

**Malformaciones congénitas
asociadas a agrotóxicos**

Stela Benítez Leite^{*}
María Luisa Macchi^{**}
Marta Acosta^{***}

BASE Investigaciones Sociales
Universidad Nacional de Asunción
Séptima Región Sanitaria, Encarnación
Ministerio de Salud Pública

* Profesora Asistente, Cátedra de Pediatría. Centro Materno Infantil (CMI). Facultad de Ciencias Médica (FCM)

** Jefa de Sala e Instructor de Pediatría. CMI. FCM

*** Jefa de Neonatología. Hospital Regional de Encarnación.

Contenido

Resumen del Estudio

Glosario de términos médicos

Introducción	6
1. Marco metodológico	9
1.1 Objetivos	9
1.2 Material y método	9
2. Análisis de datos de la investigación	11
3. Discusión de los resultados	17
Anexo I. Cuestionario – Malformaciones congénitas	22
Anexo II. Cuestionario – Exposición a agrotóxicos referida a este embarazo	23
Anexo III. Consentimiento informado. Malformaciones congénitas y factores de riesgo asociados a agrotóxicos	24
Bibliografía	25

Resumen del Estudio

Introducción: La exposición a plaguicidas es un riesgo reconocido para la salud humana. Se describe la relación entre la exposición de los padres y malformaciones congénitas.

Objetivo: Estudiar la asociación entre la exposición a pesticidas, y malformación congénita en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Encarnación, Departamento de Itapúa, Paraguay.

Material y Método: estudio prospectivo de casos y controles, entre marzo 2006 y febrero 2007. Se consideró “caso” a todo neonato con malformación congénita y “control” a todo niño sano del mismo sexo que naciera inmediatamente después. No se incluyeron los nacimientos realizados fuera del hospital. Se consideró “exposición” cualquier contacto con agroquímicos, así como otros factores de riesgo conocidos para malformación congénita.

Análisis de datos: Se analizaron 52 casos y 87 controles. El promedio de nacimientos por mes fue de 216. Los factores de riesgo asociados significativamente fueron: vivir cerca de campos fumigados (OR 2.46 IC95%1.09-5.57, $p < 0,02$), vivienda ubicada a $< 1\text{Km}$ (OR=2,66 IC 95% 1,19 – 5,97, $p < 0,008$) almacenamiento de plaguicidas en el hogar (OR 15,35 IC95%1.96-701,63 $p < 0.003$), estar en contacto en forma directa o accidental con plaguicidas (OR 3.19 IC95%0,97-11.4, $p < 0.04$) antecedentes de malformación en la familia (OR 6,81 IC5% 1.94-30,56, $p < 0.001$). Los demás factores de riesgo conocidos para malformaciones no tuvieron significancia estadística.

Resultados: Los resultados muestran una asociación entre exposición a pesticidas y malformaciones congénitas. Se requiere de estudios futuros para confirmar estos hallazgos.

Glosario de términos médicos

Agenesia de brazo	Ausencia de brazos.
Anomalías de la oreja	Sinequias- Implantación baja+ apéndice preauricular.
Anencefalia	Carencia de cerebro en malformaciones embrionarias.
Agenesia de oreja	Ausencia oreja.
Agenesia de mano	Ausencia de mano.
Agenesia de dedo	Ausencia de dedos.
Apéndices preauriculares	Los apéndices preauriculares son anomalías congénitas del pabellón auricular que se presentan con relativa frecuencia y está asociada a otras anomalías como las renales. (http://www.paideianet.com.ar/apendices.htm)
Criptorquidia	Falta de descenso testicular completo, tanto unilateral como bilateral.
Equinovarus	Es una de las deformidades más graves que puede presentar el pie de un bebé. El pie aparece girado completamente hacia adentro. (http://www.doctor-rabat.net/es/pbot.htm)
Espina bífida	La espina bífida es una malformación congénita del tubo neural, que se caracteriza porque uno o varios arcos vertebrales posteriores no han fusionado correctamente durante la gestación y la médula espinal queda sin protección ósea. Conocido también como mielomeningocele. (http://es.wikipedia.org/wiki/Espina_b%C3%ADfida)
Estenosis pilórica	Es el estrechamiento de una parte del estómago (el píloro gástrico) que va hacia el intestino delgado y no permite el paso de de alimentos del estómago al intestino. (http://www.pedisurg.com/SpanishPediSurg/sp-estenosis_pilorica_1.htm)
Exantemas	Un exantema es una erupción cutánea generalizada que suele ir asociada a una infección sistémica, normalmente de origen infeccioso, aunque hay otras causas. (http://www.netdoctor.es/XML/verArticuloMenu.jsp?XML=003417)
Hidrocefalia	Es la acumulación excesiva de líquido en el cerebro, conocida antiguamente como "agua en el cerebro", el "agua" es en realidad líquido cerebrospinal (LC) (http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/la_hidrocefalia.htm).
Hidrocefalia y tumoración frontal	Hidrocefalia
Linfoma de Hodgkin	Cáncer que se origina en el tejido linfático, que comprende los ganglios linfáticos y los órganos relacionados que forman parte del sistema inmunológico y del sistema productor de sangre del cuerpo
Malformaciones múltiples	(Tumoración de cuello, pie bot): Esta categoría incluye a aquellos pacientes con una o más anomalías del desarrollo en dos o más sistemas, todas ellas atribuibles a una misma causa, conocida o desconocida. (http://www.prematuros.cl/webenero07/dismorfias/dismorfias.htm)
Microcefalia craneosinostosis/turricefalia	Malformaciones del cráneo de un bebe ² .

Mielomeningocele	Falta de cierre del tubo neural y donde parte del sistema nervioso sale fuera de la columna vertebral.
Paladar hendido- Pie bot bilateral	Labio leporino (rembe vo)
Pie Bot	Es una deformidad congénita del pie. Afecta a los huesos, los Musculos, los tendones y los vasos sanguíneos, y puede presentarse en uno o en ambos pies. Habitualmente, el pie tiene un aspecto corto y ancho, y el talón apunta hacia abajo mientras la parte delantera está girada hacia adentro. El cordón aquilino (tendón de Aquiles) está tieso. El talón puede ser angosto y los músculos de la pantorrilla son más pequeños en comparación con los normales. (http://www.alemana.cl/reader/alemana/pub/v03/S9701Articulos/S0101200302/news2937.html;jsessionid=HzG5hbJfRsnRbpdTTKhwJHxy0Q7hYNQyY9y31Q1ynLnT9v2Rc1CP!-1391694000)
Polidactalia	Dedos extras en manos o pies
Sindactilia	Los dedos de manos y pies fusionados (sindactilia) o unidos entre sí por membranas (membranas interdigitales) que se extienden hacia los mismos dedos.
Teratógeno	Agente ambiental que causa anomalías morfológicas.

Introducción

En condiciones normales, una alta proporción de la población de todas las especies, incluyendo la humana, tiene un riesgo considerable de sufrir alteraciones reproductivas o del desarrollo, las que pueden manifestarse a través de condiciones variadas como infertilidad, aborto, malformaciones físicas o deficiencias funcionales a nivel neurológico, endocrino o inmune. En el caso específico de los defectos congénitos (malformaciones físicas o deficiencias funcionales), se ha estimado que 47% ocurre por causas desconocidas, 25% son genéticos, 25% son multifactoriales (es decir una combinación de factores genéticos y ambientales) y 3% son causados por agentes físicos, químicos o biológicos (Caviars, 2004).

