

MTN 384 15/12/98

T
70
L3/8
1995
0.1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PUBLICA

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE
MASTER EN SALUD PUBLICA

FACTORES MATERNOS Y TOXICO
AMBIENTALES EN LOS DEFECTOS
CONGENTOS DE TUBO NEURAL

AUTOR:

Dr. Luis Hernaldo Lara Palacios

TUTORA:

Dra. Martha González Moncada
Médico, Ms en epidemiología
Docente-Investigador CIES

ASESOR:

Dr. Edmundo Sánchez
Médico, Ms en Administración
de Servicios de Salud
Docente-Investigador CIES



Noviembre, 1995

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y ESTUDIOS DE LA SALUD
ESCUELA DE SALUD PUBLICA**

T
70
L318
1995

**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE
MASTER EN SALUD PUBLICA**

**FACTORES MATERNOS Y TOXICO
AMBIENTALES EN LOS DEFECTOS
CONGENITOS DE TUBO NEURAL**

AUTOR:

Dr. Luis Hernaldo Lara Palacios

TUTORA:

**Dra. Martha González Moncada
Médico, Ms en epidemiología
Docente-Investigador CIES**

ASESOR:

**Dr. Edmundo Sánchez
Médico, Ms en Administración
de Servicios de Salud
Docente-Investigador CIES**

Noviembre, 1995

AGRADECIMIENTOS

- Doy gracias a Dios, porque me ha dado la vida y la inspiración necesaria para la realización de este trabajo.
- A la Dra. Martha González por su estímulo constante cuando el ánimo flaqueaba.
- Al Dr. Edmundo Sánchez, que con amabilidad dio prioridad a mis dudas en medio de sus tareas.

DEDICATORIA

A las personas que tienen un profundo significado para mi:

A mi madre, que espera paciente la promesa de vida.

A mi padre, cómplice de mi existencia.

A Jim y Anita Hershberger por sus manos extendidas
cuando el sol no brillaba.

y desde luego con quienes tengo la dicha de compartir más
la vida;

A mi hijo Harnet Natán y su madre;
mi esposa, Evelyn.

OPINION DEL TUTOR

Nada se compara con el trauma que una madre sufre y las implicaciones sociales y económicas que conlleva el traer al mundo un hijo con anomalía congénita.

Pensar en el problema, conocerlo más a fondo y hacer lo que todo salubrista debe hacer: conocer sus causas, es lo que instó a realizar el presente trabajo de investigación.

Aun sin apoyo financiero y ante la indiferencia de muchos que gerencian programas dirigidos a la salud de la madre y el niño, la investigación fue hecha, intentando introducirse en uno de los problemas mas importantes en epidemiología ambiental en Nicaragua: la relación entre la exposición a plaguicidas y las anomalías de tubo neural

Los aportes que este trabajo presenta, va más allá de contribuir al conocimiento científico de verificación de hipótesis, sino en la sensibilización de los diversos sectores para controlar o mitigar los riesgos, antes que las anomalías congénitas dejen de ser una de las principales causas de morbilidad perinatal y pasen a comportarse epidémicamente.

Ojalá y este esfuerzo de autor, tutor y otros salubristas sirvan para generar acciones preventivas en políticas de salud para el agro y el trabajo entre otros.

Dra. Martha González M.

Tutora

No debemos dejarlas de lado con pensamientos vanos o palabras inútiles acerca de "curiosidad" o "casualidad". Ninguna carece de significado, no hay una que no pueda ser el comienzo de un conocimiento excelente, si tan solo pudiéramos contestarnos qué es lo que 10 hace raro y, si lo es, por qué ocurrió en este caso.

(James Paget

RESUMEN:

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en 144 niños nacidos durante 1993 y 1994, en los Hospitales Fernando Vélez Paiz, Berta Calderón y Hospital Dávila Bolaños de Estelí, así como los referidos al Hospital Lenín Fonseca para fines terapéuticos.

El objetivo fue estimar la relación entre los factores maternos y tóxico ambientales con los defectos congénitos de tubo neural.

En cuanto a los factores maternos se encontró que el tipo de residencia, antecedentes de aborto y número de embarazos no constituyeron factores de riesgo. La mayoría de las madres eran menores de 30 años. La edad fue una variable controlada. El antecedente de niños muertos constituyó un factor de riesgo (OR = 14, $p < 0,01$). La presencia de consanguinidad fue baja y constituyó un factor de riesgo (OR:11.05, $p < 0,01$). La agricultura como actividad laboral en las madres constituyó un factor de riesgo en las malformaciones congénitas de tubo neural (OR= 8.6) con un valor de p en la prueba exacta de Fisher de 0,04. En los padres, ninguna de las ocupaciones referidas resultó como factor de riesgo.

En cuanto a los factores tóxico ambientales se encontró un riesgo moderado en la exposición a plaguicidas (OR:2.26). La forma más importante de exposición en las madres con niños con malformaciones congénitas de tubo neural fue de tipo ocupacional, estando asociada probablemente a las malformaciones congénitas de tubo neural. (OR:3.6, p = 0.07)

Con referencia a los años de exposición, no hubo diferencia estadísticamente significativa. Fue más significativa la frecuencia de la exposición; cuando ésta fue diario, se encontró mayor riesgo que cuando fue semanal {OR:6.0, p = 0.02}.

El contacto a plaguicidas durante el embarazo constituyó un factor de riesgo en las malformaciones congénitas de tubo neural (OR= 2.93, p = 0.03). Siendo los primeros 2 trimestres en que la probabilidad de tener niños con malformaciones congénitas de tubo neural es mayor {OR= 17.5, p= 0.03}.

El estudio da pautas para la realización de una investigación a nivel nacional así como de consideraciones de orden político y estratégico en el abordaje integral de las malformaciones congénitas.

CONTENIDO

I.	INTRODUCCION	1
II.	ANTECEDENTES	4
III.	JUSTIFICACIÓN	6
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
V.	OBJETIVOS	8
VI.	MARCO TEORICO	9
VII.	HIPÓTESIS	25
VIII.	DISEÑO METODOLOGICO	26
IX.	RESULTADOS	32
X.	DISCUSION	38
XI.	CONCLUSIONES	51
XII.	RECOMENDACIONES	53
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	56
XIV.	ANEXOS	58

I. INTRODUCCION

Los defectos congénitos constituyen un problema de salud en el mundo e implican un gran impacto por las dificultades médicas, psicológicas y económicas en el ámbito familiar, agregando a tal situación la falta de recursos asignados al sistema de salud en la mayoría de los países pobres.

Considerados globalmente, los defectos congénitos afectan a 5% de los nacidos vivos, cifras muy semejantes en las distintas regiones del mundo independientemente del nivel de desarrollo económico social¹. En América Latina la información sobre defectos congénitos es fragmentaria por deficiencia en la calidad de los diagnósticos y de las estadísticas en salud, sin embargo según estudios Epidemiológicos focales los defectos congénitos ocurren con frecuencia similar a las de otras regiones.

En la mayoría de los países de la región los defectos congénitos ocupan entre el segundo y quinto lugar como causa de muerte en menores de un año y contribuyen en un 2-27% de la mortalidad infantil.²

¹ Lisker Rubén. Armendares Salvador. La genética y usted. segunda edic. Siglo xxi. pp. 33-46.

² Saborío Manuel: Experiencias en la prestación de servicios en genética en Costa Rica. Bol of sanit panam. (1) 1993, pp. 33-46

En Nicaragua debido a la problemática político-económica y de subregistro en salud se desconoce la prevalencia de los defectos congénitos. Sin embargo, los registros oficiales lo ubican entre las diez primeras causas de muerte infantil durante los últimos cinco años.³

Aunque los investigadores poco han avanzado sobre las causas, se han identificado múltiples factores de riesgos, siendo uno de ellos el factor ambiental, que se asocia con una frecuencia estimada de 1 de cada 200 nacidos vivos. Dentro de tales factores sobresalen los plaguicidas químicos; utilizados cada vez a mayor escala. Actualmente son de uso común unos mil plaguicidas cuyas ventas anuales superan el cuarto de millón de toneladas. El 10% se aplica a fines relacionados con la salud pública (lucha contra vectores), el resto se destina a la agricultura.

En Nicaragua, su uso ha estado relacionado con las prácticas agrarias ya las campañas antimaláricas. La contribución de los plaguicidas al incremento de la producción agrícola es innegable pero también a causado daños ecológicos y a la salud sin precedentes.⁴

³MINSA. Registro Nicaragüense de malformaciones congénitas. Manual operacional. 1992.

⁴Programa de las Naciones Unidas para el medio ambiente. El estado del medio ambiente. Temas seleccionados.

Su persistencia y carácter ubicuo, y la tendencia a concentrarse en los organismos a lo largo de la cadena alimenticia, hacen que aumente su toxicidad para todas las especies vivientes y en particular en el ser humano produciendo además de muertes e impactantes cifras de intoxicaciones agudas, acumulación de tóxicos en los tejidos humanos con posibles efectos en la salud, principalmente aquellos plaguicidas de alta persistencia como lo son los organoclorados (2-5 años)⁵.

Por otro lado se han considerado entre los factores de riesgos, la importancia que tienen factores maternos en la génesis de las malformaciones congénitas siendo su papel más claro en algún tipo de malformaciones que en otras como es el caso de la edad y su relación con los desórdenes genéticos.

Muchos autores coinciden en que difícilmente se puede atribuir la génesis de las malformaciones a causas puras, sin embargo se resalta la interacción entre factores de tipo ambiental y factores propios de la madre como elementos preponderantes en la explicación que se intenta dar a estos problemas de salud de tendencia progresiva.

⁵ Henao Samuel. Corey German. Plaguicidas inhibidores de las colinesterasas. OPS.OMS. Serie vigilancia No 11. pp 96. 1991.

II. ANTECEDENTES

A pesar de la cobertura insuficiente de los servicios de salud institucionales, lo cual origina un subregistro importante de la morbi-mortalidad, los defectos congénitos aparecen consignados durante los últimos 5 años entre las 10 primeras causas de mortalidad infantil en el país; así en 1988 representaron el 4.2% (164), en 1989, el 6.0% (232), en 1990, el 2.3% (105) y en 1992, el 8.2% (225); en este último año el octavo lugar entre las 10 primeras causas de mortalidad hospitalaria infantil para el país, estuvo ocupado por las defectos congénitos con un peso porcentual del 4.6% (114), en el que los defectos del Sistema Nervioso incluyendo la espina bífida representaron el 1% (29) de la mortalidad infantil.

De acuerdo a la encuesta sobre salud familiar realizada por PROFAMILIA Nicaragua 92-93 los defectos congénitos aparecen en el sexto lugar como causa de muerte neonatal. En 1994 los datos estadísticos del Ministerio de salud, a nivel nacional reporta un total de 1,174 casos de malformaciones congénitas como causa hospitalaria de egreso, ocupando el 22 % del total de causas de egresos hospitalarios, alcanzando una tasa de incidencia de 14.6 por 1000 nacidos vivos. El 23.8 % de éstos correspondieron a los defectos congénitos de tubo neural.

En el caso de Managua, las defectos congénitas como causa de mortalidad infantil para 1990 ocuparon el octavo lugar con un 3.1% (36); y para ese mismo año los defectos congénitos como causa de egresos hospitalarios de los hospitales Antonio Lenín Fonseca, Fernando Vélez Paiz y Manuel de Jesús Rivera representaron el 2.8% (939), de los cuales egresaron vivos el 2.7% (885); es importante señalar que el hospital que más egresos reportó ese año (Hospital Bertha Calderón) no notificó ningún niño malformado; así como tampoco reportó este tipo de patologías el Hospital Carlos Marx.⁶

En cuanto a investigaciones se refiere se puede afirmar que el tema de defectos congénitos ha sido pobremente abordado y en particular su relación con los problemas de contaminación ambiental, específicamente con plaguicidas, no se conocen experiencias previas, siendo abordados de forma independiente como estudios descriptivos. Se destaca un estudio donde se describen los efectos neurotóxicos de Organofosforados en trabajadores con exposición crónica⁷. En una revisión de monografías en la UNAN Managua y León en un período de diez años se encontraron 10 estudios, todos de tipo descriptivo. Esto evidencia el pobre desarrollo de la investigación en este tema, particularmente las investigaciones de tipo analítica.

⁶ MINSa. Dirección de planificación. Anuario estadístico 1992.

⁷ Amador Rafael. Neurotoxic effects from Organophosphate insecticide exposure in Nicaragua. León, Nicaragua. 1993.

III. JUSTIFICACION:

La dimensión epidemiológica que han presentado durante los últimos años las malformaciones congénitas, y que perfila a este grupo de patologías dentro de las primeras causas de mortalidad infantil.

La escasez de investigación en el tema sobre factores de riesgos asociados a las malformaciones congénitas y particularmente en nuestro país. El creciente deterioro del medio ambiente, al cual contribuye grandemente el abuso de plaguicidas y la posible relación que tiene con las malformaciones congénitas de tubo neural son los elementos que justifican la realización de esta investigación.

La utilidad de ésta investigación en un nivel exploratorio es aportar en el diseño de una investigación de cobertura nacional y alertar a las autoridades pertinentes sobre el uso de plaguicidas en Nicaragua por su relación con problemas de la salud expresados a largo plazo como un factor ambiental de riesgo.

La identificación de algunos factores maternos relacionados con las malformaciones congénitas de tubo neural podrán ser considerados en la historia clínica obstétrica a fin de tomar una decisión preventiva.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la asociación entre algunos factores maternos y tóxico ambientales con defectos congénitos del tubo neural en niños nacidos en los hospitales Fernando Vélez Paiz, Bertha Calderón, Dávila Bolaños de Estelí y los referidos al servicio de Neurocirugía del hospital Lenín Fonseca de la ciudad de Managua en 1994?

V. OBJETIVOS

A) GENERAL

Describir la relación entre algunos factores maternos y tóxico-ambientales con los defectos congénitos del tubo neural en niños nacidos en los hospitales Fernando Velez Paiz, Berta Calderón, Dávila Bolaños de Estelí y referidos al hospital Lenín Fonseca de Managua en 1993.

B) ESPECIFICOS

- 1.- Caracterizar a los niños afectados por defectos congénitos de tubo neural.
- 2.- Caracterizar a las madres de los niños con defectos congénitos de tubo neural.
- 3.- Identificar el grado de riesgo de algunos factores maternos relacionados con los defectos congénitos de tubo neural en recién nacidos.
- 4.- Identificar el grado de riesgo de los factores tóxico-ambientales relacionados con la presencia de defecto congénito de tubo neural en recién nacidos.
- 5.- Estimar la relación entre los factores tóxico-ambientales en el período del embarazo con la presencia de defecto congénito de tubo neural en recién nacidos.

VI. MARCO TEORICO

Los defectos congénitos son estados patológicos determinados por factores causales que operan previo al nacimiento, ya sea antes, durante o después de la concepción. Sus expresiones clínicas incluyen defectos de uno o varios órganos, que pueden ser estructurales (defectos congénitos) o funcionales (enfermedades o trastornos del desarrollo físico o mental), o ambas cosas. El término *congénito* significa que el defecto básico está presente al nacimiento, aunque no siempre es demostrable clínicamente en el recién nacido. Es probable que del 2 a 13% de los nacidos vivos presenten al nacer una o más malformaciones congénitas y que al final del primer año esta cifra se duplique con el descubrimiento de malformaciones que pasaron inadvertidas en el neonato.

Los factores causales pueden ser genéticos, ambientales o mixtos (interacción genético-ambiental). Las causas de origen ambiental se deben a la acción de factores teratógenos que interfieren en el desarrollo fetal durante la gestación y determinan la presencia de defectos o trastornos funcionales congénitos. Los agentes teratógenos pueden ser de naturaleza infecciosa (rubéola), física (radiaciones), química (drogas, alcohol), medicamentosa (anticonvulsivos), contaminantes ambientales (plaguicidas) y otras sustancias.

Aunque se desconoce la frecuencia de los defectos congénitos causados por factores teratógenos, se estima en por lo menos 1 de cada 200 nacidos vivos. Una gran proporción de defectos congénitos se deben a la interacción de factores genéticos predisponentes, presentes desde la concepción, con factores ambientales desencadenantes que operan durante la vida fetal o postnatal. La etiología es multifactorial y el factor genético tiene solamente una función predisponente. Las circunstancias ambientales, ya sea dietéticas, psicosociales o de exposición a ciertos factores, determinan el desarrollo del defecto o enfermedad en cuestión.⁸

De los datos existentes acerca de la acción de los factores teratógenos en los mamíferos se han deducido algunos principios básicos. El período de desarrollo embrionario determina la susceptibilidad a factores teratógenos. Este período que dura desde la fecundación hasta la formación de las capas germinativas se denomina período de prediferenciación. La siguiente etapa se llama período embrionario durante el cual las células comienzan a mostrar diferencias morfológicas definidas. La etapa final o período fetal se caracteriza por el crecimiento de órganos.

⁸Lisker Rubén. op.cit..

Cuando un teratógeno actúa en el período de prediferenciación, lesiona todas las células del embrión o la mayoría de ellas y causa muerte; o lesiona unas pocas células, en cuyo caso las potencialidades del embrión compensarán la pérdida y no habrá anomalías evidentes.

Durante el período embrionario, es decir, la etapa de intensa diferenciación, la mayor parte de los agentes teratógenos son muy potentes y producen muchas malformaciones. Sin embargo el tipo de malformación depende del órgano que sea más susceptible en la fecha de la acción teratógena. Cada órgano parece pasar su etapa más susceptible al comienzo de la diferenciación y los diversos órganos se tornan susceptibles unos después de otros. Durante el tercer período de desarrollo, período fetal que se caracteriza por el crecimiento de órganos disminuye la susceptibilidad a los teratógenos. Sin embargo continúa la diferenciación de algunos órganos como el cerebelo, la corteza cerebral y ciertas estructuras urogenitales. Por lo tanto algunas de estas estructuras siguen siendo susceptibles a la acción de factores teratógenos hasta muy avanzada la gestación.

Aún cuando se han descrito un gran número de defectos de nacimientos, atribuyéndolos a factores específicos, poco sabemos de la forma en que ese factor produce un defecto, ni acerca de la manera de prevenir o revertir el resultado.

Por lo tanto, el enfoque clínico de este problema es su reparación en el período postnatal o su descubrimiento temprano por medio de amniocentesis, determinación de la alfafetoproteína o ultrasonido con la ulterior interrupción del embarazo en el caso de encontrar embriones con graves malformaciones.⁹

⁹ T.W. Sadler. Embriología médica. 6 edic. Editorial Médica Panamericana. 1993, pp 124-141

EMBRIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central tiene origen ectodérmico y aparece en forma de placa neural aproximadamente a mediados de la tercera semana de vida intrauterina. Una vez que se han plegado los bordes de la placa, estos pliegues neurales se aproximan entre si en la línea media y se fusionan para formar el tubo neural. El extremo craneal se cierra aproximadamente en el vigésimoquinto día y el extremo caudal en el vigésimoséptimo día. En estas circunstancias el Sistema Nervioso Central es una estructura tubular con una porción cefálica ancha, el encéfalo, y una porción caudal larga, la médula espinal. Cuando no se cierra el tubo neural se producen defectos tales como espina bífida y anencefalia.

Se consideran dentro de las más frecuentes malformaciones congénitas del tubo neural la anencefalia, hidrocefalia, espina bífida y. encefalocele. La anencefalia, también llamada "acrania" es una malformación congénita letal que se origina tempranamente en el desarrollo y constituye en la falta de cierre del neuroporo anterior teniendo como resultado una estructura craneal deficiente en el que las principales partes del cerebro no se desarrollan propiamente sino, que queda como una masa desorganizada generalmente rica en vasos. La cara y cuello son generalmente anormales y se acompañan por lo general de otras malformaciones. Generalmente es un óbito o muere poco después del nacimiento.

La espina bífida, es un término que se emplea para una gran variedad de defectos. Literalmente indica una fisura del raquis y en su forma más simple se observa falta de fusión de las porciones dorsales de las vértebras. Por lo común está localizado en la región sacrolumbar, cubierta en su mayor parte por piel y no se advierte en la superficie excepto por la presencia de un penacho piloso (espina bífida oculta).

Cuando abarca más de una vértebra las meninges pueden herniarse (meningocele) que cuando es voluminoso puede contener además de meninges médula espinal y nervios raquídeos. Otro tipo es la falta de cierre del surco neural en el que el tejido nervioso queda expuesto a la superficie (raquisquisis o mielocelo). Los infantes afectados pueden ser operados y generalmente sobreviven aunque puede quedar déficit neurológicos de variada severidad.

La hidrocefalia, es un estado caracterizado, por la acumulación de líquido cerebroespinal en el que la circunferencia craneal es mayor. En la mayor parte de los casos se debe a la obstrucción del acueducto de Silvio lo que impide que el líquido cefalorraquídeo pase de los ventrículos laterales y tercero al cuarto y desde este al espacio subaracnoideo¹⁰.

