el suministro de agua potable y otro que integró al análisis las costumbres individuales de uso y consumo de agua potable.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la relación entre la exposición a cloroformo en agua potable durante el embarazo y el bajo peso al nacer en Montevideo, entre 2009 y 2010.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 - Describir el patrón espacial de variación del cloroformo en la red de agua potable de Montevideo entre 2009 y 2010.
- 2 - Desarrollar una herramienta que permita estimar la exposición de las embarazadas al cloroformo a través de la red de agua potable de Montevideo.
- 3 - Estimar el riesgo de presentar bajo peso al nacer en Montevideo en relación a la exposición materna al cloroformo durante el embarazo.

OBJETIVOS ACADÉMICOS

- 1 - Incorporar el manejo de técnicas de análisis espacial basadas en Sistemas de Información Geográfica como alternativa para el uso de información espacialmente explícita, aplicándolas a la resolución de un problema de importancia en salud pública.
- 2 - Participar en un estudio epidemiológico prospectivo con enfoque de salud ambiental.

METODOLOGÍA

El presente trabajo se realizó sobre la base del proyecto “Exposición a subproductos de la desinfección del agua y bajo peso al nacer en Montevideo. 2009-2011.”, desarrollado entre el Departamento de Medicina Preventiva y Social y el Departamento de Métodos Cuantitativos de Facultad de Medicina (UdelaR), el Departamento de Química Orgánica, la Unidad de Análisis de Agua y el Polo Tecnológico de Pando de Facultad de Química (UdelaR), el Laboratorio de Desarrollo Sustentable y Gestión Ambiental del Territorio (LDSGAT) de Facultad de Ciencias (UdelaR), y la Escola Nacional de Saude Pública - Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), de Brasil.

Diseño metodológico

Para analizar la relación entre la concentración de cloroformo en el agua de consumo humano y el riesgo de BPN en la ciudad de Montevideo entre 2009 y 2010, se realizó un estudio analítico-observacional-longitudinal. Desde el punto de vista de la recolección de datos se trata de un estudio prospectivo de cohorte única y desde el punto de vista del análisis se trata de un estudio de casos y controles anidado (Hennekens & Buring, 1987), donde la unidad de análisis fue el binomio madre-hijo.

Población en estudio

La población en estudio estuvo constituida por una sub-muestra del total de individuos registrados en el proyecto antes mencionado y se obtuvo a partir de los primeros 290 registros consolidados en la base de datos. La selección de dichos registros no estuvo relacionada con la probabilidad de BPN o el nivel de exposición a cloroformo.

La muestra desde la cual se obtuvo dicha sub-muestra incluyó embarazadas que concurrieron a diferentes servicios de salud seleccionados con los siguientes criterios: a) pertenecer al sub-sector público; b) estar ubicados dentro del área definida por los puntos de muestreo de agua (ver punto 1 de “Métodos para recolección, tabulación y análisis de datos”); c) realizar controles de embarazo en forma regular. Quedaron excluidos en esta etapa previa al parto aquellos servicios de salud que realizan seguimiento de embarazo de alto riesgo (e.g. Hospital de Clínicas).

Las embarazadas fueron a su vez seleccionadas según los siguientes criterios: a) tener entre 18 y 40 años de edad; b) realizar el control de embarazo en los centros de salud elegidos en la ciudad de Montevideo; c) encontrarse entre el segundo y tercer trimestre de gestación, período en el cual

serían mayores los efectos de los THMs sobre el BPN (Lewis et al., 2005). Quedaron excluidas de la población a estudiar aquellas embarazadas con: a) embarazo múltiple; b) residencia fuera del área urbana consolidada de Montevideo.

Métodos para recolección, tabulación y análisis de datos

El esquema general de trabajo se dividió en tres etapas:

1 - Descripción del patrón espacio-temporal de variación del cloroformo en la red de agua potable de Montevideo entre 2009 y 2010:

Se realizaron ocho muestreos trimestrales desde marzo de 2009 a diciembre de 2010, cada uno de entre 43 y 51 puntos distribuidos a lo largo de la red de OSE en Montevideo (figura 1). La selección de los puntos se realizó en base a: a) las características de distribución de la red y de los puntos de muestreo donde se realizan los controles de rutina; b) la proximidad a los servicios de salud de captación de embarazadas; c) las limitantes de costo y logística.

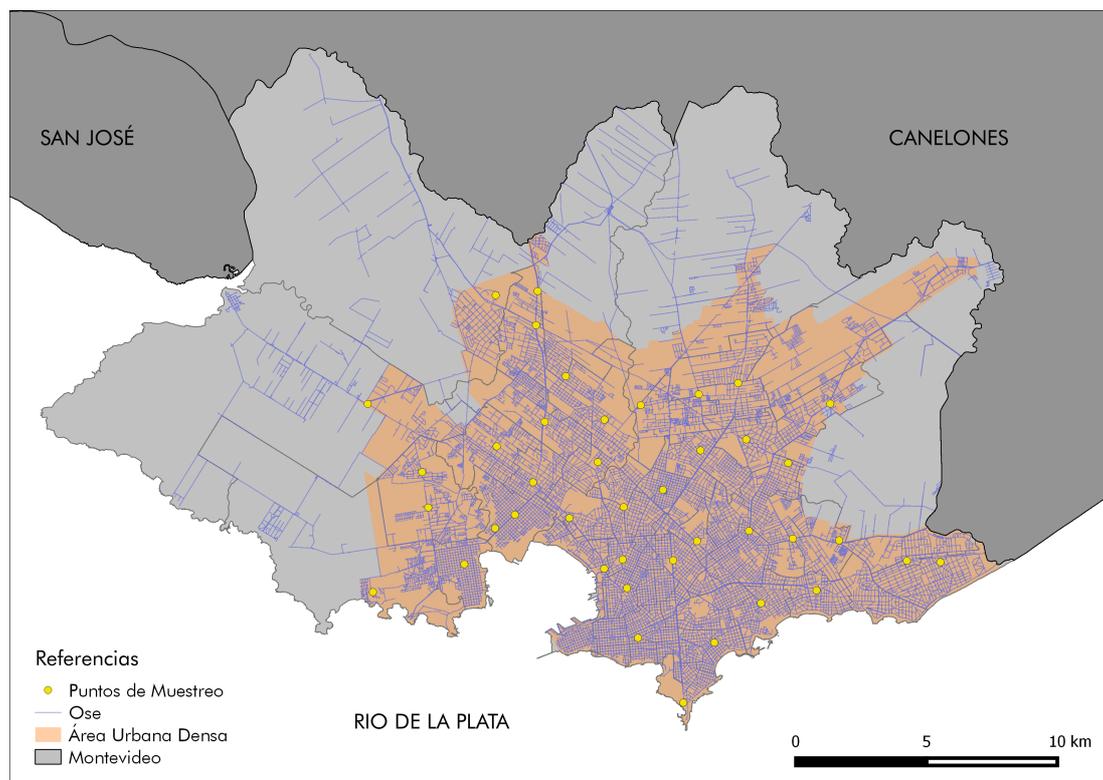


Figura 1. Distribución de los puntos de muestreo a lo largo de la red de agua potable de OSE en la ciudad de Montevideo.

Las muestras fueron recolectadas en botellas de vidrio marrón de 250ml, lavadas el día anterior con detergente libre de fosfato, enjuagadas con agua desionizada y acetona y conservadas en un horno a 60°C durante la noche. Durante el muestreo las botellas fueron llenadas en su totalidad y conservadas a 4°C hasta su posterior análisis. Se midió además in situ la temperatura del agua, el pH y las concentraciones de cloro libre y cloro total. Posteriormente las muestras se analizaron con el procedimiento de cromatografía de intercambio gaseoso y espectrometría de masas, para conocer la concentración de cloroformo (el procedimiento en detalle puede consultarse en Gómez Camponovo et al., 2014).

Los resultados de los análisis de las muestras de agua, junto con otros datos obtenidos en etapas abajo enumeradas, se ingresaron a un SIG para su organización, procesamiento y posterior análisis espacial. Se utilizó para tal fin el programa ArcView 3.2.

Los muestreos correspondientes a los meses de marzo y diciembre de 2010 no fueron tenidos en cuenta para el análisis por presentar fallos en la recolección de datos. Tampoco fue tenido en cuenta el muestreo de marzo de 2009 por considerársele un muestreo “piloto”, en el cual se debieron testear y corregir las herramientas y los procedimientos.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para conocer la distribución de los valores de concentración de cloroformo por mes de muestreo y por punto de muestreo.

Se realizó también un análisis espacial utilizando el método de interpolación por *kriging* para establecer un gradiente de concentración de cloroformo para la ciudad de Montevideo. Para ello se tomó en consideración solamente la mancha urbana relevada a partir de imágenes satelitales, utilizando para la interpolación los 12 puntos vecinos más cercanos y una grilla de celdas de 100 x 100 m. Ese análisis permitió, en una etapa subsiguiente, asignar a cada embarazada un valor de concentración de cloroformo y así evaluar la exposición a los mismos (ver punto 2). Dado que el riesgo para la exposición a cloroformo sería importante durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, se le asignó a cada embarazada el valor promedio de concentración de cloroformo de los muestreos realizados en los últimos seis meses de embarazo (el mes del parto y los cinco meses precedentes). El estudio comenzó en marzo de 2009 y se muestreó cada 3 meses, de manera que para el primer mes con partos registrados (noviembre 2009) corresponden los muestreos de junio y setiembre del mismo año (tabla 1). El *kriging* se realizó entonces con

la media de los valores registrados en ambos muestreos. La misma lógica se aplica para el resto del estudio, salvo para aquellos meses de parto que involucren los muestreos de marzo y diciembre de 2010: el *kriging* en esos casos se realizó con los valores de un solo muestreo.

Tabla 1. Muestreos asignados a cada embarazada según el correspondiente mes de parto para estimar la exposición individual a cloroformo.

Mes de parto	Muestreos asignados
Noviembre 2009	Junio y setiembre 2009
Diciembre 2009 a febrero 2010	Setiembre y diciembre 2009
Marzo a mayo 2010	Diciembre 2009
Junio a agosto 2010	Junio 2010
Setiembre a noviembre 2010	Junio y setiembre 2010

2 - Desarrollo de una herramienta para estimar la exposición de las embarazadas al cloroformo a través de la red de agua potable de Montevideo:

Se realizó entre las embarazadas una encuesta de costumbres de uso y consumo de agua potable durante el embarazo, a través de un cuestionario (ver anexo) administrado por un entrevistador entrenado para tal fin. La encuesta también exploró las variables relacionadas con el BPN conocidas que se tuvieron en consideración como criterio de exclusión para el análisis: hábito tabáquico y consumo de otras drogas de abuso. Además, se registraron los domicilios de las embarazadas. En función de lo anterior, el proyecto fue aprobado por los comités de ética de la Facultad de Medicina y del Hospital Pereira Rossell. Además, se obtuvieron consentimientos informados de todas las participantes en el estudio.

Los datos recogidos en la encuesta se ingresaron al SIG. Los domicilios se mapearon a partir de la dirección declarada, utilizando como referencia la cartografía base de la Intendencia de Montevideo, con una precisión de 50 m.

Una vez georreferenciados todos los domicilios se realizó una correspondencia o relación espacial para adjudicar a cada embarazada los valores de concentración de cloroformo

obtenidos para esa ubicación mediante la interpolación por *kriging* y según el correspondiente mes de parto (ver punto 1). Eso y los datos de uso y consumo de agua recabados en la encuesta permitieron estimar la exposición a cloroformo de dos maneras: a) asignando a cada embarazada los valores de cloroformo estimados en el agua del domicilio mediante el *kriging*; b) lo anterior pero modulado por la forma de uso y consumo de agua, ponderando cada evento de exposición según el tiempo y según su importancia como factor de exposición a THMs (figura 2).

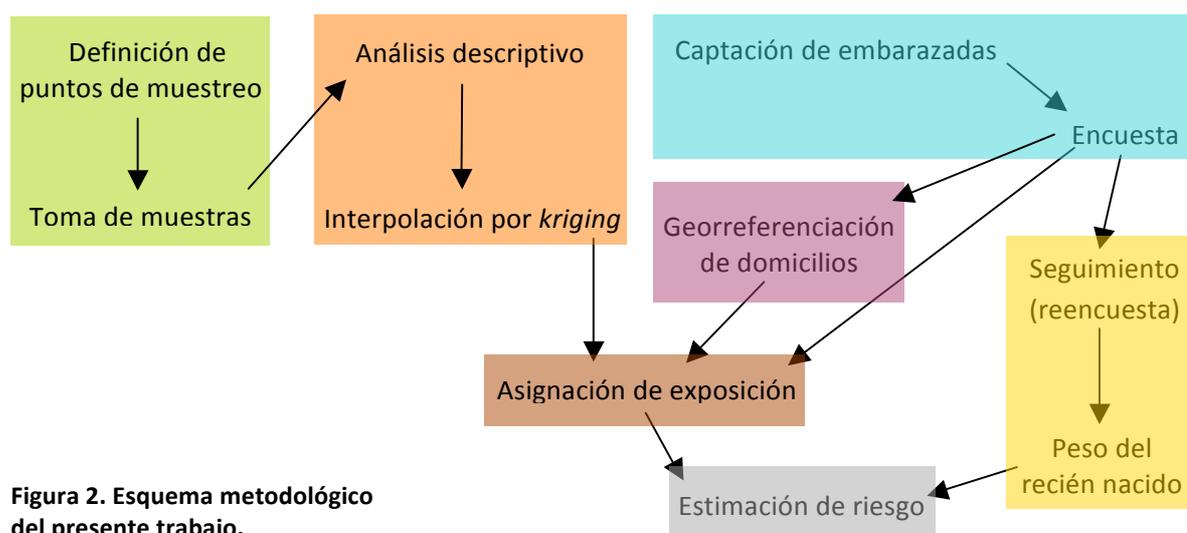


Figura 2. Esquema metodológico del presente trabajo.

