



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN EPIDEMIOLOGÍA

T E S I S

***“DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA PREVALENCIA DE DEFECTOS DEL TUBO
NEURAL Y SU RELACIÓN ESTADÍSTICA Y ESPACIAL CON LOS ÍNDICES DE
MARGINACIÓN Y DESARROLLO HUMANO. MÉXICO 2008-2012.”***

Que para obtener el grado como Médico Especialista en Epidemiología

P R E S E N T A

DR. CUTBERTO ESPINOSA LÓPEZ

DIRECTOR

DR. ESTEBAN RODRÍGUEZ SOLIS

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JAVIER VALDÉS HERNÁNDEZ

México D.F.

JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LIBERACIÓN DE TESIS

TÍTULO: Distribución geográfica de la prevalencia de Defectos del Tubo Neural y su relación estadística y espacial con los índices de marginación y desarrollo humano. México 2008-2012.

ALUMNO: Cutberto Espinosa López

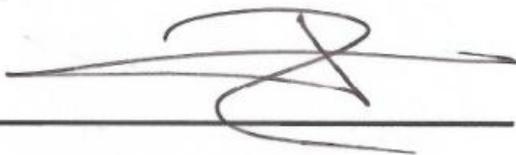
DIRECTOR: Dr. Esteban Rodríguez Solís; Médico Especialista, Dirección General de Epidemiología.

LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA



DR. CUITLÁHUAC RUÍZ MATUS

Director General de Epidemiología y
Profesor titular de la Residencia en Epidemiología



DR. JAVIER MONTIEL PERDOMO

Coordinador de la Residencia en
Epidemiología. DGAE, DGE, SSA.



DR. ESTEBAN RODRÍGUEZ SOLIS

Director de tesis

México D. F. a Julio de 2014.

DATOS DE TESIS

Título: Distribución geográfica de la prevalencia de defectos del tubo neural y su relación estadística y espacial con los índices de marginación y desarrollo humano. México 2008-2012.

Alumno: Cutberto Espinosa López.

Director: Dr. Esteban Rodríguez Solís.

Asesor: Dr. Javier Valdés Hernández.

RESUMEN

Introducción: Los defectos del tubo neural (DTN) ocupan el segundo lugar en frecuencia dentro de las malformaciones congénitas; en México se reportan de 5 a 25 casos de DTN por cada 10,000 nacimientos. El carácter multifactorial de los DTN impide establecer de manera precisa a los factores que determinan su prevalencia; sin embargo, se ha relacionado a las diversas condiciones que repercuten sobre la salud de las poblaciones, por lo que se ha considerado a los índices de marginación (IM) y de desarrollo humano (IDH) como evaluadores de los avances y privaciones poblacionales, además de los cambios socioespaciales involucrados. El estudio de la distribución de áreas geográficas en condiciones similares permite determinar la prevalencia de DTN en áreas geográficas pequeñas, además de mostrar su conglomeración o dispersión dentro de un territorio.

Objetivo: Conocer la prevalencia de DTN a diferentes niveles de desagregación político administrativa: nacional, estatal y municipal durante el periodo 2008-2012, así como su distribución espacial por municipios del país que permita delimitar áreas de mayor riesgo de prevalencia de DTN y analizar su relación estadística o espacial entre esta distribución y los índices de desarrollo humano y de marginación.

Metodología: Se realizó un estudio de tipo ecológico, empleando técnicas de georreferenciación y análisis espacial. Se tomó como unidad de análisis al municipio, incluyendo a los 2,456 que conforman al país y un total de 10,840,024 nacimientos, englobando nacimientos y muertes fetales registrados en el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) durante el periodo 2008-2012, en los que se incluye el diagnóstico de DTN de acuerdo a los criterios de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades en su décima revisión (CIE-10). Se estudió la relación espacial y estadística entre la distribución municipal de las prevalencias de DTN, IM e IDH del año 2010.

Resultados: La georreferenciación de las prevalencias de los DTN a nivel municipal advierten sobre las áreas más afectadas a lo largo y ancho del país; sin embargo, se existe una conglomeración muy importante en los municipios de los estados de Oaxaca, Puebla, Tlaxcala y Veracruz, lo cual coincide con la distribución del IM e IDH más desfavorables; debe enfatizarse también que aunque el índice de Morán calculado es cercano a cero, existe una significancia importante en la misma región, indicando similitud entre estos municipios.

Conclusiones: Es evidente que las condiciones desfavorables del IM e IDH se distribuyen en todo el país, aunque destaca la coincidencia espacial de estos indicadores con los municipios que poseen altas prevalencias de DTN en el centro del territorio. Así entonces, las condiciones evaluadas por estos indicadores no pueden atribuirse directamente a la prevalencia de DTN; sin embargo, la conglomeración de estos municipios sugiere similitudes entre ellos, lo cual requiere de atención prioritaria y acciones particulares para cada municipio, con la finalidad de incidir sobre los DTN.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, a mis padres, hermana, abuelos y a todas las personas que han colaborado con su amistad, consejo, apoyo, paciencia, motivación y cariño incondicional para concluir la especialidad médica en epidemiología.

Cutberto Espinosa Vanegas

Noé González García

Ma. Guadalupe López Rodríguez

Ricardo Valdés Castro

Imelda Espinosa López

Rafael Figueroa Moreno

Lenny Beatriz Navarrete Martínez

Patricia Rodríguez Zulueta

Gabriel Eduardo Valiente Herver

Oscar Sosa Hernández

Omar Alejandro Márquez Valero

De igual manera, un agradecimiento singular al **Dr. Javier Valdés Hernández** y al **Dr. Esteban Rodríguez Solís**, que como asesor y director de esta tesis, me han orientado, apoyado y corregido, fomentando mi interés y expectativas sobre la epidemiología.

Por último agradezco también a la Dirección General de Epidemiología y a mis compañeros residentes por hacer de esta especialidad, algo valioso personal y académicamente.

Cutberto Espinosa López.

ÍNDICE

I. Antecedentes científicos.....	7
II. Objetivos	
1. Objetivos generales.....	15
2. Objetivos específicos.....	15
III. Material y métodos	
1. Diseño.....	16
2. Tamaño de muestra.....	16
3. Fuentes de información.....	16
IV. Resultados	
1. Calidad y distribución de los datos.....	19
A) Nacimientos.....	19
B) Casos de DTN.....	21
C) Correlación entre la frecuencia absoluta de nacimientos y la frecuencia absoluta de casos de DTN.....	22
2. Prevalencia de DTN a nivel nacional y estatal.....	23
3. Comportamiento de las razones de prevalencia de DTN no suavizadas y suavizadas a nivel municipal.....	24
A) Correlación entre la frecuencia absoluta de nacimientos y la razón de prevalencia de DTN suavizada.....	25
B) Correlación entre la frecuencia absoluta de casos de DTN y la razón de prevalencia de DTN suavizada.....	26
4. Autocorrelación espacial de las razones de prevalencia de DTN no suavizadas y su relación con el patrón espacial de las razones de prevalencia de DTN suavizadas.....	26

5. Identificación de patrones espaciales de las razones de prevalencia de DTN suavizadas en relación con los patrones espaciales de los índices de marginación y de desarrollo humano.....	30
A) Relación entre el patrón espacial del índice de marginación y la distribución de las razones de prevalencia de DTN suavizadas.....	33
B) Relación entre el patrón espacial del Índice de Desarrollo Humano y la distribución de las razones de prevalencia de DTN suavizadas.....	34
C) Correlación entre el índice de marginación (alto y muy alto) e índice de desarrollo humano (bajo).....	35
D) Correlación entre el índice de marginación alto y muy alto y la razón de prevalencia de DTN.....	35
E) Correlación entre el índice de desarrollo humano bajo y la razón de prevalencia de DTN.....	35
6. Patrón especial de razones de prevalencia suavizadas y su relación con las áreas urbanas por tamaño de población.....	35
7. Identificación de municipios prioritarios de intervención.....	37
V. Discusión.....	38
VI. Anexos.....	42

I. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las malformaciones congénitas son alteraciones morfológicas de uno o más órganos o sistemas presentes al momento del nacimiento (1), las cuales representan un importante problema de salud pública, ya que en el mundo afectan a uno de cada 33 recién nacidos y causan más de 270,000 muertes anualmente (2).

Los defectos del tubo neural (DTN) son anomalías ocurridas durante el cierre del tubo neural (3) que pueden involucrar estructuras óseas, meninges, músculos, piel y tejido nervioso, aunque no siempre todas ellas resultan afectadas (4) (5) y se calcula que aproximadamente el 20% de estos pacientes, presentan anomalías congénitas adicionales (6) (7). En el mundo, los DTN ocupan el segundo lugar entre los defectos al nacimiento (DAN), con una prevalencia de hasta 20 a 30 casos por cada 10,000 nacimientos (8).

La gravedad y complicaciones de estas malformaciones dependen de su localización y daño estructural (9), resultando en discapacidades físicas y mentales, así como la muerte fetal o durante la infancia (10). La trascendencia económica de los DTN puede ser cuantificada mediante los costos de estancia hospitalaria y medicamentos, además de otros no cuantificables como alteraciones emocionales del paciente y su familia (11). El impacto económico de los DTN depende del tipo de defecto, sin embargo, es mayor durante la infancia; un estudio realizado en 2003 en Estados Unidos de Norteamérica reportó un gasto anual de 51,574 USD y entre 11,061 y 65,177 USD exclusivamente para espina bífida, mientras que en España, el costo anual estimado para este mismo defecto fue de 2,953 USD en 1988 (12).