La causa de la mayoría de las malformaciones humanas es desconocida. Una proporción significativa de las malformaciones de causa desconocida probablemente tenga un importante componente genético. Las malformaciones con un riesgo aumentado de recurrencia como labio y paladar hendido, anencefalia, espina bífida, ciertas cardiopatías congénitas, estenosis pilórica, hernia inguinal, equinovarus, dislocación congénita de la cadera, entran en la categoría de enfermedades multifactoriales, así como en la de enfermedades hereditarias poligénicas. La hipótesis multifactorial postula un continuum de características genéticas modulado por factores intrínsecos y extrínsecos (ambientales). Pueden ocurrir errores espontáneos en el desarrollo, algunas de las malformaciones suceden sin anomalías aparentes del genoma o influencia del ambiente. Un significativo porcentaje de defectos es atribuido a errores en el proceso del desarrollo, similar al concepto de mutación espontánea. Se estima que la mayoría de las concepciones se pierden antes de término, muchas, dentro de las tres primeras semanas de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 15% de todos los embarazos clínicamente reconocidos, terminan en un aborto espontáneo, 50-60% de los cuales son atribuibles a anormalidades cromosómicas. Finalmente 3-6% de la descendencia son malformados, los cuales representan el riesgo del mal desarrollo humano (Brent, 2004).

Las anomalías congénitas afectan al 3-5% de los nacimientos. Casi 3% de todos los recién nacidos, tienen una anomalía congénita que requiere atención médica. Un tercio de estos defectos pone en peligro la vida. Por ello la prevención de las malformaciones congénitas es un objetivo de considerable valor, y la investigación de factores de riesgo adquiere particular significado. Sin embargo hasta ahora, solamente un limitado número de factores ha sido identificado como teratógeno humano definitivo. Algunos son considerados probable causa de anomalías congénitas, aunque la evidencia no es concluyente y, para un gran número de agentes ambientales y ocupacionales, hay sugestiva pero no consistente evidencia de su potencial teratogénico en humanos (García, 1999).

Los factores de riesgo conocidos incluyen trastornos cromosómicos, mutaciones genéticas simples, historia familiar de defectos al nacer, alcohol, algunos medicamentos, infecciones, tabaco, diabetes, carencia de vitaminas esenciales (ácido fólico). Aunque estudios toxicológicos en animales proporcionan evidencias que altas dosis de algunos pesticidas pueden alterar la función reproductiva y producir defectos al nacer, pocos estudios epidemiológicos han ligado la exposición a pesticidas específicos, con toxicidad reproductiva en humanos (Calvert, 2007).

Los plaguicidas son sustancias químicas destinadas a prevenir, destruir o controlar las plagas. En relación con los plaguicidas, se ha afirmado que ningún otro grupo de productos conocidos por su toxicidad, son utilizados tan ampliamente. La OMS ha estimado que cada año se producen en el

mundo alrededor de un millón de intoxicaciones agudas por exposición a plaguicidas, con una letalidad de entre el 0,4 y el 1,9%. La exposición laboral se encontraría detrás del 70% de estos casos mortales. Por otra parte, la exposición mantenida a bajas dosis de plaguicidas se ha relacionado con una variedad de trastornos a medio y largo plazo, incluyendo diferentes tipos de cáncer, alteraciones de la reproducción y alteraciones del sistema nervioso, entre otros problemas (García, 2002).

El uso de sustancias agroquímicas es una práctica ampliamente generalizada en todo el mundo. El término **“pesticida”**, agrupa a un conjunto de compuestos con características químicas y actividades biológicas heterogéneas. Según su actividad, estos compuestos se clasifican en herbicidas, insecticidas, molusquicidas, fungicidas y rodenticidas, y por tanto, son útiles no sólo en la industria agrícola, donde se los emplea para proteger cultivos y aumentar rendimientos de cosechas, sino también a nivel doméstico, donde se los usa con frecuencia para eliminar insectos o roedores (Caviars, 2004).

En años recientes, pocos aspectos ambientales han despertado el interés del público como los pesticidas, especialmente en relación con la salud de los niños. A pesar de muchos estudios publicados sobre los pesticidas y la salud humana, permanecen profundas controversias al respecto. Para entender este tema controvertido es útil mirar la historia del uso de los pesticidas. Antes de la segunda guerra mundial, los pesticidas que se utilizan ahora no existían aún. Algunos pesticidas en uso, fueron desarrollados durante la segunda guerra mundial para utilizarlos en los combates. Los insecticidas organofosforados fueron desarrollados como gases neurológicos y los fenoxiherbicidas que fueron creados para destruir la producción de arroz de los japoneses. Posteriormente fueron utilizados como un componente del agente naranja, para desforestar grandes áreas de la jungla en combate. Después de la segunda guerra mundial, estos químicos se utilizaron como pesticidas en la producción agrícola, para fumigación ambiental para la erradicación de mosquitos, y para uso particular en casas y jardines. Durante 1960 y 1970, epidemiólogos en EE.UU. notaron un aumento en la incidencia de linfoma de Hodgkin. Estos casos fueron claramente agrupados en áreas agrícolas. Este aumento en la incidencia de linfomas de Hodgkin fue paralelo al aumento del uso de pesticidas, algunos epidemiólogos teorizaron que habría una relación de causa-efecto. El revolucionario libro de Rachel Carson, *“Silent Spring”*, publicado por primera vez en 1962, inició el lento proceso de concienciación política y pública sobre los peligros para la vida salvaje, humana y el ecosistema por el uso de los pesticidas. Este proceso continuó con *“Our Stolen Future”* escrito por el Vicepresidente Al Gore, como la secuela de *Silent Spring*, el cual documentó los efectos sobre la salud de la disrupción endocrina producida por químicos. Desde entonces han habido cientos de estudios científicos en todos los continentes para determinar si existe relación entre el uso de pesticidas y problemas de salud humanos (OCFP, 2004).

Algunas sustancias químicas tienen la capacidad para interferir en el funcionamiento del sistema endocrino, en el mecanismo de acción de las hormonas, y son llamados desreguladores o disruptores endocrinos. Las alteraciones producidas por los disruptores endocrinos pueden ser temporales o permanentes, y pueden causar: anomalías reproductivas, (disfunción gonadal morfológica y funcional, por ejemplo: infertilidad y disminución de la libido) y malformaciones congénitas (desarrollo intrauterino embriológico y fetal, alterados) (Keiroz, 2006).

Los datos obtenidos en diferentes estudios acerca de la relación entre resultados reproductivos adversos y ocupación parental en la agricultura no son consistentes. Mientras algunos estudios muestran que los hijos de agricultores tienen una mayor frecuencia de muerte fetal y/o mortalidad

perinatal que los hijos de los no agricultores, probablemente debido a exposición a pesticidas, otros estudios no han hallado diferencias entre agricultores y no agricultores en estos resultados reproductivos adversos, ni han encontrado evidencias convincentes respecto a que la muerte perinatal esté asociada con el uso de pesticidas. Una posible explicación para estos resultados inconsistentes es que la causa principal de muerte fetal sea diferente de un lugar a otro. Se ha observado que la descendencia de los agricultores tiene un mayor riesgo de anomalías congénitas. Mientras que las anomalías congénitas en la mitad de 1990 representaron alrededor del 20% de las muertes fetales durante el primer año de vida en algunos países, en otros, el porcentaje fue de casi el 40% (Regidor y otros, 2004).

Desde 1992 ha habido un gran número de estudios examinando la asociación entre pesticidas y malformaciones congénitas en USA, España, América Latina, Noruega, Finlandia, Dinamarca, Filipinas y Canadá. Una variedad de diseños de investigación fue empleado incluyendo: caso-control, retrospectivo de cohorte, de corte transversal, y ecológicos. La exposición a pesticidas fue medida indirectamente a través de documentos de trabajo, cuestionarios, datos de censos, base de datos, y lugar de residencia: industrial, agrícola o urbana. Unos pocos estudios utilizaron revisión higienista industrial, o una estimación experta de la exposición en un intento de representar con mayor seguridad los datos de la exposición (OCFP, 2004).

En el Paraguay, existe actualmente un gran desarrollo de la agricultura industrializada y una expansión del cultivo de soja. En el Departamento de Itapúa, la estimación de superficie sembrada por soja ocupa el segundo lugar comparado con otros Departamentos y abarcó aproximadamente una superficie de 465.014 hectáreas durante la zafra 2005 y 2006, con el consecuente uso masivo e intensivo de plaguicidas (CAPECO, 2006).