Para modular los valores de concentración de cloroformo se tuvieron en cuenta: a) el agua de OSE utilizada en el domicilio para beber fría o a temperatura ambiente; b) el agua de OSE utilizada en el domicilio para preparar bebidas calientes; c) el agua de OSE utilizada en el domicilio para la ducha; d) dos coeficientes de absorción de cloroformo -0,00490196 para la ingesta de agua y 0,001536261 para la ducha- tomados de Villanueva et al., 2007¹; e) la volatilización promedio de un 85% del cloroformo durante la preparación de bebidas calientes, con la concomitante reducción en la exposición al mismo, dato que se obtuvo de Batterman et al., 2000. La exposición con los valores de cloroformo modulados se estimó entonces de la siguiente manera (ver en anexo el diccionario de variables y la sintaxis de las ecuaciones):

¹ Si bien Villanueva et al. (2007) es una buena fuente de donde tomar los coeficientes de absorción de cloroformo, en tanto que recoge y toma en cuenta los trabajos de Backer et al. (2000), Lynberg et al. (2001), Whitaker et al. (2003) y Savitz et al. (2006), creemos que esos coeficientes deben ser adimensionales, tal como explican Whitaker et al. (2003).

Exposición total ($\mu\text{g}/\text{día}$) = exposición por bebidas frías o a temperatura ambiente ($\mu\text{g}/\text{día}$) + exposición por bebidas calientes ($\mu\text{g}/\text{día}$) + exposición por ducha ($\mu\text{g}/\text{día}$)

Exposición por bebidas frías o a temperatura ambiente ($\mu\text{g}/\text{día}$) = cantidad de vasos diarios x 0,2 L x concentración de cloroformo en el agua del domicilio ($\mu\text{g}/\text{L}$) x 0,00490196

Exposición por bebidas calientes ($\mu\text{g}/\text{día}$) = exposición por mate ($\mu\text{g}/\text{día}$) + exposición por café ($\mu\text{g}/\text{día}$) + exposición por otros ($\mu\text{g}/\text{día}$)

Exposición por mate ($\mu\text{g}/\text{día}$) = termos o mates diarios x volumen del termo o mate (L) x concentración de cloroformo en el agua del domicilio ($\mu\text{g}/\text{L}$) x 0,00490196 x fracción de cloroformo remanente del hervor

Exposición por café ($\mu\text{g}/\text{día}$) = pocillos, tazas medianas o tazas grandes por semana \div 7 x volumen del pocillo, taza mediana o taza grande (L) x concentración de cloroformo en el agua del domicilio ($\mu\text{g}/\text{L}$) x fracción de cloroformo remanente del hervor

Exposición por otros ($\mu\text{g}/\text{día}$) = tazas medianas o tazas grandes por semana \div 7 x volumen de la taza mediana o taza grande (L) x concentración de cloroformo en el agua del domicilio ($\mu\text{g}/\text{L}$) x 0,00490196 x fracción de cloroformo remanente del hervor

Exposición por ducha ($\mu\text{g}/\text{día}$) = duchas por semana \div 7 x tiempo de ducha (min) x concentración de cloroformo en el agua del domicilio ($\mu\text{g}/\text{L}$) x 0,001536261

3 - Estimación del riesgo de presentar BPN en Montevideo en relación a la exposición materna al cloroformo durante el embarazo:

A las embarazadas que fueron interrogadas en el segundo o tercer trimestre del embarazo en las policlínicas y centros de salud se las encuestó nuevamente tras el parto, una vez de alta. Se utilizó el formulario de recolección de datos de la puérpera (ver anexo) y se completó la información sobre el recién nacido con datos obtenidos de la historia clínica y del Sistema Informático Perinatal (SIP), incluido el peso al nacer.

Con el peso de los recién nacidos se midió la asociación entre el BPN y el nivel de exposición de las embarazadas al cloroformo, tomando como medida de la exposición los valores de cloroformo presentes en el agua en el domicilio de cada embarazada y a esos valores modulados por la forma de uso y consumo de agua potable (ver punto 2). El peso se integró al análisis como variable dicotómica, clasificando como BPN a los registros menores a 2500 g (Organización Mundial de la Salud, 2016). Luego se utilizaron 2750 g y 3000 g como puntos de corte alternativos, para analizar cómo ese valor condiciona la relación entre las variables.

En todos los casos se realizó primero un análisis exploratorio para visualizar la distribución de las variables de exposición según los grupos definidos a partir de la variable BPN. Se analizó luego el tipo de distribución de las variables de exposición con la construcción de histogramas y se testeó la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra. Cuando la distribución fue normal se midió la diferencia de medias entre los grupos definidos a partir de la variable BPN, con la prueba de t de Student, y cuando fue distinta de la normal se midió esa diferencia con los tests no paramétricos U de Mann-Whitney y Kolmogorov-Smirnov para dos muestras independientes, realizando además la transformación logarítmica de los valores de exposición para aplicar las pruebas paramétricas sobre la variable transformada (previo testeo de normalidad de los datos transformados). Para las distribuciones normales se intentó ajustar finalmente un modelo de regresión logística.

Un análisis similar se realizó para las variables de exposición y el peso como variable continua. Se exploró primero la asociación entre variables con diagramas de dispersión y se analizó luego el tipo de distribución de la variable peso, testeando la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra (la construcción de un histograma para el peso al nacer y el estudio del tipo de distribución de las variables de exposición ya se habían realizado en etapas anteriores). Para distribuciones normales se testeó la asociación entre variables con la correlación paramétrica ρ de Pearson y se intentó ajustar un modelo de regresión lineal. Cuando al menos una de las distribuciones fue distinta de la normal, se testeó la asociación entre variables con la correlación no paramétrica ρ de Spearman, realizando además la transformación logarítmica para aplicar las pruebas paramétricas sobre la variable transformada.

RESULTADOS

Descripción del patrón espacio-temporal de variación del cloroformo en la red de agua potable de Montevideo entre 2009 y 2010

La media de concentración de cloroformo ($n = 337$) fue de $42,22 \mu\text{g/l}$ (desvío estándar $30,74 \mu\text{g/l}$), con un rango de 0 a $143 \mu\text{g/l}$. El valor máximo se registró en los barrios Prado y Nueva Savona, en diciembre de 2009 (tabla 2 y figura 3). Esos barrios también registraron el valor máximo para el muestreo de junio de 2009.

Tabla 2. Valores máximos y media de concentración de cloroformo ($\mu\text{g/l}$) registrados en cada muestreo.

Muestreo	Máximo ($\mu\text{g/l}$)	Punto de muestreo	Barrio	Media (desvío estándar) ($\mu\text{g/l}$)
Junio 2009	135	CHC050	Prado, Nueva Savona	31,07 (34,11)
Setiembre 2009	104	CHC033	La Paloma, Tomkinson, Rincón del Cerro	26,83 (31,77)
Diciembre 2009	143	CHC050	Prado, Nueva Savona	46,27 (28,90)
Junio 2010	71,13	CHC902	Casabó, Pajas Blancas	50,26 (9,10)
Setiembre 2010	119	CHC040	Sayago	66,96 (24,29)

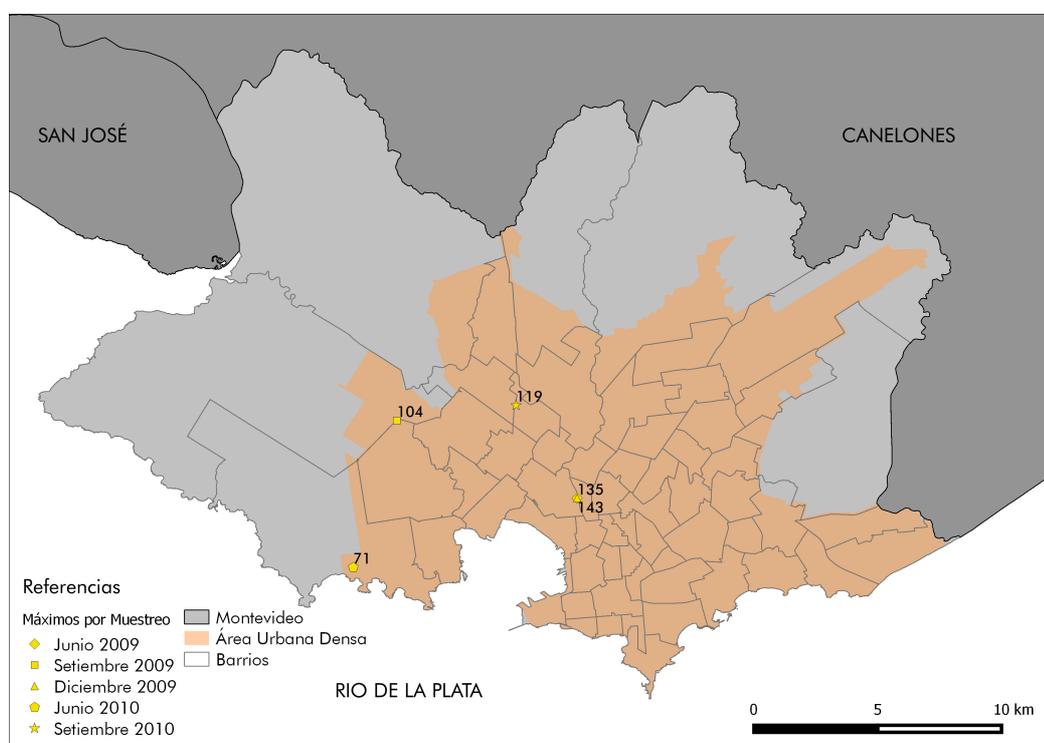


Figura 3. Puntos donde se registraron los valores máximos de concentración de cloroformo de cada muestreo.

Para los valores de concentración de cloroformo agrupados por mes de muestreo se encontró una tendencia al aumento de la media y la mediana en el período considerado (figuras 4 y 5). Esa tendencia al aumento no se verificó en el análisis por mes y por punto de muestreo, donde el patrón para cada punto no tuvo un comportamiento uniforme (figura 6).

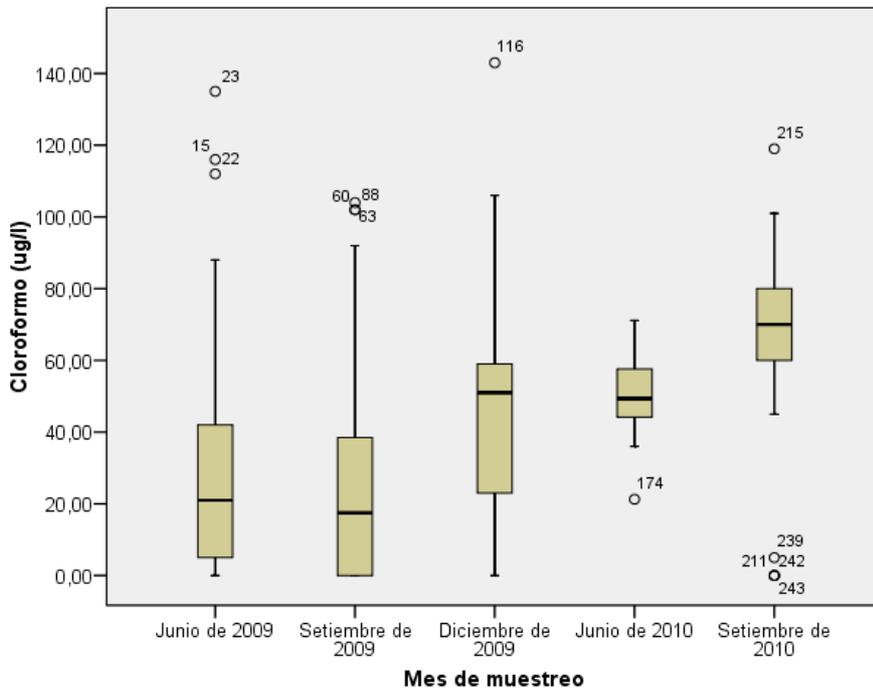


Figura 4. Evolución de los valores de concentración de cloroformo ($\mu\text{g/l}$) agrupados por mes de muestreo.

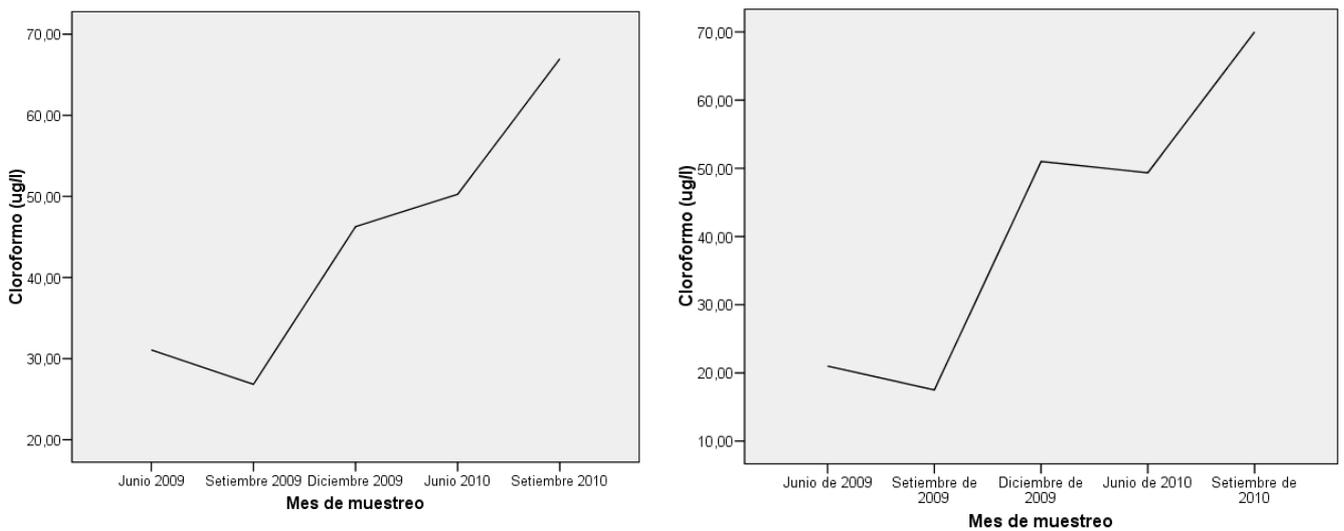


Figura 5. Evolución de la media (izquierda) y la mediana (derecha) de los valores de concentración de cloroformo ($\mu\text{g/l}$) de cada muestreo.