En el 95% de los pacientes con DTN, no existen antecedentes familiares, sino solo factores de tipo ambiental, los cuales incluyen nivel socioeconómico bajo, multiparidad, exposición a teratógenos, deficiencia de ácido fólico, Diabetes Mellitus, hipertermia, ocupación, toxicomanías, obesidad materna, entre otros (11). En la región de Beijing-Tianjin en China, Hao y colaboradores, estudiaron la distribución de la población y sus características epidemiológicas, encontrando que los DTN se presentaron con mayor frecuencia en áreas rurales, en comparación con las urbanas (13) (14). De acuerdo al modelo multicausal (multifactorial), el proceso salud-enfermedad deriva de la interacción entre los factores causales o de riesgo, como es el caso de los DTN. Este modelo explica

la influencia simultánea de diversos factores (biológicos, individuales y sociales) y su acción conjunta (15), aunque no permite establecer la magnitud con que cada uno contribuye al resultado sinérgico, aditivo o antagónico (16). La interrelación entre al menos un factor principal y sus acompañantes se denomina cadena epidemiológica, cadena causal, rueda causal o red causal (17), (18). El modelo multicausa- efecto único plantea que ante la interacción de varios factores, siempre se obtendrá el mismo resultado, mientras que el modelo multicausa- multiefecto propone que la interacción de causas no siempre generan el mismo resultado (19).

En México, no existen datos fidedignos sobre la ocurrencia de DAN en general, ni de DTN en particular, las cifras que orientan sobre estas provienen de estudios en hospitales o de sistemas de vigilancia no bien instrumentalizados, con resultados muy dispares entre sí en función de sus capacidades para llevar a cabo los diagnósticos. El Registro de Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas reporta que en México uno de cada 50 recién nacidos vivos y uno de cada nueve recién nacidos muertos presentan algún DAN (20) (21), aunque para DTN se estima una ocurrencia de 5 a 25 casos por cada 10,000 nacimientos (8).

Con información del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural, Mancebo y colaboradores reportaron una frecuencia de 8 DTN por cada 10,000 nacimientos para el año 1999, 6.7 en el año 2000 y 3.3 para el 2001, lo cual incrementó hasta 3.6 y 3.7 para los años 2002 y 2003 respectivamente. Durante el mismo periodo 1999 a 2003, la tasa de mortalidad por DTN disminuyó de 6.2 a 2.8 por cada 10,000 y las diez prevalencias más elevadas para DTN por entidad federativa correspondieron en orden descendente a los estados de Puebla, México, Veracruz, Jalisco, Guerrero, Nuevo León, Guanajuato, Distrito Federal, Baja California y Michoacán (11).

Así mismo, de acuerdo a datos de la Dirección General de Información en Salud de la Secretaría de Salud (DGIS), en el periodo 1955 a 2003, el número de defunciones atribuibles a los DAN en menores de 20 años incrementó de 2,391 a 8,010; desde 1955 la cifra se duplicó cada 20 años, estabilizándose en la década de los años noventa. Tan solo en el periodo 1979 a 2003, el porcentaje de muertes por DAN, incrementó de 4.0 a 18.3, mientras que durante los años 1979 a 1997, el porcentaje en menores de cinco años se mantuvo estable (13 a 18%), disminuyendo posteriormente hasta 6.6 en el año 2003. Los estados con mayor número de muertes por DTN en 1998 y 2003 fueron México, Puebla,

Veracruz y Guanajuato; en ambos años, los DTN ocuparon la segunda causa de muerte en menores de 5 años, con un decremento de de 1,021 a 483 respectivamente en todo el país (22).

En México la carencia de ácido fólico en la dieta se ha privilegiado como factor de riesgo fundamental para los DTN; es por eso que al igual que en otros países, en México, las estrategias preventivas incluyen la fortificación de alimentos (23) y administración de ácido fólico a mujeres en edad reproductiva, para reducir la prevalencia de estos defectos (24) (25) (26). La dosis diaria de ácido fólico recomendada para reducir el riesgo de DTN es de 0.4 mg (400 µg) (25) (27) (28) o de 4 mg si existen antecedentes que incrementen el riesgo de DTN (29); ambas dosis deben administrarse durante el periodo periconcepcional, considerándolo tres meses previos a la concepción y hasta la semana 12 de gestación (30). Con la finalidad de lograr un aporte adecuado de ácido fólico en la población de mujeres en edad reproductiva y disminuir la prevalencia de DTN en el país, estas estrategias son obligatorias y se encuentran regidas por las normas oficiales NOM-034-SSA2-2002 Para la Prevención y control de defectos al nacimiento y NOM-247-SSA1-2008, Productos y servicios. Cereales y sus productos. Cereales, harinas de cereales, sémolas o semolinas. Alimentos a base de: cereales, semillas comestibles, de harinas, sémolas o semolinas y sus mezclas (23) (30).

En relación a otros factores de riesgo para DTN en México, Blanco y colaboradores estudiaron en los estados de Puebla, Guerrero y México, la asociación de diversos factores socioeconómicos con DTN, específicamente con anencefalia (31); así mismo, en los condados del estado de California, en Estados Unidos, Wasserman midió indicadores sociales; ambos autores encontraron un incremento en el riesgo de DTN en hijos de madres con bajo nivel educativo e ingresos económicos bajos (32).

En un estudio realizado en México a nivel municipal, sobre mortalidad por DTN en menores de 5 años entre 1998-2006, de un total de 2,451 municipios, 1,087 (44.35%) fueron considerados como prioritarios de intervención para prevenir las defunciones por esta causa ya que concentraron el 89.45% del total de las muertes; también los resultados mostraron que el 63.23% del total de fallecimientos por estas causas se concentraron en tan sólo 207 (8.36%) municipios del país considerados como de alta y muy alta prioridad y con una distribución espacial formando conglomeraciones coincidiendo con las áreas de mayor urbanización y desarrollo socioeconómico (33).

La prevalencia de los DTN difiere marcadamente entre distintas regiones geográficas (34) (35) (36). Los estudios mencionados, logran evidenciar que las características poblacionales de cada región influyen en la presencia o ausencia de las enfermedades.

En México los factores socioeconómicos, nivel educativo y otros relacionados al progreso y bienestar humano, así como sus desigualdades se encuentran inmersos en el índice de desarrollo humano (IDH) y el índice de marginación (IM).

El índice de desarrollo humano o IDH está definido por el nivel de avances de una población que incluye esperanza de vida, logros en educación y control sobre los recursos necesarios para un nivel de vida digno (37); en contraste, el índice de marginación o IM identifica por áreas geográficas la intensidad de las privaciones a partir de nueve indicadores que se expresan en porcentaje, incluyendo la falta de acceso a la educación, viviendas inadecuadas, ingreso económico insuficiente y residencia en pequeñas localidades (38).

El Informe sobre Desarrollo Humano 2013 usa una escala de 4 niveles: muy alto, alto, medio y bajo, clasificando a México en un nivel alto (37). El informe del índice de marginación absoluto 2000-2010 reporta sólo para el año 2010 un IM de 16.8% a nivel nacional, mientras que a nivel estatal los estados con mayor marginación son Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Veracruz e Hidalgo (39).

Por otra parte, los diseños ecológicos, también llamados de conglomerados o incompletos (40), son estudios descriptivos que utilizan como unidad de análisis a los grupos, los cuales son seleccionados geográficamente o por alguna condición que desea estudiarse. En estos diseños, debido a que solo se conoce el evento en la totalidad del grupo y no de manera particular, no es posible hacer inferencias a escala individual, llamándole “falacia ecológica” (41) en caso de acontecer; sin embargo, estos estudios permiten generar hipótesis que deberán comprobarse mediante diseños epidemiológicos con mayor solidez.

La mayoría de los estudios ecológicos estudian la exposición y su relación con la incidencia, prevalencia y mortalidad en una población, utilizando datos ya recopilados como censos o encuestas, lo que reduce el tiempo y costo para realizar el estudio, siendo una de sus ventajas primordiales (42) (43).

Los estudios ecológicos a su vez se clasifican en (43) (44):

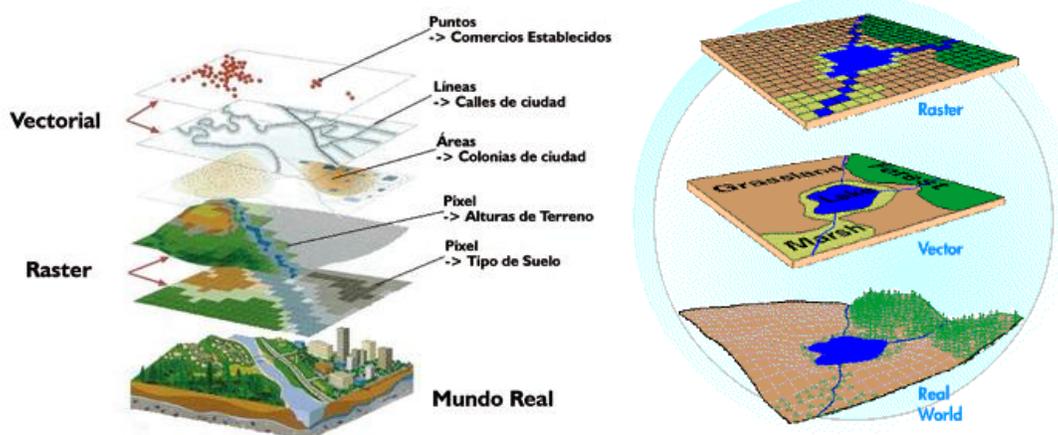
- a) *Exploratorios*: Permiten identificar patrones de distribución espacial de un evento, entre áreas continuas durante un mismo periodo.
- b) *Series de tiempo*: Comparan los niveles de exposición a través del tiempo, contra cambios de la frecuencia del evento en un área geográfica.
- c) *Grupos múltiples*: Evalúa los niveles de exposición promedio y su asociación con el evento entre grupos. Este es el diseño ecológico más común.
- d) *Mixtos*: Combinación de las series de tiempo con grupos múltiples.