¹⁰ T.W.Sadler. Op cit.. 362-378

Es importante destacar que la situación de los defectos congénitos en la salud colectiva está cambiando. A medida que los indicadores generales de salud infantil van mejorando, la contribución de los defectos congénitos a la morbilidad y mortalidad aumenta. Así ha ocurrido en los países industrializados, en donde las anomalías congénitas son la principal causa de mortalidad en los primeros 4 años de vida. Otro tanto sucede en varios países de la región que han conseguido controlar las causas infecciosas y nutricionales de morbilidad y mortalidad. A pesar de obvias diferencias entre países, la tendencia en América Latina es de una reducción progresiva de la morbi-mortalidad infantil de origen infeccioso y un aumento relativo de la contribución de los defectos congénitos. Estudios en centros hospitalarios de la Región demuestran que de 10 a 25 % de los egresos pediátricos se deben a defectos congénitos.

FACTORES DE RIESGO:

Existen múltiples factores de riesgo conocidos en relación con las malformaciones congénitas. De igual manera existen diversas maneras de clasificación. Para los fines del estudio dividimos los factores de riesgo en dos grandes grupos: aquellos relacionados con los aspectos biológicos de la madre y los que se relacionan con las condiciones del medio externo a la madre.

I. Relacionados con la madre:

1. Historia familiar de enfermedad genética:

Aunque factores ambientales parecen ser determinantes en el riesgo de defectos congénitos del SNC (Sistema Nervioso Central) se sospechan factores genéticos, así la hidrocefalia en algunas familias aparece asociada a un gen autosómico recesivo. Según Toriello et al un único defecto genético apareció en cuatro casos de anencefalia y espina bífida.

Se presume que la expresión genética ha sido influenciada por el ambiente. La asociación del HLA (Antígeno de Histocompatibilidad) con estos trastornos podría tener significación en el que el complejo HLA se cree que tiene influencia en la respuesta inmunológica. Feingold et al reportan asociación positiva entre HLA tipo A-1, B-8, espina bífida y anencefalia.¹¹

2. Consanguinidad entre los cónyuges:

En un estudio realizado en Suramérica se encontraron como factores asociados a defectos congénitos del tubo neural, el grado de consanguinidad con los padres y factores ambientales prenatales incluyendo enfermedades maternas, uso de drogas y exposición a radiaciones.¹²

¹¹ Torriello et al. Brief communication: possible x-linked anencephaly and spina bifida. Am. J. Med. Gen. 6, 119-121.

¹² Castilla, Eduardo, E. Leda M. Orioli. Epidemiology of neural tube defects in South America. American Journal of Epidem.

3. Edad materna.

Se menciona como un factor de riesgo reconocido en varias enfermedades de origen eminentemente genético como los trastornos estructurales o numéricos en los genes. En el caso de las malformaciones congénitas de tubo neural parecen ser más comunes en los primeros partos de las madres jóvenes (menores de treinta años) y tiende a disminuir con el número de partos. Sin embargo la incidencia asciende nuevamente en el grupo mayores de treinta años, quedando así la edad como un factor de riesgo asociado a las malformaciones congénitas de tubo neural.¹³

4. Origen étnico-geográfico.

Son conocidas una serie de enfermedades genéticas propias de grupos étnicos o que su incidencia es casi exclusiva de ciertas poblaciones. No parece ser el comportamiento de las malformaciones congénitas de tubo neural. Diversos estudios que han contemplado la distribución geográfica de las malformaciones congénitas señalan pocas variaciones estrictamente según su distribución tanto en espacio como por grupos raciales, siendo explicadas por la influencia de ciertas condiciones ambientales, más que por diferencia étnico-geográfica.¹⁴

¹³ Ian Leck. The etiology of human malformations: Insights from epidemiology. pp. 307.

¹⁴ Ian Leck. Op.Cit. pp. 311.

5. Historia obstétrica de la madre.

Un largo período intergenésico aumenta la posibilidad de que el útero se recupere de algunas condiciones adversas que aumentan el riesgo a malformaciones congénitas, asumiendo que el ambiente intrauterino constituya un factor de riesgo a partir de algunos estudios. Clarke et al expone en un estudio que las madres con infantes nacidos con malformaciones del sistema nervioso tienden a tener una historia reproductiva anormal. Por ejemplo el aborto espontáneo precedió dos veces más al nacimiento de un niño con malformación que en aquellos de un nacimiento normal previo. Ellos postulan que material trofoblástico podría inducir malformaciones congénitas.¹⁵

Otras investigaciones señalan al uso de dispositivos intrauterino como factor de riesgo. Señalan los autores que la liberación de metales pesados y su metabolismo está asociada con las malformaciones congénitas. Así los niveles de Zinc fueron más alto en el pelo de recién nacidos con espina bífida que en controles sanos.¹⁶

¹⁵ Clarke et al. Spina bifida and anencephaly: miscarriage as possible cause. Br. Med. J. 4, 743-746.

¹⁶ Bergman et al, Abnormalities of hair zinc concentration in mothers of newborn infants with spina bifida. Am. J. Cli. 33, 2145-2150.

II. Factores relacionados con el medio externo:

Exposición a agentes mutagénicos y ciertos contaminantes ambientales pueden aumentar la frecuencia de mutaciones génicas en las células germinales y aumentar el riesgo de enfermedades genéticas en la descendencia.

Exposición fetal a factores teratógenos: Agentes infecciosos, físicos y químicos pueden interferir en períodos críticos del desarrollo fetal y causar defectos congénitos. Lo mismo puede ocurrir a causa de enfermedades maternas o desnutrición materna. Algunos estudios apuntan que la carencia de ácido fólico, Vitamina A, E, riboflavina y nicotinamida están asociado al origen de malformaciones congénitas de tubo neural.

Esto tiene especial importancia por su relación con el nivel socioeconómico de la población en los países pobres.¹⁷ De acuerdo a Sever y Emanuel el nivel socioeconómico juega algún rol en las malformaciones congénitas.

Diversos investigadores aportan al respecto a favor de esta hipótesis. Según Spornol en un estudio realizado en Viena aquellas madres con bajo estrato socioeconómico tuvieron una alta ocurrencia de defectos congénitos de tubo neural.¹⁸

¹⁷ Penchaszadeh Víctor. Genética y salud pública, Bol of sanit panam 115 (1) 1993. pp. 1-11.

¹⁸ Spornol et al. Incidence of congenital malformations among births of foreign workers. Wien.Med. Wochenschr, 131, 319-324.)

Experimentalmente el virus sincitial respiratorio, virus de la hepatitis y sarampión han sido implicados en la hidrocefalia.¹⁹

La relación entre exposición a agentes ambientales y ocupacionales y aparición subsecuente de anomalías en la reproducción es un campo de gran interés. En estudios experimentales se ha demostrado la transmisión a generaciones subsecuentes de anomalías de los espermatozoides provocadas por sustancias químicas diversas a una tasa determinada por los principios Mendelianos, tales observaciones han despertado interés por la previsión y prevención de riesgos en la reproducción por agentes ambientales. Las sustancias encontradas en el medio o lugar de trabajo pueden causar riesgos en la reproducción como la toxicidad testicular del dibromocloropropano (DBCP) que se reconoció en California en trabajadores de la industria química en 1977.²⁰

FACTORES AMBIENTALES Y SU RELACION CON DEFECTOS CONGENITOS

Aunque los embriones humanos están bien protegidos dentro del útero, algunos agentes denominados teratógenos, pueden inducir malformaciones congénitas cuando sus órganos se están desarrollando.

¹⁹ OMS. Congenital Malformations worldwide: A report from the international clearinghouse for birth defects monitoring systems. 1991

²⁰ Wyngaarden, J.B. Smith: Tratado de medicina interna. Tomo 2. Nueva edic. interamericana. 1988. pp. 2556.

Durante los períodos de diferenciación rápida, los órganos del embrión son más susceptibles a los teratógenos. Los factores ambientales llamados agentes teratógenos provocan cerca del 7% de las malformaciones congénitas. Puesto que la diferenciación bioquímica precede a la morfológica, el período durante el cual las estructuras son sensibles a la interferencia, con frecuencia, antecede a la etapa del desarrollo visible por pocos días. Al parecer, los teratógenos solo son eficaces cuando ha comenzado la diferenciación celular. Sin embargo, sus efectos iniciales pueden causar la muerte del embrión antes que se restablezcan las malformaciones.

Se han estudiado seis mecanismos que pueden causar malformaciones: Crecimiento demasiado pequeño, resorción menor a la acostumbrada, resorción mayor a la normal, resorción en sitio inadecuado, crecimiento normal en un sitio inadecuado y crecimiento excesivo de una estructura o tejido²¹.

En años recientes ha habido un interés creciente sobre la posible teratogenicidad de sustancias químicas ambientales, incluyendo los contaminantes industriales y plaguicidas. En algunos casos se ha presentado daño encefálico grave, retardo mental y ceguera en productos cuyas madres estuvieron expuestas a estos contaminantes.²²

²¹ Keith L. Moore, 4th edit; 1992, Embriología clínica pp 156.

²² Moore. L. Keith. Op. cit. pp. 163

Plaguicidas se llaman colectivamente a sustancias de origen químico o biológico que se emplean para proteger a las plantas de plagas, enfermedades y hierbas. También sirven para destruir parásitos de animales, roedores, etc. Además de sustancias que repelen insectos, así como defoliantes y desecantes.²³

Uno de los conceptos asociados a estos es el de "exposición", considerado como el proceso por el cual la sustancia tóxica se introduce o es absorbida por el organismo (o población) por cualquier vía. Tres son las formas principales de exposición: por inhalación, ingestión y por contacto. Hay varias formas de clasificar en dependencia del tiempo de exposición; una de ellas es la exposición a largo plazo que se define como la exposición continua o repetida a una sustancia a lo largo de un período de tiempo extenso (varios años en el ser humano) y la mayor parte del tiempo de vida en los animales.

Otro concepto útil relacionado con los plaguicidas es el de "intoxicación", considerada como el conjunto de efectos nocivos producidos por un agente químico. Se distinguen tres tipos considerando el tiempo transcurrido hasta la aparición de efectos, intensidad y duración: aguda, subaguda y crónica.

En esta última el efecto no necesariamente se muestra clínicamente y se requieren exposiciones repetidas a muy bajas dosis durante períodos largos de tiempo²⁴.

Diversos estudios experimentales se han realizado a nivel internacional tratando de establecer en el laboratorio asociación con defectos congénitos y plaguicidas, entre ellos mencionamos los siguientes por su importancia: En estudios experimentales se ha

²³ Programa de las Naciones Unidas para el medio ambiente: El estado del medio ambiente, temas seleccionados.

²⁴ OPS. OMS. 1990. Glosario de términos en salud ambiental. Centro Panamericano de Ecología humana y salud. Programa de salud ambiental.

demostrado el paso transplacentario de hexaclorofeno en ratones, en los que se observó una acumulación selectiva en el epitelio neural (cerebro, vesículas ópticas y tubo neural)²⁵.

El parathión administrado (en pájaros) antes de incubación o al principio del desarrollo induce deformidades axiales específicas, estudios morfológicos indican que los efectos están representados por compresión del miotoma y distorsión de la notocorda y tubo neural.²⁶

También la investigación no se ha limitado a estudios experimentales, de manera que existe una amplia gama investigativa a nivel internacional entre las que se destacan los siguientes: En Colombia se realiza un estudio, en el que se menciona un grupo de defectos congénitos y su relación causal con plaguicidas, se encontró una importante asociación de hemangiomas en niños de padres expuestos a plaguicidas²⁷. Otros estudios hablan del reconocimiento de los plaguicidas como agentes teratógenos en los que se sospecha asociación con defectos en vías urinarias.²⁸

Los herbicidas parecen estar fuertemente asociados a defectos congénitos del SNC, así lo indican entre otros autores Anify J. A. Otros abordan la exposición ocupacional.

²⁵ Brand I. Danker, L. Transplacental passage and embryonic fetal accumulation of hexachlorophene in mice. University of Swedden. 1991.

²⁶ Meiniel R. Teratogenesis of axial abnormalities induced by an organophosphorus insecticide in the bird embryo. University Clermont, France. 1977.

²⁷ Restrepo M. et al. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticide in Colombia. Medical genetics 22; pp. 695-702. 1990

²⁸ Zhang J. Cai W. Occupational hazards and pregnancy outcomes. 1992.

En su estudio Brender J. D. y Suares concluyen que los padres con ocupaciones asociadas con exposición a solventes tuvieron mayor probabilidad de tener descendencia con anencefalia (OR = 2.53) el más alto riesgo lo presentaron pintores (OR = 3.43) y una menor asociación en padres empleados en ocupaciones relacionados a exposición a plaguicidas (OR = 1.28)²⁹

En otro estudio de riesgo ocupacional y resultados del embarazo se identificó en mujeres expuestas a sustancias químicas y plaguicidas durante el primer trimestre una alta frecuencia de defectos congénitos del S.N.C.³⁰

Otro estudio refiere evidencias entre el potencial de exposición a plaguicidas y tres anomalías mayores además de espina bífida sin hidrocefalia. También se encontró asociación con exposición a químicos durante el segundo trimestre del embarazo.³¹

²⁹ Brender J. O. Suarez L. Paternal occupation and anencephaly. Environmental epidemiology program. A.M.J. Epidemiology, March. 1990.

³⁰ Mur J. M. Chau N. Vigneron J. Birth defects and socio-occupational states.

³¹ White F. Cohen F. G. Sherman Maccurdy. Chemicals birth defects and stillbirths in New Brunswick: association with agricultural activity. Oalhourie University, Canada 1988.

VII. HIPÓTESIS

Existen factores de riesgo, en algunos antecedentes propios de la madre así como en antecedentes a exposición tóxica ambiental y en particular a plaguicidas, que están asociados a defectos congénitos del tubo neural.

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

Es un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en los Hospitales Fernando Vélez Paíz, Bertha Calderón, Alejandro Dávila Bolaños (Estelí y Lenín Fonseca).

El **universo** lo constituyó todos los niños nacidos con defectos congénitos en el período de estudio. Para los tres primeros hospitales los nacidos y registrados con defectos congénitos en 1993 y primer semestre de 1994. Para el Lenín Fonseca todos los niños referidos del país con defectos congénitos de tubo neural que hayan nacido en el mismo período de estudio.

Muestra: Todos los niños nacidos con defectos congénitos de tubo neural en el período de estudio y en los hospitales antes mencionados constituyeron la muestra inicial, alcanzando un número de 64 niños. Las unidades de observación fueron los libros de partos, expedientes clínicos y las madres entrevistadas. De éstas últimas dependió el tamaño final de la muestra, que fue de 48 niños. Esto se dio ya que no fue posible encontrar al 100 % de las madres.

La unidad de análisis fueron los niños nacidos con defectos congénitos de tubo neural.

Se formaron dos grupos; un grupo de casos y un grupo de controles a una relación de 2 controles por cada caso.

El grupo de casos lo constituyeron los niños que al nacer, o en un primer contacto con los servicios de salud se les diagnosticó un defecto congénito del tubo neural (hidrocefalia, mielomeningocele, anencefalia).

El grupo de control fue constituido por niños que no presentaron defecto congénito del tubo neural y que habían tenido revisión clínica en los servicios de salud que descartara la presencia de alguna malformación.

Considerando la necesidad de reducir el efecto de confusión o modificación en un determinado factor de exposición se realizó pareo de casos y controles según los siguientes criterios de inclusión:

- Edad de la madre más o menos 2 años de diferencia como máximo.
- Residencia de la madre del mismo municipio.

Los procedimientos utilizados fueron los siguientes:

1.- Se revisaron los libros de registros de nacimientos de las salas de labor y parto para detectar los casos diagnosticados al nacer que luego se corroboró y completó con los registros de archivo del hospital. En la situación de los referidos se inició con la revisión estadística de los diagnósticos del servicio de neurocirugía a partir del cual se obtuvo la lista de casos.

De manera simultánea se localizaron en los registros niños que cumplieran con los criterios de inclusión para la formación del grupo de controles.

2.- Una vez con la referencia (nombres, fecha de nacimiento, diagnóstico y número de expediente) se procedió a la revisión del expediente clínico donde se completaron los datos de dirección, diagnóstico de egreso y datos del niño y la madre.

3.- Se realizó validación del instrumento utilizado, previo a su aplicación en la visita a las madres.

4.- Visita a madres seleccionadas. Aquellas que fueron encontradas y aceptaron responder a la entrevista mediante un instrumento (ver anexo 1) elaborado conteniendo las variables constituyeron el grupo final de estudio.

5.- Para la recolección de la información se entrenaron a los entrevistadores.

CONTROL DE SEGOS:

Se utilizó el método de apareamiento para control de variables confuso ras y/ o modificadoras identificadas para el presente estudio: **residencia, edad materna**. Otros sesgos tomados en consideración por su importancia fueron: veracidad de las declaraciones, sesgo de desconfianza, sesgo de recuerdo, sesgos de observación.

El levantamiento de la información se realizó bajo la técnica de ciego para lo cual se designó una clave de referencia para casos y controles la cual fue manejada de forma única por una persona ajena al proceso. Durante la recolección de datos se hizo especial énfasis en la búsqueda de un ambiente de confianza con las entrevistadas, para lo cual se realizaron las visitas debidamente identificados, además, se orientó realizar una introducción que facilitara al entrevistado crear un efectivo clima de confianza y de esta forma limitar sesgos de desconfianza, veracidad y del recuerdo.

VARIABLES DE ESTUDIO

a) Variables de caracterización del niño:

Sexo.

Tipo de malformación presente.

b) Factores maternos:

Procedencia

Residencia

Ocupación

Edad

Antecedente de abortos

Número de embarazos

Antecedentes de hijos fallecidos

Consanguinidad

c) Factores tóxico-ambientales:

Ocupación del padre

Conocimiento de plaguicidas

Tipo de plaguicidas

Exposición a plaguicidas

Frecuencia de exposición

d) Variables de relación tóxico-período de embarazo:

Exposición en el embarazo

Período de exposición durante el embarazo

PLAN DE ANALISIS

Para el cumplimiento del primer objetivo se hizo distribución de frecuencias para las variables de sexo del niño afectado y presencia de malformación congénita de tubo neural.

Para dar salida al segundo objetivo se realizó distribución de frecuencias por procedencia, residencia, edad, antecedente de abortos, número de embarazos, antecedentes de hijos fallecidos.

Para el tercer objetivo se realizó en las variables de factores maternos cálculos estadísticos de X^2 , Odd Ratio (OR) con límites de confianza del 95 % y valores de “p” según los test estadísticos de Mantel-Haenszel, corrección de Yates y prueba exacta de Fisher .

Para el cumplimiento del cuarto objetivo se realizó cruce de las variables: conoce plaguicidas, tipo de plaguicida, antecedentes de contacto, frecuencia de exposición. Se aplicó el análisis estadístico realizado para el objetivo tres. Además se realizó análisis estratificado a partir de la variable “antecedentes de contacto”.

Para el cumplimiento del quinto objetivo se realizó cruce de las variables: exposición de plaguicidas en el embarazo y período de exposición durante el embarazo. El análisis estadístico se realizó como en el objetivo precedente.

Para esto se creó una base de datos en el programa EPI INFO 6.0 el cual permitió obtener datos estadísticos de frecuencias, porcentajes, Ji^2 , razón de productos cruzados (OR), intervalos de confianza y valores de p.(según los test estadísticos de Mantel-Haenszel, Corrección de Yates y prueba exacta de Fisher).

El texto del informe final y los resultados expresados en cuadros se elaboraron en el programa WORD PERFECT 5.1. Los gráficos se elaboraron en el programa HARVARD GRAPHIC 3.0

IX. RESULTADOS

Fueron estudiados 144 niños de los cuales 48 tenían malformaciones congénitas de tubo neural (33.3 %) constituyendo estos el grupo de casos y los 96 restantes (66.7 %) formaron el grupo control, caracterizados por la ausencia de malformación congénita de tubo neural.

El 52.1 % de los niños en estudio eran de sexo femenino. Esta ligera diferencia en relación al sexo masculino se conserva a lo interno de cada grupo con valores muy similares. (cuadro 1).

Los tres tipos de malformaciones congénitas diagnosticadas son anencefalia, hidrocefalia y mielomeningocele. Esta última fue la más frecuente, representando la mitad de los casos. La menos frecuente fue la anencefalia que por su gravedad el 100% fallecieron, sin embargo, por su frecuencia la hidrocefalia es la anomalía congénita de tubo neural que más fallecidos aportó, alcanzando casi la mitad de los casos (48.1 %).