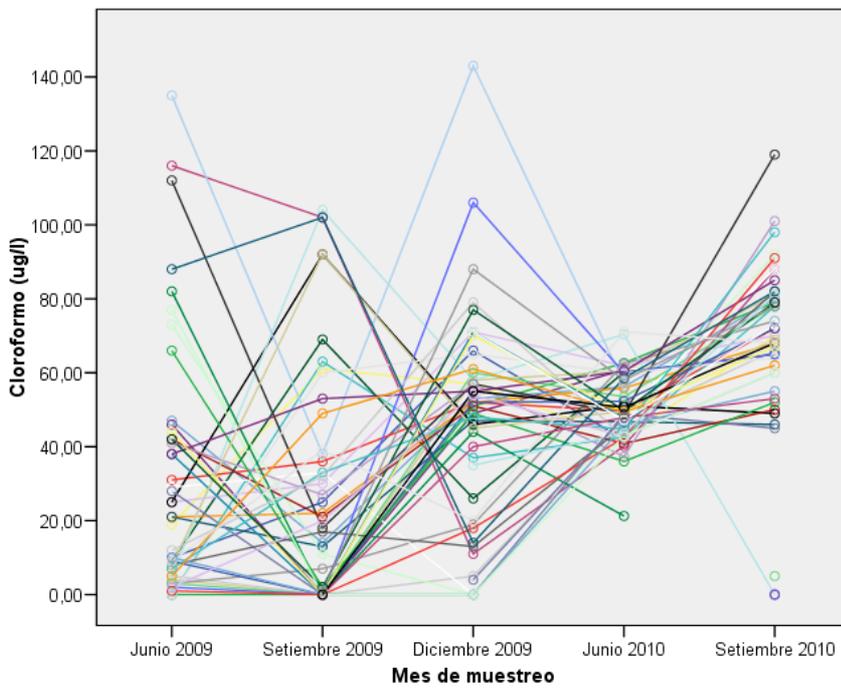


Figura 6. Evolución de los valores de concentración de cloroformo ($\mu\text{g/l}$) para cada punto de muestreo.

Con la interpolación por *kriging* se obtuvieron cinco mapas con diferentes gradientes de concentración para la ciudad de Montevideo, asociados cada uno a los meses de parto correspondientes (figura 7).

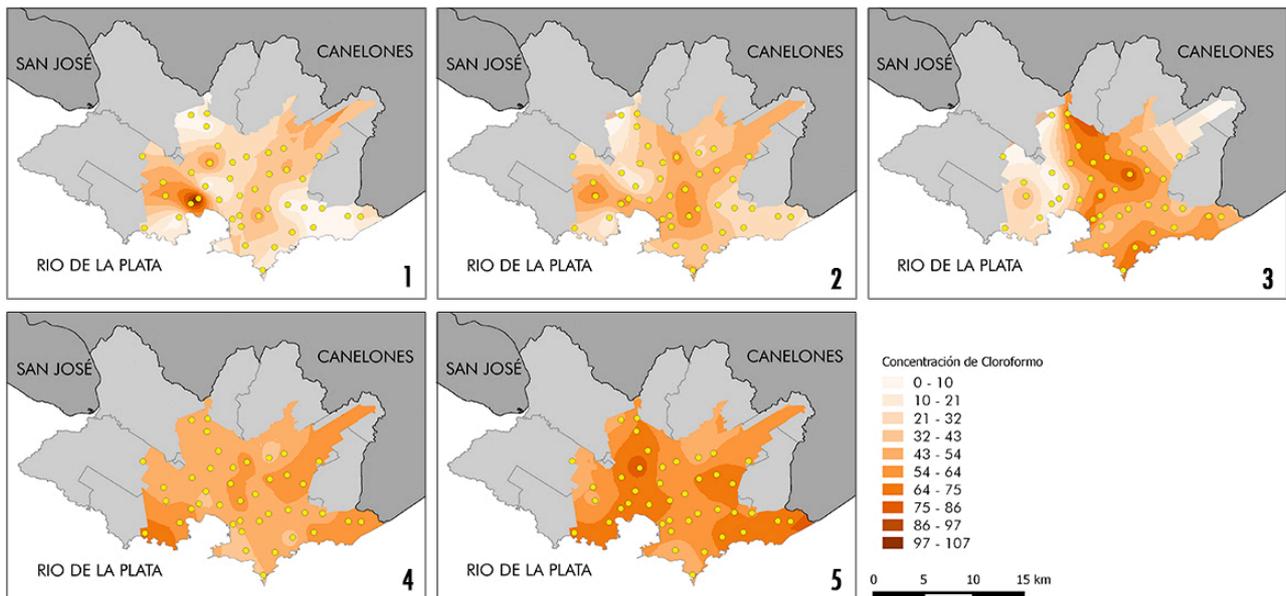


Figura 7. Mapas resultantes de la interpolación por *kriging*, según los correspondientes meses de muestreo: 1- junio y setiembre 2009; 2- setiembre y diciembre 2009; 3- diciembre 2009; 4- junio 2010; 5- junio y setiembre 2010.

Desarrollo de una herramienta para estimar la exposición de las embarazadas al cloroformo a través de la red de agua potable de Montevideo

Se georreferenciaron los domicilios de las 290 embarazadas que constituyeron la población en estudio. Posteriormente, se excluyeron del análisis 75 embarazadas (25,86%) que respondieron afirmativamente en la encuesta para el consumo de alguna de las sustancias relacionadas al BPN conocidas (figura 8).

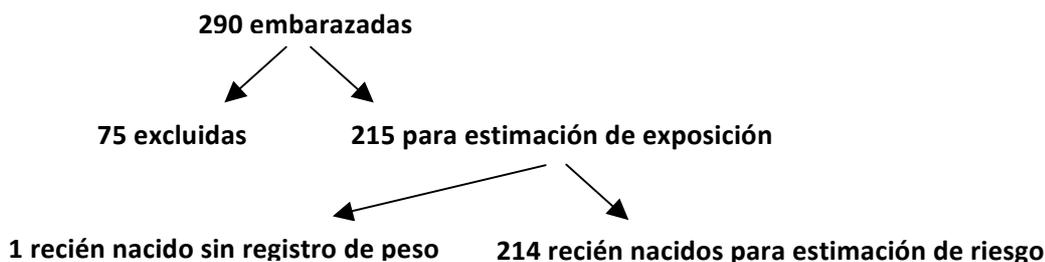


Figura 8. Esquema de exclusión de embarazadas y recién nacidos del análisis para la obtención de la muestra final (n=214), sobre la cual se realizó la estimación de riesgo.

Para la estimación de exposición realizada con los valores de cloroformo adjudicados al agua en el domicilio mediante el *kriging*, la media de concentración de cloroformo (n=215) fue de 41,38 $\mu\text{g/l}$ (desvío estándar 18,61 $\mu\text{g/l}$), con un rango de 1,08 a 98,10 $\mu\text{g/l}$ (tabla 3).

Para la estimación de exposición realizada a través de la modulación de los valores de cloroformo según la forma de uso y consumo de agua, la media de concentración de cloroformo (n=215) fue de 2,49 $\mu\text{g/día}$ (desvío estándar 2,36 $\mu\text{g/día}$), con un rango de 0,01 a 14,26 $\mu\text{g/día}$ (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los valores de exposición de las embarazadas al cloroformo según el método de estimación.

	Estimación de exposición con $[\text{CHCl}_3]$ adjudicada al domicilio por método de krigeaje ($\mu\text{g/l}$)	Estimación de exposición con $[\text{CHCl}_3]$ modulada según formas de uso y consumo ($\mu\text{g/día}$)
Media (desvío estándar)	41,38 (18,61)	2,49 (2,36)
Mediana	44,31	1,67
Rango	1,08 - 98,10	0,01 - 14,26
Distancia intercuartílica	27,78	2,24
Coefficiente de variación	45%	95%

Estimación del riesgo de presentar BPN en Montevideo en relación a la exposición materna al cloroformo durante el embarazo

Se registró el peso de 288 recién nacidos, de los cuales 74 (25,69%) corresponden a las embarazadas que se excluyeron del análisis por responder afirmativamente al consumo de alguna de las sustancias relacionadas al BPN conocidas. De los dos neonatos cuyo peso no se registró, uno corresponde al grupo de las 215 embarazadas restantes. Para la estimación de riesgo se trabajó entonces con una base de 214 registros (figura 8). La media del peso al nacer fue de 3271 g (desvío estándar 457 g), con un rango de 1410 a 4660 g (figura 9).

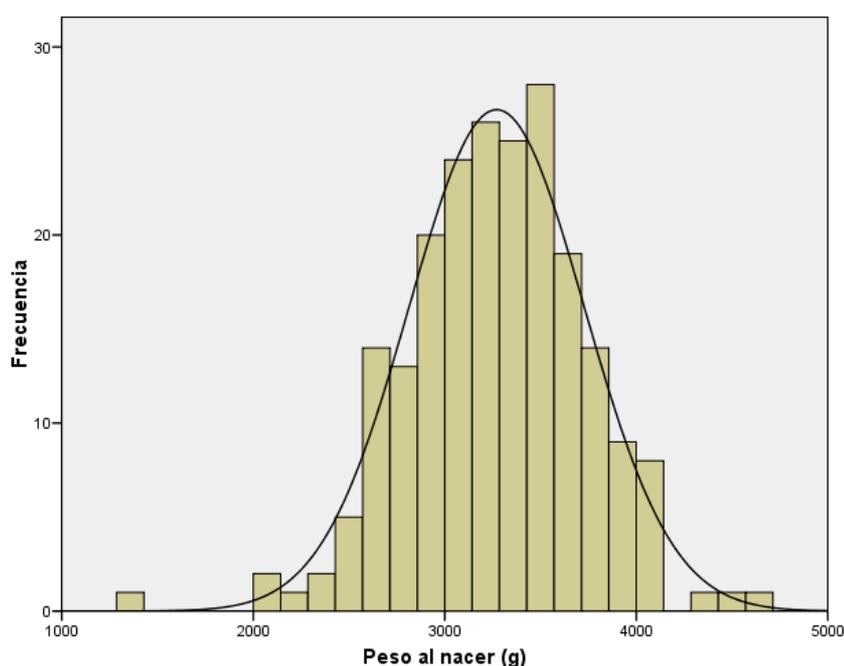


Figura 9. Distribución del peso al nacer (g) del total de los recién nacidos registrados (N=214; media=3271 g; desvío estándar=457 g).

De los 214 recién nacidos 6 (2,49%) presentaron BPN si establecemos el punto de corte para la variable en 2500 g. Si tomamos 2750 g como punto de corte la cifra asciende a 25 (11,68%) y para 3000 g como punto de corte fueron 58 (27,1%) los BPN (tabla 4).

Tabla 4. Ocurrencia de BPN según el punto de corte elegido para la variable.

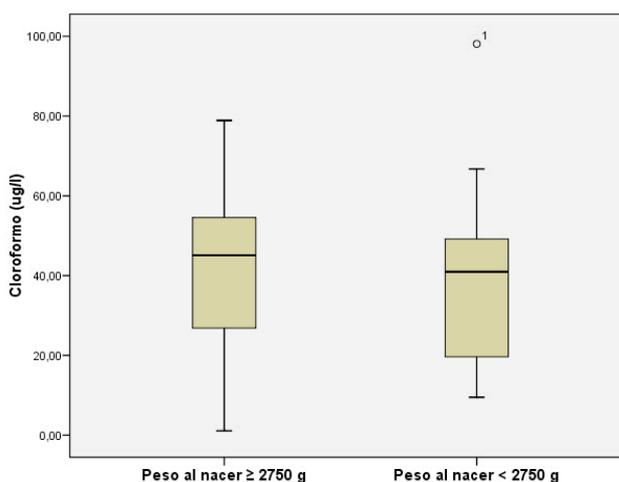
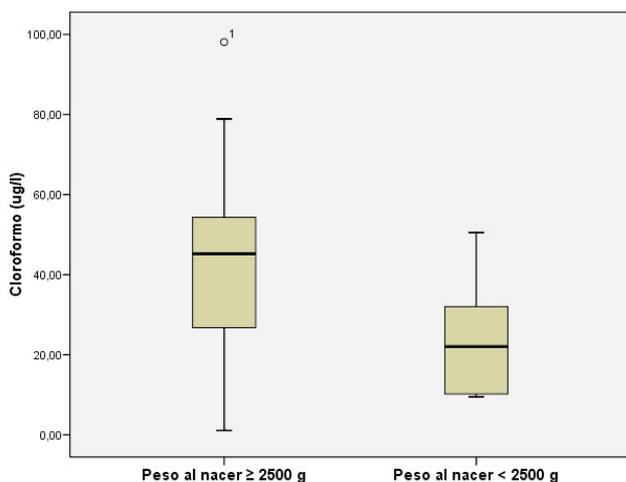
	BPN		
	2500 g	2750 g	3000 g
N	6	25	58
%	2,49	11,68	27,10

El análisis realizado con la exposición al cloroformo estimada según la interpolación por *kriging* y el BPN como variable dicotómica sólo pudo consignar una diferencia de medias significativa ($p=0,024$) entre los grupos “bajo peso sí” y “bajo peso no” cuando la variable BPN tiene su punto de corte en 2500 g. En ese caso se verificaron valores de exposición mayores para aquellas embarazadas cuyos recién nacidos no presentaron BPN (tabla 5 y figuras 10-11).

Para esa asociación entre exposición y BPN se pudo ajustar además un modelo de regresión logística, pero el modelo no tiene capacidad explicativa ($OR= 0,95$; $r^2=0,025$), no pudiendo predecir ninguno de los bajos pesos.

Tabla 5. Serie de pruebas y modelos estadísticos aplicados a la variable de exposición estimada según la interpolación por *kriging* (exposición sin modular) y el peso al nacer como variable dicotómica con diferentes puntos de corte (BPN_{2500g}, BPN_{2750g}, BPN_{3000g}).