La unidad de análisis grupal de los estudios ecológicos, permite también realizar un análisis de tipo espacial, lo cual consiste en observar la distribución geográfica o espacial del evento o características de estudio, facilitando su visualización en un mapa, relacionando datos estadísticos y su correspondencia con un territorio determinado, así como la similitud o diferencias con áreas contiguas (45). En el análisis espacial la falacia ecológica también se presenta, debido a que no pueden hacerse inferencias a grandes extensiones de territorio, partiendo de los resultados de áreas pequeñas (40). Aunque no existe un consenso sobre la definición de área pequeña, se habla de ella cuando existen menos de 20 casos del evento a estudiarse en una población menor a 10,000 habitantes (46) o la delimitación geográfica se refiere a áreas de tamaño mínimo como manzana, barrio, área geoestadística básica (AGEB), colonia, localidades o municipios. En el mismo sentido, resulta oportuno señalar que el comportamiento espacial de los datos se relaciona con la distribución geográfica de la infraestructura y actividades económicas, favoreciendo la agrupación de la población. Este fenómeno de cambio socioespacial se explica con los conceptos siguientes (47) (48):

- a) *Urbanización*: Proceso que concentra a la población y actividades humanas que conlleva al incremento de la población de un área geográfica o debido a la reclasificación de los asentamientos rurales en ciudades.
- b) *Metropolización*: Formación de zonas urbanas cercanas a las ciudades. La población que trabaja en las ciudades reside en las áreas metropolitanas.
- c) *Ciudad*: Asentamiento denso y permanente de individuos con elevado grado de organización social que ocurre dentro de las fronteras administrativas de un territorio.
- d) *Megalopolización*: Formación de una cadena de ciudades.

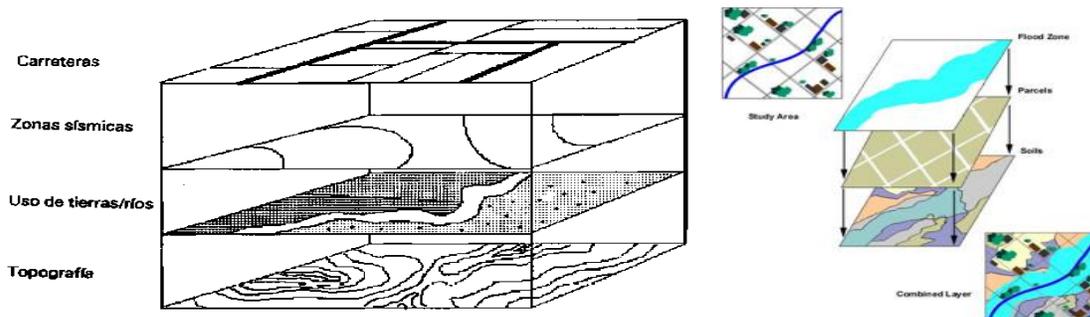
La mayoría de los estudios de áreas pequeñas, utilizan la georreferenciación para visualizar de manera eficiente el comportamiento de los datos. Estos métodos han sido utilizados en epidemiología durante los últimos cuarenta años, constituyendo nuevos retos cognoscitivos para los epidemiólogos y exigiendo el uso de nuevas herramientas, debido a que en este tipo de estudios los datos no son solo vistos de manera lineal, sino a nivel de plano y multidimensional. Una de estas novedosas herramientas es el Sistema de Información Geográfica (SIG), el cual permite mapear el evento, identificar áreas o focos de riesgo mediante el análisis estadístico espacial. En el proceso de georreferenciación de datos, los puntos, líneas y áreas (polígonos) son los más utilizados en epidemiología, correspondiendo a diversos objetos de la realidad (Figura I), en un formato vectorial o también denominado shape (.shp), que se configura en planos individuales para su manejo en los SIG. La yuxtaposición de estos se denomina correlación espacial (Figuras I y II), configurando la realidad objetiva; esta técnica de análisis espacial, al igual que el mapeo simple basado en colores, son las técnicas de análisis espacial más sencillas. En el formato tipo raster (.ras) se hace referencia a microceldas, cuya unidad de medida son los pixeles de los objetos que se ubican en la realidad (Figura I); de esta manera, la intensidad de los colores en el mapa, indica la distancia existente entre el punto ubicado en la tierra y el punto donde se ubica el satélite que toma la fotografía, obteniendo una mayor precisión de la información geográfica cuando se cuenta con un amplio número de pixeles.

Figura I. Tipo de datos georreferenciados.



[Técnicas de análisis espacial] <http://gpsaccess.com.mx/informaciongeografica.html> y <http://imaginproject.blogspot.mx/>

Figura II. Ejemplos de yuxtaposición de planos georreferenciados o correlación espacial.



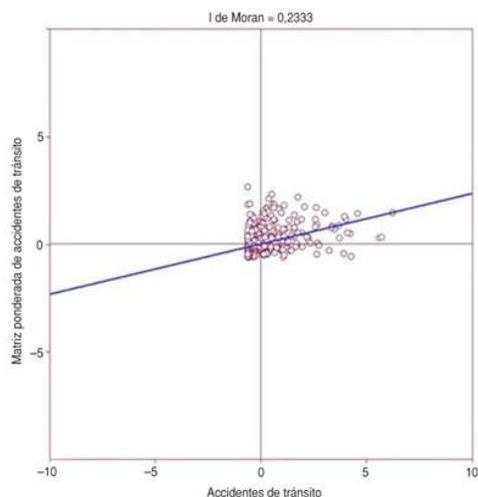
Habitualmente, para realizar la comparación de tasas por unidades territoriales (países, entidades federativas, localidades, etc.), se sugiere estandarizar por las variables de confusión que pudieran modificar los resultados; el ajuste de tasas por vía directa con población estándar o indirecta (cálculo de razón estandarizada de mortalidad o REM) son muy frecuentes cuando la estructura de los grupos etarios de la población puede influir en los resultados (49). Para el estudio de áreas pequeñas, se prefieren las REM, aunque las estimaciones realizadas pueden ser inestables para las REM en cada área, así entonces, típicamente las estimaciones extremas altas tienden a resultar en áreas cuyos tamaños poblacionales son más pequeños, sucediendo lo contrario en las áreas poblacionales más grandes, con las que se obtienen estimaciones extremadamente bajas. (34)

Han surgido varios métodos con la finalidad de solucionar este problema; uno de los más simples consiste en la agregación de datos entre áreas vecinas y la suma de información de varios años del evento de interés (mortalidad, incidencia o prevalencia de una enfermedad), también se pueden emplear técnicas estadísticas complejas como el suavizamiento de los estimadores con enfoque bayesiano y la autocorrelación espacial ligados a la utilización de SIG con módulos de análisis estadístico espacial (40) (46) (49). En epidemiología el SIG más conocido es el Sistema de Información Geográfica en Epidemiología (SIGEpi©), diseñado y promovido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (50). El suavizamiento de datos espaciales se realiza para evitar la introducción de sesgos significativos y consiste en eliminar los valores extremadamente altos o bajos (46) considerados comúnmente como outliers o atípicos, incrementando la precisión. El SIGEpi© permite el uso de dos técnicas de suavizamiento ideales para datos epidemiológicos: global (emplea la media global de los datos) o local (emplea la media de áreas contiguas); ambas técnicas según criterios de frontera entre áreas comunes o a incluir vecindad a cierta distancia. En la técnica global se emplean los estimadores de

James Stein y el de Marshall; en la de tipo local, se agrega a ellos el estimador por media móvil espacial. (35)

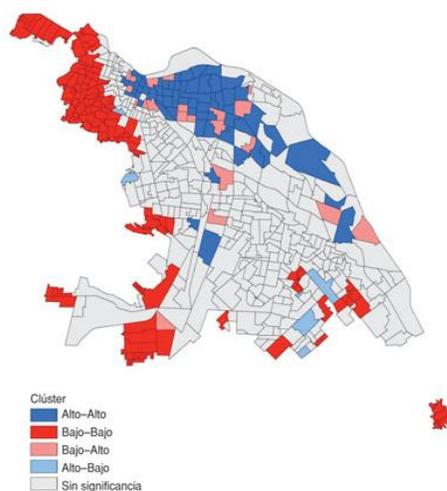
La autocorrelación espacial, como lo dice su nombre, en lugar de emplear dos variables numéricas independientes, usa la misma distribución espacial de la variable en estudio para realizar la correlación. La autocorrelación espacial se refiere al comportamiento de una variable en un espacio ya sea punto, polígono o retícula en la cual los datos más cercanos tienden a ser más o menos similares y no debido precisamente al azar según la primera ley de la Geografía de Waldo Tobler que establece que “todo está relacionado con todo; sin embargo, los objetos más cercanos están más relacionados”, lo que permite que sea posible la predicción espacial (51). Las técnicas de suavizamiento y autocorrelación espacial más utilizadas en epidemiología son las locales. Los resultados que pueden obtenerse con el SIGEpi© para la autocorrelación espacial, al igual que con otros SIG, son (52): diagrama de dispersión del índice de Moran (Figura III), el tipo de asociación espacial (Figura IV), mapa de significancia estadística de los datos y mapa de significancia estadística por tipo de asociación espacial. Así entonces, la epidemiología espacial incorpora la perspectiva visual a los estudios en salud mediante indicadores, lo que facilita el entendimiento de los procesos de salud y enfermedad, con la descripción de las características poblacionales, la visualización del espacio físico de ocurrencia de los casos, los sitios de potencial riesgo ambiental y áreas socialmente vulnerables, etc. (51) .

Figura III. Ejemplo de diagrama de dispersión del índice de Morán.



Fuente: elaboración del autor, con datos de la Dirección General de Tránsito Municipal, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Figura IV. Ejemplo de mapa según tipo de asociación espacial.



Fuente: elaboración del autor, con datos de la Dirección General de Tránsito Municipal, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Hernández V. Análisis exploratorio espacial de los accidentes de tránsito en Ciudad Juárez, México. Rev. Panam. Salud Pública 2012; 31(5): p. 396-402

II. OBJETIVOS

1. Objetivos generales

Conocer la prevalencia de DTN a nivel nacional, estatal y municipal durante el periodo 2008-2012, así como su distribución espacial por municipios del país, para delimitar áreas de mayor riesgo de la prevalencia de DTN y analizar su relación estadística o espacial entre esta distribución y los índices de desarrollo humano y de marginación.