Del total de casos el 56.3% corresponde a fallecidos. El 43.7% restantes sobrevivieron. Los que presentaron mayor frecuencia de sobrevivida fueron los niños con mielomeningocele (ver cuadro 2).

Casi la mitad de los niños (41.6 %) residían en el departamento de Managua. En segundo lugar, el SILAIS de Estelí representó el 35.4% de la población estudiada. Los demás SILAIS incluidos en el estudio aportaron un menor porcentaje. (cuadro 3).

Las madres de los niños se caracterizaron por ser una población principalmente de tipo urbana. El 70.8% se localizó en el área urbana y el 29.2% en el área rural. OR:1.59 (0.69 < OR 3.63), X^2 :1.4, p:0.2. (cuadro 4).

Otra característica en las madres de los niños, es que se encontró una población eminentemente joven. El 84.7% fue menor de 30 años y el 15.3% mayor de 30 años. La distribución en los grupos de casos y controles fueron similares. El resultado del Odd ratio fue de 0.85 (0.3 < OR <2.4), X^2 : 0.29, p: 0.9. (cuadro 5).

El 68.1% de las madres refirieron realizar trabajo de tipo interno (domésticos). Una menor proporción realizaba trabajos fuera de la casa. Tanto en los controles como en los casos se observó similitud en cuanto a la distribución en el tipo de trabajo. (cuadro 6).

En referencia al número de embarazos como antecedente obstétrico en las madres se encontró que el 75% de las madres habían tenido tres o menos de tres hijos. El valor más bajo se observó cuando éstas mencionaron haber tenido cuatro o más embarazos. OR: 0.56 (0.24 < OR < 1.3), (p:0.13) X^2 :2.1 (p: 0.1). (ver cuadro 8).

El 16% refirió haber tenido un aborto y el porcentaje más bajo es de las que habían tenido dos abortos (2.8%). La mayoría de las madres no mencionaron al aborto como antecedente. La distribución fue muy similar en casos y controles. No se encontró diferencia estadísticamente significativa. OR: 1, p: 0.9. (ver cuadro 9).

En casos y controles el 30.6% refirieron el antecedente de niños que habían fallecido, de los que el 72.7% fueron en casos. El grupo de casos afirmó el antecedente en 66.7% mientras en el grupo de controles fue de 12.5%. El OR reflejó 14 veces más riesgo de tener un hijo con defecto congénito de tubo neural en una madre con niños muertos que aquellas que no tienen niños fallecidos en su familia. OR:14.0 (5.49 < OR < 36.5), χ^2 :43.9, p : < 0.01. (cuadro 10).

La presencia de consanguinidad fue baja (4.8%) pero en su mayoría a expensas del grupo de casos que representa al 10.4%. El tipo de consanguinidad fue en el 100% de primos. El OR fue de 5.47 con un valor de p significativo (p : 0.02). (ver cuadro 11). El 90.3% de los padres refirieron tener alguna actividad laboral en la que se dedican en los últimos cinco años. El 9.7% restante se consideró en desempleo por varios años. La ocupación más frecuente fue la de labores técnicas, seguidas por los agricultores.

En el grupo de casos se presentó mayor porcentaje de estas dos ocupaciones en comparación con el grupo de controles. (cuadro 12).

De las ocupaciones referidas, la actividad laboral "agricultor" presenta un OR de 1.7. Las otras ocupaciones presentan valores de 1.1 (desempleo) y menores de 1. Ninguna presentó diferencia estadísticamente significativa.

El 63.9% de las madres entrevistadas afirmaron conocer plaguicidas. Sin embargo no se observó diferencia estadísticamente significativa. (cuadro 13).

Los tóxicos más conocidos fueron los clasificados en el grupo de organoclorados, seguidos por los del grupo de bipiridilos y cercanamente los rodenticidas. Los menos conocidos fueron los piretroides.

El grupo control refirió en mayor porcentaje conocer los organoclorados, los rodenticidas, los carbamatos y ligeramente los del grupo bipiridilos. El grupo de casos superó ligeramente al hacer referencia a los organofosforados.

Las madres que refirieron conocer organofosforados tuvieron 2.34 más riesgo de tener niños con malformación congénita de tubo neural que aquellas que no refirieron conocer tales plaguicidas. OR: 2.92 (0.97 < OR < 5.72, p: 0.03).

Por otro lado las madres que refirieron conocer tóxicos del grupo de bipiridilos presentan 1.83 veces más riesgo de tener un niño con defecto congénito de tubo neural que las que refirieron conocer otro tipo. OR = 1.83 (0.90 < OR < 3.71), aunque presentó un valor de p: 0.06, X^2 : 3.2. En los restantes plaguicidas no se encontró diferencia estadísticamente significativa. (cuadros 14, 15, 16).

La mayoría de las madres no recuerdan haber estado expuestas a plaguicidas (86.1%). Solo un 13.9% recuerdan el antecedente de haber estado expuestas. Las que refirieron contacto se distribuyeron 50% en el grupo de casos y 50% en el grupo de controles. El peso porcentual dentro del grupo de casos es el doble que en el grupo de controles. (cuadro 17).

Se observa débil asociación entre el contacto que las madres recuerdan, con la existencia de una malformación congénita de tubo neural. OR = 2.26 (0.78 < OR < 6.56), p = 0.08, X^2 : 2.8.

De las que recuerdan exposición la más importante es de tipo ambiental, que ocupa el 55% , seguida por el 40% que representa a la exposición de tipo ocupacional. (cuadro 18).

El tipo de exposición que predominó en casos fue de tipo ocupacional y en el grupo de controles fue de tipo ambiental. Hubo un caso de tipo accidental que no tiene importancia para el estudio.

La exposición ocupacional presentó un OR de 3.6 y un valor de p: 0.07.

En cuanto al tiempo de exposición el 50% refirieron exposición por 3 años, el 30 y 20% restantes refirieron exposición por 1 y 2 años respectivamente. Los expuestos, en casos y controles tuvieron una distribución idéntica. El OR fue de 1. (cuadro 19).

La mayoría de las que recordaron haber estado expuestas fue a diario (80%). El 20 % restante refirieron exposición semanal. La totalidad del grupo de casos afirmaron haber estado expuestas diariamente, a la inversa, la exposición semanal fue referencia exclusiva del grupo de controles. OR: 6.0 ($0.4 < OR < 2.2$), p:0.13, X^2 :2.2. (cuadro 20).

Solamente 11.1% de las madres refirieron haber tenido contacto con tóxicos durante el embarazo. La proporción dentro del grupo de casos es casi tres veces más que las que recordaron estar expuestas en el grupo de controles. (cuadro 21).

Se estima que las madres que recuerdan exposición durante el embarazo tienen 2.93 veces más riesgo de tener un niño con defecto congénito de tubo neural que las que no refirieron exposición. OR = 2.93 (0.91 < OR < 9.64). Se encontró diferencia estadísticamente significativa (p: 0.03). X^2 :4.2.

De las madres que recordaron exposición durante el embarazo el 60 % fue en el primer y segundo trimestre. El 40 % restante hizo referencia a exposición durante el tercer trimestre. Los datos de exposición temprana (primer y segundo trimestre) son mayores en el grupo de casos que en el grupo de controles (77.7%).

Solamente una madre del grupo de casos hizo referencia a exposición en el tercer trimestre. El 83.3 % de los controles expuestos durante el embarazo hacen referencia a exposición durante el tercer trimestre del embarazo.

El riesgo de tener un niño con cualquiera de las anomalías congénitas de tubo neural es de 17.5 veces más en aquellas madres expuestas durante el primer y segundo trimestre, que en las madres expuestas en una etapa tardía del embarazo (tercer trimestre). OR: 17.5 (0.84 < OR < 812.7). Al realizarse prueba estadística se encontró diferencia estadísticamente significativa, p: 0.03. X^2 : 6.8.

X. DISCUSION

La distribución por sexo ofrece datos muy similares, prácticamente a una razón de 1:1. Distribución similar aportan otros investigadores.³²

En cuanto al tipo de malformación congénita de tubo neural el tipo más frecuente encontrado fue mielomeningocele, seguido de hidrocefalia y en última importancia la anencefalia. Según otros estudios en Europa la más frecuente es la anencefalia seguida de mielomeningocele e hidrocefalia.

En Latinoamérica el defecto más frecuente fue el mielomeningocele, la anencefalia y la hidrocefalia, en un estudio realizado por Eduardo Castilla y cols.³³

Aunque no hay clara concordancia con la frecuencia de las patologías, el mielomeningocele es la más frecuente de las tres en este estudio y es soportada por los resultados en países similares. Parece ser que la anencefalia es de mayor frecuencia que la encontrada. Partiendo del efecto psicológico que produce un nacido con esta patología y que la mayoría de los partos siguen siendo extrainstitucionales, probablemente esté influyendo en un mayor subregistro.

En este estudio, la procedencia en casi la mitad de los casos fue de Managua. El segundo lugar de importancia estuvo ocupado por Estelí. Estos dos Departamentos alcanzaron una frecuencia acumulada de 77%.

³² Alter Milton. *Op cit.* pp.59.

³³ Castilla, Eduardo. et al: On monitoring the multiply malformed Infant: case finding, case recording and data handling in a Latin American Program. *Am. Jour. Med. Genel*, 22, pp. 717-725. 1985.

Si bien es cierto, Managua concentra casi la mitad de la población del país se debe esperar proporcionalmente un mayor número de casos que en los otros departamentos. Sin embargo hay que mencionar que tanto Managua como Estelí ofrecieron mayores posibilidades de acceso en la búsqueda de casos y controles.

Se contó con dos alternativas para su búsqueda; los nacidos en el período de estudio en los hospitales Bertha Calderón, Fernando Vélez Paiz y hospital de Estelí, así como los niños referidos con fines terapéuticos al hospital Lenín Fonseca de Managua.

Esta última constituyó la única referencia para los otros SILAIS estudiados lo que probablemente influyó en el tamaño final obtenido en la muestra de cada uno de estos. Se deduce que la anencefalia estaba excluida de posibilidad ya que al hospital Lenín Fonseca solamente se reportan algunos casos que sobreviven particularmente por hidrocefalia y mielomeningocele. Lo cual constituyó un sesgo no controlado en el estudio.

Esto constituye una limitante del estudio para fines descriptivos de la epidemiología de las malformaciones congénitas del tubo neural en términos de su dimensión. Sin embargo no es objetivo del presente estudio.

Se encontró que la mayoría de las madres refirieron residencia de tipo urbana. Este dato está ligado a la procedencia principal (Managua) donde la mayoría mencionaron habitar en barrios "urbanos". Sin embargo, las madres que refirieron habitar en área rural presentaron mayor riesgo de tener un hijo con defectos congénitos que aquellas que habitaban en área urbana.

En un estudio realizado en 1993 sobre la incidencia de malformaciones congénitas en el Hospital Fernando Vélez Paiz se encontraron datos muy similares: el 75% de los casos eran de procedencia urbana³⁴. Sin embargo en este estudio no es posible inferir si las malformaciones congénitas de tubo neural son de predominio urbana ya que se percibe la presencia de un importante sesgo de "accesibilidad".

Es importante destacar que, aunque la referencia era "urbana", se observó que la mayoría de la población estudiada era de tipo marginal, en condiciones tan infrahumanas o peor que las encontradas en el área rural por lo tanto enfocando hacia el área socioeconómica se puede afirmar que en el presente estudio los casos de malformaciones congénitas de tubo neural tuvieron una distribución casi en su totalidad en sectores muy pobres de la población. Difícilmente se puede hacer inferencia hacia el resto de la población por el sesgo que introduce la accesibilidad diferenciada a los servicios de salud según nivel socioeconómico.

Sin embargo varios autores han considerado que el nivel socio económico podría estar asociado en la patogénesis de las malformaciones congénitas de tubo neural. Baird, Nevin et al notaron asociación entre el bajo nivel social y un incremento en el riesgo de tener descendencia con anencefalia y espina bífida.^{35, 36}

³⁴ Carvajal Patricia: Incidencia de las malformaciones congénitas en el Hospital Fernando Vélez Paiz en 1993. Monografía.

³⁵ Baird. D. Environment and reproduction. Br. J. Obstet. Gynecol. 87, 1057-1067. 1989.

³⁶ Nevin, N, et al. Influence of social class on the risk of recurrence of anencephalus and spina bifida. Neurol, 23, 155-163.

Esto aporta una gama de posibilidades de otros factores de riesgos que están ligados a las condiciones de pobreza de la población como la calidad de alimentación y su posible contaminación, el analfabetismo y la falta de cuidados al usar tóxicos, etc. que escapan del interés de este estudio pero que da pistas para la inclusión como variable de estudio en próximas investigaciones en nuestro medio.

Las malformaciones congénitas de tubo neural tuvieron una alta frecuencia en mujeres menores de 30 años, ocupando el 83.3% de los casos. El número de casos fue descendiendo a medida que la edad era mayor.

Ian Leck,³⁷ reporta datos en los que la incidencia de las malformaciones congénitas disminuyen al aumentar la edad materna, lo que coincide con los resultados obtenidos.

Esto es razonable desde el punto de vista de la alta fecundidad de las mujeres jóvenes especialmente en países como en Nicaragua. Ya que el mayor número de casos proceden de madres jóvenes. Sin embargo otros factores de riesgo asociados con esta variable como los factores genéticos asoman con alta sospecha ya conocidos en la literatura médica en la que hay grupos de patologías de transmisión genética con una tendencia inversa; su frecuencia aumentan al avanzar la edad materna.

Particularmente con las malformaciones congénitas de tubo neural se menciona en algunos estudios alguna relación con la presencia de un gen recesivo y la coexistencia de síndromes genéticos con malformaciones de tubo neural.^{38, 39}

³⁷ Leck Ian : The etiology of human malformations: insights from epidemiology Department of social and preventive medicine. University of Manchester pp. 303-314.

³⁸ Torriello, et al., Brief communication: possible X-linked anencephaly and spina bifida- report of a kindred. *Am. J. Med. Genet.* 6, 119-121

³⁹ Mochizuki, Y. et al. Congenital hydrocephalus and clasped thumbs: two cases of brothers in a family. *Brain Dev.* 3, 407-409 .

Dado que son conocidos los factores genéticos relacionados con la edad y la presencia de diversas malformaciones fuertemente asociadas a esta variable, se consideró controlar en este estudio obteniéndose un OR cercano a 1.0 (0.85).

Según la clasificación en dos grupos de ocupación de las madres en actividades "internas" que se refieren a la actividad doméstica y en actividades "externas" que se refieren a todas aquellas que generalmente se hacen fuera de casa, no hay diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos. En el grupo de actividades "externas" las madres que refirieron tener como actividad laboral la agricultura presentaron un alto riesgo de tener descendencia con malformación congénita de tubo neural.(OR : 8.6)

Este dato coincide con la ocupación paterna de tipo agricultor quienes tuvieron casi 2 veces más riesgos de tener descendencia con malformación congénita de tubo neural que cuando estos tenían otro tipo de trabajo o incluso que el status de desempleo.

Desafortunadamente el número de casos resulta pequeño como para establecer estratos y poder examinar más los datos encontrados en referencia a esta actividad laboral tanto para madres y padres. Sin embargo no es el trabajo **per se lo** que explica esta asociación, sino el hecho de que la agricultura convencional hace uso de distintos químicos lo que ha despertado sospechas en el papel causal que estos tengan frente a las malformaciones congénitas. De hecho ha sido motivo de estudio de diversos investigadores.^{40, 41, 42, 43}

⁴⁰ Hanify J. A. Op. cit.

⁴¹ Brender J. D. Suarez L. Op.cit.

La mayoría de las madres tuvieron en su historia obstétrica un número de tres embarazos. Probablemente tenga relación con el predominio del grupo de edad (menores de 30 años). En términos de causalidad el número de embarazos no tiene asociación causal. O.R.: 0.56 (0.24 < OR < 1.3), p:0.13) X2:2.1

El antecedente de abortos ocupó un 18% en los grupos de casos y controles. No existió diferencia estadísticamente significativa. OR: 1. (0.37 < OR < 2.62), p: 0.9, X2:0.05. Muchos de los abortos, incluso, son considerados como malformaciones graves y se refieren como antecedentes a otros niños nacidos con defectos congénitos. Existen estudios específicamente de malformaciones congénitas de tubo neural en el que se plantea la hipótesis de que el ambiente intrauterino es un factor de riesgo haciendo referencia al aborto. ⁴⁴

Se puede afirmar que el aborto, más que un factor de riesgo podría ser una manifestación mas de una gama de malformaciones congénitas incompatibles con la vida.

Por el contrario, el antecedente de que hallan fallecido niños, resultó con un elevado riesgo.

⁴² Mur J. M. Chau Op. cit.

⁴³ White F. Cohen F. G. Op. cit.

⁴⁴ Alter Milton: Anencephalus. Hidrocephalus and spina bifida. Neural. 7. 411-422.

Las madres que refirieron uno o mas niños fallecidos, presentaron 14 veces más probabilidad de tener un niño con defecto congénito de tubo neural que aquellas que no señalaron tal antecedente. La diferencia fue estadísticamente significativa, OR: 14.0 (5.49 < OR < 36.5), $p < 0.01$, $X^2:43.9$. Esto probablemente tenga relación con los niveles de vida que se mencionaba anteriormente.

Como es conocido el riesgo de morir aumenta a medida que las condiciones de vida disminuyen en las que es de esperar la presencia de múltiples factores ambientales desfavorables para la vida los que podrían explicar la asociación observada. Según la literatura aproximadamente el 80% de las causas en las malformaciones congénitas es producto de la interacción de factores genéticos y ambientales.

La relación de consanguinidad es un factor de riesgo ampliamente descrito en la literatura. Los resultados en este estudio van paralelos a otros estudios. La probabilidad de tener descendencia con malformaciones congénitas cuando existe parentesco es 5 veces mayor que cuando esta no existe. Se encontró diferencia estadísticamente significativa. OR: 5.4 (0.88 < OR < 43.1), $p:0.02$, prueba exacta de Fisher de 0.01)

Los resultados de la ocupación paterna no indican asociación causal con las malformaciones congénitas de tubo neural. De todas las ocupaciones referidas la ocupación "agricultor" (OR 1.78) presentó el mayor valor de riesgo, aún al compararlo con las otras ocupaciones. Ninguno de los valores tuvo diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados de otros estudios son heterogéneos. Todos parten de la sospecha que despierta esta ocupación por la relación con exposición a químicos pero los resultados son poco consistentes.

Parece ser más importante la exposición que tiene la madre que la exposición del padre; que es lo encontrado en este estudio. Un estudio de caso-control en 1750 niños realizado por Heminki reveló que hubo relación causal en madres con trabajos en agricultura con un OR de 5 y un valor de p significativo, mientras en los padres no se encontró asociación.⁴⁵

Más de la mitad en casos y controles afirmaron conocer plaguicidas; esto en un sentido amplio. Al realizarse análisis estadístico no se encontró diferencia estadísticamente significativa (P= 0.8).

Al precisarse en las respuestas alrededor de plaguicidas específicos se encontró en algunos, diferencia estadísticamente significativa. Otros presentaron valores de OR mayor que 1, indicando riesgo pero no presentaron significación estadística.

Esto puede indicar que al conocer un determinado tóxico en particular exista un grado de familiaridad tal que puede estar asociado a su uso continuo y por tanto a posible exposición.

Se destaca entre ellos al grupo de los Organofosforados con un OR de 2.3, $\chi^2=4.3$, $p=0.03$. Los otros plaguicidas que presentan un OR importante fueron los piretroides y los bipiridilos, sin embargo no existe diferencia estadísticamente significativa ($p >$ de 0.05 en ambos grupos de plaguicidas)

⁴⁵ Maroni Marcos: Toxicology: Special Issue: Health effects in man from long term exposure lo pesticides. march 1993, vol 78. pp.116.

Asumiendo que conocer plaguicidas en particular signifique probable exposición, al examinar el antecedente de exposición se encontró que el 13.9% de la población mencionó haber tenido contacto. Al realizar análisis estadístico se encontró asociación causal ($OR\ 2.26\ 0.7 < OR < 6.5$) con un valor de $p = 0.08$ como dato crudo.

Por su importancia esta variable se estratificó en variables sugerentes de algún nivel de interacción con el resultado obtenido.

En la variable "tipo de residencia " se observó que al realizarse estratificación considerando la referencia de exposición, se obtuvo que en las de residencia rural estar expuestas a plaguicidas incrementa el riesgo de malformación congénita en 5.7 veces en comparación del incremento de 1.9 en la población urbana. Sin embargo ninguno de los resultados tiene un valor estadísticamente significativo por lo que podría ser atribuible al azar. Finalmente el sumario estadístico reveló un test de Mantel-Hanszel ponderado cuya diferencia del O.R. crudo es pequeña, (OR crudo = 2.26, M-H ponderado= 2.37). Esto sugiere la posibilidad de que dicha variable esté actuando como modificador de efecto. El riesgo que una madre tiene de tener un hijo con defecto congénito de tubo neural es mayor cuando existe el antecedente de contacto a plaguicidas y la residencia es rural que cuando existe una de las condiciones.