Prueba o modelo	Variable (variable de agrupación)	N	N _{BPN}	Resultado	Significación
Kolmogorov-Smirnov de 1 muestra	Exposición sin modular	214	-	Distribución normal	0,078
	Exposición sin modular (BPN _{2500g})	214	6	Hay diferencia de medias	0,024
t de Student	Exposición sin modular (BPN _{2750g})	214	25	No hay diferencia de medias	0,303
	Exposición sin modular (BPN _{3000g})	214	58	No hay diferencia de medias	0,300
Regresión logística	Exposición sin modular (BPN _{2500g})	214	6	Modelo significativo con baja capacidad de predicción ²	0,034



² $OR= 0.95$; $r^2=0.025$; $p/(1-p) = e^{-0,055 \text{ (exposición sin modular)} - 1,738}$

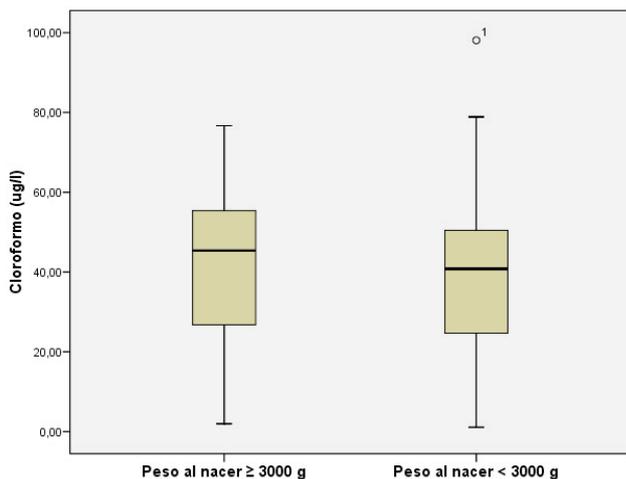


Figura 10 (esta página y página anterior).
Comparación entre los valores de exposición sin modular ($\mu\text{g/l}$) agrupados según la variable BPN con sus diferentes puntos de corte.

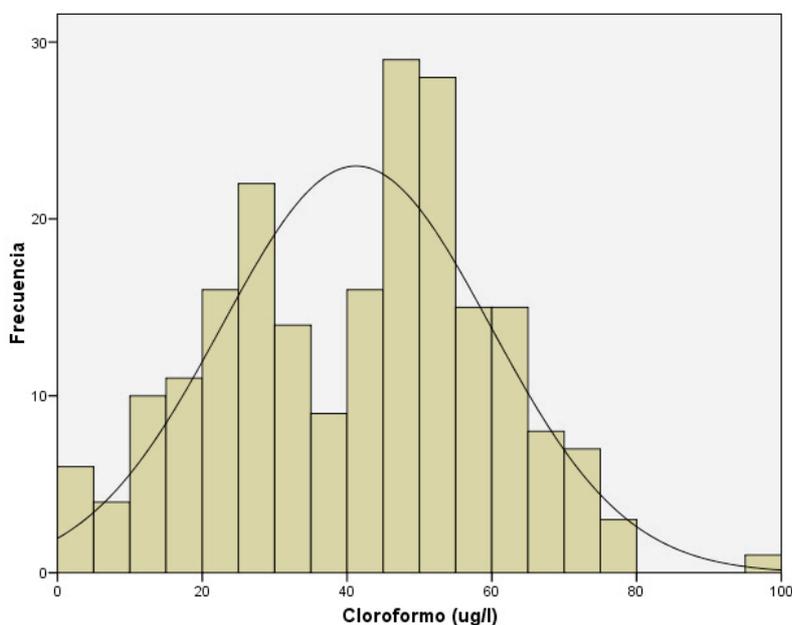


Figura 11. Distribución de los valores de exposición sin modular ($\mu\text{g/l}$) (N=214; media=41,25 $\mu\text{g/l}$; desvío estándar=18,57 $\mu\text{g/l}$).

El análisis realizado con los valores de exposición modulados por las costumbres de uso y consumo de agua y el BPN como variable dicotómica no encontró diferencias de medias significativas entre los grupos “bajo peso sí” y “bajo peso no” para ninguno de los casos (figuras 12-13 y tabla). Sin embargo, sí se encontró diferencia de medias significativa ($p=0,033$) entre los grupos de la variable BPN con 2500 g como punto de corte cuando se realizó la transformación logarítmica de los valores de exposición, verificando una mayor exposición para aquellas embarazadas cuyos recién nacidos no presentaron BPN. En ese caso también se pudo ajustar un modelo de regresión logística que, como el anterior, no tiene capacidad explicativa ($OR = 0,544$; $r^2 = 0,016$) (figura 14 y tabla 7).

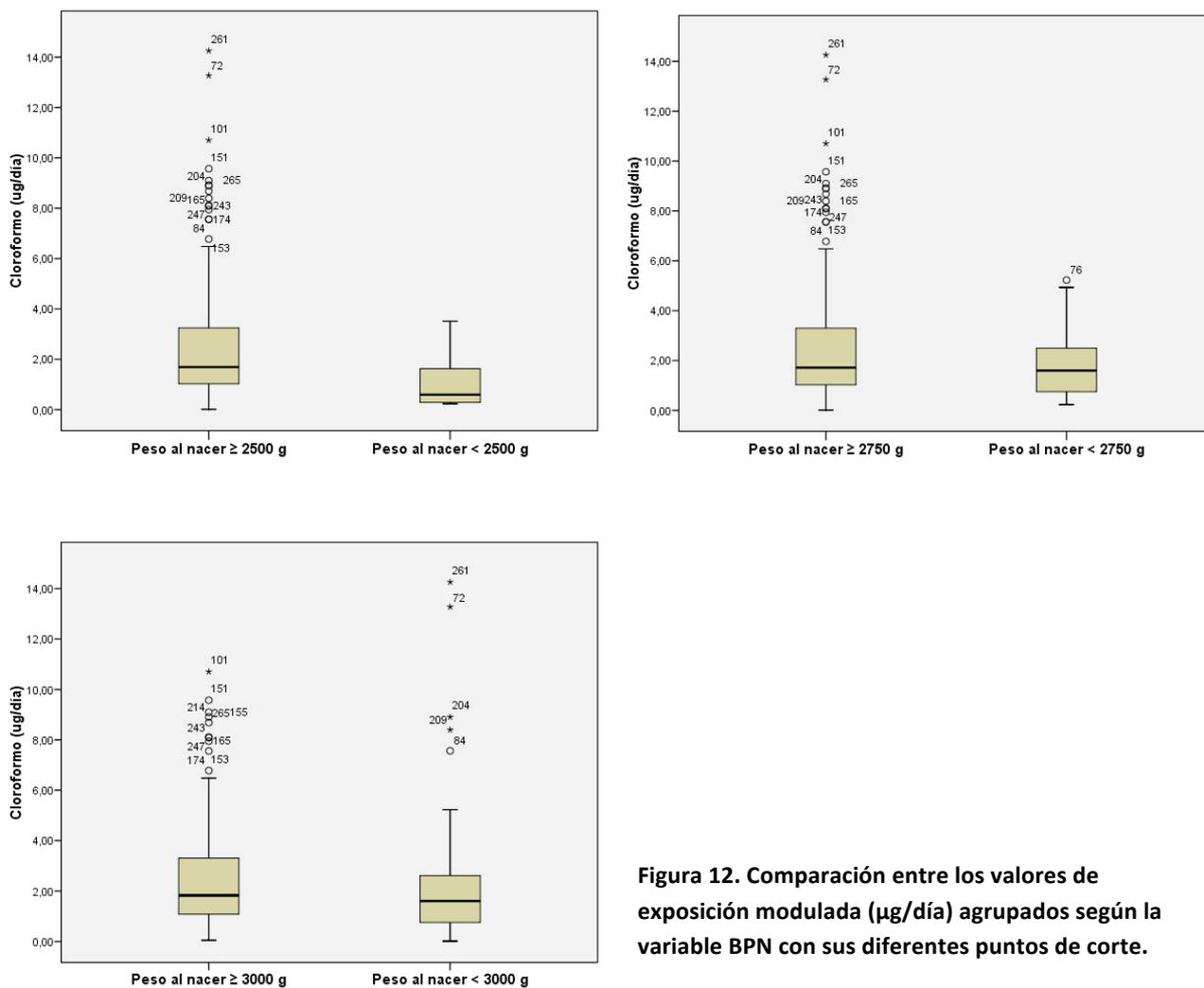


Figura 12. Comparación entre los valores de exposición modulada ($\mu\text{g}/\text{día}$) agrupados según la variable BPN con sus diferentes puntos de corte.

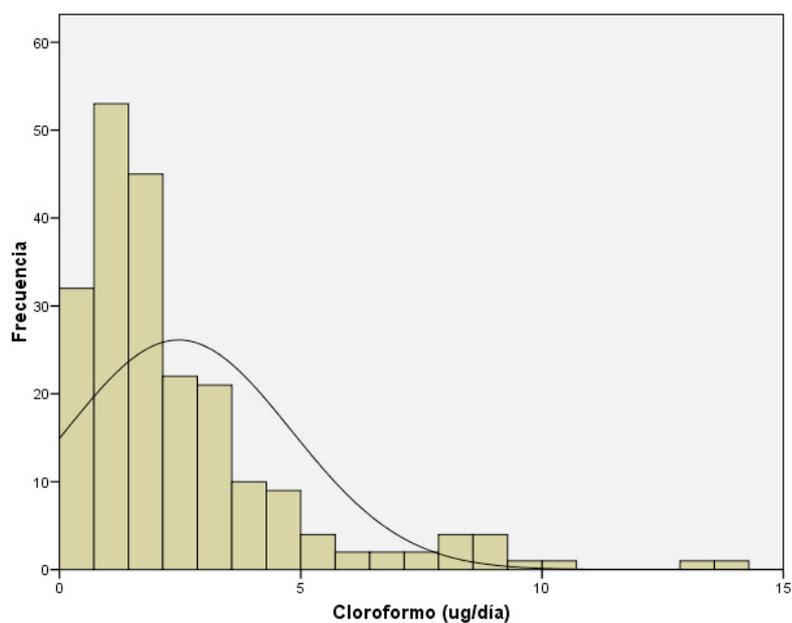


Figura 13. Distribución de los valores de exposición modulada ($\mu\text{g}/\text{día}$) ($N=214$; media= $2,47 \mu\text{g}/\text{día}$; desvío estándar= $2,33 \mu\text{g}/\text{día}$).

Tabla 6. Serie de pruebas y modelos estadísticos aplicados a la variable de exposición modulada según las costumbres de uso y consumo del agua potable (exposición modulada) y el peso al nacer como variable dicotómica con diferentes puntos de corte (BPN_{2500g}, BPN_{2750g}, BPN_{3000g}).

Prueba o modelo	Variable (variable de agrupación)	N	N _{BPN}	Resultado	Significación
Kolmogorov-Smirnov de 1 muestra	Exposición modulada	214	-	Distribución no normal	<0,001
Kolmogorov-Smirnov para 2 muestras independientes	Exposición modulada (BPN _{2500g})	214	6	No hay diferencia de medias	0,145
	Exposición modulada (BPN _{2750g})	214	25	No hay diferencia de medias	0,704
	Exposición modulada (BPN _{3000g})	214	58	No hay diferencia de medias	0,187
U de Mann-Whitney	Exposición modulada (BPN _{2500g})	214	6	No hay diferencia de medias	0,052
	Exposición modulada (BPN _{2750g})	214	25	No hay diferencia de medias	0,255
	Exposición modulada (BPN _{3000g})	214	58	No hay diferencia de medias	0,183

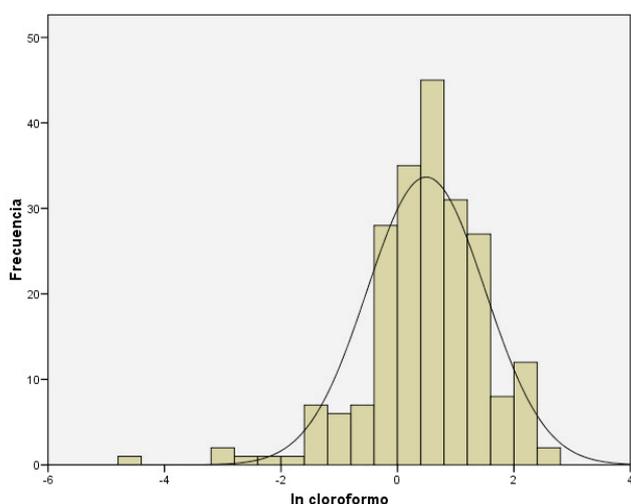


Figura 14. Distribución de los valores de exposición modulada en transformación logarítmica (N=214; media=0,49; desvío estándar=1,01).

Tabla 7. Serie de pruebas y modelos estadísticos aplicados a la transformación logarítmica de la variable de exposición modulada según las costumbres de uso y consumo del agua potable (ln exposición modulada) y el peso al nacer como variable dicotómica con diferentes puntos de corte (BPN_{2500g}, BPN_{2750g}, BPN_{3000g}).

Prueba o modelo	Variable (variable de agrupación)	N	N _{BPN}	Resultado	Significación
Kolmogorov-Smirnov de 1 muestra	ln exposición modulada	214	-	Distribución normal	0,147
t de Student	ln exposición modulada (BPN _{2500g})	214	6	Hay diferencia de medias	0,033
	ln exposición modulada (BPN _{2750g})	214	25	No hay diferencia de medias	0,365
	ln exposición modulada (BPN _{3000g})	214	58	No hay diferencia de medias	0,188
Regresión logística	ln exposición modulada (BPN _{2500g})	214	6	Modelo significativo con baja capacidad de predicción ³	0,041

³ OR = 0,544; r² = 0,016; p/(1-p) = e^{-0,609 (ln exposición modulada) - 3,463}

El análisis realizado con el peso al nacer como variable continua no verificó asociación entre las variables para ninguna de las dos formas de estimación de la exposición, no pudiéndose ajustar un modelo de regresión lineal (figura 15 y tablas 8-9). Tampoco se verificó asociación ni pudo ajustarse un modelo de regresión lineal para el peso al nacer y la transformación logarítmica de los valores de exposición modulados por las costumbres de uso y consumo de agua.