2. Objetivos específicos

- a) Calcular la prevalencia de DTN a nivel nacional, estatal y municipal con información de certificados de nacimiento y muerte fetal en forma conjunta.
- b) Georreferenciar las tasas de prevalencia de DTN a nivel municipal empleando los sistemas de información geográfica SIGEpi© y Mapa Digital de México de escritorio del Instituto de Estadística y Geografía (INEGI).
- c) Identificar conglomeraciones o clusters de altas tasas de prevalencia de DTN mediante la clasificación de las tasas en cinco estratos y la autocorrelación espacial.
- d) Georreferenciar los índices de desarrollo humano y de marginación empleando los sistemas de información geográfica SIGEpi© y Mapa Digital de México de escritorio.
- e) Identificar los municipios con mayores índices de marginación y menores índices de desarrollo humano.
- f) Identificar el tipo de relación estadística y espacial entre las tasas de prevalencia de DTN y los índices de marginación y desarrollo humano a nivel municipal.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

Se realizó un estudio de tipo ecológico, en el cuál se utilizaron técnicas de georreferenciación y análisis espacial.

2. Tamaño de muestra

La unidad de análisis es el municipio, contemplando para el estudio a los 2,456 que conforman al país. Se trabajó con un total de 10,840,024 nacimientos, englobando nacimientos y muertes fetales registradas durante el periodo 2008-2012.

3. Fuentes de información

Para este estudio, se utilizaron diversas fuentes de información:

- a) *Nacimientos*: Bases de datos de nacimientos y muertes fetales de los años 2008 a 2012 del SINAI; de estos registros, se recabaron aquellos con diagnóstico de defectos del tubo neural (DTN) de acuerdo a la CIE-10 (códigos Q00 al Q09), correspondiente al apartado de Malformaciones congénitas del sistema nervioso.
- b) *Municipios*: Topografía del Marco Geoestadístico Nacional, correspondiente al año 2010 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), con un total de 2,456 municipios.
- c) *Indicadores*: Índice de marginación (IM) e Índice de desarrollo humano (IDH) a nivel municipal correspondientes al año 2010, publicados por el Consejo Nacional de Población (CONAPO) y Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo México (PNUD).

A partir de estos datos, se calcularon las tasas de prevalencia de DTN a nivel nacional, estatal y municipal, utilizando el estado y municipio de residencia habitual de la madre, para poder atribuir los casos a sus áreas geográficas. En algunos registros, esta información era incompleta o inexistente, por lo que aquellos nacimientos que carecían de entidad federativa y municipio, fueron eliminados.

Durante el cálculo y debido a la intervención de la edad materna como variable confusora, se realizó la estandarización de tasas por método directo e indirecto, estratificando a la edad de la madre en grupos de 10 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59 años y edad materna desconocida. Siguiendo las recomendaciones para los estudios de áreas pequeñas, se utilizaron las razones de prevalencia de DTN para el análisis municipal, debido a la estabilización las diferentes estructuras poblacionales que ofrece este método.

El número de nacimientos, el número de casos y razones de prevalencia ofrecido por la estandarización de tasas con el método indirecto fueron estratificados mediante el método de quintiles, clasificando en estratos muy alto, alto, medio, bajo y muy bajo y se georreferenciaron a nivel municipal, utilizando los datos crudos y suavizados. Para el suavizamiento se utilizó la técnica por media móvil espacial, local con un radio de 100 km, para delimitar de manera más precisa los patrones de distribución.

Es importante enfatizar que para el presente estudio, los municipios incluidos en los estratos alto y muy alto son considerados como prioritarios de intervención. Es posible que los estratos contengan rangos con cifras iguales, debido a que la estratificación por quintiles, incluyó 491 municipios en los primeros cuatro estratos y 492 en el quinto, por lo que si el valor correspondiente al último municipio del estrato, es igual a la del primer municipio del estrato siguiente, se incluye como inicio del rango próximo.

Cabe mencionar, que en el año 2011, se creó el municipio de Bacalar en el estado de Quintana Roo, el cual surgió de la división del municipio de Othón P. Blanco y debido a que la cartografía utilizada es del año 2010, los nacimientos del municipio Bacalar, fueron agregados a los de Othón P. Blanco.

Tanto el IM como el IDH se encuentran estratificados, por lo que solamente fue necesario georreferenciarlos por estratos, para poder analizar espacialmente su coincidencia o no con los municipios con mayor prevalencia de DTN.

Se aplicaron pruebas de normalidad a los datos derivados de la frecuencia absoluta de nacimientos, frecuencia de casos de DTN y razones de prevalencia; posteriormente se realizó un análisis de correlación estadística de Pearson, para determinar la existencia de dependencia de los datos.

Como parte del análisis espacial, se realizó la autocorrelación espacial, con la finalidad de identificar patrones de distribución (concentración o dispersión) de las razones de tasas estandarizadas de DTN no suavizadas y se obtuvo el Índice de Morán con sus respectivos mapas de significancia y asociación estadística.

Se realizó correlación espacial con las razones de prevalencia de DTN suavizadas y localidades urbanas de acuerdo al tamaño de su población (10,000 a 49,999, 50,000 a 99,000, 100,000 a 499,999, 500,000 a 999,999 y ≥ 1 millón de habitantes).

Para el análisis espacial se empleó el sistema de información geográfica, SIGEpi (versión 1.4) de la Organización Panamericana de la Salud y el Mapa Digital de Escritorio de INEGI de manera complementaria.

Se utilizaron mapas (figuras) y cuadros para facilitar la interpretación y resumen de la información obtenida. A continuación se presenta el orden de análisis:

1. Calidad y distribución de los datos.
2. Prevalencia de DTN a nivel nacional, estatal.
3. Comportamiento de las razones de prevalencia de DTN suavizadas y no suavizadas a nivel municipal.
4. Autocorrelación espacial de las razones de prevalencia de DTN y su relación con el patrón espacial de las razones de prevalencia de DTN suavizadas.
5. Identificación de patrones espaciales de las razones de prevalencia de DTN suavizadas en relación con los patrones espaciales de los índices de marginación y de desarrollo humano.
6. Patrón espacial de razones de prevalencia suavizadas y su relación con las áreas urbanas por tamaño de población.
7. Identificación de municipios prioritarios de intervención (sistemas de vigilancia para DTN, acciones preventivas, estudios).

IV. RESULTADOS

1. Calidad y distribución de los datos

A partir de la sumatoria de las bases de datos de nacimientos y muertes fetales del periodo 2008-2012, se recopilaron 10,840,024 nacimientos, de los cuales en 12,783 (0.11%) se tiene el diagnóstico de DTN, lo que representa 11.95% del total de defectos al nacimiento (DAN) registrados en las mismas bases de datos.

Estos nacimientos y casos con diagnóstico de DTN, se estratificaron en cinco (muy alto, alto, medio, bajo y muy bajo) y fueron georreferenciados en los correspondientes municipios.

Finalmente, para el cálculo de las razones de prevalencia de DTN se utilizaron 10,751,103 (99.18%) nacimientos y 12,756 (99.79%) casos de DTN, los cuales contienen la información completa de estado y municipio de residencia de la madre (Cuadro 1).

Nacimientos y casos de DTN a nivel nacional registrados en las bases del SINAIS; México 2008-2012.		
Información disponible (estado y municipio)	Total de nacimientos (%)	Casos con DTN (%)
Estado y municipio	10,751,103 (99.18)	12,756 (99.79)
Estado	34,198 (0.32)	17 (0.13)
Sin datos	54,723 (0.50)	10 (0.08)
Total de nacimientos	10,840,024 (100)	12,783 (100)

Cuadro 1

A) Nacimientos

La distribución de la frecuencia absoluta de nacimientos a nivel municipal se observa heterogénea (Figura 1A); sin embargo, pese a mostrarse una imagen a manera de mosaico se pueden apreciar ciertas concentraciones o conglomeraciones a lo largo y ancho del país, tanto de municipios con alta y muy alta prevalencia de DTN, como de muy baja, baja y media.

La frecuencia de nacimientos se concentra notoriamente en los estratos alto y muy alto. Los municipios ubicados en el estrato alto concentran 1,216,179 (11.31%) nacimientos, el estrato muy alto incluye 8,722,369 (81.13%), sumando entre ambos un total de 9,938,548 (92.44%).

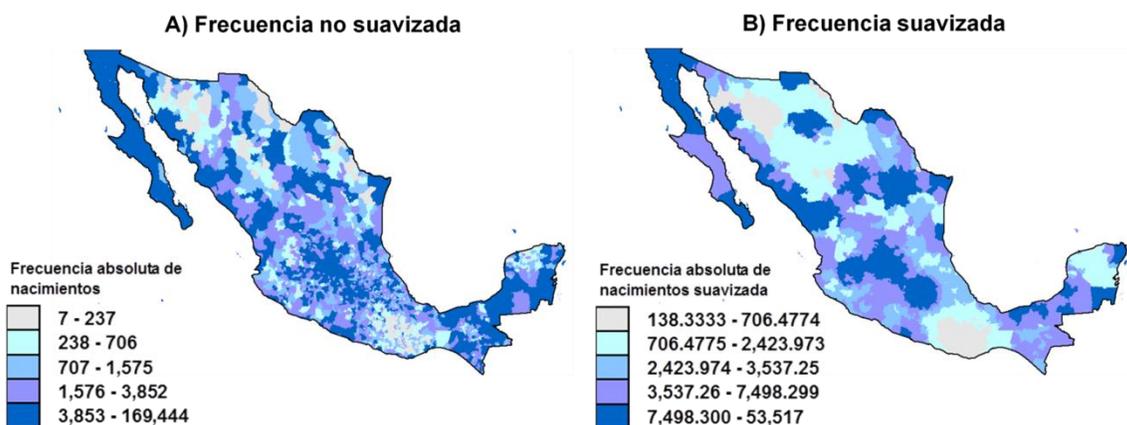
Posterior al suavizamiento y georreferenciación de los datos, se muestra un patrón de distribución similar al de la frecuencia de nacimientos no suavizados, aunque mejor delimitados (Figura 1B). Para estos datos, los municipios pertenecientes al estrato alto concentran un total de 2,564,799.56546 (23.85%) nacimientos y los pertenecientes al estrato muy alto concentran de 5,623,098.67192 (52.30%) nacimientos, sumando un total de 8,187,898.236 (76.15%), reflejando una alta concentración de nacimientos entre ambos estratos.