En la estratificación según grupo de edad, para lo cual se clasificó en dos grupos: menores y mayores de treinta años se observó que probablemente por el hecho de ser una variable controlada las diferencias en los dos estratos son pequeñas; OR: 1.9 para el grupo de menores de 30 años. El OR para mayores de 30 años fue de 1.49.

El resultado del test de Mantel-Haenszel es casi idéntico al O.R. crudo (OR crudo = 2.26, M-H ponderado = 2.25) por lo tanto la variable edad posiblemente actúe como factor de confusión en la exposición.

Al estratificar por número de embarazos se encontró que tener exposición a plaguicidas y haber tenido más de tres hijos incrementa el riesgo en 3.17 veces en comparación con un incremento de 1.9 veces para las que tuvieron de 1-3 embarazos. No obstante, los valores de p no indican diferencia estadísticamente significativa ($p:0.2$). De acuerdo a la estimación estadística de los estratos el cálculo del test de Mantel-Hanszel apunta un valor casi idéntico al O.R. crudo, (OR crudo = 2.26, M-H ponderado = 2.24) por lo que puede afirmarse que la variable “número de embarazos” actúa como un factor modificador de efecto en la exposición.

En la estratificación según el antecedente de abortos se observó que al incluir el factor de exposición los resultados varían de un OR crudo de 1.0 a un OR de 8.5 en las madres que refirieron antecedente de aborto y un ligero incremento en las que no refirieron el antecedente de aborto (OR: 1.68). El test de Mantel-Haenszel demostró diferencia muy pequeña (OR crudo = 2.26, M-H ponderado = 2.24) en relación al OR crudo de referencia, por tanto la variable “antecedente de abortos” se puede afirmar que está actuando como factor modificador. En la estratificación según tipo de trabajo se observó una variación en la que la ocupación actúa como un factor protector a un grado en el que la ocupación de tipo interno (doméstica) cuando se acompaña de exposición el riesgo de tener hijos con malformación congénita se incrementa hasta 3.5 veces, no así cuando esta tiene otro tipo de ocupación.

El test de heterogeneidad de Mantel-Hanszel, sin embargo no reflejó diferencias importantes entre los estratos (OR crudo =2.26, M-H ponderado = 2.24) por lo que se puede afirmar que esta variable está actuando como modificador .

La estratificación por antecedentes de niños fallecidos reveló una variación en la que el OR crudo mostraba un elevado riesgo en aquellas madres con niños fallecidos, a un grado en la cual el riesgo se invierte. Es decir, el riesgo de que una madre tenga un hijo con malformación congénita es mayor (5 veces) en las que no han tenido el antecedente de niños muertos OR: 5.0,. El valor de p presentó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.006$) y el test de Mantel- Haenszel presentó diferencia considerablemente grande (OR crudo = 2.26, M-H ponderado = 3.58). Esta variable está actuando como factor de confusión en la variable exposición. Según el OR crudo existe un alto riesgo de tener un hijo con defecto congénito cuando está presente el antecedente de otros niños que han muerto en la familia, y esto probablemente asociado alas condiciones económicas. Sin embargo el resultado al estratificar con el antecedente de exposición a plaguicidas escapa al razonamiento lógico.

De manera similar en la estratificación de la variable según tipo de consanguinidad la prueba de heterogeneidad de Mantel-Haenszel reveló diferencia entre los estratos (OR crudo= 2.26, M-H ponderado = 1.8). En lo interno de los estratos que el riesgo elevado al que se apreciaba asociado la relación de consanguinidad (OR= 11) se distribuye en los dos estratos, en la que finalmente la diferencia de riesgo en los dos estratos es mínima.

Una limitante del estudio es no tener incluidas variables que permitan realizar análisis de dosis-respuesta. Sin embargo se puede decir que se corresponde con otros estudios. Restrepo en su estudio, sustenta evidencia experimental que indica que sorprendentemente funguicidas, insecticidas y herbicidas tienen en general un potencial embriotóxico bajo si se usan a niveles ordinarios.⁴⁶

En lo referente al tipo de exposición, fueron de dos tipos: ambiental y ocupacional. En la exposición ambiental el mecanismo de exposición fue fundamentalmente de tipo indirecto, mientras en la ocupacional fue principalmente de tipo directo. Probablemente esto se asocia a una mayor acumulación de tóxicos en los tejidos, en dependencia del tipo de plaguicida ya que varía según la toxicodinamia propia de cada grupo de plaguicidas. Esto permite hacer alusión al principio de dosis respuesta dado que las madres que tuvieron exposición ocupacional presentaron 3.6 veces más riesgo de tener hijos con malformación congénita de tubo neural. Se observó un valor de p cercano a 0.05 ($p = 0.07$).

Al hacerse el análisis según los años de exposición no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Más que los años de exposición parece ser más importante la frecuencia con que se dio la exposición. La exposición diaria presentó mayor probabilidad de tener niños con defectos congénitos que los que refirieron exposición semanal. El Odd Ratio alcanzó un valor de 6.0, $p = 0.02$, Prueba exacta de Fisher con una cola = 0.04).

⁴⁶ Restrepo M. et al. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Med. Genet.* 22. pp. 695-702.

El contacto con plaguicidas en el embarazo reflejó mayor importancia que la referencia de conocer o no plaguicidas en el sentido general inicial. Esto probablemente esté influenciado por la memoria, ya que el embarazo fue un evento mas reciente.

El haber tenido contacto con plaguicidas durante el embarazo probablemente tenga asociación causal con malformaciones congénitas de tubo neural. Las madres que refirieron contacto tuvieron casi tres veces más probabilidad de tener un hijo con malformación congénita de tubo neural que aquellas que no tuvieron contacto.

Los resultados fueron estadísticamente significativos ($X^2 = 4.2$, $p = 0.03$)

Finalmente se estudia el trimestre del embarazo en que se dio el contacto. En el primer y segundo trimestre se encontró alta probabilidad de que un niño desarrolle una malformación congénita de tubo neural (OR: 17.5, $p = 0.03$). La literatura confirma este resultado. Aún cuando el sistema nervioso es uno de los sistemas que su desarrollo se prolonga incluso más allá del nacimiento, todos los órganos en el período embrionario y fetal temprano, específicamente en el período de prediferenciación y diferenciación tienen un elevada susceptibilidad a los agentes teratógenos produciendo por tanto alteraciones muchas veces irreversibles.⁴⁷

⁴⁷ T.W. Sadler. Op cit. pp.124-141.

XI. C O N C L U S I O N E S

1. Los factores maternos como la edad, constituyen factores de riesgo ya conocidas en la causalidad de las malformaciones congénitas. En este estudio se consideró controlar y no es posible estimar el grado de asociación con los defectos congénitos de tubo neural. Los defectos congénitos de tubo neural fueron eminentemente en mujeres menores de 30 años.

2. El antecedente obstétrico de abortos no constituye un factor de riesgo en la causalidad de las malformaciones congénitas de tubo neural.

3. Las condiciones de pobreza probablemente tengan relación con la causalidad de los defectos congénitos de tubo neural.

4. En el presente estudio, la relación de consanguinidad presentó un alto riesgo en la causalidad de las malformaciones congénitas de tubo neural.

5. De las ocupaciones, la actividad laboral en agricultura es la que probablemente se asocie causalmente a las malformaciones congénitas de tubo neural, especialmente si es una actividad realizada por la madre.

6. La simple referencia de conocer plaguicidas no tiene valor como análisis en la asociación causal de las malformaciones congénitas de tubo neural.

La referencia de conocer plaguicidas de manera específica probablemente esté relacionado con exposición. Entre los grupos de plaguicidas estudiados, conocer organofosforados constituyó un factor de riesgo para las malformaciones congénitas de tubo neural.

7. El número de años de exposición es indiferente en la causalidad de las malformaciones congénitas de tubo neural. Más importante fue la frecuencia con que se dio la exposición. Cuando esta fue diario la probabilidad de tener un niño con malformaciones congénitas de tubo neural fue mayor que cuando la exposición fue semanal.

8. El contacto a plaguicidas referidos durante el embarazo probablemente está asociado a malformaciones congénitas de tubo neural.

9. Entre más temprano sea la exposición durante el embarazo, el potencial embriotóxico será mayor. El primer y segundo trimestre presentaron mayor riesgo que en el tercer trimestre, de desarrollar malformaciones congénitas de tubo neural en la descendencia.

10. El riesgo de malformaciones congénitas de tubo neural probablemente es mayor cuando se presentan interactuando dos factores de riesgo. Así, en el antecedente de exposición a plaguicida y residencia rural, haber tenido mas de tres hijos o antecedente de abortos se observó un notable incremento del riesgo.

XII. RECOMENDACIONES

1. El Ministerio de salud debe plantearse un plan de atención a las malformaciones congénitas dentro del plan de programa de atención a la mujer y al niño.

Para eso se propone un plan integral que implique una mayor preocupación institucional por impulsar:

- La investigación.
- El establecimiento de un efectivo sistema de vigilancia de malformaciones congénitas que permita intervenir en aquellas áreas de mayor riesgo.
- El aprovechamiento de Organizaciones de la Sociedad Civil que desarrollan acciones en prevención primaria y secundaria.
- Desarrollar un plan de capacitación en el personal de salud principalmente los relacionados en la atención de la mujer y el niño.
- Hacer efectivo el sistema de registro de malformaciones congénitas ya existente.
- Establecer clínicas especializadas en consejo genético.

2. Relación intersectorial: Que el MINSA, MAG, MARENA ejerzan mayor control sobre el mercado de plaguicidas, así como educación de carácter permanente sobre el *uso* de estos en la población por *sus* múltiples efectos en la salud.

De una manera coordinada estas tres instituciones podrían realizar:

- Mayor control en el ingreso al país de grandes cantidades de plaguicidas muchas veces de uso prohibido en otros países.

- Impulsar un programa de capacitación a campesinos en el uso racional y cuidados al manipular plaguicidas.
- Hacer uso de los medios de comunicación para desarrollar un plan de comunicación de riesgos.
- Prohibir la distribución de tóxicos con altas repercusiones en la salud y el medio ambiente .

3. Que en los programas de atención a la mujer se haga énfasis en la educación de estas para evitar cualquier forma de contacto con plaguicidas, especialmente durante el embarazo.

Para esto el programa de atención a la mujer debería elaborar material educativo en afiches o folletos e incorporar el tema en la educación directa con las usuarias de los servicios de salud, especialmente en aquellas en las que exista uno o más factores de riesgo. Para esto se hace necesario incorporar preguntas adicionales en la historia clínica tradicional que permita al personal de salud clasificar a la madre y Desarrollar un plan de prevención. (ver propuesta de preguntas en anexo 2)

4. Que en los SILAIS, especialmente aquellos donde se observa alta incidencia de malformaciones congénitas de tubo neural. Se impulse un esfuerzo investigativo único que aporte criterios científicos para el abordaje de estos crecientes problemas.

Será necesario establecer una coordinación Nacional como una estrategia derivada de las políticas propuestas. Esto permitirá hacer uso eficiente de los recursos disponibles así como la utilización oportuna del sistema de vigilancia que permita desarrollar investigaciones de carácter nacional pero también focalizadas según riesgos.

5. Esta investigación reafirma la necesidad de realizar una investigación de mayores dimensiones, la que debe ser motivo de preocupación del MINSA y otras Instituciones interesadas como CIES, UNAN, OPS y UNICEF.

Esto plantea la posibilidad de contar con mayor cantidad de recursos, técnicas e instrumentos que permitan el logro de mayor precisión, potencia y mayores dimensiones en un estudio. Debe considerarse una exhaustiva caracterización de las malformaciones congénitas y un diseño que permita reducir al mínimo el sesgo de memoria y si es posible contar con monitoreo biológico.

Sería conveniente diseñar un estudio descriptivo inicialmente, considerando aquellas malformaciones más comunes en nuestro país. Una segunda fase investigativa deberá proponer estudios analíticos de casos y controles considerando varios factores de riesgos sospechados en nuestro medio o considerando un estudio basado en un factor de riesgo y una patología seleccionada según criterios epidemiológicos y resultados de las investigaciones anteriores.

XIII. R E F E R E N C I A S:

- 1.- Amador Rafael. Neurotoxic effects from organophosphate insecticide exposure in Nicaragua. León, Nicaragua, 1993.
- 2.- Alter Milton: Anencephalus, Hydrocephalus, and spina bifida. perinatal epidemiology pp. 52-67.
- 3.- Baird, D, Environment and reproduction. Br. J. Obstet. Gynecol. 87, 1057-1067.1980.
- 4.- Brand I. Danker, L. Transplacental passage and embryonic fetal accumulation of hexachlorophene in mice. University of Swedden. 1979.
- 5.- Brender J.D. Suarez L. Paternal occupation and anencephaly. Enviromental epidemiology program. A.M.J. Epidemiology. March 1990.
- 6.- Carvajal Patricia: Indicencia de las malformaciones congénitas en el Hospital Fernando Vález Paiz en 1993. Monografía.
- 7.- Castilla Eduardo E, Leda M. Orioli. Epidemiology of neural tube defects in South América. American Journal of Epidem.
- 8.- Castilla Eduardo et al: On monitoring the multiply malformed infant: case finding, case recording and data handling in a Latin American program. Am. Jour. Med. Genet, 22:pp. 717-725.1985.
- 9.- Hanify J.A.; et al. Aerial spraying of 2, 4,5, and human binh malformations: an epidemiological investigation. Nonhland binhs survey,Aukland, New Zeland 1981.
- 10.- Leck Ian: The etiology of human malformations: insights from epidemiology Depanment of social and preventive medicine. Universy of Manchester pp 303-314.
- 11.- Lisker Rubén. Armendares Salvador. La gen ética y usted. Segunda edic. 1984. Siglo xxi. pp. 33-46.
- 12.- Maroni Marcos: Toxicology: Special Issue: Health efects in man from long term exposure to pesticides. March 1993, vol 78, pp.116.
- 13.- Meiniel R. Teratogenesis of axial abnormalities induced by organophosphories insecticide in the bird embryo. University Clermont, France. 1977 .
- 14.- MINSA. Registro Nicaragüense de malformaciones congénitas. Manual operacional. 1992.
- 15.- MINSA. Dirección de planificación. Anuario estadístico 1990.
- 16.- Mochizuki, Y. et al. Congenital hidrocephalus and clasped thumbs: two cases of brothers in a family, Brain Dev. 3.407-409.
- 17.- Moore Keith. 4th edit. 1992. Clinical embriology. pp. 156.

- 18.- Mur J. M. Chau N. Vigneron J. Binh defects and socio occupational states.
- 19.- Nevin, N.C. et al. Influence of social class on the risk of recurrence of anencephalus and spina bifida. *Neurol*, 23, 155-163.
- 20.- OPS.OMS 1990. Glosario de términos en salud ambiental. Centro Panamericano de Ecología humana y salud. Programa de salud ambiental.
- 21.- Penchaszadeh Victor. Gen ética y salud pública. *Bol of sanit panam* 115 (1) 1993. pp. 1-11.
- 22.- Programa de las Naciones Unidas para el medio ambiente. El estado del medio ambiente. Temas seleccionados.
- 23.- Restrepo M. et al. Binh defects among children born to a population occupational exposed to pesticide in Colombia. *Medical genetics* 22: pp. 695-702. 1985.
- 24.- Saborío Manuel: Experiencias en la prestación de servicios en gen ética en Costa Rica. *Bol of sanit panam*. 1993, pp. 33-46.
- 25.- Sadler T.W. Embriología médica. 6 edic. Editorial Médica Panamericana, 1993. pp 124-141.
- 26.- Torriello, et al. Brief Communication: possible X- Linxed anencephaly and spina bifida- repon of a Kindred. *Am. J. Med. Genet.* 6, 119-121.
- 27.- White F. Gohen F. G. Sherman Maccurdy. Ghemicals birth defects and stillbirths in New Brunswick: asociation with agricultural activity. Dalhourie University. Ganada 1988.
- 28.- Wyngaarden, J.B. Smith: Tratado de medicina interna. Tomo 2. Nueva edit interamericana. 1990. pp 2556.
- 29.- Zhang J. Gai W. Occupational hazards and preganancy outcomes. 1992.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1.- Rothman, Kenneth j. Epidemiología moderna, Ediciones Díaz de Santos, 1987. pp. 59-130, 265-314.
- 2.- Jeniceck, Milos. Gleroux, Robert. Epidemiología: principios, técnicas, aplicaciones. **SALVAT** Editores. 1987. pp.101-152.
- 3.- Piura L. Julio. Introducción a la metodología de la investigación. pp. 24-54.
- 4.- Bracken B. Michael. Methodologic issues in the epidemiologic investigation of drug-induced congenital malformations. *Perinatal Epidemiology* pp. 423-449.
- 5.- OMS: Lineamientos para el desarrollo de los estudios de Epidemiología Ambiental. Ginebra, 1983. pp. 39-127:

ANEXOS

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS PARA ESTUDIO DE RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO DE DICIEMBRE 92-ENERO 94

DATOS DE LA MADRE (EL ENTREVISTADOR DEBE CONFIRMAR DATOS)

NOMBRE DE LA MADRE _____
NUMERO DE EXPEDIENTE _____
CIUDAD _____ MUNICIPIO _____ SILAIS _____
DIRECCION _____
(REFERENCIA EXACTA y BARRIO)

TIPO DE RESIDENCIA:
URBANA _____
RURAL _____

BUENOS DIAS. MI NOMBRE ES _____
Y VENGO DE PARTE DEL MINISTERIO DE SALUD. USTED HA SIDO SELECCIONADA PARA REALIZAR UN ESTUDIO SOBRE NIÑOS RECIEN NACIDOS EN 1992 y 1993 PARA LO QUE NECESITAMOS QUE NOS BRINDE INFORMACION DE USTED Y SU NIÑO QUE NACIO EN ESOS AÑOS Y QUEREMOS PEDIRLE SU COLABORACION. TODOS LOS DATOS QUE NOS DE VAN A SER TRATADOS DE FORMA QUE SOLO USTED Y LOS RESPONSABLES DEL ESTUDIO CONOZCAN LA INFORMACION SIN QUE NADIE MAS SE ENTERE. ANTES QUE NADA LE AGRADEZCO LA CONFIANZA QUE TENGA EN MI.

- 1.- ¿ QUE EDAD TIENE USTED ? _____
- 2.- ¿ EN QUE TRABAJA ACTUALMENTE ?
- 3.- ¿ CUANTO TIEMPO TIENE DE TRABAJAR ?
- 4.- 5 AÑOS ANTES DEL EMBARAZO DEL NIÑO QUE TUVO EL AÑO PASADO ¿EN QUE TRABAJABA?
5. ¿DONDE VIVIA USTED CUANDO SU NIÑO NACIO. EL AÑO PASADO?

(REFERENCIA EXACTA y BARRIO)

- 6.- ¿ CUANTOS NIÑOS HA TENIDO ? (MARQUE CON UNA X)
1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 MAS DE 4 _____
7. ¿CUANTOS ABORTOS HA TENIDO? (MARQUE CON UNA X)
O _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ MAS DE TRES _____
- 8.- ¿ SE LE HA MUERTO ALGUNO? (MARQUE CON UNA X)
SI _____ NO _____

9.- ¿CUANTOS NIÑOS ? (MARQUE CON UNA X)

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ MAS DE 4 _____

10.- ¿TENIA ALGUN PROBLEMA FISICO EL (LOS) NIÑO (S) QUE SE MURIO (ERON)?
(MARQUE CON UNA X)

SI _____ NO _____

11.- QUE TIPO DE PROBLEMA FISICO TENIA ?

12.- DE LOS VIVOS ALGUNO NACIO CON PROBLEMA FISICO? (MARQUE CON UNA X)

SI _____ NO _____

13.- QUE TIPO DE PROBLEMA FISICO TENIA?

14.- ¿EXISTE ALGUN LAZO FAMILIAR ENTRE USTED Y EL PAPA DEL NIÑO QUE LE NACIO EL AÑO PASADO?

SI _____ NO _____

15.-¿ CUAL?

16.- ¿EN QUE TRABAJA EL PAPA DEL NIÑO?

17.- ¿ANTES DEL EMBARAZO DEL AÑO PASADO EN QUE TRABAJABA EL PAPA DEL NIÑO?

18.- ¿USTED CONOCE LO QUE SON VENENOS? (PLAGUICIDAS? (MARQUE CON NA X)

SI _____ NO _____

19.- MENCIONE ALGUNOS QUE CONOCE? (ANOTAR LOS NOMBRES)

20.- ¿USTED HA ESTADO EN CONTACTO CON VENENOS (PLAGUICIDAS) EN LOS ULTIMOS 5 ANOS?