Más de 24 millones de litros de agrotóxicos al año están siendo empleados en cultivos de soja en Paraguay, situación que llevó a que desde 2003 pasara a formar parte de la lista de “países preocupantes” para el Fondo de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Esta situación, ha generado la necesidad de estudiar los efectos de los pesticidas sobre la salud reproductiva de la población en edad fértil de la zona de Itapúa.

1. Marco metodológico

1.1 Objetivos

a. General

Determinar la asociación entre exposición a plaguicidas durante el primer trimestre de gestación y malformaciones congénitas en pacientes que nacen en el Hospital Regional de Encarnación

b. Específicos

- 1) Determinar la asociación entre la exposición a plaguicidas y el riesgo de malformación congénita
- 2) Determinar la asociación entre otros factores de riesgo conocidos para malformación congénita: medicamentos, fiebre, exantemas, radiación y antecedentes familiares y obstétricos
- 3) Describir las características demográficas de las mujeres que tienen sus hijos en el Hospital Regional de Encarnación
- 4) Determinar la prevalencia de malformaciones congénitas en el Hospital Regional de Encarnación.

1.2 Material y método

Es un estudio prospectivo de caso-control. Esta investigación se aplicó en el Hospital Regional de Encarnación y se inició el 28 de marzo del año 2006 hasta el 28 de febrero de 2007.

Se consideró malformación a toda alteración morfológica, clínicamente diagnosticable con aceptable grado de certeza. La clasificación de las anomalías congénitas se tomó de la descripción de las malformaciones del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).

Se investigaron dos poblaciones de datos para obtener estadísticas y averiguar todas las características de los factores de riesgo; por cada niño con defectos congénitos (caso) se estudió el otro niño sano del mismo sexo y edad (control)

Para cada paciente malformado se diligenció la ficha de caso y la ficha para su respectivo control exceptuando los mortinatos malformados a los cuales solamente se les llenó la ficha de caso.

Se identificó como **caso** a todo niño/a que nazca en el hospital y presente una malformación congénita mayor o menor, diagnosticada previamente por un médico.

Los **controles** fueron los dos siguientes niños/as del mismo sexo que nacieron inmediatamente luego del caso y sin las deformidades congénitas. En algunas ocasiones, por cada caso se incluyó un solo control. Esta situación se debió sobre todo a los neonatos malformados que nacieron los fines de semana en dónde el médico de guardia sólo registró un control.

El muestreo es no probabilístico para los **casos** y aleatorio simple para los **controles**.

- **Criterio de inclusión (caso):** todo recién nacido que haya nacido con el diagnóstico de malformación congénita única o múltiple.

- **Criterio de exclusión (caso):** todo mortinato menor a 500 gr. Y todo recién nacido que no posea ninguna malformación congénita.
- **Criterio de inclusión (control):** todo recién nacido, del mismo sexo que nazca inmediatamente luego del caso y sin ninguna malformación congénita.
- **Criterio de exclusión (control):** todo recién nacido que nazca inmediatamente luego del caso y que no sea del mismo sexo.

Previo consentimiento informado³, se aplicó un cuestionario estructurado⁴ (previamente validado) a las madres de los niños/as de ambos grupos, con entrevistadores (la mayoría de los entrevistadores fueron médicos internos y en algunas ocasiones una licenciada en enfermería) adiestrados previamente en la técnica de la entrevista, para identificar formas de contacto con pesticidas e interrogatorio sobre factores de riesgo conocidos de malformaciones congénitas, tales como el uso de medicamentos (antibióticos, analgésicos, anticonvulsivantes, antieméticos), enfermedad durante el embarazo (fiebre elevada, exantema), toxicomanías, genopatías, amenaza de abortos, antecedentes de hijos malformados y diabetes mellitus.

Se utilizó estadística descriptiva para determinar frecuencias simples, absolutas y relativas de las malformaciones y su distribución. Para identificar la asociación de variables se aplicó "Ji" cuadrado (χ^2), calculando la fuerza de asociación mediante el cálculo del OR, (*Odds Ratio*) y su intervalo de confianza del 95%. Se consideró significancia estadística cuando $p < 0.05$.

Se definió **exposición** como cualquier contacto (inhalación, ingestión, contacto por piel y mucosas) con productos agroquímicos utilizados en la región para el control de plagas en la siembra. Se establecieron convencionalmente nueve formas de exposición a plaguicidas:

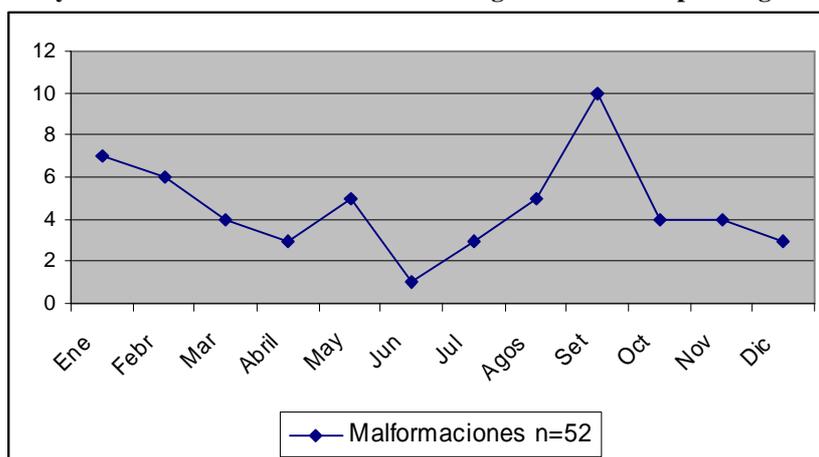
- 1) Contacto directo accidental
- 2) Ausencia de equipo de protección al aplicarlo
- 3) Almacenamiento en casa habitación
- 4) Presencia en campos fumigados
- 5) Comer en campos fumigados
- 6) Utilizar envases contenedores para agua de consumo
- 7) Convivencia con cónyuge trabajador en campos fumigados
- 8) Lavar ropa contaminada
- 9) Vivir cerca de campos fumigados.

En el apartado de resultados, se presentan las frecuencias, tal como se llenaron las fichas. Algunas variables no fueron registradas en el 100% por ello las (n) muestran diferencias en el número total. Los datos fueron almacenados en una base de datos informatizada (EpiInfo 6.0).

2. Análisis de datos de la investigación

Se analizaron 139 fichas de recién nacidos, 52 casos y 87 controles. El número total de nacimientos vivos fue de 2.414. El número total de malformados fue de 52, dando una prevalencia global de 2,2%. El total de mortinatos fue de 34, de los cuales 2 presentaron malformaciones múltiples; en los demás no se describió malformación visible. El promedio de nacimientos por mes fue de 216. La frecuencia de malformados por mes se observa en la Fig. 1.

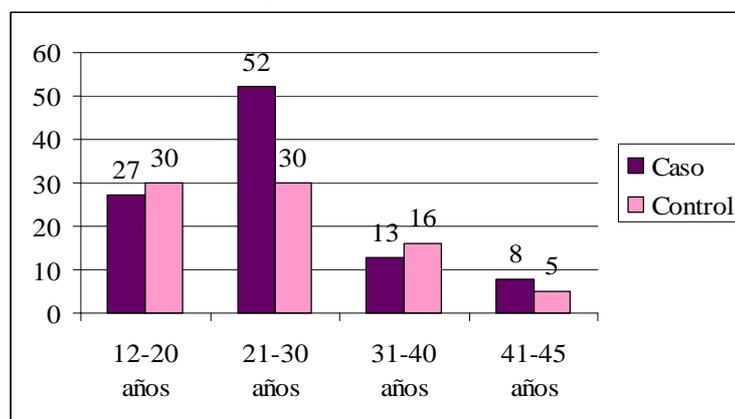
Fig. 1. Distribución y frecuencia de las malformaciones congénitas en el Hospita Regional de Encarnación



El 55% (77/139) de las fichas analizadas procedieron del área urbana de Encarnación, de las cuales el 34% (26/77) fueron malformados y constituyen el 50% (26/52) del total de las malformaciones analizadas. El resto de las malformaciones están distribuidas en los diferentes distritos de la zona de Itapúa.