El porcentaje de concentración de nacimientos en ambos estratos difiere previo y posterior al suavizamiento, pero no debe perderse de vista que en las dos situaciones la conglomeración de nacimientos es importante, incluyendo al 92.44% y 76.15% de ellos en el periodo 2008-2012, resaltando las mismas áreas geográficas, principalmente en municipios pertenecientes a los estados del centro del país como Distrito Federal, Estado de México, Guanajuato, Jalisco, así como en los extremos del país en Baja California y Quintana Roo.

Es necesario enfatizar que las conglomeraciones no solo ocurren entre municipios con alta frecuencia de nacimientos, sino que también, existen conglomeraciones de municipios con un menor número de nacimientos.

En las imágenes con los datos suavizados y no suavizados, se aprecian dos áreas amplias que representan conglomeraciones de municipios con bajo número de nacimientos que corresponden a la parte sur del estado de Oaxaca y algunos municipios de la parte norte de Durango y noroeste de Coahuila, además de la parte norte y nororiental de Sonora que colinda con el estado de Chihuahua, áreas están consideradas como zonas montañosas, con excepción de la parte norte de Sonora ubicada en la zona costera.

**Figura 1. Distribución de la frecuencia absoluta de nacimientos.
México 2008-2012.**



Fuente: Elaboración propia, en base a los datos de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SIN AIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>).

B) Casos de DTN

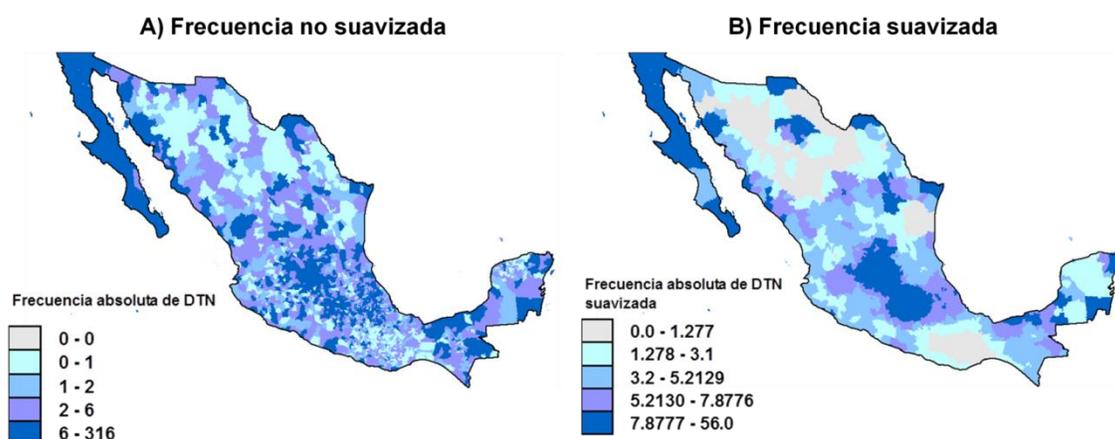
Al igual que la frecuencia de nacimientos, los casos de DTN fueron estratificados en cinco categorías, se suavizaron y georreferenciaron a nivel municipal.

Para el caso de la frecuencia absoluta de casos de DTN, los municipios ubicados en el estrato alto concentran un total de 1,789 (14.02%) casos, mientras que el estrato muy alto concentra 10,042 (78.72%) y la sumatoria de ambos estratos alcanza 11,831 (92.74%), reflejando también una alta concentración (Figura 2A). En la Figura 2A, debido a la estratificación por quintiles, los estratos muy bajo y bajo contienen municipios con prevalencia cero, ya que existen 771 municipios sin casos de DTN, lo que rebasa los 491 municipios que incluye cada estrato, ocurriendo lo mismo en los estratos siguientes.

El suavizamiento de la frecuencia absoluta de casos de DTN muestra que los municipios ubicados en el estrato alto concentran un total de 3,199.24 (25.08%) casos de DTN, el estrato muy alto concentra un total de 6,036.94 (47.32%) casos y entre ambos se acumula un total de 9,236.18 (72.40%) nacimientos con el defecto, incluyendo casi las tres cuartas partes de los casos entre ambos estratos (Figura 2B).

En ambas figuras, la mayoría de los casos de DTN se acumulan en el centro del país en municipios de Oaxaca, Puebla, Tlaxcala, Veracruz, así como en Guerrero, Distrito Federal, Estado de México, San Luis Potosí, Guanajuato y Zacatecas, y en algunos municipios aislados en los estados de Sonora, Chihuahua, Coahuila y península de Baja California y algunos en la Península de Yucatán. Las imágenes de nacimientos y de casos de DTN guardan similitud, de acuerdo a lo esperado siguiendo en exclusividad el criterio poblacional; es decir, que en los sitios donde se registran mayor número de nacimientos, existe mayor número de casos.

Figura 2. Distribución de la frecuencia absoluta de nacimientos con diagnóstico de DTN. México 2008-2012.



Fuente: Elaboración propia, en base a los datos de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SINAIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>).

C) Correlación entre la frecuencia absoluta de nacimientos y la frecuencia absoluta de casos de DTN

Al realizar la prueba estadística de correlación de Pearson, se obtuvo un coeficiente de 0.9022, con un valor de $p \leq 0.0001$, indicando una correlación positiva significativa entre la frecuencia de nacimientos y la frecuencia de casos de DTN, con un coeficiente de determinación de 0.8139, explicando la variabilidad de la correlación en un 81%. De esta manera se aclara la ocurrencia de un mayor número de casos en sitios con alta frecuencia de nacimientos.

2. Prevalencia de DTN a nivel nacional y estatal

La tasa de prevalencia cruda a nivel nacional es de 1.18 casos de DTN por cada 1000 nacimientos, la cual posterior a su estandarización por el método directo disminuyó ligeramente a 0.94; para el caso de las tasas estatales, el rango de la tasa cruda es de 0.40 a 3.02 y el de las tasas estandarizadas por método directo es de 0.40 a 3.04 casos de DTN por cada 1000 nacimientos (Cuadro 2).

Tasas de prevalencia de DTN a nivel estatal; México 2008-2012.

Estado	Tasa cruda*	Tasa estandarizada por método directo*
Puebla	3.0262	3.0410
Oaxaca	1.9310	1.9184
Tlaxcala	1.7511	1.9043
Veracruz	1.6645	1.6604
Morelos	1.6046	1.6442
Guanajuato	1.3092	1.3478
Querétaro	1.3211	1.3287
San Luis Potosí	1.3232	1.3057
Yucatán	1.2607	1.2584
Aguascalientes	1.1438	1.2071
México	1.1566	1.1569
Baja California Sur	1.0413	1.1382
Colima	1.0441	1.0965
Hidalgo	1.0803	1.0953
Chiapas	1.0901	1.0687
Distrito Federal	1.0224	1.0250
Michoacán	0.9939	0.9968
Zacatecas	0.9459	0.9822
Baja California	0.9670	0.9610
Quintana Roo	0.9359	0.9454
Sonora	0.8891	0.9067
Jalisco	0.8869	0.8927
Tabasco	0.9011	0.8902
Guerrero	0.8836	0.8813
Campeche	0.8295	0.8150
Chihuahua	0.8016	0.7929
Nuevo León	0.6781	0.6854
Coahuila	0.6247	0.6735
Nayarit	0.6609	0.6681
Tamaulipas	0.6365	0.6325
Durango	0.5607	0.5633
Sinaloa	0.4029	0.4099

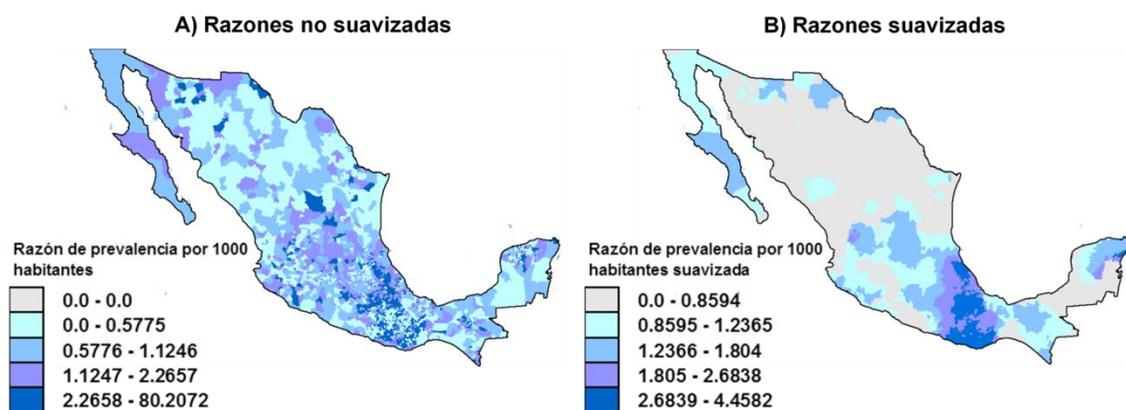
*Casos de DTN por cada 1000 nacimientos.

Cuadro 2

3. Comportamiento de las razones de prevalencia de DTN no suavizadas y suavizadas a nivel municipal

El rango obtenido para la tasa de prevalencia cruda de DTN municipal es de 0 a 88.88, mientras que posterior a su estandarización por método indirecto, el rango de las razones de prevalencia fue de 0 a 80.20; estos datos también fueron estratificados y suavizados (Figuras 3A y 3B). Al igual que en las estratificaciones previas, los primeros cuatro estratos contienen 491 municipios y uno más con 492, sumando 2,456 municipios, lo que explica que 983 municipios incluidos en los estratos alto y muy alto, sean considerados de alta prioridad de intervención.

Figura 3. Distribución de las razones de prevalencia de DTN. México 2008-2012.



Fuente: Elaboración propia, en base a los datos de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SINAIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>).