SI _____ NO _____

21.- ¿DE QUE MANERA ESTUVO EN CONTACTO?

22.- ¿CONSIDERA QUE EN SU TRABAJO ENTRO EN CONTACTO CON LOS VENENOS(PLAGUICIDAS)?

SI _____ NO _____

23.- ¿CUANTO TIEMPO ESTUVO EN CONTACTO? (INDICAR EL TIEMPO EN: DIAS, MESES O ANOS)

24.- ¿ CON QUE FRECUENCIA ? (MARQUE CON UNA X)

- A) DIARIO _____ B) 3 VECES POR SEMANA _____
C) SEMANAL _____ D) QUINCENAL _____
E) MENSUAL _____ F) TRIMESTRAL _____

25.- ¿QUE TIPO DE TRABAJO HACIA?

26.- ¿CUANTAS HORAS ALDIA TRABAJABA?

- A) 1-3 HORAS _____
B) B) 4-6 HORAS _____
C) C) 7-9 HORAS _____

27.- ¿CUANTO TIEMPO DURO TRABAJANDO ASI? (INDICAR EL TIEMPO EN: DIAS, MESES U ANOS)

28.- ¿ESTUVO EN CONTACTO CON VENENOS DURANTE EL EMBARAZO? (MARQUE CON UNA X)

SI _____ NO _____

29.- ¿DE QUE FORMA ESTUVO EN CONTACTO CON EL VENENO CPLAGUICIDAS)? (ANOTAR LO QUE INDIQUE)

30.- ¿EN QUE PERIODO DEL EMBARAZO?

- A) CUANDO TENIA MENOS DE TRES MESES _____
B) ENTRE 3 y 6 MESES _____
C) MAS DE 6 MESES _____

MUCHISIMAS GRACIAS POR SU AYUDA Y PASE BUEN DIA

ANEXO 2

PROPUESTA DE PREGUNTAS EN HISTORIA CLINICA DE LA MADRE.

DATOS GENERALES

1. Nombre:
2. Edad:
3. Dirección:
4. Procedencia:
5. Escolaridad:
6. Estado civil :
7. Nivel de ingreso económico:

DATOS DE INTERES

1. Tipo de trabajo que realiza:
2. Tiempo de trabajar así:
3. Con cuánta frecuencia fumigan su casa o cerca de su casa?
4. Hay cerca de su casa algún almacén de sustancias tóxicas?
5. En qué trabaja su marido?
6. Cuántos abortos ha tenido?
7. Cuántos niños se le han muerto?
8. Causa de muerte:
9. Existe relación de parentesco con su marido?
10. Hay casos de malformaciones en la familia?

ANEXO 3

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION	INDICADOR	VALOR
Residencia	Lugar donde habita de forma permanente durante el último año previo al nacimiento del niño.	Residencia referida por la entrevistada.	Urbana. Rural
Procedencia	Localidad donde la madre haya residido durante los últimos 5 años.	La referida por la entrevista.	Ocupación indicada.
Ocupación de la madre	Formas en que la madre del niño fuera o dentro de la casa desarrolla actividades con el fin de satisfacer sus necesidades básicas.	Respuesta referida por la entrevistada.	Número de años cumplidos.
Edad de la madre	Es el último año cumplido a partir de la fecha de nacimiento.	Años cumplidos referidos por la entrevistada.	0,1,2,3, 4 y más.
Antecedentes de abortos.	Manifestación en la historia ginecobstétrica de la pérdida de un producto de la concepción antes de veinte semanas de gestación.	Número de abortos referidos por la entrevistada.	1,2,3,4, 5 y más.
Número de embarazos	Cantidad de embarazos que la madre ha tenido independientemente de su resultado final (abortos, nacidos vivos, nacidos muertos).	Número de embarazos que la entrevistada refiera.	-sí -no
Antecedentes de niños muertos.	Historia de tener uno o más niños fallecidos independientemente de la edad y causas de muerte.	Lo referido por la entrevistada.	Expo. laboral Expo. No laboral Sin exposición
Antecedentes de exposición a plaguicidas.	Historia de contacto a plaguicidas 5 años antes del parto de 1993.	Lo referido por la entrevistada.	Ocupación indicada.
Ocupación del padre.	Formas en que el padre del niño fuera o dentro de la casa desarrolla actividades con el fin de satisfacer sus necesidades básicas.	Respuesta referida por la entrevistada.	-sí -no
Consanguinidad	Relación del parentesco hasta segundo grado entre la madre y el padre del niño con <u>defecto congénito</u> .	Referido por la entrevistada.	

VARIABLES	DEFINICION	INDICADOR	VALOR
Conocimiento de plaguicidas.	Mención de nombres de los plaguicidas que la entrevistada conoce.	Plaguicidas mencionados por la entrevistada.	conoce. no conoce.
Tipo de plaguicida	Agrupación de los plaguicidas referidos según grupo químico al que pertenecen.	Agrupación según la clasificación del texto "Normas sobre plaguicidas"	organoclorados. organofosforados. rodenticidas. piretroides. carbamatos. bipiridilos.
Sexo del Bebe	Tipo de sexo determinado por el personal de salud al momento del nacimiento y que esta reflejado en el expediente clínico.	Tipo de sexo reflejado en el expediente clínico.	Masculino Femenino
Presencia de defecto congénito de tubo neural.	Existencia de anencefalia, hidrocefalia y espina bífida diagnosticada por personal de salud.	Defecto congénito expresado en el expediente clínico	Hidrocefalia mielomeningocele anencefalia
Frecuencia de exposición.	Periodicidad con la que estuvo expuesta la madre a plaguicidos, teniendo como referencia años de exposición.	Referencia de la entrevistada	Diario Semana?
Exposición durante el embarazo.	Es el contacto de la embarazada con el plaguicida en cualquier trimestre del embarazo.		si no
Período de exposición durante el embarazo.	Es el trimestre del embarazo durante el que estuvo expuesta la embarazada.	Referencia de la entrevistada a contacto con plaguicida durante el embarazo. Referencia de la embarazada al trimestre específico de contacto con plaguicida durante el embarazo.	I trimestre II trimestre III trimestre

CUADROS

CUADRO 1: SEXO DE LOS NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

SEXO	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROL		N°	%
	N°	%	N°	%		
FEMENINO	26	54.2	49	51.0	75	52.1
MASCULINO	22	45.8	47	49.0	69	47.9
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente : Encuestas realizadas.

CUADRO 2: TIPO DE MALFORMACION SEGUN CONDICION EN NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

TIPO MALFORMACION	CONDICION				TOTAL	
	VIVOS		MUERTOS		N°	%
	N°	%	N°	%		
ANENCEFALIA	0	0	5	18.5	5	10.4
HIDROCEFALIA	7	33.4	13	48.1	20	41.6
MIELOMENINGOCELE	14	66.6	9	33.4	23	48.
TOTAL	21	43.7	27	56.3	48	100

Fuente : Encuestas realizadas.
Expedientes clínicos.

CUADRO 3 : DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN SILAIS EN NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

SILAIS	N°	%	ACUMULADO
MANAGUA	60	41.6	41.6 %
ESTELI	51	35.4	77.0
CHINANDEGA	12	8.3	85.3
MASAYA	9	6.3	91.6
MATAGALPA	9	6.3	97.9
CARAZO	3	2.1	100
TOTAL	144	100%	

Fuente : Encuestas realizadas.

CUADRO 4 : RESIDENCIA SEGUN LAS MADRES ENTREVISTADAS EN NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

RESIDENCIA	CASOS		G R U P O CONTROLES		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
RURAL	16	33.3	23	23.9	42	29.2
URBANA	32	66.7	73	76.1	102	70.8
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente: Encuestas realizadas.

OR: 1.59 (0.69 < OR < 3.63)
 X^2 : 1.41
 p: 0.23

CUADRO 5 : EDAD DE LAS MADRES ENTREVISTADAS EN NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

EDAD	CASOS		GRUPO CONTROLES		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
15-30	40	83.3	82	85.4	122	84.7
> DE 30	8	16.7	14	14.6	22	15.3
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente : Encuestas realizadas.

OR :0.85 (0.3 < OR < 2.4)
 X^2 :0.1
 p :0.7

CUADRO 6: DISTRIBUCION DE LA OCUPACION EN AMBOS GRUPOS SEGUN REFERENCIAS DE LAS MADRES EN NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994:

OCUPACION	CASOS		GRUPO CONTROLES		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
DENTRO	32	66.7	66	68.8	98	68.1
FUERA	16	33.3	30	31.2	46	31.9
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente : Encuestas realizadas.

OR: 0.9 (0.4 < OR < 2.0)
 X^2 :0.06
 p: 0.8

CUADRO 7: AGRUPACION DEL TIPO DE TRABAJO DE MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

AGRUPACION	TIPO DE TRABAJO	G R U P O		TOTAL	
		CASOS N°	CONTROL N°	N°	%
DENTRO	Doméstica	32	66	98	68.1
FUERA	Estudia	0	5	5	3.5
	Afanadora	1	2	3	2.0
	Cocinera	0	2	2	1.4
	Costurera	1	0	1	0.7
	Vendedora	3	7	10	7.0
	Enfermera	1	0	1	0.7
	Oficina	1	8	9	6.2
	Fotocopiadora	1	1	2	1.4
	Agricultura	4	1	5	3.5
	Profesor	2	3	5	3.5
Obrera	2	1	3	2.0	
TOTAL		----- 48	----- 96	----- 144	----- 100

Fuente : Encuestas realizadas.

CUADRO 8: NUMERO DE EMBARAZOS EN LAS MADRES ENTREVISTADAS SEGUN GRUPOS DE ESTUDIO EN NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

EMBARAZOS	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROLES		N°	%
	N°	%	N°	%		
1-3	32	66.6	75	78.1	107	74.3
> DE 3	16	33.4	21	21.9	37	25.7
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente Encuestas realizadas.

OR: 0.56 (0.2 < OR < 1.3)
 X^2 : 2.1
 p: 0.13

CUADRO 9: ANTECEDENTE DE ABORTO EN MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

ABORTOS	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROLES		N°	%
	N°	%	N°	%		
CON	39	81.3	78	81.3	117	81.3
SIN	9	18.7	15	18.7	27	18.7
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente Encuestas realizadas.

OR: 1
 X^2 : 0.05
 p: 0.8

CUADRO 10: ANTECEDENTES DE HABER TENIDO NIÑOS MUERTOS EN MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993- 1994.

NIÑO MUERTO	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROLES		N°	%
	N°	%	N°	%		
SI	32	66.7	12	12.5	44	30.6
NO	16	33.3	84	87.5	100	69.4
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente: Encuestas realizadas.

OR= 14.00 (5.49 - 36.57)

$X^2 = 43.9$

P = 0.0000001

CUADRO 11: PRESENCIA DE CONSANGUINIDAD REFERIDA POR LAS MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993- 1994.

LAZO	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROLES		N°	%
	N°	%	N°	%		
SI	5	10.4	2	2.0	7	4.8
NO	43	89.6	94	98.0	137	95.2
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente : Encuestas realizadas.

OR: 5.47 (0.8 < OR < 443.1)

$X^2: 4.7$

p: 0.02

CUADRO 12 : ESTADISTICOS Y OCUPACION DEL PADRE REFERIDA POR MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

OCUPACION	CASOS		GRUPO CONTROL				TOTAL		ACUM. ICS	ESTADIST ICS
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
									OR	P
AGRICULTOR	14	29.1	18	18.7	32	22.3	32	22.3	1.7	0.15
CONSTRUCCION	6	12.5	15	15.6	21	14.5	21	36.8	0.7	0.8
TECNICOS	14	29.1	34	35.4	48	33.3	48	70.1	0.7	0.5
VENTAS Y OFC.	9	18.8	20	20.9	29	20.2	29	90.3	0.8	0.9
DESEMPLEO	5	10.5	9	9.4	14	9.7	14	100	1.1	0.8
TOTAL	48	100	96	100	144	100	144	100		

Fuente : Encuestas realizadas

CUADRO 13: AFIRMACION DE CONOCER VENENOS EN MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

CONOCE	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROL		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SI	30	62.5	62	64.6	92	63.9
NO	18	37.5	34	35.4	52	36.1
TOTAL	48	33.3	96	66.7	144	

Fuente: encuestas realizadas.

OR: 0.91 (0.42 < OR < 2.0)
 χ^2 : 0.06
 p: 0.8

CUADRO 14: CLASIFICACION DE LOS PLAGUICIDAS REFERIDOS COMO CONOCIDOS POR LAS MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993- 1994 :

GRUPO	ONGOL		ONGFOS		RODENTICIDA		PIRETRO		CARBAMI		BIPIRID ILOS		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
CASOS	18	33	14	52	9	21	2	50	7	23	22	44.8	71
CONTROL	37	67	13	48	33	79	2	50	24	77	27	55.2	137
TOTAL	55	100	27	100	42	100	4	100	31	100	49	100	208

Fuente : Encuestas realizadas.

$\chi^2:11.55$
Grados de Libertad : 5
P: 0.041

CUADRO 15: ESTIMACION DE OR Y ESTADISTICOS, SEGUN GRUPOS DE PLAGUICIDAS REFERIDOS POR MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

GRUPO	ESTIMADOS		
	OR	χ^2	P
ORGANOCLOR	0.92	0.07	0.7
ORGANOFOSF	2.3	4.3	0.03
RODENTICIDA	0.46	3.76	0.05
PIRETROIDES	1.9	0.45	0.5
CARBAMATOS	0.5	2.15	0.14
BIPIRIDIOS	1.8	3.29	0.06

Fuente : Encuestas realizadas

CUADRO 16 : ORGANIZACION DE TIPO DE PLAGUICIDAS SEGUN GRUPO QUIMICO REFERIDO POR MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994 :

GRUPO	REFERIDOS	Nº	TOTAL	%
ORGANO CLORADOS	-DDT	47	55	26.4
	-Lindano	1		
	-Aldrin	2		
	-Toxafeno	3		
	-Mirex	2		
ORGANO FOSFORADOS	-Malation	18	27	13.0
	-Tameron	2		
	-Azodrin	1		
	-Orto-B	3		
	-Lorsban	2		
	-Nuvan	1		
	CARBAMATOS	Baygón		
Lannate		1		
Furadán		1		
RODENTICIDAS ANTI COAGULANTES	Racumin	42	42	20.2
PIRETROIDES	Decis	4	4	2.
BIPIRIDILOS	Gramoxone	49	49	23.4
			----- 208	----- 100

Fuente : Encuestas realizadas

CUADRO 17: REFERENCIA DE CONTACTO A PLAGUICIDAS EN MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994:

CONTACTO	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROL		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
SI	10	20.8	10	10.4	20	13.9
NO	38	79.2	86	89.6	124	86.1
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente : Encuestas realizadas

OR: 2.26 (0.79 < OR < 6.5)
 χ^2 : 2.88
 p: 0.08

CUADRO 18: TIPO DE EXPOSICION REFERIDA POR LAS MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

TIPO EXPOSICION	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROL		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
ACCIDENTAL	1	2.1	0	0.0	1	0.7
AMBIENTAL	4	8.3	7	7.3	11	7.6
OCUPACIONAL	5	10.4	3	3.1	8	5.5
SIN EXPOSICION	38	79.2	86	89.6	124	86.1
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente : Encuestas realizadas

CUADRO 19: TIEMPO DE EXPOSICION EN AÑOS SEGUN LA REFERENCIA DE MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

AÑOS	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROL		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
1	3	30	3	30	6	30
2	2	20	2	20	4	20
3	5	50	5	50	10	50
TOTAL	10	100	10	100	20	100%

Fuente : Encuestas realizadas

OR: 1.0

CUADRO 20 : FRECUENCIA DE LA EXPOSICION A PLAGUICIDAS EN MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994

FRECUENCIA	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROL		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
DIARIO	9	90.0	6	60.0	16	80.0
SEMANAL	1	10.0	4	40.0	4	20.0
TOTAL	10	100	10	100	20	100

Fuente : Encuestas realizadas

OR: 6.0 (0.4 < OR < 185)
 χ^2 : 2.2
 p:0.13

CUADRO 21: REFERENCIA DE CONTACTO DURANTE EL EMBARAZO EN MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS DE TUBO NEURAL, 1993-1994.

CONTACTO	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROL		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
SI	9	18.8	7	7.3	16	11.1
NO	39	81.2	89	92.7	128	88.9
TOTAL	48	100	96	100	144	100

Fuente : Encuestas realizadas

OR: 2.93 (0.92 < OR < 9.59)
 χ^2 : 4.2
 P: 0.03

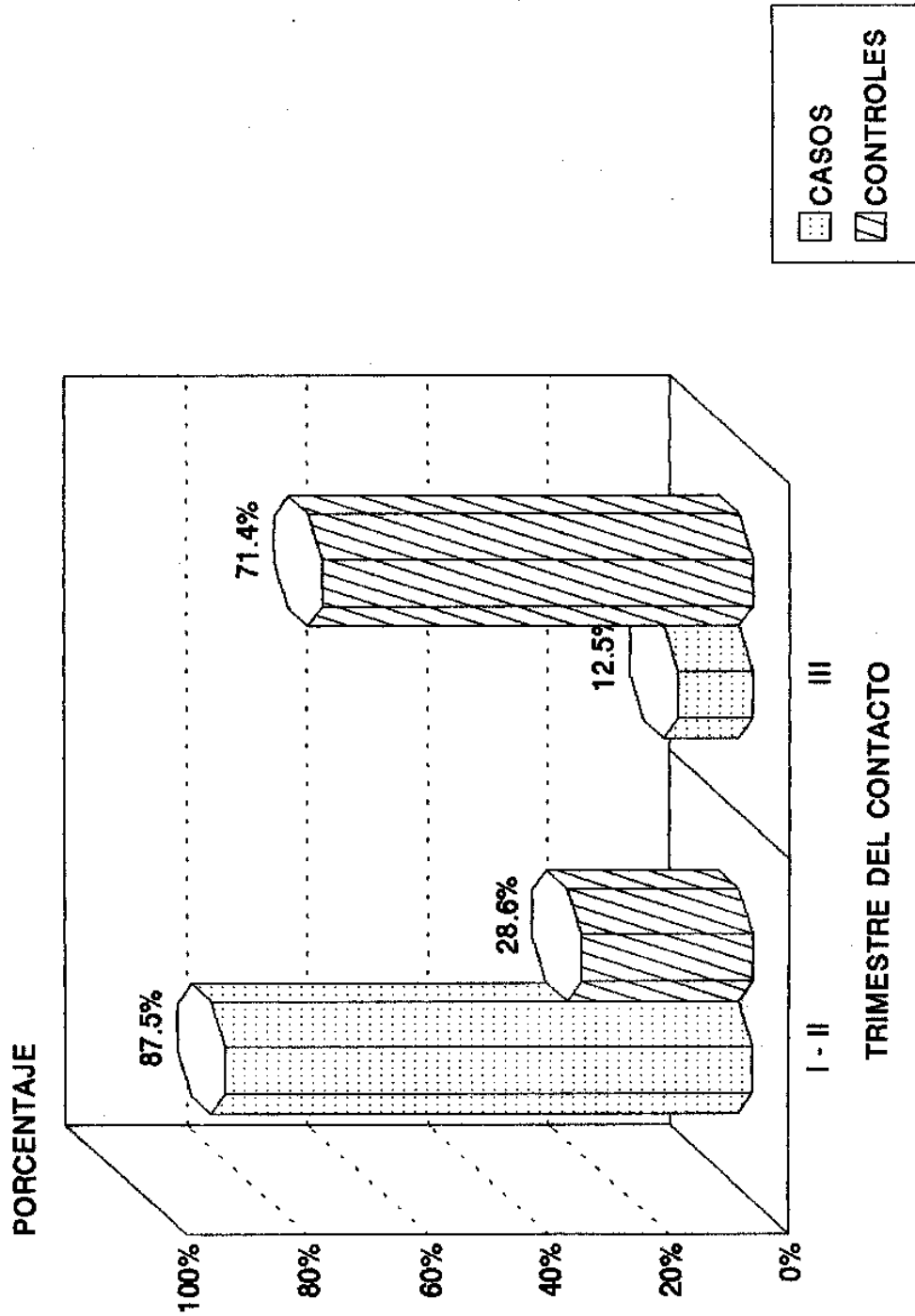
CUADRO 22: TRIMESTRE DEL EMBARAZO AL QUE SE HIZO REFERENCIA A CONTACTO CON PLAGUICIDAS EN MADRES DE NIÑOS NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS TUBO NEURAL, 1993-1994.

TRIMESTRE	GRUPO				TOTAL	
	CASOS		CONTROL		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
PRIMER Y SEGUNDO	7	87.5	2	28.6	9	60.0
TERCERO	1	12.5	5	71.4	6	40.0
TOTAL	8	100	7	100	15	100

Fuente : Encuestas realizadas.