La edad promedio de las madres con hijos malformados es de 25 años (rango 12-45 años). Las madres con 30 años o menos, constituyen el 80% de la población total y de este grupo el 78% (40/51) tuvieron hijos con malformaciones congénitas, y con similares porcentajes en el grupo control (Fig. 2). La principal actividad laboral fue la de ama de casa 82% (112/137); 80% (40/50) para los casos y 82% (72/87) para los controles. En el nivel de educación, el 66% (90/136) tiene entre 1 y 6 años de escolaridad, repartidas en 74% (37/50) y 61% (53/86) para los casos y controles respectivamente.

Fig.2. Distribución por grupo etario según casos y controles

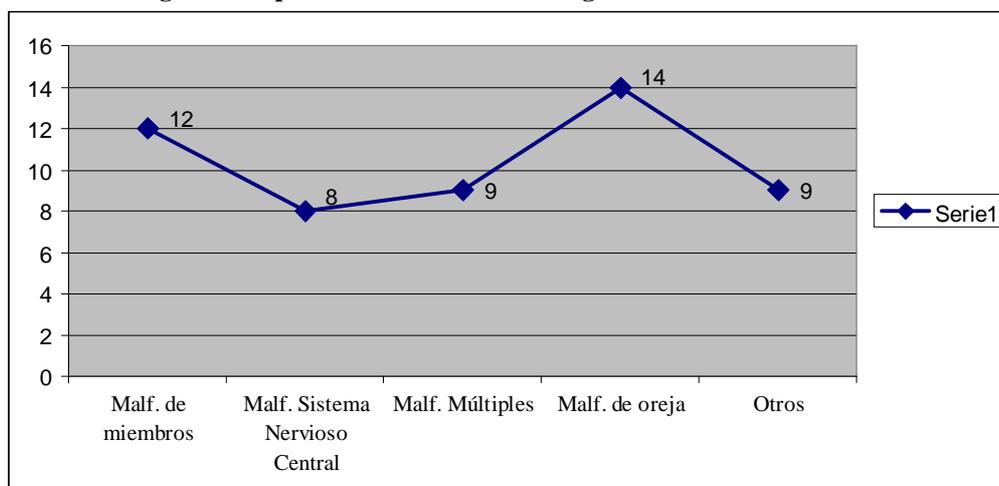


Las diferentes malformaciones congénitas encontradas y agrupadas se observan en la Tabla 1 y Fig. 3.

Tabla 1. Clasificación de las malformaciones congénitas. Hospital Regional de Encarnación

Descripción	Frecuencia n	Porcentaje %
Agnesia de Brazo	1	1,9
Agnesia de Mano	1	1,9
Agnesia de Oreja	2	3,8
Anencefalia	2	3,8
Aplasia cutis-apéndices preauriculares	1	1,9
Apéndices preauriculares	6	11,5
Facies anormales	6	11,5
Microcefalia-craneosinostosis-turricefalia	1	1,9
Criptorquidia	1	1,9
Extrofia de cloaca	1	1,9
Fístula preauricular- apéndices preauriculares	1	1,9
Paladar hendido- Pie bot bilateral	1	1,9
Hidrocefalia	1	1,9
Hidrocefalia y tumoración frontal	1	1,9
Hipospadia	1	1,9
Anomalías de la oreja .Sinequias- Implantación baja+ apéndice preuricular	3	5,8
Malformaciones múltiples (tumoración de cuello, pie bot)	8	16,0
Mielomeningocele	3	5,8
Pie Bot	4	7,7
Pie Bot + agnesia de dedos	1	1,9
Polidactalia	4	7,7
Sindactilia	1	1,9
Total	52	

Fig. 3 Descripción de malformaciones según localización anatómica

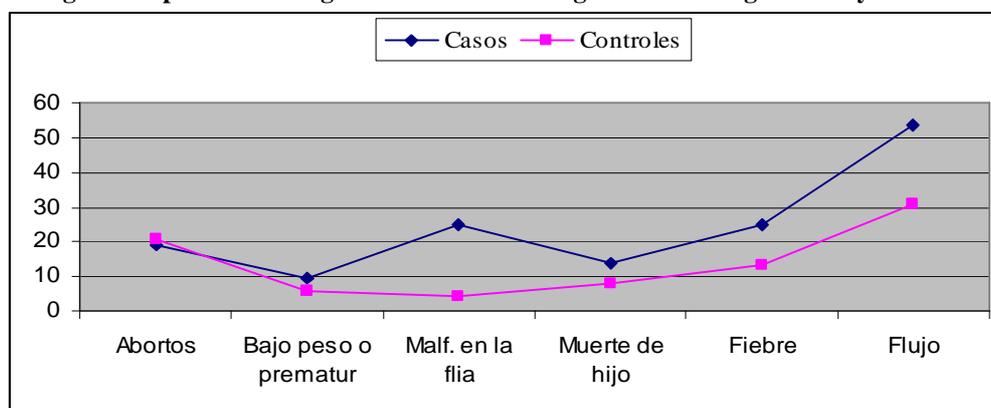


En la Tabla 2 se describen las frecuencias de los diferentes factores de riesgo obstétrico, asociados con malformaciones congénitas. De los que refirieron erupción en piel durante el embarazo (12/139) (ver Tabla 2) el 25% (3/12) lo presentó durante el primer trimestre, el 33,3% (4/12) y el 41,7% (5/12) durante el segundo y tercer trimestre. En relación al uso de medicamentos el 42,1% (16/38) ingirió hierro y vitaminas, los demás medicamentos fueron el paracetamol, antigripales, alfa metildopa, salbutamol y en 2 casos refirieron el uso de citotek.

Tabla 2. Características de antecedentes obstétricos como factor de riesgo para malformaciones congénitas. Hospital Regional de Encarnación

Variables con respuesta afirmativa	Casos		Controles	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Antecedente de abortos espontáneos	10/52	19,2	18/87	20,6
Hijos prematuros o de bajo peso	5/52	9,6	5/86	5,8
Antecedente de malformación congénita en la familia	13/52	25	4/87	4,5
Antecedente de hijos con malformaciones	2/51	3,9	3/86	3,4
Muerte de un hijo antes de nacer o durante la primera semana de vida	7/51	13,7	7/87	8
Fiebre durante los primeros meses del embarazo	13/52	25	12/87	13,1
Sangrado vaginal en el primer trimestre	3/52	5,7	6/87	6,8
Flujo vaginal en el primer trimestre del embarazo	28/52	53,8	27/87	31
Antecedente de erupción en piel en este embarazo	3/52	5,7	9/87	10,3
Si presentó alguna enfermedad durante este embarazo	11/52	21,1	10/87	11,4
Ingestión de algún medicamento en el primer trimestre	18/51	35,2	20/82	22,3
Fumó durante este embarazo	0/52	-	1/87	1,1
Bebió alcohol durante este embarazo	5/52	9,6	8/87	9,1
Si padece de alguna enfermedad	5/52	9,6	10/85	11,1
Si padeció alguna enfermedad como diabetes, asma, hipertensión, hiper o hipotiroidismo durante el primer trimestre	8/52	15,3	11/80	13,7

Fig.4. Comparación de algunas variables de riesgo obstétrico según casos y controles



Entre los antecedentes obstétricos, al comparar los casos con los controles, las variables que demostraron asociación estadística y un mayor riesgo de tener hijos con malformaciones fueron el antecedente de malformación congénita en la familia y el antecedente de flujo vaginal. Ver Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Antecedente de malformación en la familia y comparación entre casos y controles