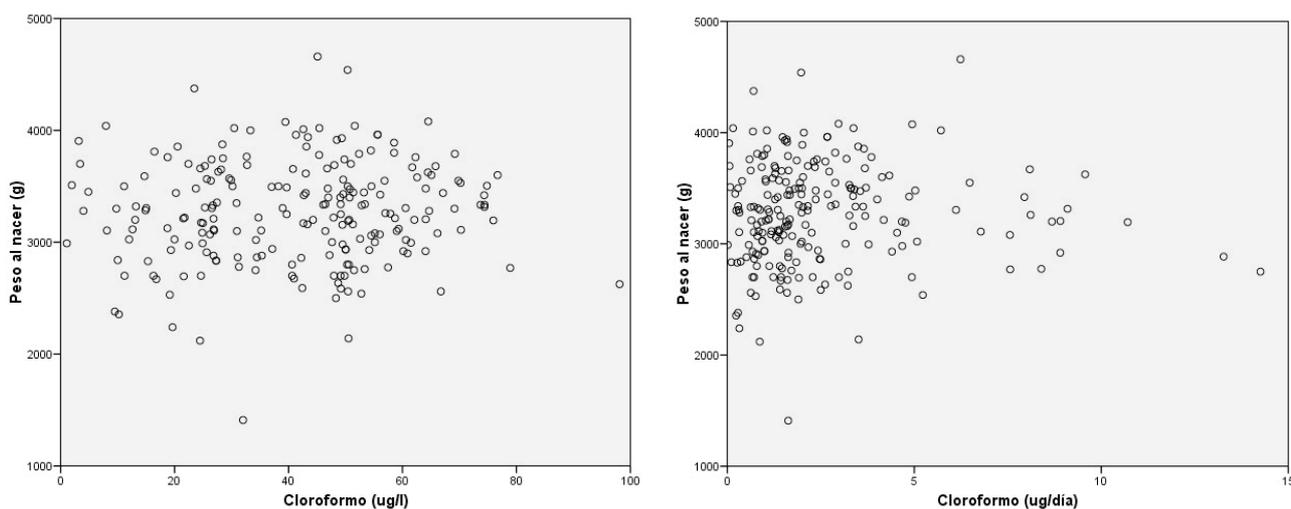


Figura 15. Relación entre las variables de exposición al cloroformo ($\mu\text{g/l}$ y $\mu\text{g/día}$) y el peso al nacer (g).

Tabla 8. Serie de pruebas y modelos estadísticos aplicados a la variable de exposición estimada según interpolación por *kriging* (exposición sin modular) y el peso al nacer como variable continua.

Prueba o modelo	Variables	N	Resultado	Significación
Kolmogorov-Smirnov de 1 muestra	Peso al nacer	214	Distribución normal	1,000
<i>rho</i> de Pearson	Peso al nacer / Exposición sin modular	214	No hay correlación	0,365
Regresión lineal	Peso al nacer / Exposición sin modular	214	No hay correlación	0,365

Tabla 9. Serie de pruebas y modelos estadísticos aplicados a la variable de exposición modulada según las costumbres de uso y consumo del agua potable (exposición modulada) y el peso al nacer como variable continua.

Prueba o modelo	Variables	N	Resultado	Significación
<i>rho</i> de Spearman	Peso al nacer / Exposición modulada	214	No hay correlación	0,183
<i>rho</i> de Pearson	Peso al nacer / ln exposición modulada	214	No hay correlación	0,361
Regresión lineal	Peso al nacer / ln exposición modulada	214	No hay correlación	0,361

DISCUSIÓN

Descripción del patrón espacio-temporal de variación del cloroformo en la red de agua potable de Montevideo entre 2009 y 2010

En relación al componente espacial, y tal como se esperaba según lo descrito en la bibliografía (Freire et al., 2008), se encontró una importante heterogeneidad en los niveles de concentración de cloroformo a lo largo de la red de agua potable de Montevideo. Esos niveles estuvieron siempre dentro de los límites establecidos por la Norma interna de calidad de agua potable (Administración de las Obras Sanitarias del Estado, 2006). La heterogeneidad espacial encontrada verifica la importancia de desarrollar una herramienta que dé cuenta de la variabilidad en los niveles de concentración y permita estimar la exposición al cloroformo con la mayor precisión posible pues, como ya se ha mencionado, “spatial variability in the level of DBPs in the water supply of study participants can significantly affect exposure estimates and conclusions of epidemiologic studies” (Lynberg et al., 2001). La ausencia de un patrón también alerta sobre las posibilidades actuales de monitoreo y gestión del agua potable en relación a los THMs, para lo cual el desarrollo de herramientas como la planteada será asimismo útil e importante.

Además de los ya mencionados pH, concentración de sustancias orgánicas, cantidad de cloro, tiempo de contacto y temperatura como elementos que participan en la dinámica de formación de los THMs, otros dos factores podrían explicar la heterogeneidad intra-sistema: a) no todas las cañerías se componen del mismo material y no todos los materiales favorecen de la misma manera la formación de THMs; b) en algunos tramos de la red de distribución se constatan fisuras por donde podría entrar materia orgánica. Esos factores probablemente contribuyan a generar efectos locales en la red y alertan respecto a la complejidad del sistema y al conjunto de consideraciones que habrá que hacer a la hora de desarrollar y mejorar herramientas de gestión, monitoreo y control.

En cuanto a la dimensión temporal, no se verificó la dinámica estacional esperada, con valores de cloroformo más elevados hacia el verano y menores hacia el invierno. En cambio, se encontró una tendencia al aumento de la media y la mediana para los valores de concentración de cloroformo agrupados por mes de muestreo, lo cual debe interpretarse como un patrón que necesita de seguimiento y vigilancia a futuro. Si bien todos los valores registrados se encontraron dentro de los límites establecidos en la reglamentación vigente, el presente estudio no permite conocer cómo evolucionaron esos valores desde entonces y en qué rango se encuentran actualmente.

Desarrollo de una herramienta para estimar la exposición de las embarazadas al cloroformo a través de la red de agua potable de Montevideo

La herramienta desarrollada y utilizada para estimar la exposición individual de cada embarazada al cloroformo tiene dos componentes fundamentales: a) la estimación de los niveles de cloroformo en el domicilio de cada embarazada, a través de la interpolación por *kriging*; b) la estimación de la exposición individual propiamente dicha, utilizando los niveles de cloroformo en el domicilio tal como se obtuvieron en el *kriging* o modulando esos datos según los hábitos de uso y consumo de agua potable declarados en la encuesta (figura 16). Ambos componentes (a y b) deben analizarse por separado.

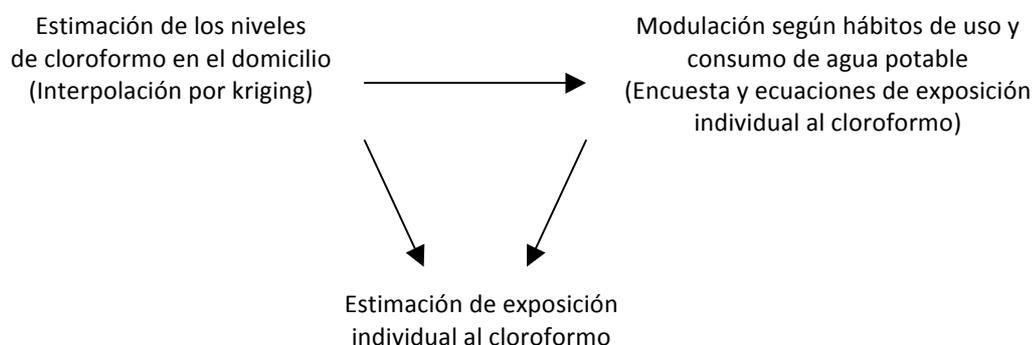


Figura 16. Esquema metodológico de asignación de exposición donde se detallan las dos aproximaciones utilizadas en el presente trabajo.

En primer lugar, la utilización de la interpolación por *kriging* como herramienta para estimar la concentración de cloroformo en los domicilios enfrentó las dificultades que surgen de estudiar con ese procedimiento una red de distribución de agua potable ramificada y con flujos multidireccionales (en algunos casos incluso redundantes), donde la distancia euclídea entre dos puntos es diferente a la distancia dentro de la red y donde el agua es un fenómeno discontinuo. Como consecuencia, la interpolación por *kriging* presentó dos problemas o debilidades:

- a) Los datos de concentración de cloroformo en los puntos de muestreo considerados no pudieron ajustarse a un modelo teórico de semivariograma. Si bien es inconducente realizar la interpolación por *kriging* con ese grupo de datos, vale destacar que fue realizado con fines fundamentalmente didácticos y en función de los objetivos académicos del presente proyecto de pasantía.

b) Como el agua distribuida por cañerías no es un fenómeno continuo en el espacio, se delimitó el análisis al área urbana densa, donde la densidad de cañerías es mucho mayor que para el resto del departamento y el agua puede interpretarse como un fenómeno continuo, apto para el *kriging*. Sin embargo, no se trata del mejor escenario para ese tipo de interpolación.

Es evidente que un análisis de redes hubiera sido un procedimiento más adecuado. Sin embargo, la información disponible sobre la red de agua potable de OSE descartó ese tipo de análisis, pues no proporcionaba datos sobre los contactos entre las distintas cañerías (nodos), ni sobre la direccionalidad de los flujos. La interpolación por *kriging* no es el procedimiento ideal pero surgió entonces como alternativa. En todo caso, para poder modelar agua en Montevideo y llevar adelante este tipo de trabajos, habrá que estudiar y conocer la red de distribución primero. Es necesario mejorar la herramienta de estimación de la concentración de cloroformo en cada domicilio pues se trata del primer eslabón en la cadena de asignación de exposición, y de su precisión depende que la estimación de exposición individual sea a su vez precisa.

Por otro lado, la interpolación por *kriging* presentó un tercer problema que surge del comportamiento de los niveles de cloroformo considerados por punto de muestreo. Dado el comportamiento errático del cloroformo en esos puntos a lo largo del tiempo, la media móvil que se utilizó para el *kriging* puede no ser la mejor medida para resumir la exposición de una embarazada durante el segundo y tercer trimestres de embarazo. Si bien se trata de una aproximación válida, no está claro si se minimizan o enmascaran efectos que de otra manera podrían detectarse.

Es importante destacar que, aún enfrentando problemas en la disponibilidad de información sobre la red de agua potable, se trata éste de uno de los estudios con mayor cantidad de puntos de muestreo relevados, cada punto muestreado además en diferentes momentos del año. También es original la utilización de la interpolación por *kriging* como herramienta para asignar exposición.

En cuanto al segundo componente de la estimación de la exposición individual, las principales diferencias que presentó la exposición modulada frente a la no modulada fueron dos: a) menores valores de exposición; b) mayor variabilidad entre esos valores de exposición. Lo primero se debe a que no todo el cloroformo presente en el agua potable ingresa al organismo. Eso depende de las formas de consumo y de los mecanismos fisiológicos de absorción del cloroformo, tal como se describe en trabajos como el de Weisel & Jo, 1996. Lo segundo tiene que ver exclusivamente con

las diferencias de consumo de agua potable entre individuos. Esa variabilidad interindividual que aparece al tomar en consideración los hábitos de uso y consumo de agua potable ya fue descrita en estudios anteriores (Lynberg et al., 2001; Villanueva et al., 2007; Grazuleviciene et al., 2011). Si bien no conocemos la dosificación sérica de cloroformo en las embarazadas, es probable que trabajar con datos sin modular sobreestime la exposición y no de cuenta de la variabilidad entre exposiciones individuales, siendo un mal predictor de la exposición real final, fundamentalmente a valores elevados de concentración de cloroformo, donde esa variabilidad aumenta (figura 17). Sería importante verificar esas hipótesis en un estudio donde se registre también la concentración de cloroformo en sangre.

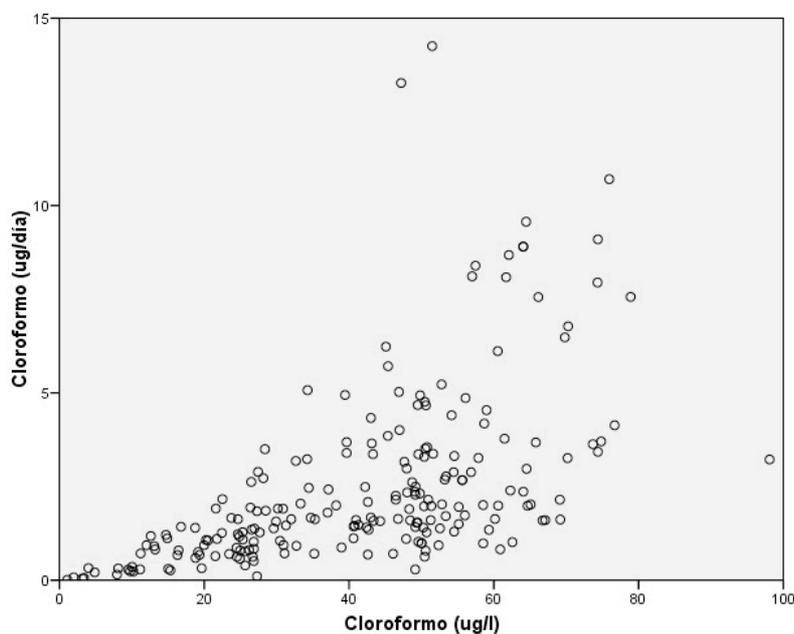


Figura 17. Relación entre los valores de concentración de cloroformo sin modular ($\mu\text{g/l}$) y modulados ($\mu\text{g/día}$).

Estimación del riesgo de presentar BPN en Montevideo en relación a la exposición materna al cloroformo durante el embarazo

En relación a la estimación de riesgo realizada con el peso al nacer como variable dicotómica, tomaremos en cuenta solamente el análisis realizado con el punto de corte en 2500 g. Ese valor de referencia mundial resultó ser exactamente el percentil 2,5 de la distribución del peso al nacer en la población estudiada, donde además la media fue de 3271 g. Desestimaremos entonces los análisis realizados con los demás puntos de corte pues no son una aproximación válida para esa población.

Si bien el objetivo general del estudio era analizar la asociación entre la exposición al cloroformo en el agua potable durante el embarazo y el BPN, los datos disponibles resultaron insuficientes para tal fin. Sólo los modelos de regresión logística demostraron algún tipo de asociación y en ambos casos los modelos tienen muy poca capacidad predictiva. Además, el ajuste es malo: para el caso de los valores de exposición sin modular sólo el 2.5% de la variabilidad del peso al nacer se puede explicar por la exposición al cloroformo ($r^2=0.025$), y para el caso de la transformación logarítmica de los valores de exposición modulados el cloroformo explicaría el 1,6% de la variabilidad ($r^2=0.016$). Desde el punto de vista epidemiológico no hay un efecto considerable.