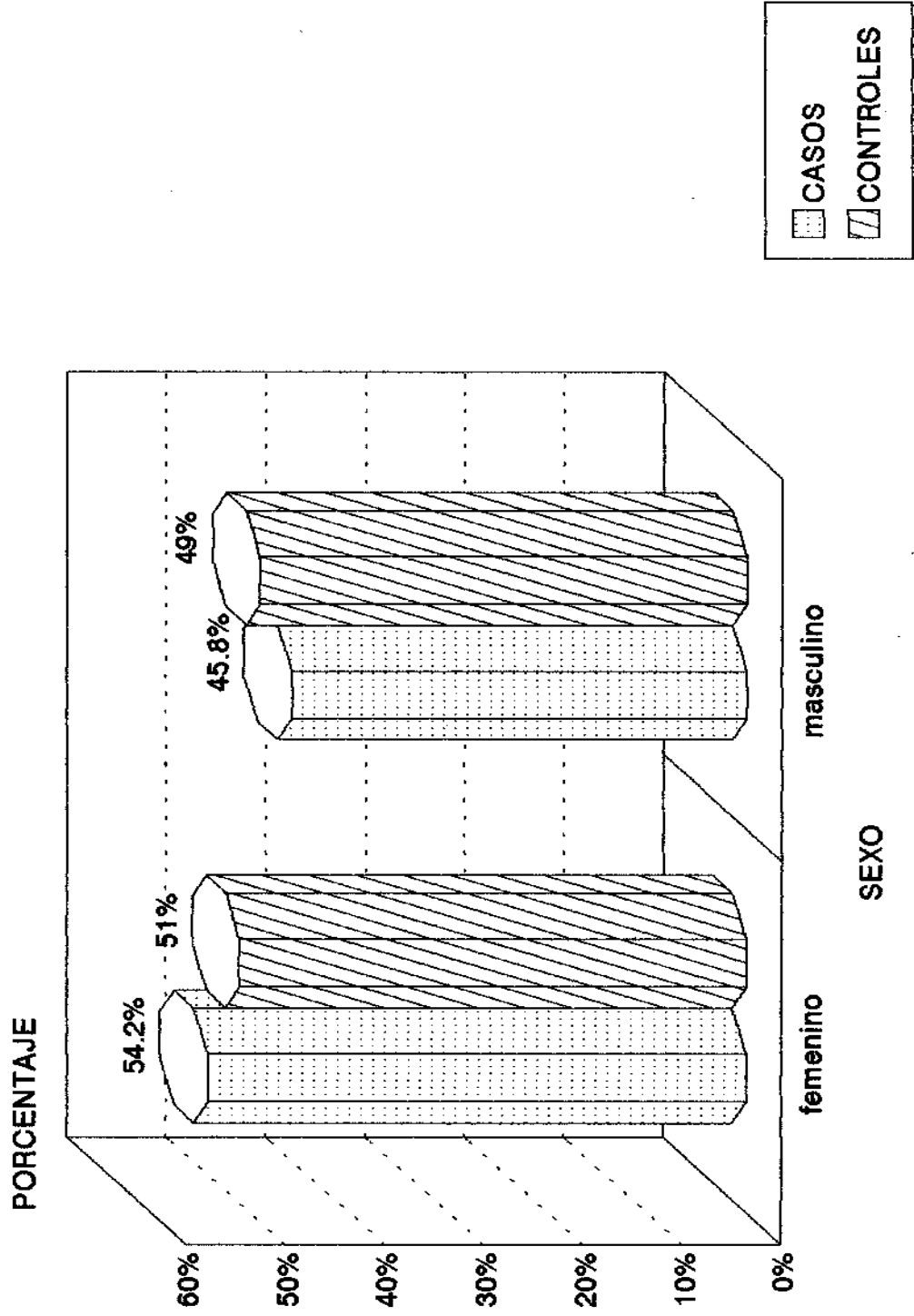
OR : 17.5 (0.83 < OR < 828)
 χ^2 : 6.8
 p: 0.02

TRIMESTRE DEL CONTACTO EN EMBARAZO DE MADRES DE NIÑOS CON DCTN*
 NACIDOS EN 1993 Y 1994



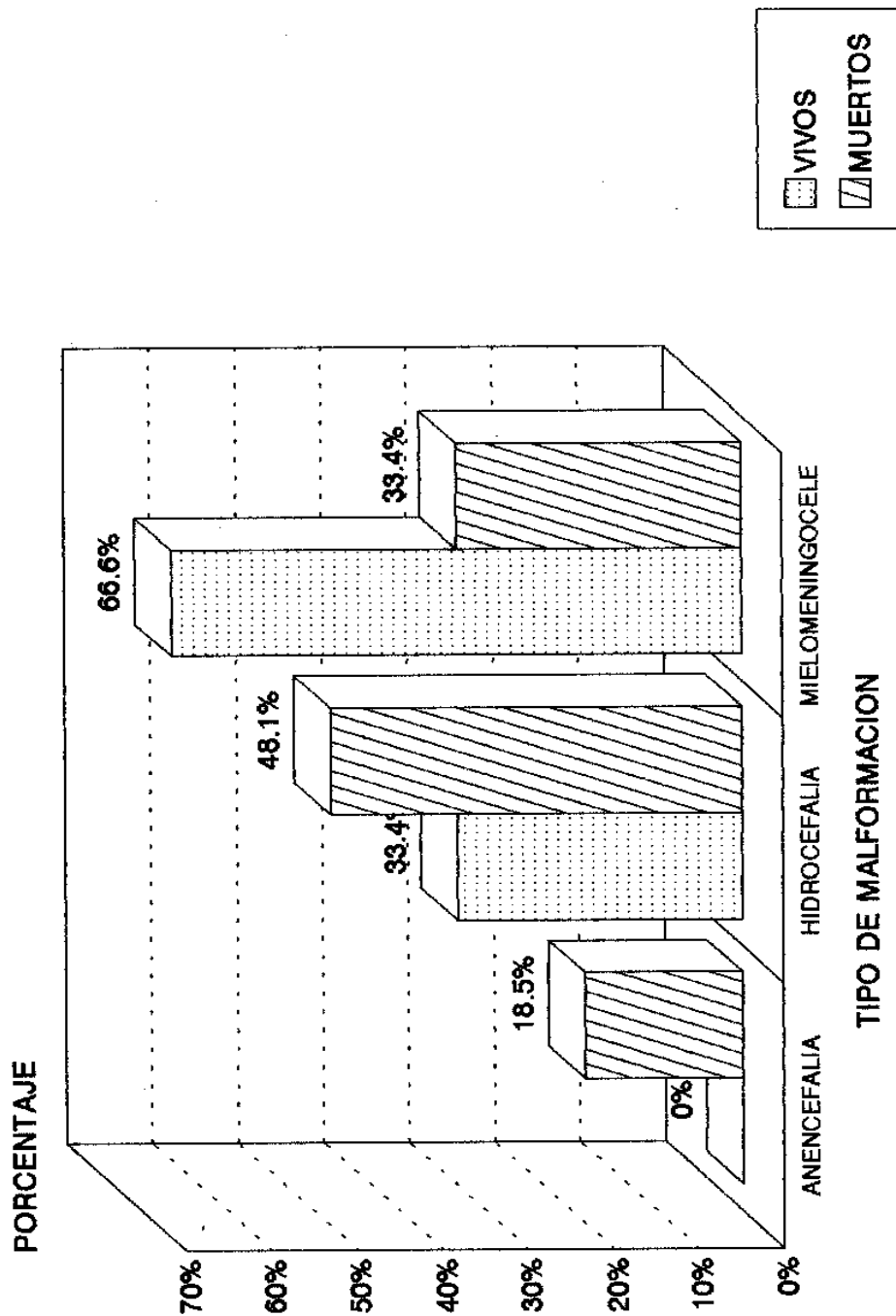
FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
 * defecto congénito de tubo neural

SEXO DE LOS NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congénito de tubo neural

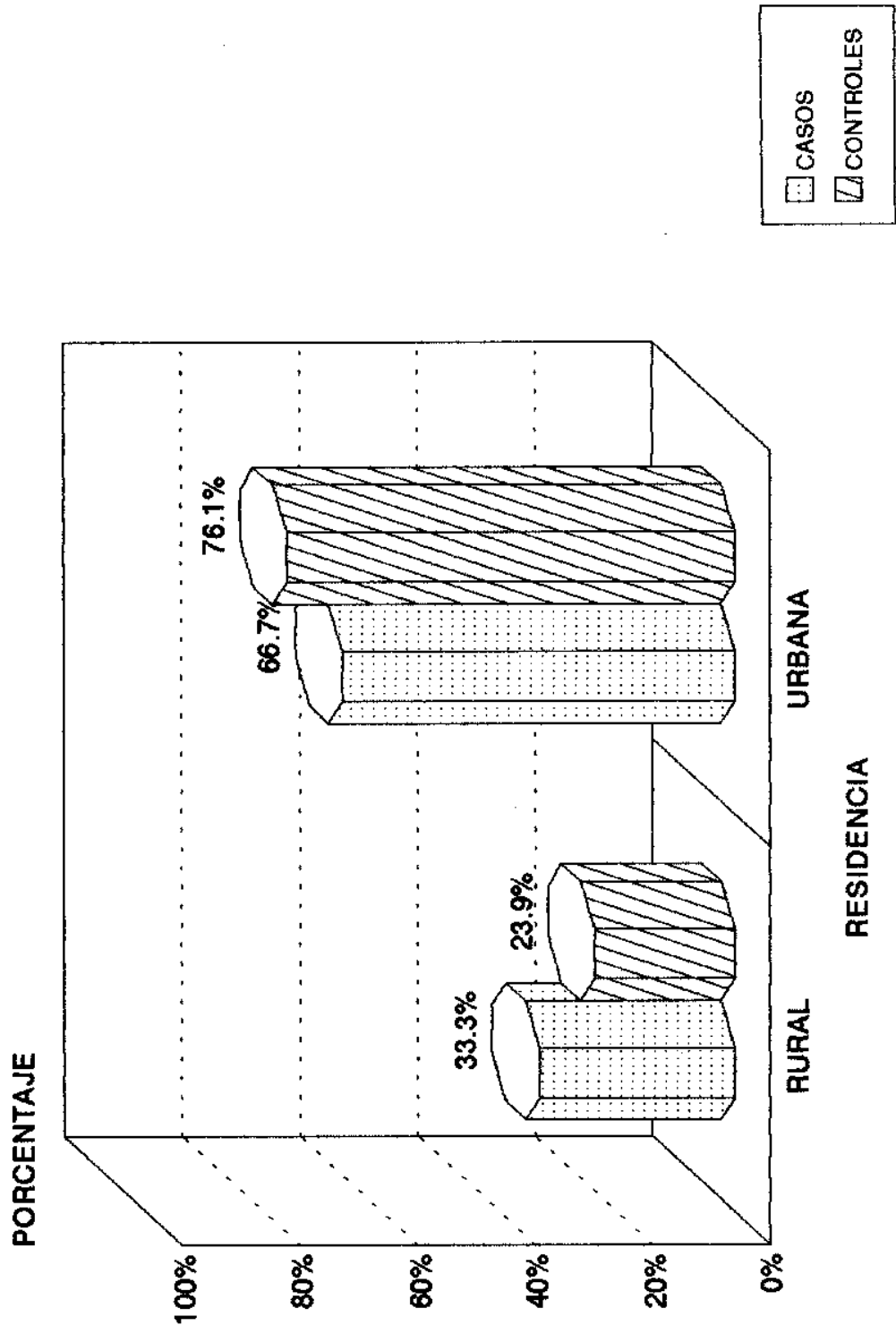
TIPO DE MALFORMACION EN NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS

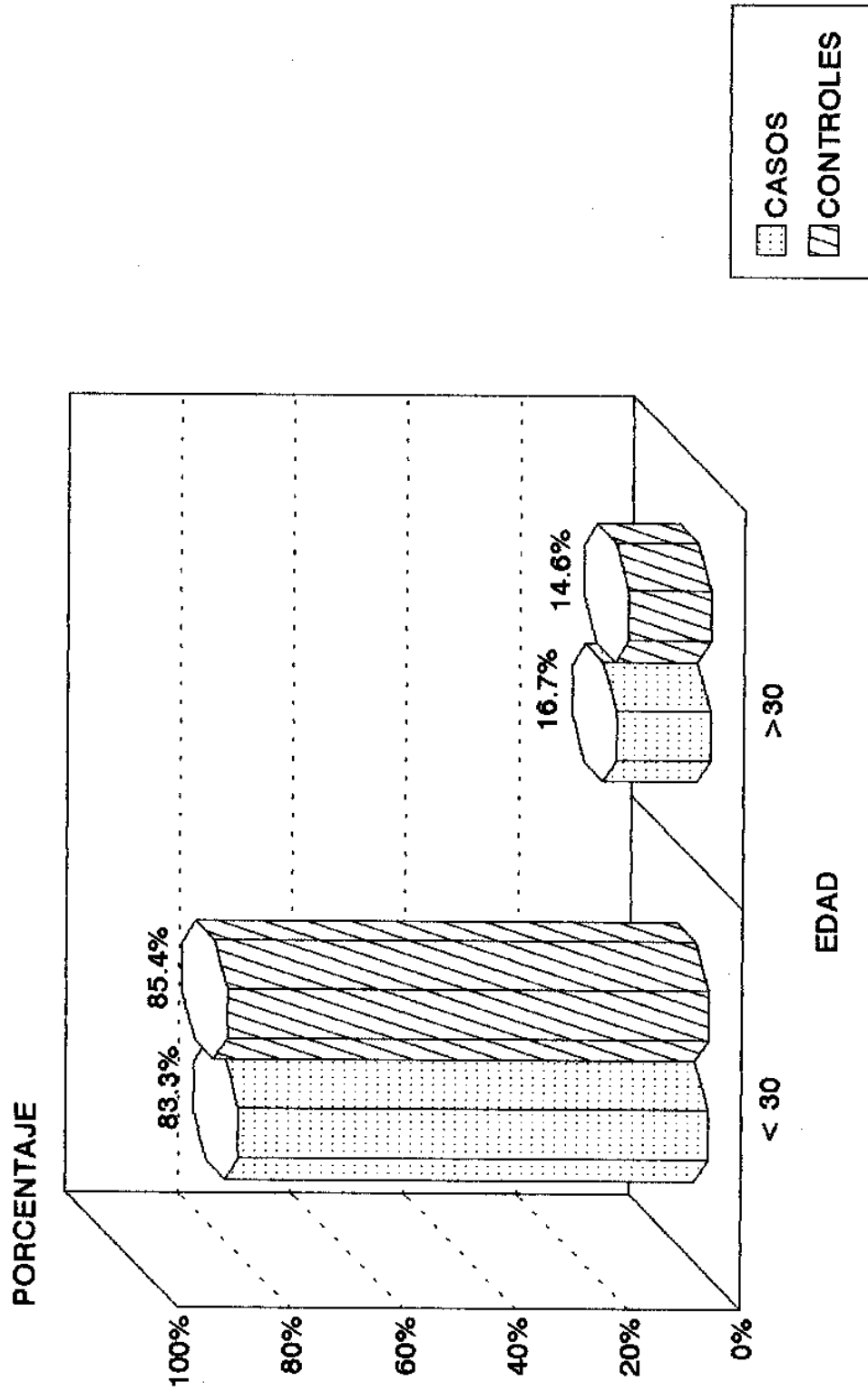
* defecto congénito de tubo neural

RESIDENCIA DE MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



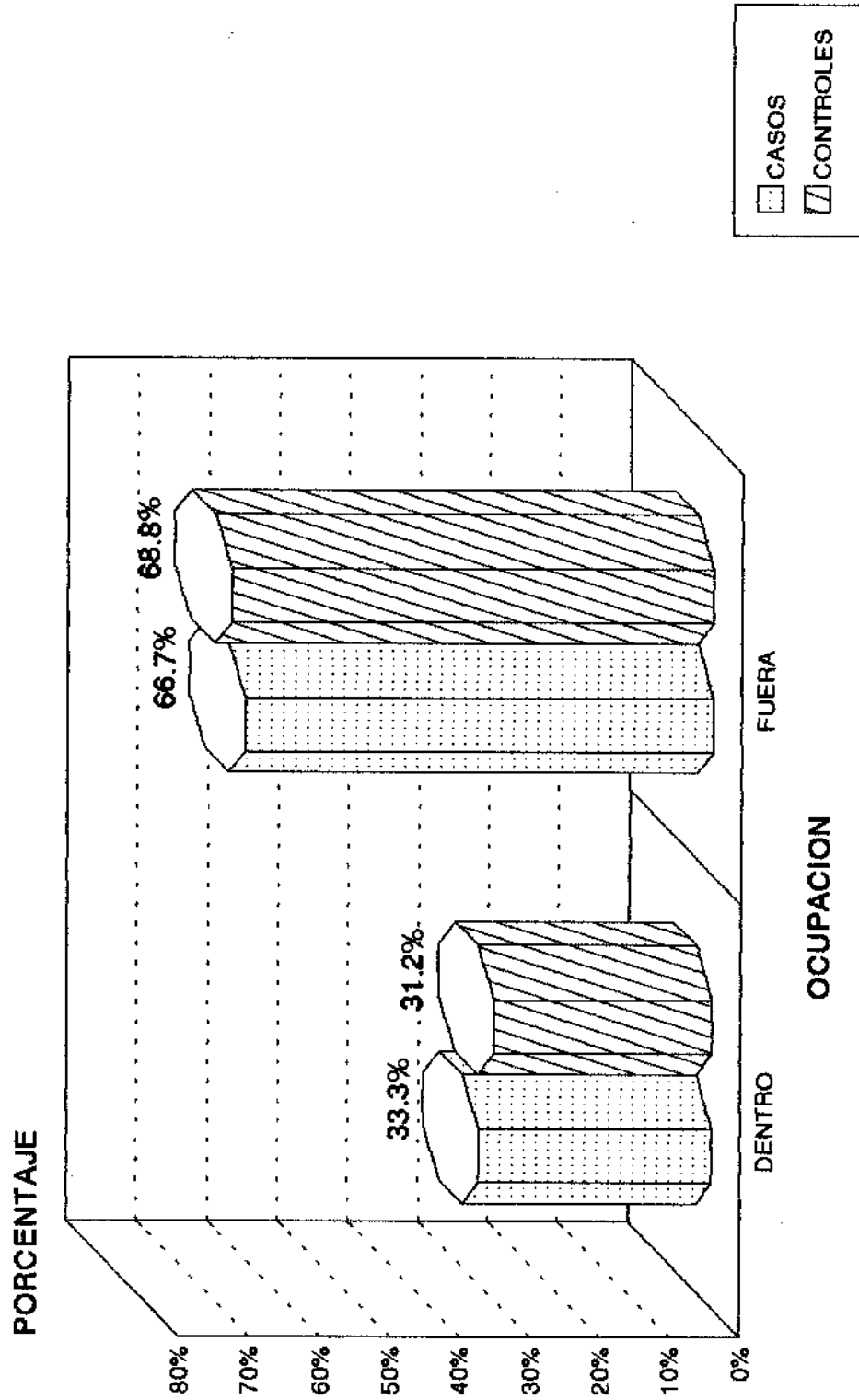
FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congénito de tubo neural