Variables	Con antecedente de malformación congénita en la familia	Sin antecedente de malformación congénita en la familia	Total
	n	n	
Casos	13	39	52
Controles	4	83	87
Total	17	122	

OR= 6,8 IC (1,94-30,56) Chi cuadrado =12,62 p< 0,0010

Tabla 4. Asociación estadística (χ^2 , OR intervalo de confianza del 95%) entre variables relacionadas con antecedentes obstétricos según los casos y controles

Variables	OR	IC 95%	Valor p (con corrección de Yates)
Antecedente de abortos espontáneos	0,91	0,35 – 2,36	0,8
Hijos prematuros o de bajo peso	1,72	0,37 – 7,88	0,5
Antecedente de malformación congénita en la familia	6,81*	1,94 – 30,56	0,001*
Antecedente de hijos con malformaciones	1,13	0,09 – 10,21	0,7
Muerte de un hijo antes de nacer o durante la primera semana de vida	1,82	0,52 -6,32	0,4
Fiebre durante los primeros meses del embarazo	2,08	0,79 – 5,50	0,1
Sangrado vaginal en el primer trimestre	0,83	0,15 – 4,01	0,9
Flujo vaginal en el primer trimestre del embarazo	2,59*	1,19 – 5,66	0,01*
Antecedente de erupción en piel en este embarazo	0,53	0,11 – 2,32	0,5
Alguna enfermedad durante este embarazo	2,87	0,73 – 5,86	0,1
Ingestión de algún medicamento en el primer trimestre	1,69	0,73 – 3,92	0,2
Bebió alcohol durante este embarazo	1,05	0,28 – 3,86	0,8
Si padece de alguna enfermedad	0,80	0,22 – 2,78	0,9
Si padeció alguna enfermedad (hipertensión, diabetes, asma) durante el primer trimestre	1,17	0,39 – 3,49	0,9

En la Fig. 5 y en la Tabla 5 se observan las frecuencias y porcentajes entre los casos y controles en relación a la exposición a plaguicidas.

Fig.5. Porcentajes entre variables de exposición a plaguicidas según casos y controles

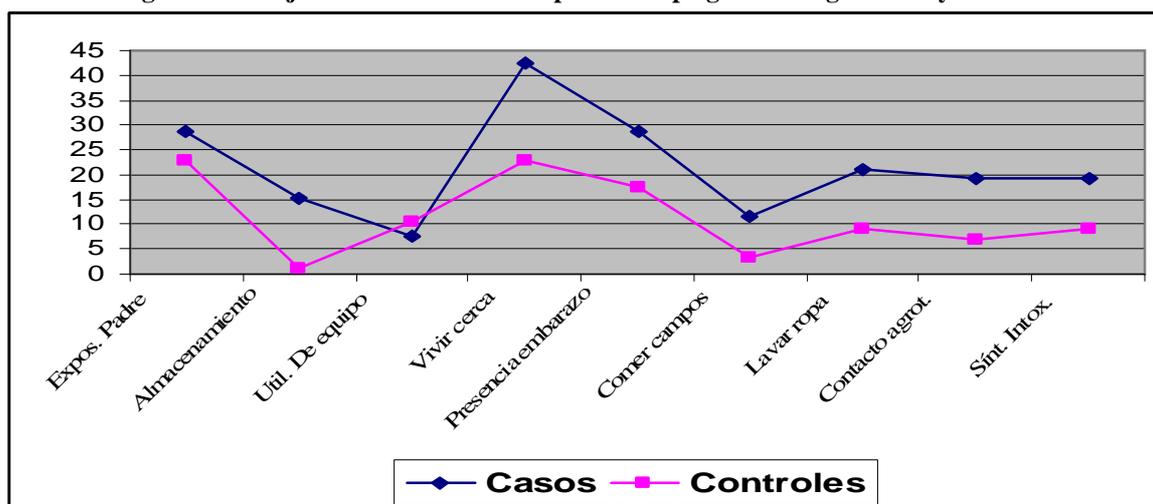
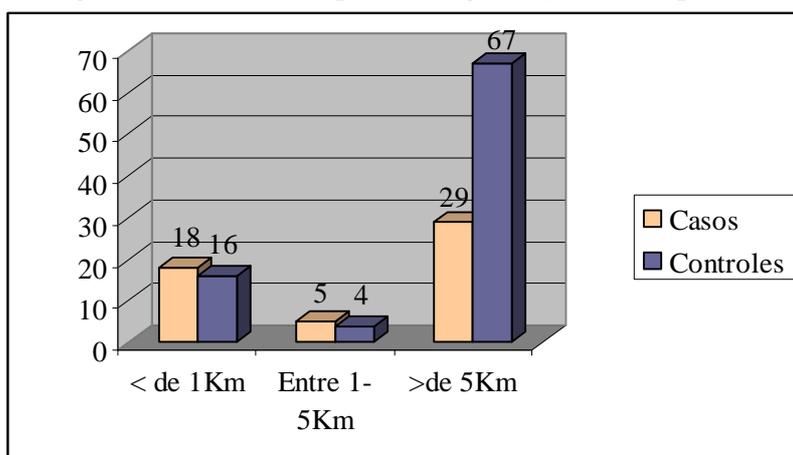


Tabla 5. Características en frecuencias y porcentajes en relación a la exposición a plaguicidas según casos y controles. Hospital Regional de Encarnación

	Casos		Controles	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Exposición del padre a agrotóxicos	15/52	28,8	20/87	22,9
Almacenamiento en la casa o habitación de agrotóxicos	8/52	15,3	1/87	1,1
Utilización de equipo de protección al aplicar agrotóxicos	4/51	7,8	9/85	10,5
Si vive cerca de campos fumigados	22/52	42,3	20/87	22,9
Presencia en campos fumigados antes y durante este embarazo	15/52	28,8	15/86	17,4
Si comió en campos fumigados	6/52	11,5	3/87	3,4
Si lavó ropa contaminada	11/52	21,1	8/87	9,1
Utilización de envases contenedores para agua de consumo	0/52	0	1/87	1,1
Si estuvo en contacto directo o accidental con agrotóxicos	10/52	19,2	6/87	6,8
Si alguna vez presentó síntomas de intoxicación con agrotóxicos	10/52	19,2	8/87	9,1

En la Fig. 6 se describen las distancias existentes entre campos fumigados y vivienda. Se consideró “riesgo de exposición” cuando la vivienda se encontraba menos de 1 km de los campos fumigados.

Fig.6 Distancia entre campos de fumigación y vivienda p<0,008



Al comparar la exposición de plaguicidas entre los casos y controles, vivir cerca de campos fumigados y almacenar agrotóxicos en la casa o habitación constituyeron factores de riesgo para malformaciones congénitas, con diferencias estadísticamente significativas. Tabla 6.

Tabla 6. Asociación estadística (χ^2 , OR intervalo de confianza del 95%) con las variables relacionadas a exposición a agrotóxicos comparando los casos y controles.

Variables	OR	IC 95%	Valor p (con corrección de Yates)
Exposición del padre a agrotóxicos	1,36	0,57 - 3,20	0,5
Almacenamiento en la casa o habitación de agrotóxicos	15,35*	1,96 - 701,63	0,003*
Utilización de equipo de protección al aplicar agrotóxicos	0,72	0,17 - 2,79	0,8
Si vive cerca de campos fumigados	2,46*	1,09 - 5,57*	0,02*
Distancia de la vivienda < 1Km	2,66*	1,19 - 5,97*	0,008*
Presencia en campos fumigados antes y durante este embarazo	1,92	0,78 - 4,74	0,1
Si comió en campos fumigados	3,62	0,73 - 23,38	0,1
Si lavó ropa contaminada	2,65	0,89 - 8,00	0,04*
Si estuvo en contacto directo o accidental con agrotóxicos	3,19	0,97 - 11,4	0,04*
Si alguna vez presentó síntomas de intoxicación con agrotóxicos	2,35	0,77 - 7,23	0,1

*Estadísticamente significativo.