En cuanto a las limitaciones que presentaron los datos, fueron fundamentalmente dos: a) el número de casos con BPN (N=6) es muy pequeño; b) existe una marcada asimetría entre ese número de casos y el de los normo-peso (N=208). Tomando en cuenta esa baja proporción de BPNs registrada, se precisa de una muestra de embarazadas mucho mayor para que un estudio de este tipo sea robusto desde el punto de vista estadístico. Como en el caso de la interpolación por *kriging* -y en el entendido de que un problema derivado del tamaño poblacional es esperable cuando se trabaja con una sub-muestra- se realizó de todas formas un completo análisis, con fines fundamentalmente didácticos y en función de los objetivos académicos de la pasantía.

Puede resultar entonces ocioso discutir otros factores que también hayan podido determinar los resultados obtenidos en este punto. Sin embargo, hay que reiterar que las dificultades en la asignación de exposición pueden repercutir en la estimación final del riesgo. El desarrollo de mejores herramientas para asignar exposición a cada individuo redundará en estimaciones de riesgo más confiables.

Además del reducido tamaño poblacional y de las dificultades con el procedimiento de asignación de exposición -que involucran la herramienta de interpolación, la precisión de la encuesta y el uso de ecuaciones y coeficientes para modular las concentraciones de cloroformo- otros factores podrían estar involucrados en el problema de la estimación de riesgo: a) el peso al nacer depende de otros muchos factores y no es sencillo aislar el eventual efecto del cloroformo; b) los niveles de cloroformo registrados están en rangos aceptables y a esas concentraciones pueden no representar un riesgo ni ejercer influencia alguna; c) la influencia del cloroformo sobre el peso al nacer -si la hay- es indetectable con estos medios. Esos elementos podrían explicar que tampoco el análisis de riesgo con el peso al nacer como variable continua haya tenido resultados satisfactorios.

Finalmente, y en relación a los múltiples factores que pueden explicar el BPN, es importante destacar que un recién nacido puede tener un peso inferior a los 2500 g debido a elementos constitucionales, no patológicos, o por ser prematuro. En ambos casos puede no haber retraso en el crecimiento intrauterino (Sohl & Moore, 2002). El BPN es entonces una variable algo imprecisa para determinar la influencia de distintos factores en el crecimiento y el desarrollo del feto, y eso habrá que tenerlo en cuenta en la planificación de futuros estudios de estas características, complementando la valoración del BPN con el análisis de otras variables vinculadas más directamente al crecimiento y el desarrollo.

CONCLUSIONES

1- Se verificó una importante heterogeneidad espacial en los niveles de concentración de cloroformo en la red de agua potable de Montevideo. Esos niveles se ubicaron siempre dentro de los límites establecidos por la Norma interna de calidad de agua potable.

2- Se encontró una tendencia al aumento de la media y la mediana para los valores de concentración de cloroformo agrupados por mes de muestreo. Es de esperar que con el tiempo no se haya superado el límite máximo permitido por la Norma.

3- El desarrollo de una herramienta para la estimación de exposición es el resultado más relevante del presente estudio, siendo además la primera vez -de que tengamos conocimiento- que se aplica un procedimiento como el de la “modulación de exposición” para evaluar la exposición individual a los subproductos de la cloración del agua a nivel local. Es posible que modular la exposición sea fundamental para obtener una mejor y más confiable aproximación a los datos de exposición reales de cada individuo, modelo que habrá que validar en un estudio que involucre dosificación en sangre de cloroformo.

4- En función de lo establecido en 1 y 3, es importante valorar otras herramientas diferentes a la interpolación por *kriging* para estimar el nivel de concentración de cloroformo en puntos específicos de la red de distribución de agua potable, con el objetivo de potenciar y mejorar los procedimientos de estimación de exposición. Sin embargo, para ello habrá que disponer primero de mejor información sobre las características de la red de agua potable de Montevideo.

5- Únicamente los modelos de regresión logística evidenciaron algún tipo de asociación entre la exposición de las embarazadas al cloroformo en el agua potable y el BPN. Sin embargo, dichos modelos no tienen capacidad predictiva y el ajuste es insuficiente como para que el efecto del cloroformo sobre el BPN pueda tener valor epidemiológico. La distribución del peso al nacer encontrada sugiere que para poder realizar un análisis estadístico robusto este tipo de estudio debe llevarse a cabo con una muestra poblacional mucho mayor.

BIBLIOGRAFÍA

Administración de las Obras Sanitarias del Estado. 2006. Norma interna de calidad de agua potable. Uruguay: Administración de las Obras Sanitarias del Estado. 21 págs.

Albert, D.P.; Gesler, W.M.; Levergood, B.; Fellers, R.A.; Messina, J.P. 2005a. Introduction. En: Albert, D.P.; Gesler, W.M.; Levergood, B. (editores). Spatial analysis, GIS and remote sensing: applications in the health sciences. Taylor & Francis e-Library. Págs. 1-10.

Albert, D.P.; Gesler, W.M.; Wittie, P.S. 2005b. Geographic Information Systems: Medical Geography. En: Albert, D.P.; Gesler, W.M.; Levergood, B. (editores). Spatial analysis, GIS and remote sensing: applications in the health sciences. Taylor & Francis e-Library. Págs. 38-55.

Al-Omari, Abbas; Muhammetoglu, Ayse; Karadirek, Ethem; Jiries, Anwar; Batarseh, Mufeed; Topkaya, Bulent; Soyupak, Selcuk. 2014. A review on formation and decay kinetics of trihalomethanes in water of different qualities. Clean - Soil, Air, Water 42 (12): 1687-1700. doi: 10.1002/clen.201300347.

Backer, Lorraine C.; Ashley, David L.; Bonin, Michael A.; Cardinali, Frederick L.; Kieszak, Stephanie M.; Wooten, Joe V. 2000. Household exposures to drinking water and disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 10 (4): 321-326.

Batterman, Stuart; Huang, An-Tsun; Wang, Shugin; Zhang, Lian. 2000. Reduction of ingestion exposure to trihalomethanes due to volatilization. Environmental Science & Technology 34 (20): 4418-4424.

Bellar, T.; Lichtenberg, J.; Kroner, R. 1974. The occurrence of organohalides in chlorinated waters, J. Am. Water Works Assoc. 66 (12): 703-706.

Bove Jr., Gerald E.; Rogerson, Peter A.; Vena, John E. 2007. Case control study of the geographic variability of exposure to disinfectant byproducts and risk for rectal cancer. International Journal of Health Geographics 6. doi: 10.1186/1476-072X-6-18.

Cantor, Kenneth P.; Lynch, Charles F.; Hildesheim, Mariana E.; Dosemeci, Mustafa; Lubin, Jay; Alavanja, Michael; Craun, Gunther. 1998. Drinking water source and chlorination byproducts I. Risk of bladder cancer. Epidemiology 9 (1): 21-28.

Chen, Kun; Yu, Weiping; Ma, Xinyan; Yao, Kaiyan; Jiang, Qinting. 2005. The association between drinking water source and colorectal cancer incidence in Jiashan County of China: a prospective cohort study. *European Journal of Public Health* 15 (6): 652-656.

Cromley, Ellen K.; McLafferty, Sara L. 2012. *GIS and Public Health*. Nueva York: The Guilford Press. 503 págs.

Freire, Carmen; Soler, Ramón; Fernández, Mariana F.; Villanueva, Cristina M.; Grimalt, Joan O.; Olea, Nicolás. 2008. Valores de trihalometanos en agua de consumo de la provincia de Granada, España. *Gaceta Sanitaria* 22 (6): 520-526.

Grazuleviciene, Regina; Nieuwenhuijsen, Mark J.; Vencloviene, Jone; Kostopoulou-Karadanelli, Maria; Krasner, Stuart W.; Danileviciute, Asta; Balcius, Gediminas; Kapustinskiene, Violeta. 2011. *Environmental Health*. doi:10.1186/1476-069X-10-32.

Gomez Camponovo, Mariana; Seoane Muniz, Gustavo; Rothenberg, Stephen J.; Umpiérrez Vazquez, Eleuterio; Achkar Borrás, Marcel. 2014. Predictive model for chloroform during disinfection of water for consumption, city of Montevideo. *Environ Monit Assess* 186: 6711-6719.

Hennekens, Charles H.; Buring, Julie E.; Mayrent, Sherry L. (editora). 1987. *Epidemiology in medicine*. EEUU: Little, Brown and Company. 383 págs.

Hildesheim, Mariana E.; Cantor, Kenneth P.; Lynch, Charles F.; Dosemeci, Mustafa; Lubin, Jay; Alavanja, Michael; Craun, Gunther. 1998. Drinking water source and chlorination byproducts II. Risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology* 9 (1): 29-35.

Hwang, Bing-Fang; Magnus, Per; Jaakkola, Jouni J.K. 2002. Risk of specific birth defects in relation to chlorination and the amount of natural organic matter in water supply. *American Journal of Epidemiology* 156 (4): 374-382.

Lewis, C.; Suffet, I.H.; Ritz, B. 2005. Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water utility. *American Journal of Epidemiology* Vol. 163, N°1: págs. 38-47. *American Journal of Epidemiology* 163 (1): 38-47.

Lewis, C.; Suffet, I. H.; Hoggatt, K.; Ritz, B. 2007. Estimated effects of disinfection by-products on preterm birth in a population served by a single water utility. *Environmental Health Perspectives* 115 (2): 290-295.

Lynberg, Michele; Nuckols, J. R.; Langlois, Peter; Ashley, David; Singer, Philip; Mendola, Pauline Wilkes, Charles; Krapfl, Heidi; Miles, Eileen; Speight, Vanessa; Lin, Bruce; Small, Leanne; Miles, Amy; Bonin, Michael; Zeitz, Perri; Tadmor, Altaf; Henry, Judy; Forrester, Mathias B. 2001. Assessing exposure to disinfection by-products in women of reproductive age living in Corpus Christi, Texas, and Cobb County, Georgia: descriptive results and methods. *Environmental Health Perspectives* 109 (6): 597–604.

Ministerio de Salud Pública. 2004. Evaluación de conflictos de salud ambiental. Montevideo: Ministerio de Salud Pública, Organización Panamericana de la Salud, Facultad de Medicina. 42 págs.

Morris, Robert D. 1995. Drinking water and cancer. *Environmental Health Perspectives* 103 (8): 225-231.

Murillo, Nelly; León, Ima. 2001. Introducción a la epidemiología general. En: Etchebarne, Liliana (coordinador). *Temas de Medicina Preventiva y Social*. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR, Facultad de Medicina. Págs. 9-22.

Nieuwenhuijsen Mark J.; Toledano, Mireille B.; Eaton, Naomi E.; Fawell, John; Elliott, Paul. 2000. Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occupational and Environmental Medicine* 57: 73-85.

Organización Mundial de la Salud. 2006. Guías para la calidad del agua potable, vol. 1. Recomendaciones (versión electrónica para la web). Génova: Ediciones de la Organización Mundial para la Salud. 398 págs.

Organización Mundial de la Salud. 2016. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>

Rook, J. J. 1974. Formation of haloforms during chlorination of natural waters. *Soc Water Treat Exam* 23: 234-243.

Savitz, David A.; Singer, Philip C.; Herring, Amy H.; Hartmann, Katherine E.; Weinberg, Howard S.; Makarushka, Christina. 2006. Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss. *American Journal of Epidemiology* 164 (11): 1043-1051.

Sohl, Bryan; Moore, Thomas R. 2000. Alteraciones del crecimiento fetal. En: Taeusch, H. William; Ballard, Roberta A. *Tratado de neonatología de Avery*. España: Harcourt-Saunders. Págs. 89-99.

Toledano, Mireille B.; Nieuwenhuijsen, Mark J.; Best, Nicky; Whitaker, Heather; Hambly, Peter; De Hoogs, Cornelis; Fawell, John; Jarup, Lars; Elliott, Paul. 2005. Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. *Environmental Health Perspectives* 113 (2): 225-232.

Vázquez, Rodolfo; Vignolo, Julio. 2001. Evolución del concepto de epidemiología. En: Etchebarne, Liliana (coordinador). *Temas de Medicina Preventiva y Social*. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR, Facultad de Medicina. Págs. 25-34.

Villanueva, Cristina M.; Gagniere, Bertrand ; Monfort, Christine; Nieuwenhuijsen, Mark J.; Cordier, Sylvaine. 2007. *Environmental Research* 103: 211-220.

Weisel, Clifford P.; Jo, Wan-Kuen. 1996. Ingestion, inhalation and dermal exposures to chloroform and trichlorethene from tap water. *Environmental Health Perspectives* 104 (1): 48-51.

Whitaker, Heather J.; Nieuwenhuijsen, Mark J.; Best, Nicola G. 2003. The relationship between water concentrations and individual uptake of chloroform: a simulation study. *Environmental Health Perspectives* 111 (5): 688–694.

Wright, J.M.; Schwartz, J.; Dockery, D.W. 2003. Effect of trihalomethane exposure on fetal development. *Occupational and Environmental Medicine* 60 (3): 173-180.