EDAD EN MADRES CON NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



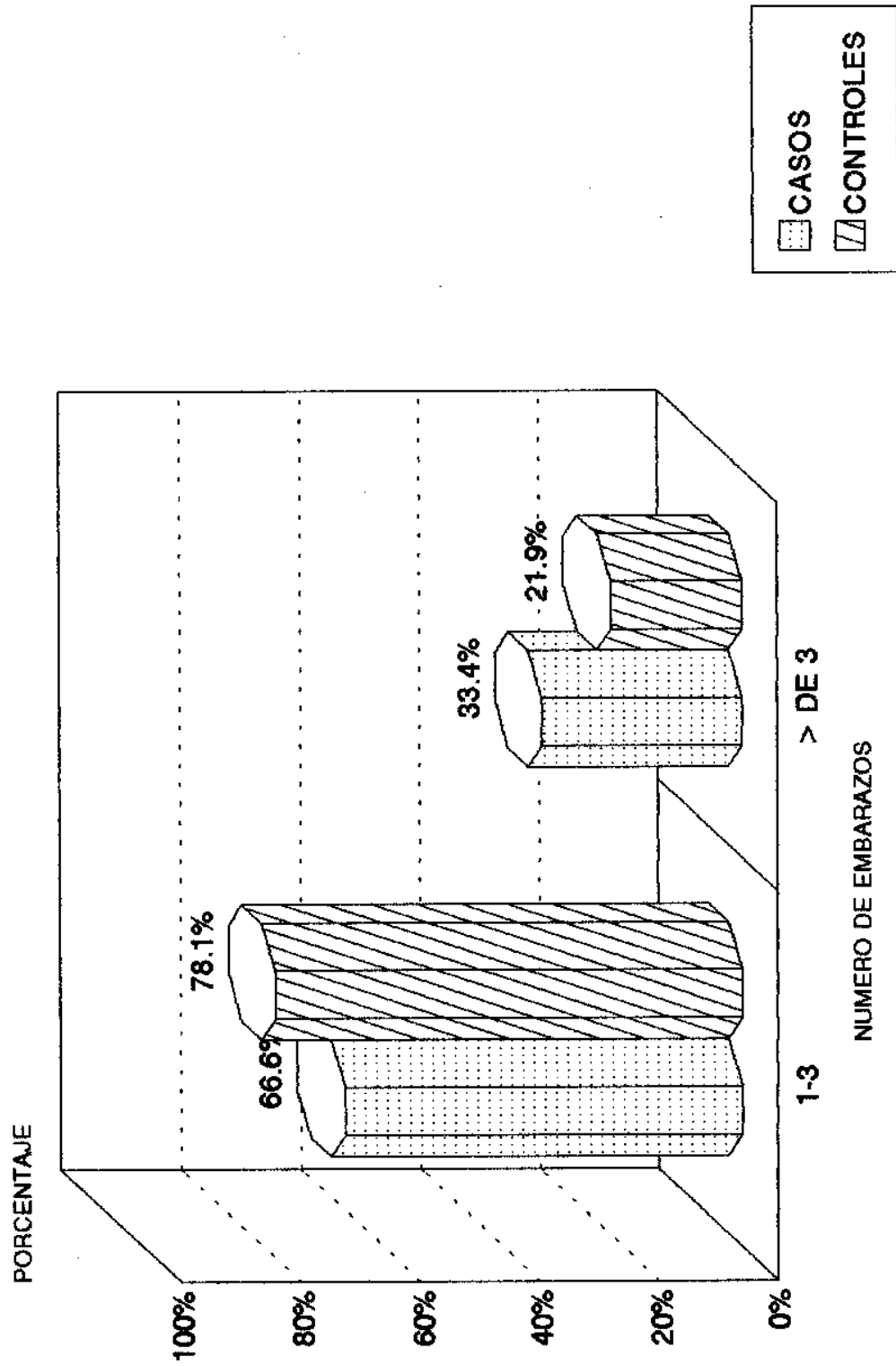
FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congénito de tubo neural

OCUPACION DE MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



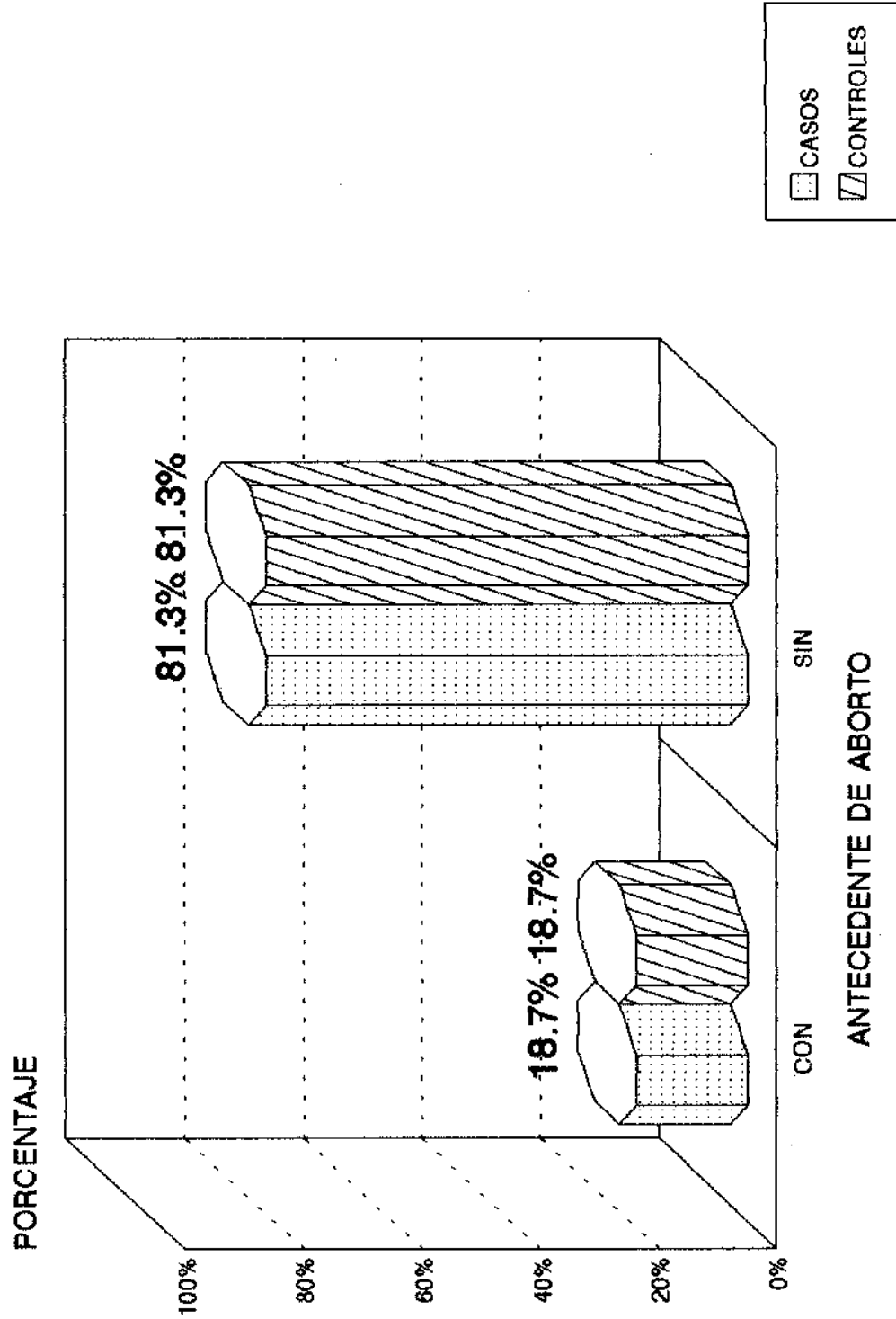
FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congénito de tubo neural

EMBARAZOS EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congénito de tubo neural

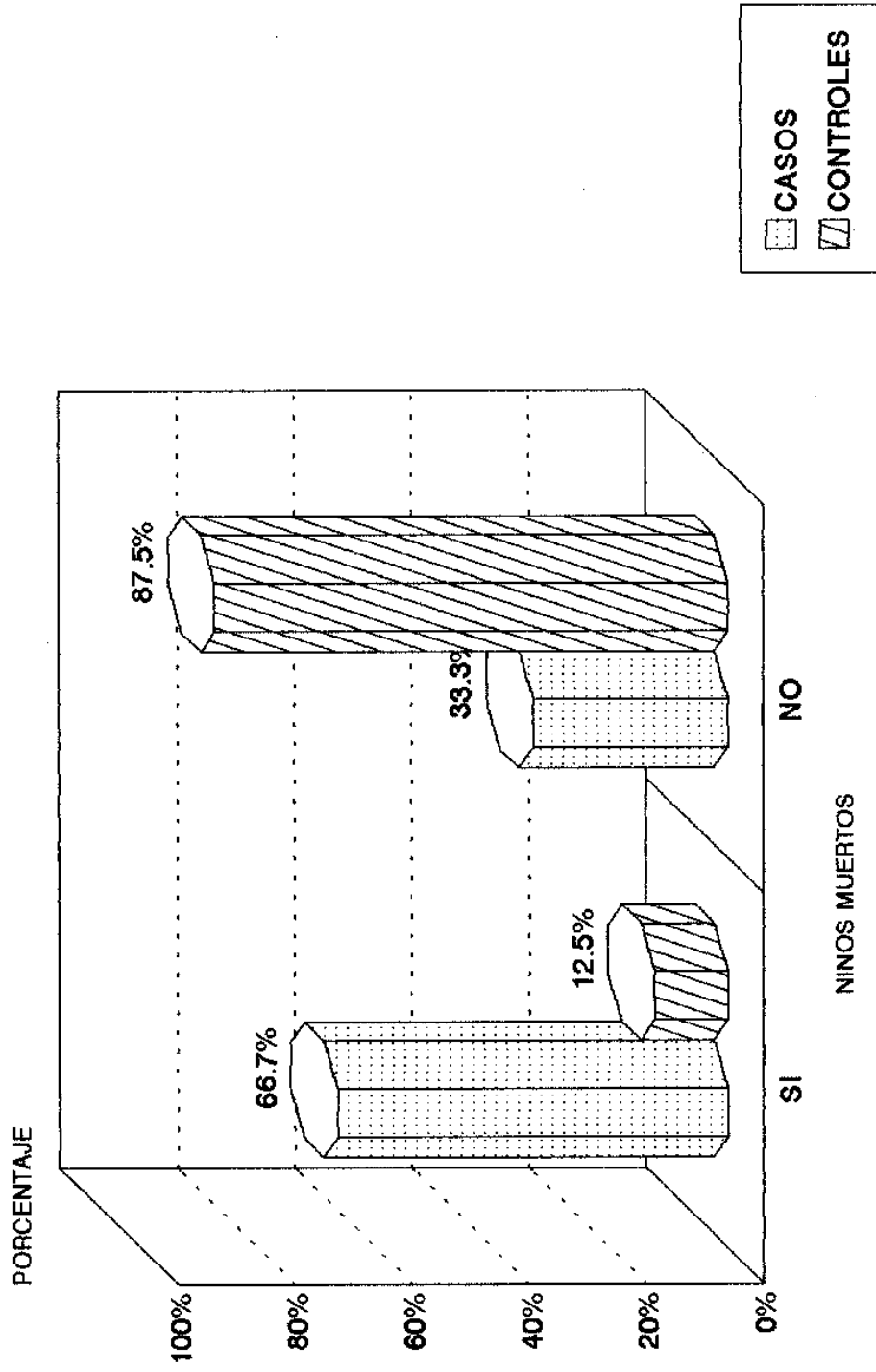
ANTECEDENTES DE ABORTOS EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS

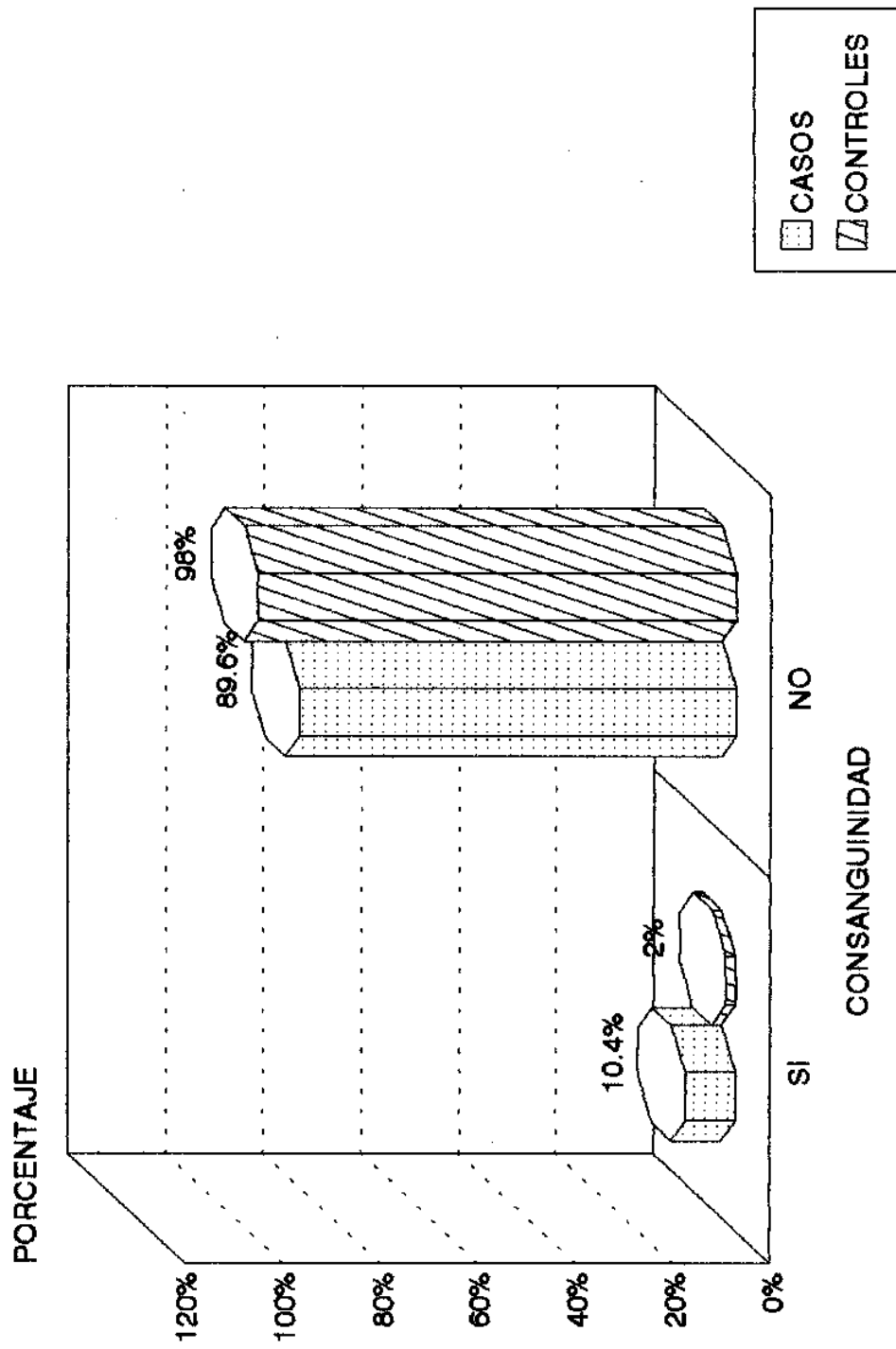
* defecto congénito de tubo neural.

ANTECEDENTES DE NIÑOS MUERTOS EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congénito de tubo neural

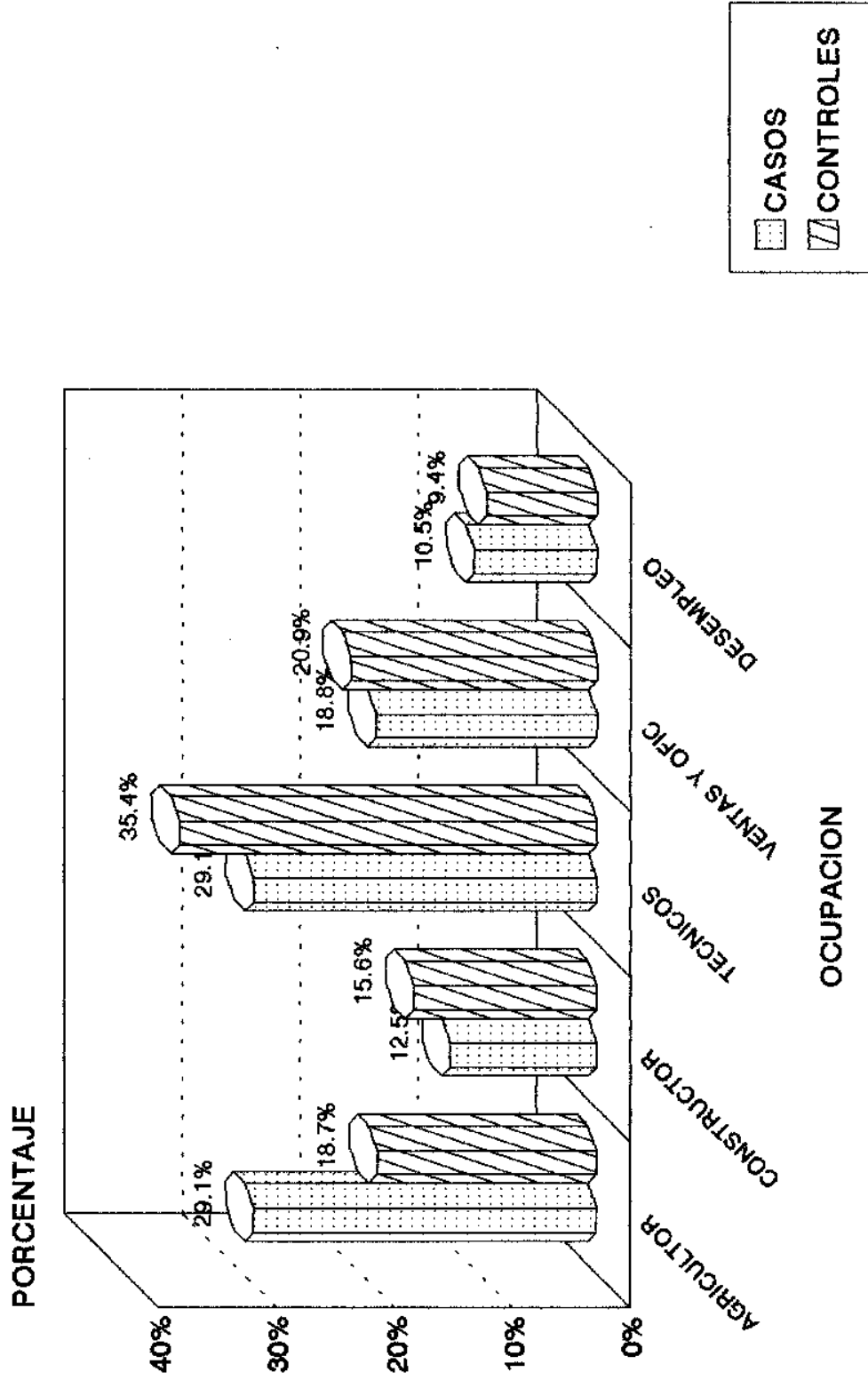
CONSANGUINIDAD EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS

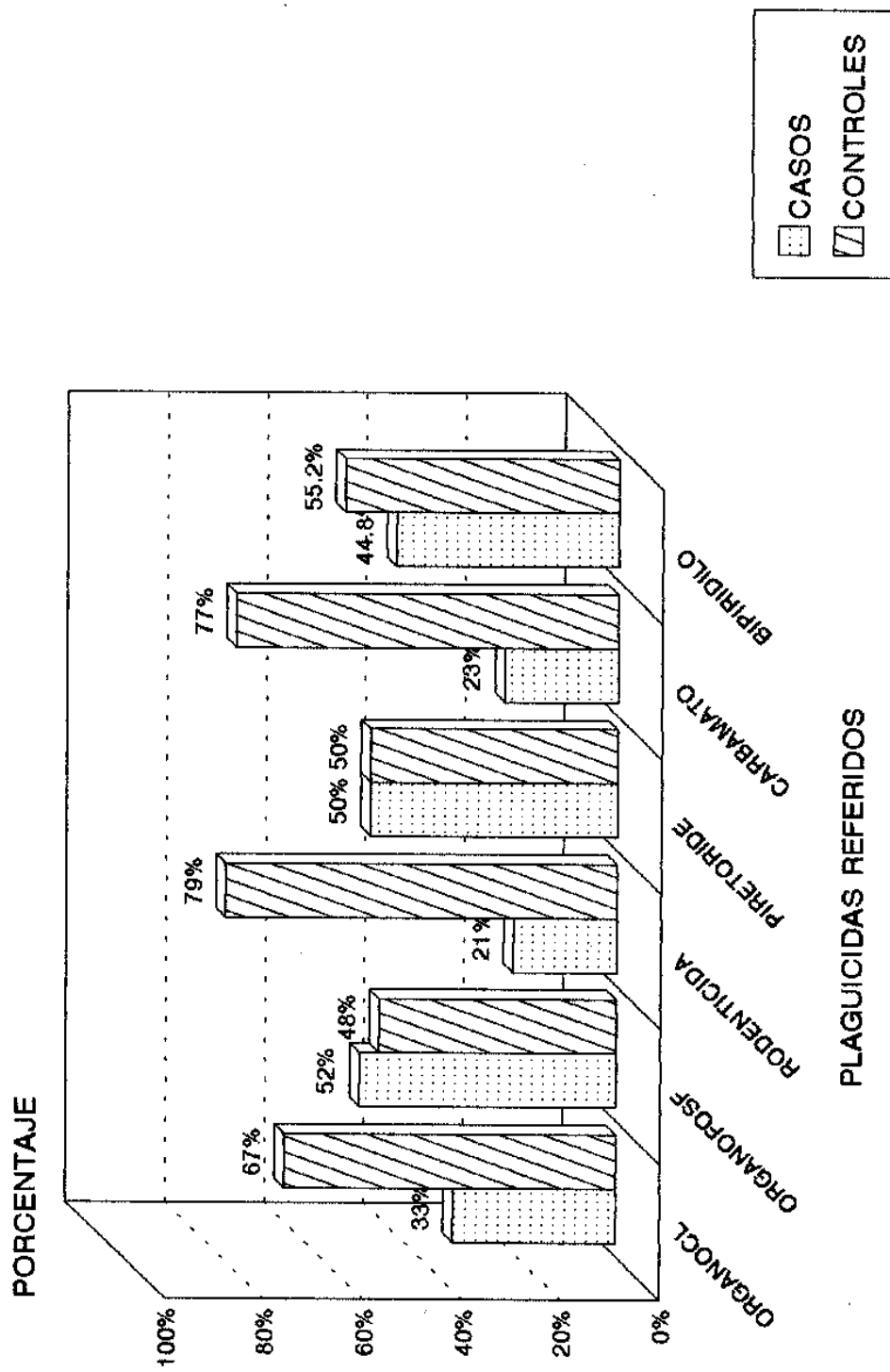
* defecto congénito de tubo neural

OCUPACION PATERNA DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



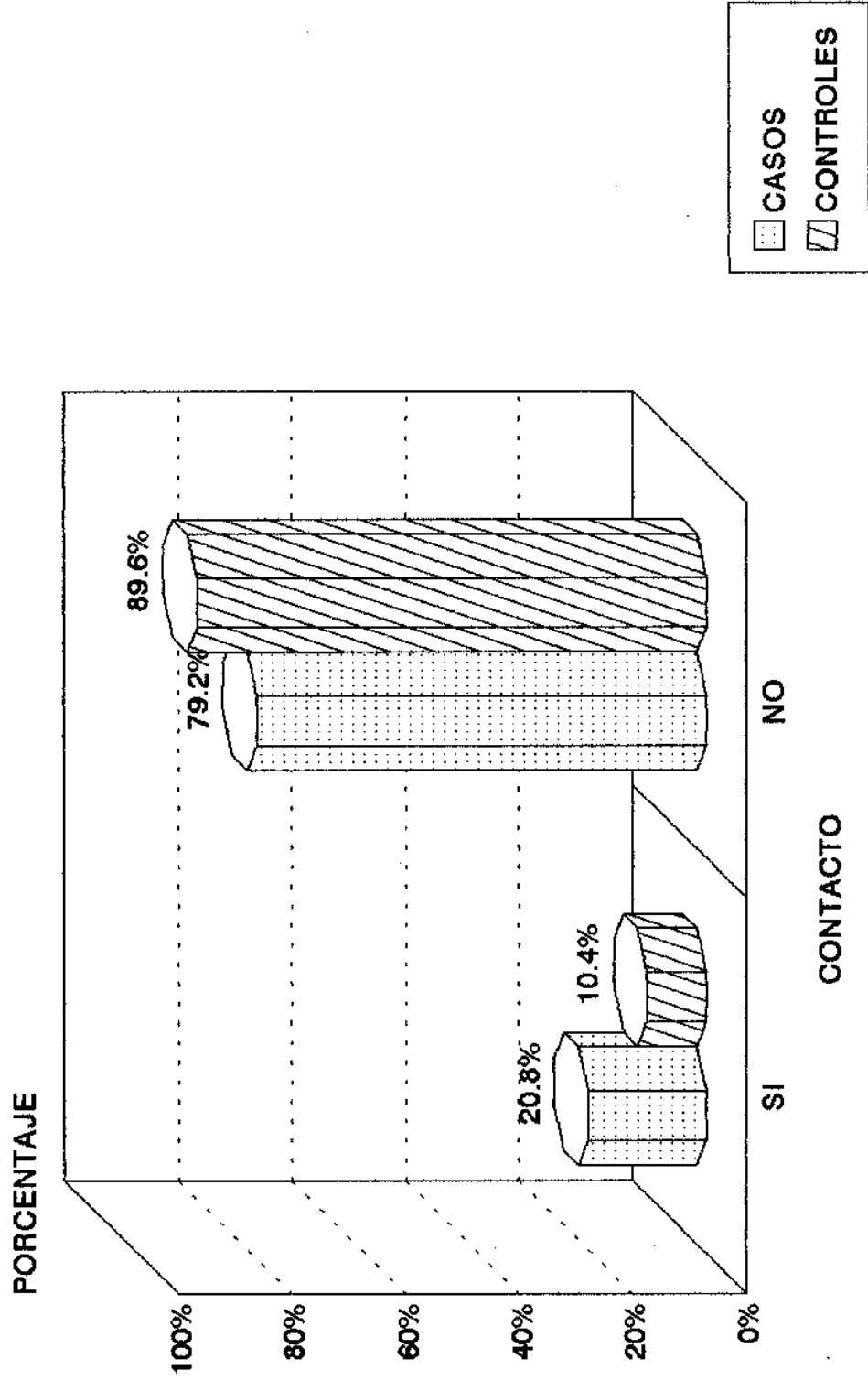
FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congenito de tubo neural

PLAGUICIDAS REFERIDOS POR LAS MADRES DE NIÑOS CON MCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



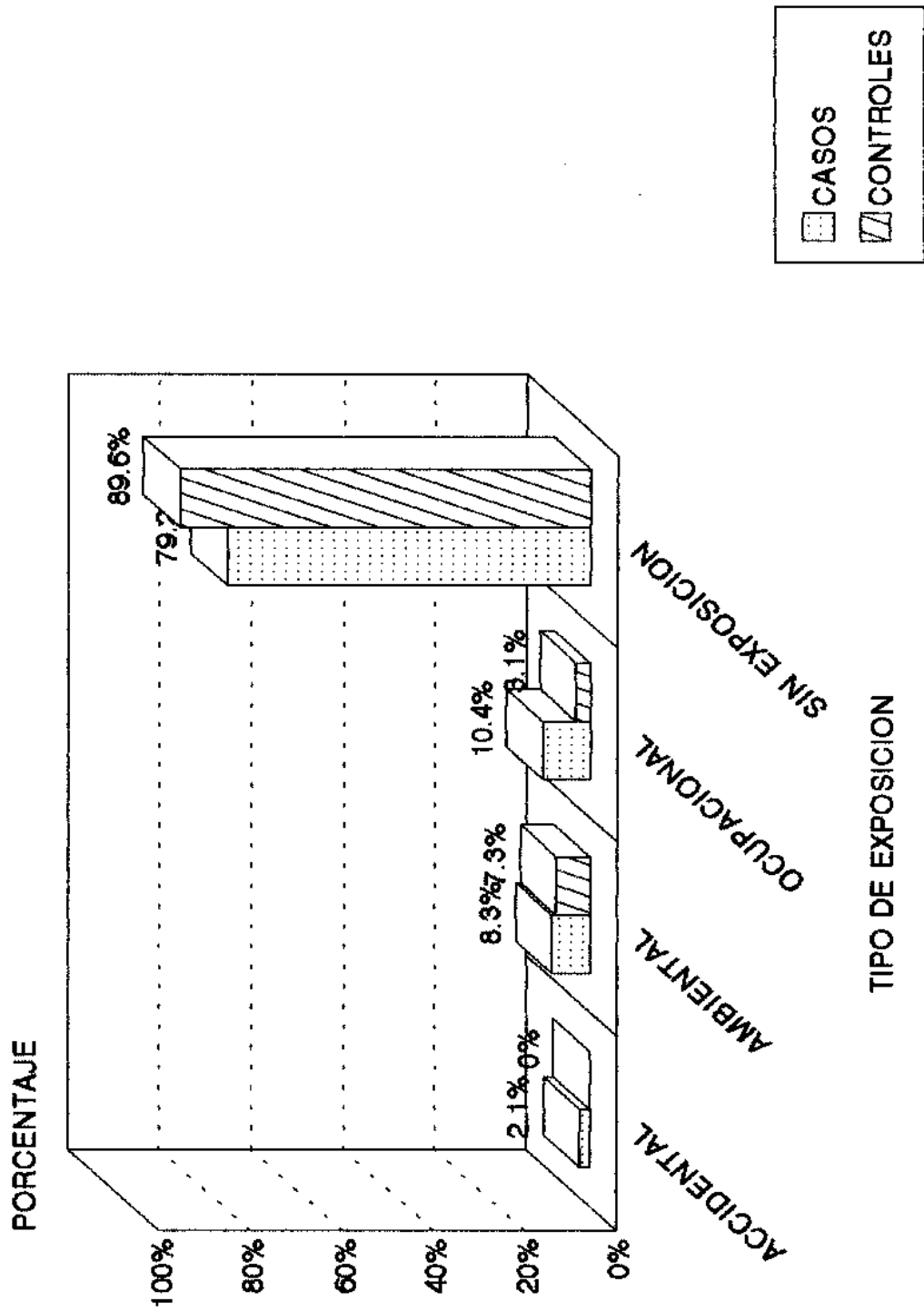
FUENTE: ENCUESTAS
* defecto congénito de tubo neural

CONTACTO A PLAGUICIDAS EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



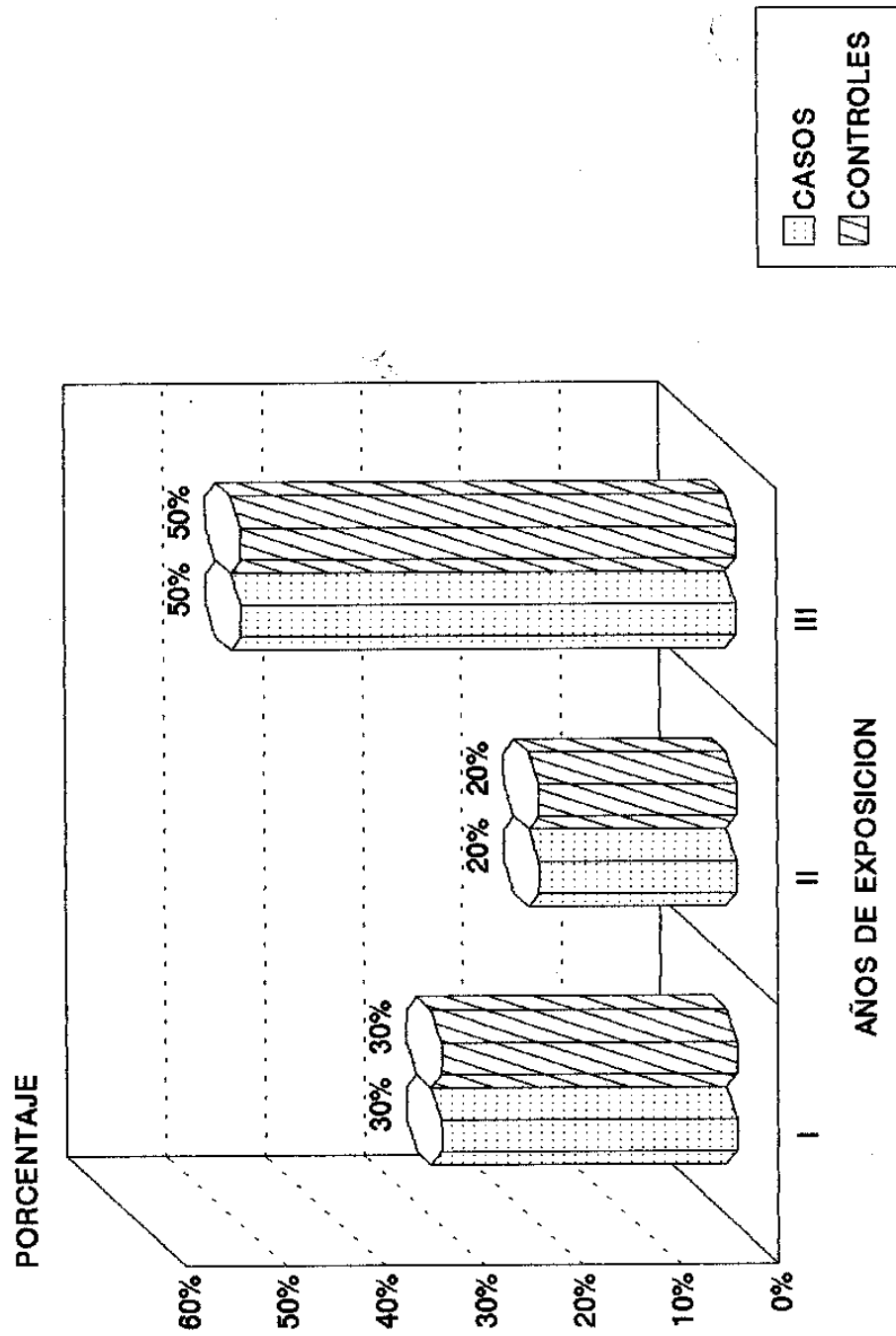
FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congénito de tubo neural

TIPO DE EXPOSICION EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS
* defecto congénito de tubo neural

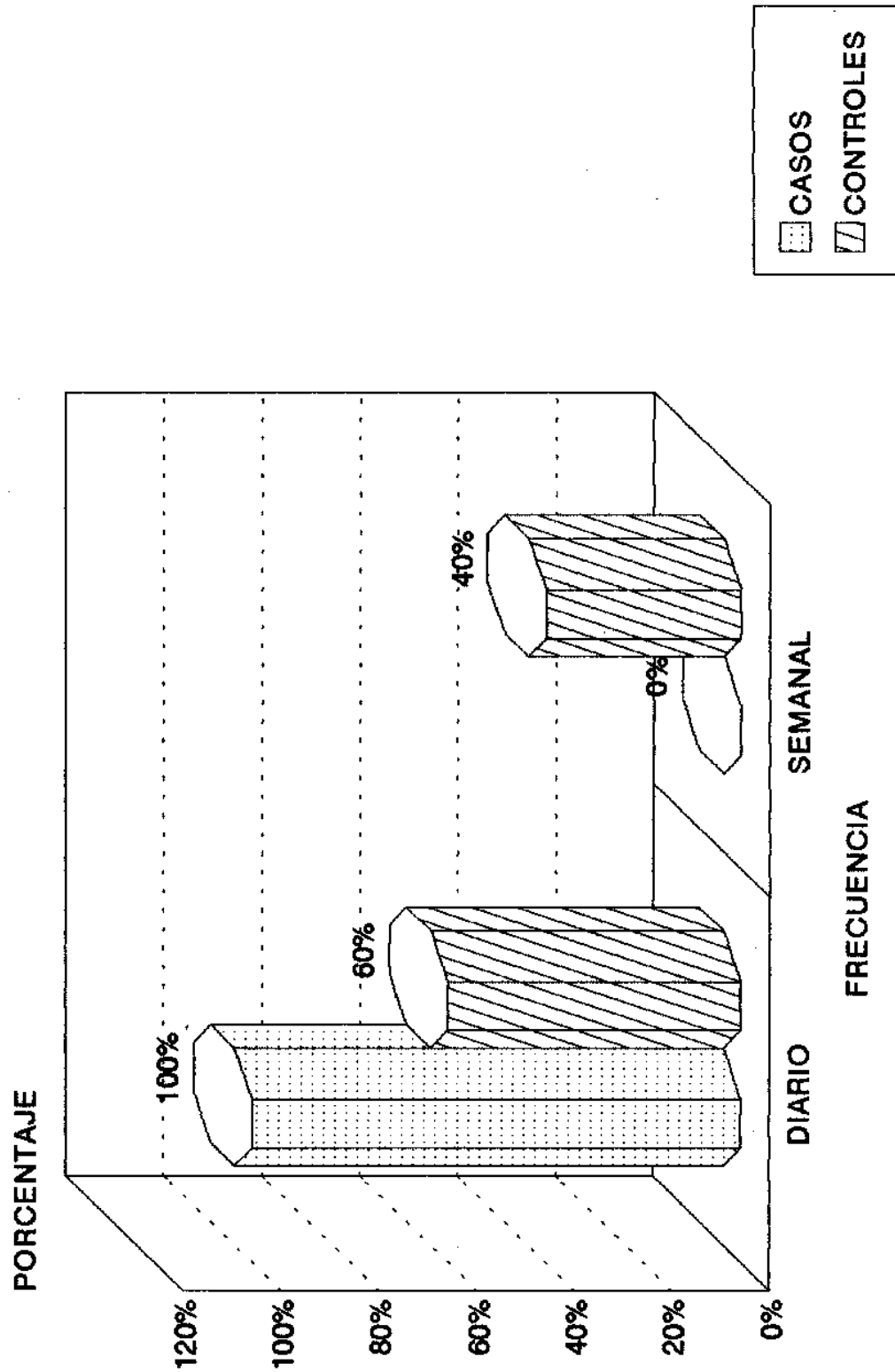
TIEMPO DE EXPOSICION (AÑOS) EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS

* defecto congénito de tubo neural

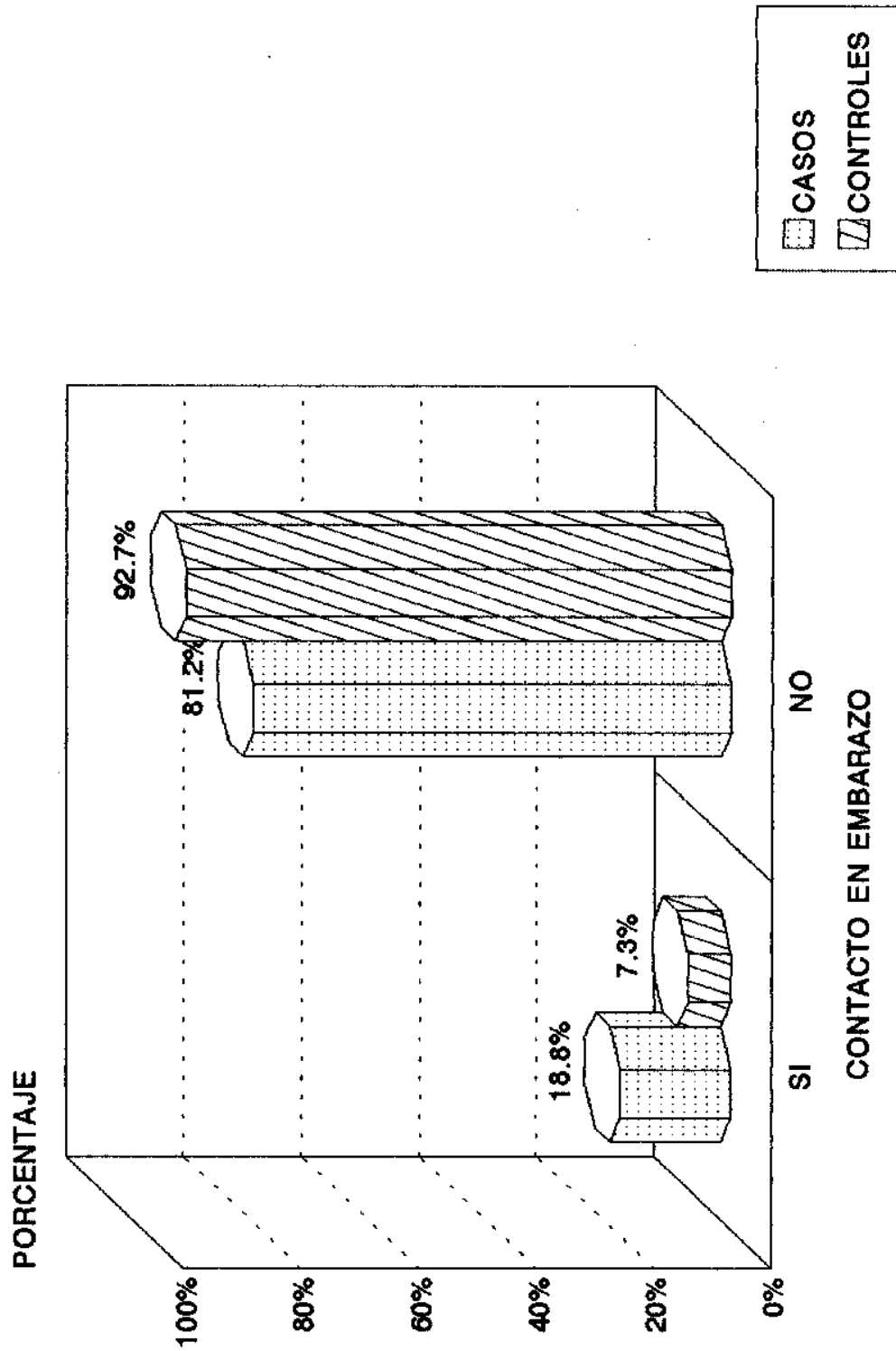
FRECUENCIA DE LA EXPOSICION EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS

* defecto congénito de tubo neural

CONTACTO DURANTE EMBARAZO EN MADRES DE NIÑOS CON DCTN* NACIDOS EN 1993 Y 1994



FUENTE: ENCUESTAS REALIZADAS

* defecto congénito de tubo neural