3. Discusión de los resultados

Los resultados de esta investigación muestran una asociación débil entre defectos al nacer y algunos tipos de exposición materna a pesticidas (Tabla 6), con una prevalencia global de malformaciones congénitas evidentes al nacer de 2.2%. Llama la atención que durante el período de investigación, además de los casos registrados, hubo 32 nacidos muertos, sin malformaciones evidentes y que no ingresaron al protocolo de investigación porque sólo se consideró como caso, a los mortinatos con malformaciones. En esta investigación se incluyeron sólo dos mortinatos con malformaciones múltiples.

Estudios que investigaron la relación entre exposición a pesticidas y muerte fetal, sugieren que la exposición a éstos puede estar asociada con mortinatalidad; sin embargo muchos de estos estudios estuvieron plagados por una pobre valoración de la exposición o los efectos de la misma. No obstante, las investigaciones posiblemente señalan una ventana de exposición crítica cuando los fetos son más vulnerables a la exposición de tóxicos (OCFP, 2004).

Pastore y otros (1997) demostraron una clara asociación entre la exposición ocupacional a pesticidas, especialmente durante los primeros meses de gestación, y mortinatalidad, independiente de la causa, en California, Estados Unidos. La exposición ocupacional a pesticidas, durante los dos primeros meses de gestación, se asoció positivamente con muerte fetal debido a anomalías congénitas (OR= 2.4, CI 95% 1.0 a 5.9) durante el primero y segundo trimestre. Con muerte fetal debido a todas las causas de muerte (RR 1.3-1.4, 95% CI 1.0 a 1.7) y muerte fetal debido a complicaciones de la placenta, cordón y membranas (RR 1.6-1.7, 95% CI 1.1 a 2.3). Este estudio analiza causas específicas de muerte y define un tiempo de exposición.

Bell y otros (2001) examinaron la asociación entre muerte fetal tardía debido a anomalías congénitas (73 casos, 611 controles) y la proximidad de la residencia materna a zonas de aplicación de pesticidas en 10 distritos de California. Demostraron un patrón consistente con respecto al tiempo de exposición. El mayor riesgo para muerte fetal debido a anomalías congénitas se encontró en casos de exposición a pesticidas entre la tercera y la octava semana de gestación. La probabilidad aumentaba cuando la exposición se daba en la misma cuadra de la residencia materna.

Los resultados del estudio de Regidor y otros (2004) sugieren que el trabajo agrícola paterno, en áreas donde los pesticidas son utilizados masivamente, en España, aumenta el riesgo de muerte fetal por defectos congénitos. El riesgo también aumenta para los fetos concebidos durante las épocas de uso máximo de pesticidas.

Al analizar la exposición de la madre a plaguicidas, como factor de riesgo para mal formaciones congénitas, vivir cerca de campos fumigados, vivir a menos de 1 km, almacenar plaguicidas en la casa o habitación, lavar ropa contaminada y el antecedente de contacto directo o accidental, mostró diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles.

Así, vivir cerca de campos fumigados tuvo dos veces más riesgo de tener hijos con malformaciones que aquellas mujeres que no vivían cerca de campos fumigados. También, almacenar plaguicidas en la casa o habitación constituyó un factor de riesgo en el presente trabajo. Aunque es infrecuente que las mujeres estén comprometidas en la aplicación o manipulación directa de pesticidas, su exposición a estas sustancias en el trabajo agrícola podría ser debido a su presencia en los campos o

al almacenamiento de pesticidas o equipos utilizados para su aplicación, en sus casas (Lacasaña y otros, 2006).

Heeren y otros (2003) demostraron asociación estadísticamente significativa entre defectos del nacimiento y la exposición de la madre a ciertos tipos de químicos de uso en agricultura. Un modo de exposición fue el uso de recipientes de plástico que contenían agroquímicos, para almacenar el agua utilizada en el hogar, otro modo fue el uso de químicos para el jardín. Los niños con defectos al nacer tuvieron siete veces más posibilidades de nacer de madres expuestas a químicos utilizados en el jardín o sembradíos, comparados con aquellos nacidos de madres que no refirieron exposición. (Odds Ratio 7.18, 95% CI 3.99, 13.25). Se presentaron 6.5 veces más posibilidades de defectos en nacidos de madres quienes usaron contenedores de plástico para cargar agua, algunos de éstos contenían previamente pesticidas, (OR 6.5, 95% CI 2.2, 27.9).

Los resultados del estudio de García y otros, agregan evidencia a la ya existente, sobre la asociación entre el trabajo agrícola de la madre y malformaciones congénitas. Las madres que desarrollaron actividades agrícolas durante el mes antes de la concepción y el primer trimestre de embarazo, mostraron incremento en el riesgo de defectos del sistema nervioso, fisura palatina, y múltiples anomalías (García, 1999).

Kristensen y otros (1997) hallaron riesgo aumentado para espina bífida e hidrocefalia, ante la exposición paterna a pesticidas en huertas e invernaderos. También hallaron asociación entre exposición a pesticidas en graneros y la presencia de defectos en la reducción de la cadera, así como relación entre la exposición y criptorquidia e hipospadias

Rojas y otros (2000) en un estudio prospectivo de casos y controles, investigaron la asociación entre la incidencia de malformaciones congénitas (Hospital Regional de Rancagua, Chile) y la exposición de los padres a pesticidas (exposición ocupacional o por residir alrededor de sembradíos fumigados). En dos años, hubo un total de 453 nacidos con malformaciones congénitas con una incidencia de 41.2 por mil, considerando sólo los nacidos vivos. El análisis pareado de casos y controles mostró una asociación de malformaciones congénitas con exposición materna a pesticidas, con fracción atribuible de 54.4%.

Las madres involucradas en trabajos agrícolas durante el periodo de riesgo agudo (ARP) experimentaron un mayor riesgo de tener hijos anencefálicos: OR = 4.58 (95% CI 1.05 to 19.96). Los resultados de este estudio soportan la hipótesis que los efectos de la exposición materna a trabajos agrícolas, se relacionan con el cierre del tubo neural y sugieren que la exposición de los padres a pesticidas en el período periconcepcional o antes, puede también incrementar el riesgo de tener un hijo con anencefalia. En el caso de las madres, la exposición en el período periconcepcional constituye el riesgo más importante, así es que las mujeres que trabajan en tareas agrícolas durante el período de riesgo agudo (tres meses antes y un mes después de la última menstruación) tienen cuatro veces más riesgo de tener un hijo anencefálico que las mujeres no expuestas a tareas agrícolas. Las que trabajen en agricultura antes del período de riesgo agudo, demuestran un riesgo mucho menor (Lacasaña y otros, 2006).

La investigación realizada en mujeres expuestas a pesticidas en el estado de Nayarit, México, mostró asociación entre la exposición y malformaciones congénitas. Las madres expuestas tuvieron riesgo mayor de tener un hijo con malformaciones (OR= 3.5, CI95% 2.05-6.34, p <0.05), con riesgo mayor para las madres con exposición ocupacional (OR = 6.33, CI95% 2.95-13.7, p < 0.0001) y en madres

que viven cerca de áreas sometidas a tratamiento con plaguicidas (OR = 3.47, CI95% 1.91-6.33, $p < 0.0001$) (Medina-Carrillo y otros, 2002).

Garry y otros (2002) han demostrado que los aplicadores de agrotóxicos y la población general del Red Rider Valley (region agrícola de Minnesota, EE.UU) tienen la mayor frecuencia de defectos al nacer en el Estado de Minnesota. En este estudio, en las familias de aplicadores de fungicidas, el número de niños del sexo masculino nacidos vivos con o sin defectos al nacer fue significativamente reducido.