Los municipios con razones de prevalencia alta y muy alta sin suavizamiento (Figura 3A) se localizan principalmente en municipios de los estados de Oaxaca, Puebla, Tlaxcala, Veracruz y se observa una clara disminución de la prevalencia de DTN en el resto del país; sin embargo, existen municipios lejanos a este conglomerado en los estados de Jalisco, Zacatecas, Sonora, Chihuahua, Yucatán y Chiapas. La diferencia de estas razones de prevalencia entre los municipios se hace más evidente posterior a su suavizamiento

(Figura 3B), donde la concentración de los estratos muy alto y alto, continua en el centro del territorio nacional incluyendo municipios de Oaxaca, Guerrero, Puebla, Tlaxcala, Veracruz y municipios aislados en la Península de Yucatán. Se logra observar también que las áreas con razones de prevalencia muy altas y altas colindan con áreas del estrato medio y estas a su vez con municipios de baja y muy baja prevalencia, haciendo referencia a la primera ley de geografía de Tobler, ocurriendo lo contrario para los conglomerados de los estratos muy bajo y bajo.

De acuerdo con las razones de prevalencia sin suavizar, los municipios ubicados en el estrato alto acumulan un total de 2,719 (21.31%) nacimientos con diagnóstico con DTN, mientras que el estrato muy alto concentra 1,734 (13.59%) casos, con un total de 4,453 (34.90%) casos de DTN.

Los municipios con razones de prevalencia de DTN suavizadas que se ubican en el estrato alto, concentran un total de 1,642 (12.87%) nacimientos y 1,753 (13.74%) en el estrato muy alto, sumando un total de 3,395 (26.61%) entre ambos estrato.

Aunque en la figura con datos no suavizados el patrón de mosaico dificulta distinguir la conglomeración de municipios con prevalencia baja y muy baja, en el norte del país se observa en general una clara disminución de las prevalencias, lo cual se hace aún más evidente en la figura con los datos suavizados, lo cual coincide con las regiones con menor número de nacimientos.

A) Correlación entre la frecuencia absoluta de nacimientos y la razón de prevalencia de DTN suavizada

Mediante la prueba estadística de correlación de Pearson, se obtuvo un coeficiente de -0.0321, con un valor de 0.1113, lo que explica una correlación negativa, con lo que se concluye que el incremento de la frecuencia de nacimientos reduce la razón de prevalencia de DTN; sin embargo, la correlación es débil, además de no ser significativa. Se obtuvo también un coeficiente de determinación es de 0.001030, explicando la variabilidad de la correlación en un 1%.

B) Correlación entre la frecuencia absoluta de casos de DTN y la razón de prevalencia de DTN suavizada

Se obtuvo un coeficiente negativo mediante la prueba estadística de Pearson, con resultado de -0.0933 y un valor de $p \leq 0.0001$; con esta correlación negativa se concluye que al incrementar la frecuencia de casos de DTN disminuye la prevalencia de DTN. Del mismo modo, su coeficiente de determinación es de 0.00870493, explicando el 0.8% de la variabilidad de esta correlación.

A excepción de la correlación entre la frecuencia absoluta de nacimientos y frecuencia de casos de DTN, las otras correlaciones tienen resultados débiles, por lo que es probable que el comportamiento de los datos tenga una dependencia espacial.

4. Autocorrelación espacial de las razones de prevalencia de DTN no suavizadas y su relación con el patrón espacial de las razones de prevalencia de DTN suavizadas

Se realizó la autocorrelación de las razones de prevalencia de DTN no suavizadas, con la finalidad de identificar la dependencia espacial entre los datos, así como la correspondencia entre el patrón dibujado y las razones de prevalencia de DTN, para poder definir si los datos suavizados pueden o no utilizarse durante el análisis estadístico y espacial. Mediante este procedimiento se obtuvo el índice de Morán, un diagrama de dispersión de Morán, así como mapas de dispersión y significancia estadística.

El diagrama de dispersión de Morán permite medir la autocorrelación espacial utilizando de manera simultánea la ubicación y los valores de los municipios, representando a las cuatro posibilidades de asociación entre municipios: alta-alta, alta-baja, baja-alta y baja-baja (Cuadro 3). Al evaluar la autocorrelación mediante el Índice de Morán, el resultado fue de 0.0554, indicando una correlación positiva, es decir, que los datos son similares entre municipios vecinos; sin embargo, este valor indica una correlación positiva débil, considerando que este índice oscila entre -1 (correlación negativa o diferencia entre datos vecinos), 0 (sin conglomeración o patrón espacial aleatorio) y +1 (correlación positiva o similitud entre datos vecinos).

Interpretación del diagrama de dispersión de Morán		
Estratos de prevalencias de DTN	Asociación	Cuadrante del diagrama
Alta – Alta	Municipios con alta prevalencia de DTN, rodeados por municipios con prevalencias altas de DTN	Superior derecho
Baja - Baja	Municipios con baja prevalencia de DTN, rodeados por municipios con prevalencias bajas de DTN	Inferior izquierdo
Baja - Alta	Municipios con baja prevalencia de DTN, rodeados por municipios con prevalencias altas de DTN	Superior izquierdo
Alta - Baja	Municipios con alta prevalencia de DTN, rodeados por municipios con prevalencias bajas de DTN	Inferior derecho

Cuadro 3

El diagrama de dispersión de Morán (Diagrama 1) muestra que poco más de la mitad de los datos se encuentra en los cuadrantes superiores, representando una correlación positiva débil, ilustrando al índice de Morán cercano a cero.

Diagrama e índice de Morán.

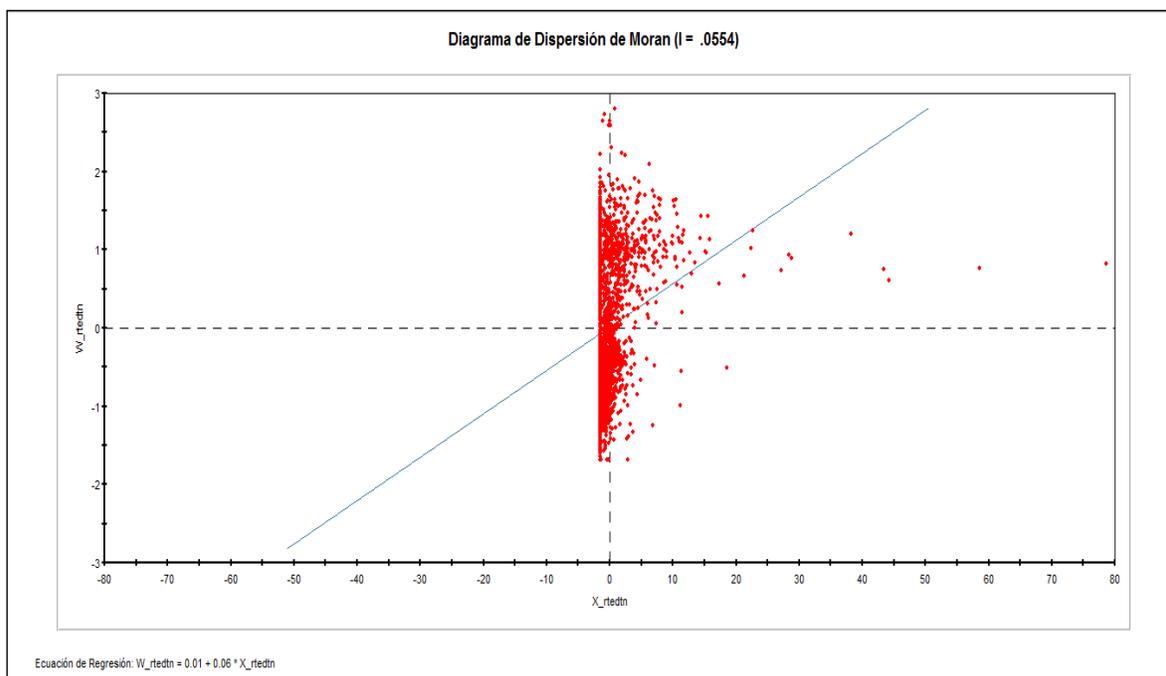


Diagrama 1

En la Figura 4, se muestra el patrón de distribución de municipios con prevalencias altas rodeados por municipios con prevalencias altas y bajas, siendo evidente una conglomeración de la relación alto - alto en municipios de Oaxaca, Puebla, Tlaxcala y Veracruz y a su vez, la relación alto – bajo se encuentra dispersa, aunque con predominio en municipios de Sonora, Chihuahua, San Luis Potosí, Zacatecas, Jalisco, Guanajuato, Yucatán.

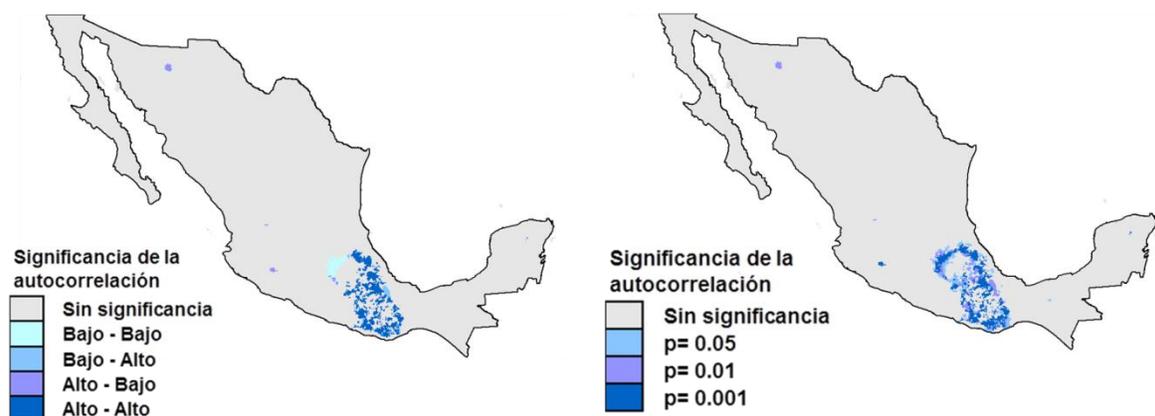
Figura 4. Distribución de la correlación espacial de las razones de prevalencia de DTN. México 2008-2012.