ANEXO

Formulario de recolección de datos de la embarazada

Sección A		1.2-Centro de Salud	<input type="text"/>	1.3-Fecha:	<input type="text"/>
1.1-Identificación del formulario		1.4-Encuestador:	<input type="text"/>		
2.1-Edad:	<input type="text"/>	2.2-Fecha de Nacimiento	<input type="text"/>	2.3 -Barrio:	<input type="text"/>
2.4-Dirección: Calle		<input type="text"/>	Número	<input type="text"/>	Esquina
2.5-Teléfono de la entrevistada		<input type="text"/>	2.6-Otro tel.	<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>
2.7-.Semana de Gestación		<input type="text"/>	2.8-FUM	<input type="text"/>	2.9-FPP
2.10- Talla	1, <input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>	2.11-Peso anterior	<input type="text"/>	Kg N/R <input type="checkbox"/>
2.12-Raza: Blanca		<input type="checkbox"/>	Indígena	<input type="checkbox"/>	Mestiza <input type="checkbox"/>
2.13-Estado Civil Casada		<input type="checkbox"/>	Divorciada	<input type="checkbox"/>	Soltera <input type="checkbox"/>
2.14-¿Vive sola?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	Unión Estable <input type="checkbox"/>
2.15-Educación:		Ninguna <input type="checkbox"/>	Primaria <input type="checkbox"/>	Sec. / UTU <input type="checkbox"/>	Terciaria <input type="checkbox"/>
		Años en el mayor nivel <input type="text"/>			
Sección B		Antecedentes Obstétricos:			
1. Ha tenido partos previos?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	(Si responde NO pase a sección C)
2. Fecha del último parto		<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>		
3. Peso RN anteriores menor 2500 grs		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	(Si responde NO pase a sección C)
4. ¿Fue Prematuro?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	5. ¿Era gemelar?
		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	
Sección C		1. ¿Fuma actualmente?			
		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	(Si no fuma actualmente pase a preg N° 3)
2. ¿Qué tipo de Cigarrillo?		Comprados <input type="checkbox"/>	Armados <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>	2.1 Cantidad cigarros/día
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>
<i>Pase a pregunta N° 4</i>					
3. ¿Alguna vez ha fumado?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	(Si nunca fumó pase a preg N° 4)
3.1 ¿Cuándo dejó de fumar?		Antes de estar embarazada <input type="checkbox"/>	(Pase a preg N° 4) Estando embarazada <input type="checkbox"/>		
3.2 ¿Cuánto hace que dejó de fumar?		<input type="text"/>	(Anotar en días) N/R <input type="checkbox"/>		
3.3 ¿Qué tipo de Cigarrillo?		Comprados <input type="checkbox"/>	Armados <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>	3.4 Cant cigarros/día
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>
4. Dentro de su casa o trabajo: ¿Hay alguien que fuma?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	
Sección D		1. ¿Acostumbra a beber bebidas alcoholicas durante el embarazo?			
		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No contesta <input type="checkbox"/>	(Si contesta NO, pase a Sección E)
2. ¿Tomó vino?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	(Si contesta NO, pase a Preg. 3) 2.1 ¿Cuántos días al mes?
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>
2.2 ¿Cuántos vasos por día?		Vaso chico (N°)	<input type="text"/>	Vaso común (N°)	<input type="text"/>
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>	
3. ¿Tomó cerveza?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/R <input type="checkbox"/>	(Si contesta NO, pase a Preg. 4) 3.1 ¿Cuántos días al mes?
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>
3.2 ¿Cuántos vasos por día?		Vaso chico (N°)	<input type="text"/>	Vaso común (N°)	<input type="text"/>
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>	
4. ¿Tomó otra bebida alcohólica?		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	(Si contesta NO, pase a Sección E) N/R <input type="checkbox"/>	
4.1 ¿Cuántos días al mes?		<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>	4.2 ¿Cuántos vasos por día?	Vaso chico (N°)
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	Vaso común (N°)	<input type="text"/>
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	N/R <input type="checkbox"/>	
Sección E		1. Alguna vez tuvo Ud. oportunidad de consumir algunas de las siguientes sustancias?:			
Pasta base	Marihuana	Cocaína	Heroína	Inhalación de pegamentos	Medicacion siquiátrica
Si <input type="checkbox"/>	No / Ninguna <input type="checkbox"/>	No Responde <input type="checkbox"/>	(Si responde NO o NR pase a sección F)		
2. ¿Tuvo alguna vez que consultar médico por la forma de consumo de esta sustancia?					
Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No Responde <input type="checkbox"/>			
3. Durante este embarazo alguna vez consumió alguna de las sustancias mencionadas:					
Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No Responde <input type="checkbox"/>			

Sección F 1. Origen del agua de consumo para beber en el domicilio:

Agua de OSE Pozo privado Agua embotellada Otro origen No sabe

1.1 ¿Cuántos vasos bebe por día? N° de vasos No sabe / NR

2. ¿Cuántas horas promedio pasa Ud. fuera de su hogar de lunes a viernes? No sale (Pase a preg. 4)

Menos de 4 horas al día 4 o más horas al día N/R

2.1 ¿Es en el trabajo? ¿En casa de un familiar? Otro lugar N/R

2.2 ¿Esos lugares son del mismo Barrio donde Ud. Vive? Si No ¿Qué barrio es? N/R

3. Origen principal del agua que consume fuera de casa

Agua de OSE Pozo privado Agua embotellada Otro origen No sabe

3.1 ¿Cuántos vasos bebe por día? N° de vasos No sabe / NR

4. Origen del agua para la confección de alimentos N/R

Agua de OSE Pozo privado Agua embotellada Otro origen No sabe

5. ¿Ud. lava los platos? Si No (si contesta NO, pase a sección G) N/R 5.1 ¿Cuántas veces por día? N/R

6. ¿A que temperatura del agua? Caliente Tibia Fría No sabe N/R

Sección G

1. ¿Toma alguna bebida caliente? Si No No responde (Si no toma, pasar a sección H)

2. ¿Ud acostumbra tomar mate durante el embarazo? Si No No responde (no o n/r pase a preg 5)

3. ¿Cuántos días por semana ? N/R 4. ¿Cuántos mates o termos en el día? N/R

4.1 Medida referida: Mate Termo N/R

4.2 La medida que Ud. Acostumbra tomar es: Pequeña Mediana Grande N/R

4.3 ¿Cómo consume Ud. el mate ? Caliente Tibio Frío N/R

5. ¿Ud. Tomó café durante el embarazo? Si No (Si no toma, pase a preg. 7) N/R

6. ¿Cuántos días por semana tomó café? No responde

6.1 ¿Cuánta cantidad por día? Pocillo Taza mediana Taza grande N/R

6.2 ¿Cómo consume Ud. el café ? Caliente Tibio Frío N/R

7. ¿Bebe otra bebida caliente? Si ¿Cuál? No N/R (Si no bebe, pase a Sección H)

7.1. ¿Cuántos días por semana ? No responde

7.2. ¿Cuánta cantidad por día? Taza mediana Taza grande Otro Volumen N/R

7.3 ¿Cómo consume Ud. dicha bebida ? Caliente Tibia Fría N/R

Sección H 1. Origen del agua para el baño y/o la ducha N/R

Agua de OSE Pozo privado Otro origen No sabe

2. ¿Con que frecuencia se ducha durante el embarazo? N° veces a la semana N° veces al mes

3. ¿Cuánto tiempo dura la ducha? N° minutos No Responde

4. Ud. se baña con agua : Caliente Tibia Fría No Responde

5. Durante el embarazo: ¿Se suele bañar en alguna piscina? Si N° Veces semana No N/R

Sección I 1. ¿Cuál es su ocupación?

Peluquería Limpiadora (Si es limpiadora, pasar a preg. 3) No tiene (Finalizar)

Otra (si contesta Otra, Última preg.) N/R

2. Si trabaja en peluquería: N° lavado cabello por día No Responde (Finalizar)

2.1 Temperatura del agua: Caliente Tibia Fría N/R (Última preg. de la encuesta si es peluquera)

3. Si trabaja como limpiadora: ¿Lava vajilla? Si No No Responde (Finalizar)

3.1 Temperatura del agua: Caliente Tibia Fría No Responde

Diccionario de variables

Código	Pregunta	Categorías	Observaciones	
Id	Número Formulario	Número de 5 dígitos, los dos primeros identifican el centro de salud y los tres restantes a	Grabado como texto	
Ingresas1	Ingresado por	"Betty", "Graciela", "Griselda", "Mariana", "Miguel", "Natalia", "Nicolàs", "Rossina",		
M01	Centro de Salud	"Buceo", "Inve 16", "La Cruz", "Misurraco", "Cerro", "La Paloma", "Paso de la Arena",	Sólo lectura	
V01	Código centro de salud		Numérico dos dígitos	
M2	Raza	"Blanca", "Negra", "Mestiza",		
V18	Código Raza	1=Blanca 2=Indigena 3=Mestiza 4=Negra 5=Otra	Numérico dos dígitos	
M3	Estado Civil	"Casada", "Divorciada", "Soltera", "Union Estable",		
V19	Codigo Estado Civil	1=Casada 2=Divorciada 3=Soltera 4=Unión estable	Numérico un dígito	
M4	Educación	"Ninguna", "Primaria", "Sec / UTU", "Terciaria", "Sin Dato"		
V20	Código Educación	0=Ninguno 1=Primaria 2=Sec/UTU 3=Terciaria 9=No	Numérico un dígito	
V21	Años en el mayor nivel		Numérico un dígito	
V22	Total de años de		Numérico dos dígitos	
V02	Fecha de la encuesta	Rango 20/11/2009 -	DD-MM-YYYY	
V03	Encuestador			
V04	Edad	Rango 18 - 40	Numérico dos dígitos	
V05	Fecha de nacimiento de	Rango 01/11/1969 -	DD-MM-YYYY	
V06	Barrio	Rango 01 - 62	Numérico 2 dígitos. De acuerdo a la	
V07	Dirección	Texto		
V08	Número de puerta		Numérico cinco	
V09	Esquina	Texto		
V10	Teléfono		Numérico nueve dígitos, almacenado	
V11	Otro Teléfono		Numérico nueve dígitos, almacenado	
V12	Semana de Gestación	Rango 12 - 41	Numérico dos dígitos	
V13	FUM	Rango 01/03/2009 -	DD-MM-YYYY	
V14	FPP	Rango 01/12/2009 -	DD-MM-YYYY	
V15	Talla		Numérico, formato	
V16	Peso Anterior (Kg)	Rango 40 - 120	Numérico tres dígitos	
V17	Vive Sola	1=Yes 2=No	Yes / No	
V23	IMC		Numérico, formato	
X	Longitud	En metros, UTM Zona 21 S		
Y	Latitud	En metros, UTM Zona 21 S		
ANTECEDENTES OBSTETRICOS				
V24	Fecha del Último Parto	Sin rango	DD-MM-YYYY	
V25	Peso del RN menor a	1=Yes 2=No	Yes / No	
V26	Fue prematuro	1=Yes 2=No	Yes / No	
V27	Embarazo Gemelar	1=Yes 2=No	Yes / No	
V32	Ha tenido partos previsto	1=Yes 2=No	Yes / No	
BEBIDAS CALIENTES				
V67	Toma alguna bebida	1=Yes 2=No	Yes / No	
V68	Acostumbra tomar mate	1=Yes 2=No	Yes / No	

V69	Cuantos días por semana		Numérico un dígito	Mate
V70	Cuantos mates o termos		Numérico dos dígitos	Mate
M14	Medida referida	"Termo", "Mate", "Sin dato"	Mate	Mate
V71	Código medida	1=Mate 2=Termo 9=Sin dato	Numérico dos dígitos	Mate
M15	Tamaño de la medida	"Pequeña", "Mediana",	Mate	Mate
V75	Código tamaño medida	1=Pequeña 2=Mediana 3=Grande 9=Sin dato	Numérico dos dígitos	Mate
M16	Temperatura del mate	"Caliente", "Tibia", "Fria", "No sabe", "Sin dato"	Mate	Mate
V76	Código temperatura mate	1=Caliente 2=Tibia 3=Fria	Numérico dos dígitos	Mate
V77	Tomó café	1=Yes 2=No	Yes / No	Café
V78	Cuantos días por semana	Rango 0 - 30	Numérico dos dígitos	Café
M17	Medida café día	"Pocillo", "Taza mediana", "Taza grande", "Sin dato"		Café
V79	Código medida de café	1=Pocillo 2=Taza Mediana	Numérico dos dígitos	Café
M18	Temperatura café	"Caliente", "Tibia", "Fria", "No sabe", "Sin dato"		Café
V80	Código temperatura café	1=Caliente 2=Tibia 3=Fria	Numérico dos dígitos	Café
V110	Cantidad de pocillos		Numérico dos dígitos	Café
V111	Cantidad de Tazas		Numérico dos dígitos	Café
V112	Cantidad de Tazas		Numérico dos dígitos	Café
V81	Otra bebida caliente	1=Yes 2=No	Yes / No	Otra bebida
V82	Cuál	Texto		Otra bebida
V83	Cuantos días por semana		Numérico un dígito	Otra bebida
M19	Cantidad de otra bebida	"Taza mediana", "Taza		Otra bebida
V84	Código cantidad	1=Taza Mediana 2=Taza	Numérico dos dígitos	Otra bebida
V85	Volumen otro		Numérico tres dígitos	Otra bebida
M20	Temperatura de otra bebida caliente	"Caliente", "Tibia", "Fria", "No sabe", "Sin dato"		Otra bebida
V86	Código temperatura otra	1=Caliente 2=Tibia 3=Fria	Numérico dos dígitos	Otra bebida
V113	Cantidad de Tazas		Numérico dos dígitos	Otra bebida
V114	Cantidad de Tazas		Numérico dos dígitos	Otra bebida
V115	Cantidad de otro		Numérico dos dígitos	Otra bebida
TABACO				
V28	Fuma actualmente	1=Yes 2=No	Yes / No	
M05	Que tipo de cigarrillo	"Comprados", "Armados", "Otros", "Sin Dato"	Cigarrillos que fuma actualmente	
V29	Código Tipo Cigarrillo	1=Comprados 2=Armados 3=Otros	Numérico dos dígitos. Cigarrillos que fuma	
V30	Cantidad de cigarrillos diario	Rango 0 - 49	Numérico dos dígitos. Cigarrillos que fuma	
V31	Alguna vez ha fumado	1=Yes 2=No	Yes / No	
M06	Cuándo dejó de fumar	"Antes de estar embarazada", "Estando embarazada", "Sin		
V33	Código cuando dejó de fumar	1=Antes de estar embarazada 2=Estando embarazada	Numérico un dígito	
V34	Cuantos días hace que		Numérico tres dígitos	
M07	Que tipo de cigarrillo	"Comprados", "Armados", "Otros", "Sin Dato"	Cigarrillos que fumaba anteriormente	
V35	Código Tipo Cigarrillo	1=Comprados 2=Armados 3=Otros	Numérico dos dígitos. Cigarrillos que	
V36	Cantidad de cigarrillos diario		Numérico dos dígitos. Cigarrillos que	
V37	Dentro de su casa o trabajo alguien fuma	1=Yes 2=No	Yes / No	