Como en la investigación anterior realizada por el mismo autor (1989-1991), la concepción en la primavera llevó a un significativo mayor número de niños con defectos al nacer, comparado con niños concebidos en cualquier otra estación. Estos datos sugieren que agentes presentes en el ambiente durante la primavera, quizá herbicidas, tienen un efecto adverso sobre la frecuencia de defectos al nacer. Probablemente los fungicidas afecten selectivamente la sobrevivencia de los fetos de sexo masculino. Eventos aneuploides y disrupción, solos o en combinación, son mecanismos biológicos posibles en la explicación de efectos adversos sobre la reproducción. Concluyen que son necesarios estudios biológicos con base en humanos, animales y estudios *in Vitro*, para corroborar esta hipótesis.

En la investigación realizada en el Hospital Regional de Itapúa, no se realizó discriminación por sexo entre los casos y controles.

Ronda y otros (2005) analizaron la asociación entre muerte fetal en anomalías congénitas y padre agricultor, en madres amas de casa y empleadas fuera del hogar. El riesgo relativo de muerte fetal en agricultores, comparado con no agricultores fue 1.24 (95% intervalo de confianza= 0.38- 4.02) en madres empleadas y 1.68 (95% intervalo de confianza= 1.03-2.73) en amas de casa. El riesgo de muerte fetal fue mayor en hijos de agricultores expuestos a pesticidas y en madres amas de casa.

Chia y Shi (2002) revisaron estudios epidemiológicos sobre ocupación paterna y su relación con malformaciones congénitas. Hubo una variedad de ocupaciones paternas que repetidamente se relacionaron con defectos al nacer, éstas fueron: porteros, pintores, tipógrafos, bomberos, ocupaciones relacionadas a la agricultura y las que exponen a solventes. La debilidad común en la mayoría de los estudios fue: una valoración incorrecta de la exposición, sistemas diferentes de clasificación, criterios de inclusión diferentes y un bajo poder estadístico. Muchos de estos estudios se realizaron en países desarrollados, en ellos los niveles de exposición podrían ser bajos y el ambiente laboral muy diferente a los de países del tercer mundo. A menos que esos países tengan un buen sistema de monitoreo de los defectos al nacer, estos estudios podrían ser difíciles de conducir.

Recomiendan que al estudiar los grupos ocupacionales específicos, la evaluación de la exposición tendría que incluir no solo la historia (con toda su carga de sesgo potencial) sino también resultados de vigilancia ambiental y biológica (datos pasados y presentes). Los agentes causales podrían ser confirmados y se tomarían las medidas de prevención adecuadas. Con estas acciones la frecuencia de defectos al nacer, asociados con exposición ocupacional podría minimizarse.

Se ha puesto de manifiesto el efecto genotóxico de los plaguicidas, en mujeres ocupacionalmente expuestas en plantas empacadoras de banano en Guácimo y Pococí, Costa Rica. Se analizaron 100 figuras mitóticas por persona y se registraron aberraciones, el 16% de las células pertenecientes a mujeres trabajadoras expuestas, tenían una o más anormalidades contra el 6% en el grupo de

mujeres no expuestas ($p \leq 0.05$). Las trabajadoras mostraron mayor frecuencia en fracturas cromosómicas, cantidad total de células anormales y total de anomalías cromosómicas (Cuenca, 2004).

Por otro lado, en el Hospital Regional, más de la mitad de la población estudiada y la mitad de los casos provinieron del área urbana de Encarnación; esta situación puede mostrar un sesgo de la población expuesta. Es probable que las mujeres con mayor riesgo de exposición que viven en zonas agrícolas, en la cercanía de plantaciones, acudan a hospitales más cercanos o tengan partos domiciliarios. También llama la atención la frecuencia mayor de malformación, en el mes de setiembre (Fig.1). La mayoría de las madres eran menores de 30 años. No hubo diferencia estadística entre los casos y controles al comparar la edad, el nivel de educación y la profesión de las madres gestantes.

En cuanto a los factores maternos, se encontró que el antecedente de malformación congénita en la familia tuvo una asociación fuertemente estadística y mayor riesgo de presentar malformación, que podría estar en relación con causas genéticas.

Los efectos de exposición a químicos son difíciles de estudiar, debido a que los experimentos en humanos, generalmente, no son considerados éticos. Mucha de la información se obtiene de exposición accidental, sobredosis, o de estudios de trabajadores expuestos ocupacionalmente. Estudios epidemiológicos en la población general pueden ser útiles, pero a menudo presentan limitaciones. La valoración de la exposición, un punto crítico en estudios epidemiológicos, es también a menudo difícil. La evaluación retrospectiva de la exposición usualmente requiere estimaciones y considerable juzgamiento y está sujeta a errores significativos. Los efectos de la exposición pueden variar dependiendo de la edad en la que sucede (in útero, niños, adultos), de la ruta de la exposición (inhalación, ingestión, cutánea), la cantidad y la duración de la exposición, exposición a múltiples químicos simultáneamente y otros factores de susceptibilidad, incluyendo variabilidad genética. La experimentación animal provee importantes datos acerca de la toxicidad de químicos y añade credibilidad biológica a sospecha de asociación causal en humanos (Sarah, 2005).

El conocimiento actual acerca de los niveles tolerables y las consecuencias tóxicas de la exposición a pesticidas durante el desarrollo humano es más bien escaso. Debido al riesgo elevado de exposición a pesticidas, particularmente en países menos desarrollados, existe una urgente necesidad de estudios epidemiológicos bien controlados que aclaren los riesgos reales. La revisión realizada por Hanke sugiere una gran necesidad de aumentar el conocimiento de los trabajadores que están ocupacionalmente expuestos a pesticidas, acerca de los potenciales efectos negativos sobre la fertilidad y resultados reproductivos (Hanke, 2004).

El desarrollo de estrategias de prevención a la exposición a plaguicidas es prioritario. Los resultados de una investigación sobre prácticas de utilización de pesticidas en agricultores sugieren que los trabajadores agrícolas que manipulan plaguicidas no están suficientemente informados en cuanto a los riesgos derivados de la exposición a estos productos y utilizan muy deficientemente las medidas de protección personal. Ello pone de manifiesto la necesidad de desarrollar los programas y las medidas de prevención necesarias para proteger a estos trabajadores (García, 2002).

En el país, ésta es la primera investigación que aborda los efectos de los pesticidas sobre la salud humana, específicamente los defectos al nacer. A pesar de haber establecido una asociación entre los pesticidas y los defectos al nacer, una limitación de esta investigación es el pequeño tamaño de la

muestra que resulta en una reducción del poder del estudio y amplios intervalos de confianza especialmente relacionados al almacenamiento de tóxicos en el hogar. Se registraron 32 fetos muertos sin malformación evidente cuya causa de muerte no fue determinada, en ellos no se evaluó la exposición a pesticidas y su relación con la muerte debido al diseño del estudio. Esta situación debe ser explorada en forma más profunda.

Aunque el estudio de algunas malformaciones congénitas más frecuentemente descritas, en asociación con factores de riesgo externos, permitiría limpiar de factores genéticos y constitucionales, requeriría más tiempo conseguir un mayor número de casos para obtener resultados más confiables.

Hay una creciente aceptación en la comunidad científica acerca de la exposición a pesticidas y el riesgo de defectos al nacer y otros impactos sobre la salud; mitigar estos riesgos, no debería ser puesto únicamente sobre la fuerza laboral vulnerable. Más aún, las instituciones reguladoras deberían mejorar la protección en el trabajo, y acelerar los esfuerzos para reemplazar los pesticidas tóxicos con alternativas seguras, o prácticas que dependan menos del uso de los pesticidas. Más que como una tragedia aislada, la posibilidad de un riesgo aumentado de defectos al nacer entre los agricultores, debería ser visto como un problema sistémico y de justicia social.

- **En síntesis.** Los resultados muestran asociación **entre la exposición a plaguicidas y malformaciones congénitas en neonatos nacidos en el HRE, Paraguay.** Se requieren estudios futuros para confirmar estos hallazgos.