Fuente: Elaboración propia, en base a los datos de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SINAIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>).

Los mapas de significancia (Figura 4.1) muestran a los municipios que han resultado estadísticamente significativos tras aplicar el estadístico local de Morán. Una vez explicado lo anterior, los municipios marcados con colores más oscuros, corresponden a aquellos con una significancia mayor, concentrándose nuevamente en municipios de los estados de Oaxaca, Puebla, Veracruz, Hidalgo, Estado de México y Morelos, con una zona con baja significancia que rodea al Distrito Federal, Tlaxcala; existen otros municipios con significativo en Yucatán, Jalisco y Sonora.

**Figura 4.1. Significancia de la autocorrelación de Morán.
México 2008-2012.**

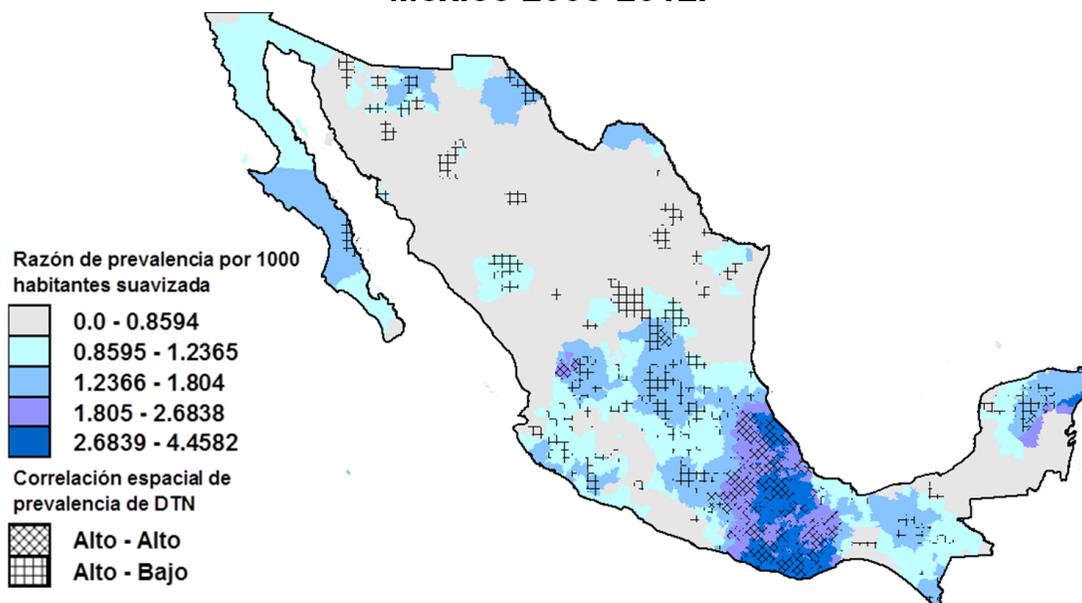


Fuente: Elaboración propia, en base a los datos de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SIN AIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>).

De acuerdo a la autocorrelación realizada, los municipios del grupo alto-alto concentran 1,262 (9.89%) casos de DTN y los del grupo alto-bajo 1,483 (11.62%) casos, sumando un total de 2,745 (21.51%); así mismo, la cantidad de municipios incluidos en el grupo alto-alto es de 445 (18.11%) y 235 (9.56%) en el grupo alto-bajo, sumando 680 (27.68%) municipios.

Se realizó la yuxtaposición de los municipios de correlación alto – alto y alto- bajo, sobre la prevalencia de DTN suavizada (Figura 4.2), donde la conglomeración de municipios con prevalencia alta y muy alta, coincide principalmente con la correlación de tipo alto – alto, nuevamente en el centro del país.

Figura 4.2 Yuxtaposición de distribución de la correlación espacial, sobre las razones de prevalencia de DTN suavizadas. México 2008-2012.



Fuente: Elaboración propia, en base a los datos de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SINAIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>).

A diferencia de las frecuencias absolutas, las razones de prevalencia permiten identificar la magnitud del problema en cada municipio y no solo el número de casos; sin embargo, gran parte de las áreas geográficas más afectadas por frecuencia y por prevalencia de DTN coinciden, lo que permite sustentar el uso de la figura de razón de prevalencias para ser relacionadas con el IM e IDH.

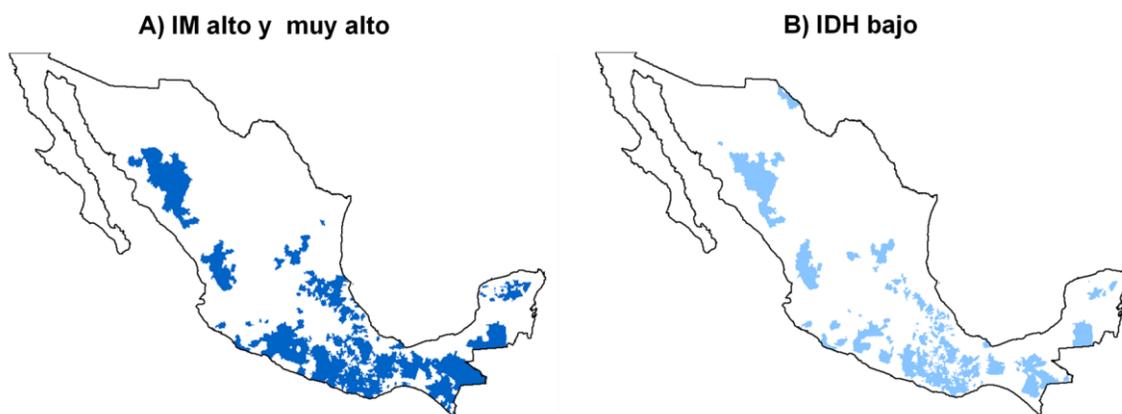
5. Identificación de patrones espaciales de las razones de prevalencia de DTN suavizadas en relación con los patrones espaciales de los índices de marginación y de desarrollo humano

Como se ha explicado anteriormente, este estudio propone al IM e IDH como factores que influyen sobre las prevalencias de DTN; siendo así, se evaluó la relación entre la distribución geográfica de los indicadores más desfavorables con el patrón de distribución espacial de los municipios considerados como de alta y muy alta prioridad de intervención.

Los IM e IDH establecidos por CONAPO y PNUD también fueron atribuidos a sus correspondientes espacios municipales (Figuras 5A y 5B); no fue necesario realizar la estratificación, debido a que estos datos ya se encuentran clasificados en muy alto, alto, medio, bajo y muy bajo para el IM y en muy alto, alto, medio y bajo para el IDH.

Tanto los municipios con IM muy alto y alto, como aquellos con IDH bajo coinciden en su localización geográfica y se concentran principalmente en los mismos municipios del centro del país, agregándose otros en los estados de Chiapas, Campeche, Nayarit, Zacatecas, Nuevo León, Tamaulipas y San Luis Potosí, así como en los límites entre Sinaloa, Durango, Chihuahua y Sonora.

Figura 5. Distribución del Índice de Marginación e Índice de Desarrollo Humano. México 2010.



Fuente: Elaboración propia en base a los indicadores publicados por el Programa de las Naciones Unidas México (PNUD) y Consejo Nacional de Población (CONAPO), correspondientes al año 2010.

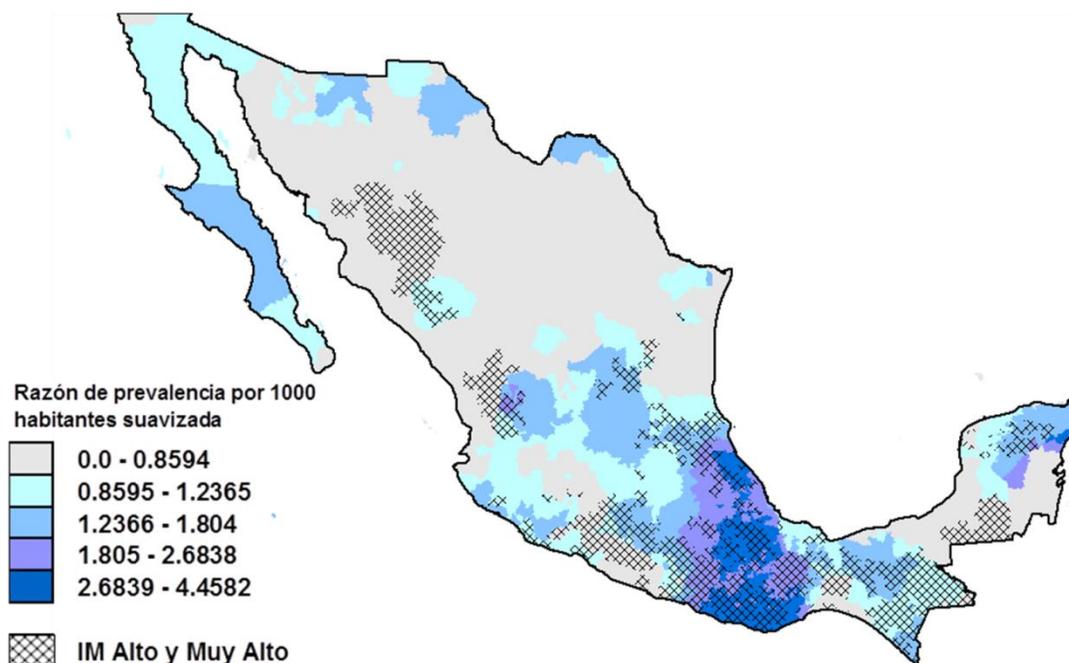
De acuerdo a los estratos de estos indicadores, 408 (16.61%) municipios pertenecen al estrato alto y 441 (17.95%) en el muy alto del IM; para el IDH, el estrato bajo incluye a 614 (25%) municipios. La coincidencia entre estos tres estratos ocurrió en 560 municipios, es decir, que el 22.80% de los municipios tienen condiciones de IM e IDH desfavorables. Es importante observar que tanto los municipios con elevada prevalencia para DTN y aquellos en condiciones socioeconómicas más desfavorables, comparten y coinciden en los espacios geográficos señalados, principalmente en el centro y sureste del territorio nacional.