ALCOHOL				
V40	Tomó bebidas alcoholicas durante el embarazo	1=Yes 2=No	Yes / No	
V41	Tomo vino	1=Yes 2=No	Yes / No	Vino
V42	Cuántos días al mes	Rango 0 - 30	Numérico dos dígitos	Vino
V43	Vaso chico	Rango 0 - 30	Numérico dos dígitos	Vino
V44	Vaso común	Rango 0 - 30	Numérico dos dígitos	Vino
V45	Tomo cerveza	1=Yes 2=No	Yes / No	Cerveza
V46	Cuántos días al mes	Rango 0 - 30	Numérico dos dígitos	Cerveza
V51	Vaso chico	Rango 0 - 30	Numérico dos dígitos	Cerveza
V52	Vaso común	Rango 0 - 30	Numérico dos dígitos	Cerveza
SUSTANCIAS				
V53	Consumió alguna de estas sustancias	1=Yes 2=No	Yes / No	
V54	Consultó médico por	1=Yes 2=No	Yes / No	
V55	Consumió sustancias durante el embarazo	1=Yes 2=No	Yes / No	
AGUA				
M08	Origen del agua para beber en el domicilio	"Agua de Ose", "Pozo privado", "Agua embotellada", "Otro origen", "No Sabe", "Sin		
V56	Código Agua Domicilio	1=Agua de Ose 2=Pozo Privado 3=Agua embotellada 4=Otro Origen 5=No sabe	Numérico dos dígitos	
V57	Cuántos vasos bebe por	Rango 0 - 50	Numérico dos dígitos,	
M09	Cuántas horas pasa fuera del hogar	"No sale", "Menos de 4 horas", "4 o más horas", "Sin dato"		
V58	Código cuántas horas	1=No sale 2=Menos de 4 horas 3=4 o más horas 9=No	Numérico dos dígitos	Rango 0 - 50
M10	Fuera del Hogar	"En el trabajo", "Casa de familiar", "Otro lugar", "Sin	Lugar en el que está fuera del hogar	
V59	Código Fuera del Hogar	1=En el trabajo 2=En casa de un familiar 3=En otro lugar	Numérico dos dígitos	
V60	Fuera del Hogar en el	1=Yes 2=No	Yes / No	
M11	Origen del agua fuera del hogar	"Agua de Ose", "Pozo privado", "Agua embotellada", "Otro origen", "No Sabe", "Sin		
V61	Código fuera del Hogar	1=Agua de Ose 2=Pozo Privado 3=Agua embotellada 4=Otro Origen 5=No sabe	Numérico dos dígitos	
V62	Cuántos vasos bebe por día	Rango 0 - 50	Numérico dos dígitos. Agua que bebe fuera del domicilio (si pasa	
M12	Agua para confeccion de alimentos	"Agua de Ose", "Pozo privado", "Agua embotellada", "Otro origen", "No Sabe", "Sin		
V63	Código Agua para alimentos	1=Agua de Ose 2=Pozo Privado 3=Agua embotellada 4=Otro Origen 5=No sabe	Numérico dos dígitos	
V64	Lava los platos	1=Yes 2=No	Yes / No	
M13	Temperatura del agua	"Caliente", "Tibia", "Fria", "No sabe", "Sin dato"	Referida al agua para lavado de vajilla	
V66	Código temperatura del	1=Caliente 2=Tibia 3=Fria	Numérico dos dígitos	
V65	Cuántas veces por día		Numérico dos dígitos.	

M21	Origen del agua baño y/o ducha	"Agua de Ose", "Pozo privado", "Otro origen", "No"		
V87	Código agua ducha	1=Agua de Ose 2=Pozo Privado 3=Otro 4=No sabe	Numérico dos dígitos	
V89	Ducha frecuencia		Numérico dos dígitos	
V90	Ducha frecuencia mes		Numérico tres dígitos	
V91	Minutos ducha		Numérico dos dígitos	
M22	Temperatura del agua	"Caliente", "Tibia", "Fria", "No sabe", "Sin dato"		
V92	Código temperatura agua	1=Caliente 2=Tibia 3=Fria	Numérico dos dígitos	
V93	Baño o piscina	1=Yes 2=No	Yes / No	
V94	Numero veces semana		Numérico dos dígitos	
M23	Ocupación	"Peluquera", "Limpiadora", "Otra", "No tiene", "Sin dato"		
V95	Cod Ocupación	1=Peluquera 2=Limpiadora 3=Otra 4=No tiene	Numérico dos dígitos	
V96	Peluquería N° lavados /		Numérico tres	
M24	Temperatura del agua	"Caliente", "Tibia", "Fria", "No sabe", "Sin dato"	Peluquería	
V97	Cod Temperatura	1=Caliente 2=Tibia 3=Fria	Numérico dos dígitos	
V98	Limpiadora lava vajilla	1=Yes 2=No	Yes / No	
M25	Temperatura limpiadora	"Caliente", "Tibia", "Fria", "No sabe", "Sin dato"	Limpiadora	
V99	Cod Temperatura	1=Caliente 2=Tibia 3=Fria	Numérico dos dígitos	
V100	Desc Otra ocupación	Texto		
V101	Observaciones	Texto		

Sintaxis de las ecuaciones de modulación de la exposición

```
***exposición por la ducha***
gen expducha= v89/7*v91*expo*0.001536261
replace expducha=0 if v87!=1
replace expducha=0 if expducha==.

****exposición por bebidas frias****
gen expfria=v57*0.2*expo*0.00490196
replace expfria=0 if v56!=1
replace expfria=0 if expfria==.

****exposicion por mate****
gen herv_mate=1
replace herv_mate=0.15 if v76==1
gen vol_termo=0
replace vol_termo=0.5 if v75==1
replace vol_termo=1 if v75==2
replace vol_termo=1.2 if v75==3
gen vol_mate=0
replace vol_mate=v70*v75*0.05 if v71==1
replace vol_mate=v70*vol_termo if v71==2
replace vol_mate=0 if v75==9
gen exp_mate=0
replace exp_mate=vol_mate*expo*0.00490196*herv_mate
replace exp_mate=0 if exp_mate==.

****exposicion por cafe****
gen herv_cafe=1
replace herv_cafe=0.15 if v80==1
gen vol_cafe=0
replace vol_cafe=0.05*v110 if v79==1
replace vol_cafe=0.15*v111 if v79==2
replace vol_cafe=0.2*v112 if v79==3
gen exp_cafe=0
replace exp_cafe=v78/7*vol_cafe*expo*0.00490196*herv_cafe
replace exp_cafe=0 if exp_cafe==.

****exposicion por otros calientes****
gen herv_otros=1
replace herv_otros=0.15 if v86==1
gen vol_otros=0
replace vol_otros=0.15*v113 if v84==1
replace vol_otros=0.2*v114 if v84==2
replace vol_otros=v85*v115/1000 if v84==3
gen exp_otros=0
replace exp_otros=v83/7*vol_otros*expo*0.00490196*herv_otros
replace exp_otros=0 if exp_otros==.

****bebidas calientes****
gen exp_hot=0
replace exp_hot=exp_mate+exp_cafe+exp_otros
replace exp_hot=0 if v67!=1
replace exp_hot=0 if v63!=1

****exposicion total****
gen exp_tot=0
replace exp_tot=exp_hot+expfria+expducha
```

Formulario de recolección de datos de la puérpera

Sección A		FORMULARIO DE REENCUESTA SOBRE EXPOSICIÓN A THM	
1. Id formulario:	<input type="text"/>	2 Fecha:	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
		3. Fecha del parto	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
4. Peso del RN	<input type="text"/> gr	No sabe	<input type="checkbox"/>
4-b	Peso RN (Pase guardia)	<input type="text"/> gr	Sin dato <input type="checkbox"/>
5. ¿Fue prematuro?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>
5-b	Edad Gest. (Pase guardia)	<input type="text"/>	Sin dato <input type="checkbox"/>
6. Encuestador:	<input type="text"/>		
	7 N°	<input type="text"/>	
8. ¿Durante el último mes de embarazo, Ud. mantuvo la misma dirección que la encuesta anterior ?			
Si	<input type="checkbox"/>	(Si es la misma dirección, pasar a Sección B)	No <input type="checkbox"/>
		(Si contesta No, preguntar cuales)	No contesta <input type="checkbox"/>
9. Dirección: Calle	<input type="text"/>		
	Número	<input type="text"/>	Esquina <input type="text"/>
10. Barrio:	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
			No contesta <input type="checkbox"/>
Sección B Antecedentes obstétricos			
1	Es su primer parto	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		No contesta	<input type="checkbox"/>
	<i>(Si este parto es el primero pase a Sección C)</i>		
2	Si no es su primer parto		
2-a	Fecha del anterior parto	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	No contesta <input type="checkbox"/>
2 b.	Peso hasta 2500 grs. en anteriores nacimientos que no fueran gemelar	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	No contesta	<input type="checkbox"/>	(Si es No, pase a Sección C)
2 c.	Los hijos que pesaron al nacer hasta 2500 grs. fueron prematuros		
	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No contesta <input type="checkbox"/>
El resto de las preguntas de este cuestionario se refieren siempre al último mes de embarazo previo al parto			
Sección C			
1. El origen del agua de consumo en el domicilio fue :			
Agua de OSE	<input type="checkbox"/>	Pozo privado	<input type="checkbox"/>
Agua embotellada	<input type="checkbox"/>	Otro origen	<input type="text"/>
			No contesta <input type="checkbox"/>
1.a	¿Cuántos vasos bebió por día?	N° de vasos	<input type="text"/>
			No contesta <input type="checkbox"/>
2.	¿Cuántas horas promedio pasó Ud. fuera de su hogar de lunes a viernes ?		
	Menos de 4 horas al día	<input type="checkbox"/>	4 o más horas al día <input type="checkbox"/>
		No contesta	<input type="checkbox"/>
		No sale	<input type="checkbox"/>
	<i>(Si menos de 4 hs, no contestó o no sale, pasar a preg. 3)</i>		
2.a	¿Esas horas fuera de su hogar? :	¿Era en su trabajo?	<input type="checkbox"/>
		¿En la casa de un familiar?	<input type="checkbox"/>
		Otro lugar	<input type="checkbox"/>
		N/R	<input type="checkbox"/>
2.b	¿Esos lugares son del mismo Barrio donde Ud. vivía en ese mes?	Si <input type="checkbox"/>	(Pasar a preg. 3)
		No	<input type="checkbox"/>
		N/R	<input type="checkbox"/>
2.c	Dirección del lugar	<input type="text"/>	
			No contesta <input type="checkbox"/>
2.d	Origen principal del agua que consumió fuera de su casa fue :		
Agua de OSE	<input type="checkbox"/>	Pozo privado	<input type="checkbox"/>
Agua embotellada	<input type="checkbox"/>	Otro origen	<input type="text"/>
			No contesta <input type="checkbox"/>
2.e	¿Cuántos vasos bebió por día?	N° de vasos	<input type="text"/>
			No contesta <input type="checkbox"/>
3.	Origen del agua para la confección de alimentos que utilizó fue:		
Agua de OSE	<input type="checkbox"/>	Pozo privado	<input type="checkbox"/>
Agua embotellada	<input type="checkbox"/>	Otro origen	<input type="text"/>
			No contesta <input type="checkbox"/>
4.a	¿Ud. lavó los platos en ese mes ?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		<i>(Si contesta NO, pasar a Sección D)</i>	
			No contesta <input type="checkbox"/>
4.b	¿Cuántas veces por día lo hizo?	N° <input type="text"/>	No contesta <input type="checkbox"/>
4.c	¿A que temperatura del agua?	Caliente <input type="checkbox"/>	Tibia <input type="checkbox"/>
		Fría <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>
Sección D			
1	¿Tomó alguna bebida caliente?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		<i>(Pasar a sección E)</i>	
			No contesta <input type="checkbox"/>
2 a.	¿Ud acostumbraba a tomar mate ?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		<i>(Pasar a preg. 3a)</i>	
			No contesta <input type="checkbox"/>
2 b.	¿Cuántos días por semana ?	<input type="text"/>	No contesta <input type="checkbox"/>
2 c.	¿Cuántos mates o termos ?	<input type="text"/>	No contesta <input type="checkbox"/>

2 d. Medida referida: mate termo No contesta

2 e. La medida que Ud. acostumbraba a tomar era: pequeña mediana grande No contesta

2 f. ¿Cómo consumió Ud. el mate ? Caliente Tibio Frío No contesta

3 a ¿Ud. Tomó café durante ese mes? Si No (Pasar a preg. 4a) No contesta

3 b ¿Cuántos días por semana tomó café? No responde

3 c ¿Cuánta cantidad por día? Pocillo Taza mediana Taza grande N/R

3 d ¿Cómo consumió Ud. el café ? Caliente Tibio Frío No contesta

4 a ¿Bebió otra bebida caliente? Si ¿Cuál?

No (Pasar a Sección E) No contesta (Pasar a Sección E)

5 b ¿Cuántos días por semana ? N° No contesta

5 C. ¿Cuánta cantidad por día? Taza mediana Taza grande Otro Volumen N/R

5 d ¿Cómo consumió Ud. dicha bebida ? Caliente Tibio Frío No contesta

Sección E 1 a El origen del agua para la ducha fue :

Agua de OSE Pozo privado Agua embotellada Otro origen No contesta

1 b ¿Con que frecuencia se duchó durante ese mes ? N° veces a la semana N° veces al mes No contesta

1 c ¿Cuánto tiempo duraba la ducha? N° minutos No contesta

1 d Ud. se bañaba con agua : Caliente Tibia Fría No contesta

2 ¿En ese mes previo al parto Ud. se bañaba en alguna piscina que se le agrega cloro?

No (Si contesta NO pase a Sección F) Si N° veces semana No contesta

Sección F 1. ¿Cuál fue su ocupación en el último mes previo al parto?

Peluquería Limpiadora (Si es limpiadora, pasar a preg. 3) No tiene No contesta

Otra (Última preg. si contesta otra, no tiene, no responde o no trabajó) No trabajó

2. Si trabajaba en peluquería: N° lavado cabello por día No contesta

2.a Temperatura del agua: Caliente Tibia Fría No contesta

(Última preg. de la encuesta si es peluquera)

3. Si trabajaba como limpiadora: ¿Lava vajilla? Si No (Finalizar la encuesta) No contesta

3.a Temperatura del agua: Caliente Tibia Fría No contesta