Anexo I. Cuestionario – Malformaciones congénitas

Nombre del entrevistador: Fecha de la entrevista:
Nombre y Apellido de la madre: Edad materna al parir:
Escolaridad: Procedencia:
Ocupación:

ANTECEDENTES OBSTETRICOS

Cuántos embarazos ha tenido?

Tiene antecedente de aborto/s espontáneos? Si No

Ha tenido hijos prematuros o de bajo peso: Si No

Existe antecedente de malformación congénita en la flia? Si No

Qué tipo de malformación?:.....

Ha tenido hijos malformados? Si No

Se ha muerto algún hijo antes de nacer o durante la primera semana de vida? Si No

Ha tenido fiebre alta durante los primeros meses de este embarazo? Si No

Tiene antecedente de sangrado vaginal en el primer trimestre de este embarazo? Si No

Tiene antecedente de flujo vaginal en el primer trimestre de este embarazo? Si No

Tiene antecedente de erupción en piel durante este embarazo? Si No

En que época de su embarazo:

1er trimestre

2do trimestre

3er trimestre

Tuvo alguna enfermedad durante este embarazo Si No

Ha tomado algún medicamento durante el primer trimestre de este embarazo? Si No

Cuál medicamento?.....

Fumó durante este embarazo? Si No

Tomó alcohol durante este embarazo Si No

Padece de alguna enfermedad? Si No

Cuál?

Padeció de asma bronquial, hipertensión arterial, diabetes mellitus, diabetes gestacional, obesidad, hipertiroidismo, hipotiroidismo) durante el primer trimestre de este embarazo? Si No

Cuál de ellas:;

Anexo II. Cuestionario – Exposición a agrotóxicos referida a este embarazo

El padre de su hijo estuvo en contacto, trabajó o vivió cerca de cultivos que utilizaron agrotóxicos:

Si No A veces

Desde hace cuánto tiempo?

Almacenamiento en casa o habitación de agrotóxicos: Si No

Desde hace cuánto tiempo?

Utilizó equipo de protección al aplicar algún agrotóxico: Si No A veces

Vive cerca de campos fumigados: Si No

Desde hace cuánto tiempo?

Su vivienda se encuentra a:

1) < de 1 km

2) Entre 1-5 Km

3) > de 5 km de los campos fumigados

Estuvo presente en campos fumigados antes y durante este embarazo: Si No

Desde hace cuánto tiempo?

Comió en campos fumigados Si No

Desde hace cuánto tiempo?

Lavó ropa contaminada? Si No

Desde hace cuánto tiempo?

Utilizó envases contenedores para agua de consumo? Si No

Desde hace cuánto tiempo?

Estuvo en contacto directo o accidental con agrotóxicos: Si No

Desde hace cuánto tiempo?

Tuvo alguna vez síntomas de intoxicación con agrotóxicos (vómitos, cefaleas crónicas, dolor de estómago, mareos, nauseas y desmayos frecuentes)? Si No

Cuántas veces?

Anexo III. Consentimiento informado. Malformaciones congénitas y factores de riesgo asociados a agrotóxicos

Yo he tenido la chance de preguntar acerca de la investigación sobre **Malformaciones congénitas y factores de riesgo asociados a agrotóxicos**, he recibido respuestas satisfactorias y he comprendido suficientemente el alcance de la misma. Asumo que recibiré información adicional sobre los resultados de la investigación apenas éstos estén disponibles.

He recibido una copia del documento firmado.

Manifiesto mi acuerdo con la aplicación de la encuesta

Nombre	Firma	Fecha
Nombre del paciente		
Nombre de testigo	Firma	Fecha
Nombre del médico	Firma	Fecha

Manifiesto mi desacuerdo con la aplicación de la encuesta

Nombre	Firma	Fecha
Nombre del paciente		
Nombre del testigo	Firma	Fecha
Nombre del medico	Firma	Fecha

Bibliografía

- Anomalies and Paternal Exposure to Agricultural Pesticides Depending on Mother's Employment Status. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*.
- Bell, EM.; Hertz-Picciotto, I. y Beaumont, JJ.(2001). A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology*.
- Brent RL. (2004). Environmental Causes of Human Congenital Malformations: The Pediatrician's Role in Dealing With These Complex Clinical Problems Caused by a Multiplicity of Environmental and Genetic Factors. *Pediatrics*.
- Calvert GM, Alarcon WA, Chelminski A, Crowley MS, Barrett R, Correa A, et al. (2007). Case Report: Three Farmworkers Who Gave Birth to Infants with Birth Defects Closely Grouped in Time and Place—Florida and North Carolina, 2004–2005. *Environ Health Perspect*.
- CAPECO (2006). Estimación de superficie sembrada por Departamento. Año agrícola 2005/2006. Cámara Paraguaya de Exportadores de Cereales y Oleaginosas. <http://www.capeco.org.py/menu.html>
- Cavières MF. (2004). Exposición a pesticidas y toxicidad reproductiva y del desarrollo en humanos. Análisis de la evidencia epidemiológica y experimental. *Rev Méd Chile*.
- Chia S-E, Shi L-M. (2002). Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occupational and Environmental Medicine*.
- Cuenca P. y Ramírez V. (2004). Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas a plaguicidas. *Rev. Biol. Trop*.
- Diario Última Hora (2006). Política, Asunción, 12 de mayo. www.ultimahora.com.py/NoticiasPais.asp?Noticia=226065&Fecha=12/05/2006
- García AM, Fletcher T, Benavides FG. (1999). Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol*.
- García AM, Ramírez A, Lacasaña M. (2002). Pesticida application practices in agricultural workers. *Gac Sanit*.
- Garry, VF.; Harkins, ME.; Erickson, LL.; Long-Simpson, LK.; Holland, SE. y Burroughs, BL. (2002). "Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA". *Environmental Health Perspectives*.
- Hanke, W. y Jurewicz, J. (2004). The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health*.
- Heeren, GA.; Tyler, J. y Mandeya, A. (2003). Agricultural chemical exposures and birth defects in the Eastern Cape Province, South Africa A case – control study. *Environ Health*.
- Jurewicz, J.; Hanke, W.; Johansson, C.; Lundqvist, C.; Ceccatelli, S. y Van Den Hazel P, et al. (2006). Adverse health effects of children's exposure to pesticides: What do we really know and what can be done about it. *Acta Paediatrica*.
- Keiroz Kaltenecker Retto de Queiroz, E. y Waissman, W. (2006). Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad. Saúde Pública*.
- Kristensen, P.; Irgens, LM.; Andersen, A. Bye AS y Sundheim, L. (1997). "Birth defects among offspring of Norwegian farmers. *Epidemiology*.
- Lacasaña, M.; Vázquez-Grameix, H.; Borja-Aburto, V. H.; Blanco-Muñoz, J.; Romieu, I. y Aguilar-Garduño, C. et al. (2006). Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occupational and Environmental Medicine*.

- Medina-Carrillo, L.; Rivas Solís, F. y Fernandez-Arguelles, R. (2002). Risk for congenital malformations in pregnant women exposed to pesticides in the state of Nayarit, Mexico. *Ginecol Obstet Mex*.
- OCFP (2004). The Ontario College of Family Physicians. Systematic Review of Pesticide Human Health Effects. Toronto: Ontario College of Family Physicians. www.ocfp.on.ca
- Pastore, LM.; Hertz-Picciotto, I. y Beaumont, JJ. (1997). Risk of stillbirth from occupational and residential exposures. *Occup Environ Med*.
- Regidor, E.; Ronda, E.; García, AM. y Domínguez, V. (2004). Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occupational and Environmental Medicine*.
- Rojas, A.; Ojeda, ME. y Barraza, X. (2000). Malformaciones congénitas y exposición a pesticidas. *Rev Méd Chile*.
- Ronda, E.; Regidor, E.; Garcia, AM. y Dominguez, V. (2005). Association Between Congenital
- Sarah Janssen, MD.; Gina Solomon, MD. y Schettler, T. (2005). Chemical Contaminants and Human Disease: A Summary of Evidence. San Francisco: San Francisco Medical Society. www.sfms.org