Posterior a la georreferenciación de las prevalencias de DTN, al igual que los municipios con IDH bajo y aquellos con IM muy alto y alto, estas figuras fueron yuxtapuestas para identificar espacial y estadísticamente la relación entre estos tres patrones de distribución (Figuras 5.1 y 5.2). Por último, suman 400 (16.28%) los municipios que cumplen con las tres condiciones: 1) razón de prevalencia de DTN alta o muy alta, 2) IM alto o muy alto y 3) IDH bajo.

A) Relación entre el patrón espacial del índice de marginación y la distribución de las razones de prevalencia de DTN suavizadas

De los 983 municipios con prevalencias de DTN alta y muy alta incluidos en el estrato alto o muy alto del IM suman 437 (44.44%), 367 (37.33%) para el medio, 114 (11.59%) en el estrato bajo y 65 (6.61%) en muy bajo (Figura 5.1). Con estas cifras se logra evidenciar que un alto porcentaje de los municipios prioritarios por prevalencia de DTN coinciden con los índices de marginación más altos, disminuyendo esta coincidencia al mejorar las condiciones del IM.

Figura 5.1. Yuxtaposición de los municipios con Índice de Marginación Alto y Muy Alto, sobre las razones de prevalencia de DTN. México 2008-2012.

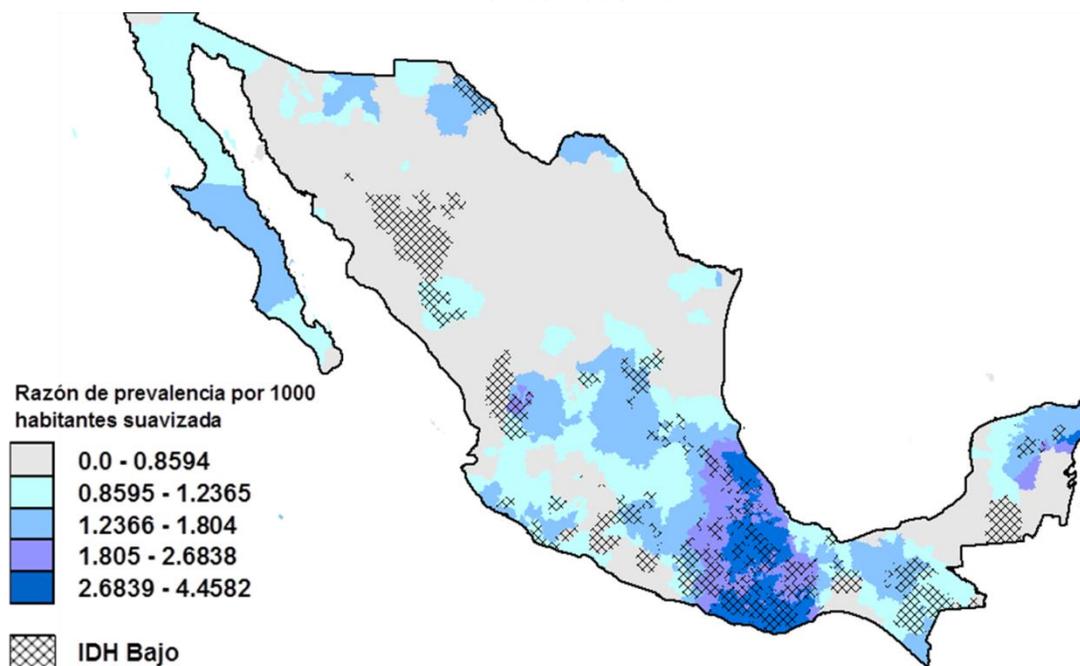


Fuente: Elaboración propia en base a los indicadores publicados por el Programa de las Naciones Unidas México (PNUD) y Consejo Nacional de Población (CONAPO), correspondientes al año 2010, así como de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SINAIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>).

B) Relación entre el patrón espacial del índice de desarrollo humano y la distribución de las razones de prevalencia de DTN suavizadas

La distribución de los mismos 983 municipios con prevalencias alta y muy alta de DTN dentro del IDH, incluye 441 (17.95%) en el estrato bajo, 266 (10.83%) para el medio, 214 (8.71%) en el estrato alto y 171 (6.96%) en muy alto (Figura 5.2). Nuevamente se hace notorio el decremento de la coincidencia al mejorar las condiciones del IDH, respecto al total de municipios con prevalencia alta y muy alta de DTN.

Figura 5.2. Yuxtaposición de los municipios con Índice de Desarrollo Humano Bajo, sobre las razones de prevalencia de DTN. México 2008-2012.



Fuente: Elaboración propia en base a los indicadores publicados por el Programa de las Naciones Unidas México (PNUD) y Consejo Nacional de Población (CONAPO), correspondientes al año 2010, así como de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SINAIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>).

Es evidente la coincidencia espacial entre los IM alto y muy alto e IDH bajo, con los municipios de prevalencias alta y muy alta, que se conglomeran en el centro del país; sin embargo no debe perderse de vista que existen otras regiones donde también coinciden los IM e IDH desfavorables, pero cuya razón de prevalencia es menor.

C) Correlación entre el índice de marginación (alto y muy alto) e índice de desarrollo humano (bajo)

La correlación de Pearson arrojó un coeficiente de -0.8905, con un valor de $p \leq 0.0001$, indicando que al incrementar el valor del IM, disminuye el valor del IDH, con un coeficiente de determinación de 0.7929, que explica el 79% de la variabilidad.

La interpretación de estos datos resulta cierta, ya que el IM e IDH se contraponen, ya que al mejorar las condiciones del IDH, disminuyen las condiciones de marginación.

D) Correlación entre el índice de marginación alto y muy alto y la razón de prevalencia de DTN

Mediante la correlación de Pearson se obtuvo un coeficiente de 0.4352, con una $p \leq 0.0001$ y un coeficiente de determinación de 0.1893, con lo que puede concluirse que esta correlación es positiva y significativa, lo que explica que al mejorar las condiciones que determinan la marginación, se reducen los casos de DTN.

E) Correlación entre el índice de desarrollo humano bajo y la razón de prevalencia de DTN

El coeficiente resultado de la correlación de Pearson fue de 0.4054, con una $p \leq 0.0001$ y un coeficiente de determinación 0.16434, explicando un 16% la variabilidad de los datos. Por el contrario del inciso anterior, se concluye que al decaer las condiciones del IDH, incrementan los casos de DTN.

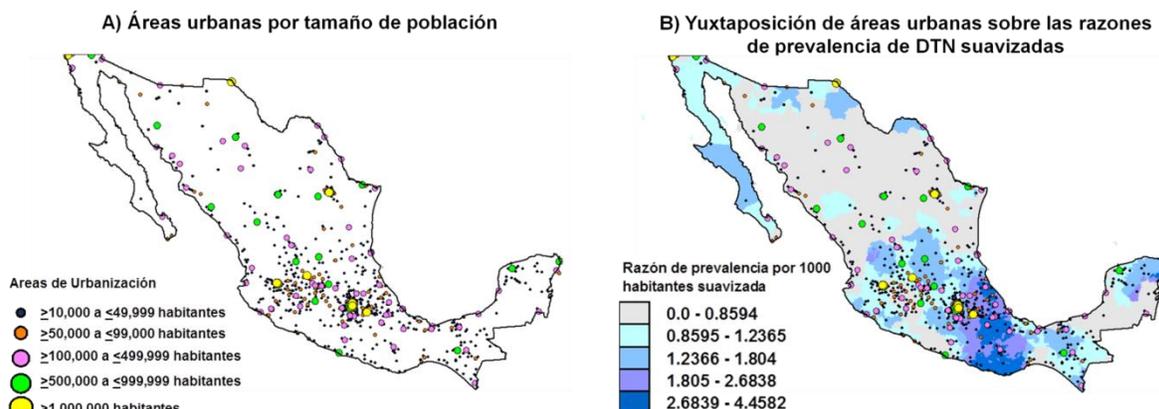
6. Patrón espacial de razones de prevalencia suavizadas y su relación con las áreas urbanas por tamaño de población

Como se mencionó en el párrafo anterior, los índices de marginación y de desarrollo humano propuestos, no son los únicos factores que explican el patrón de distribución geográfica de las prevalencias altas y muy altas de DTN, por lo que es necesario tomar en cuenta que los sitios donde ocurren más nacimientos concentran un mayor número de casos de DTN. Ante la situación planteada, la agregación de poblaciones, servicios e infraestructura en áreas urbanas dirige el comportamiento de la ocurrencia de nacimientos y casos de DTN; así mismo, se habla de la existencia de problemas de salud como cáncer y defectos al nacimiento en localidades con población mayor a 2,500 habitantes (53) (54).

En ese mismo sentido, se identificaron 929 áreas urbanas con 10,000 o más habitantes, mismas que fueron estratificadas en cinco grupos de acuerdo a su tamaño poblacional: 10,000 a 49,999 habitantes (712), 50,000 a 99,999 (86), 100,000 a 499,999 (95), 500,000 a 999,999 (25) y ≥ 1 millón de habitantes (11).

Aunque las áreas urbanas se encuentran dispersas en todo el país, es notoria su escases en la península de Baja California, mientras que en el centro y sureste del país, existe una concentración importante de ellas, donde se incluyen las de mayor tamaño poblacional y que coincide con las zonas de conglomeración de municipios con muy alta y alta prevalencia de DTN. En el resto del país, existen municipios con concentraciones pequeñas de áreas urbanas, donde predominan las prevalencias media, baja y muy baja (Figura 6).

Figura 6. Distribución de las áreas urbanas por tamaño de población y su yuxtaposición con las razones de prevalencia de DTN suavizadas. México 2008-2012.



Fuente: Elaboración propia, en base a los datos de nacimientos y muertes fetales registrados durante el periodo 2008-2012, obtenidos del SINAIIS de la Secretaría de Salud (disponibles en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>), así como áreas urbanas del INEGI (disponibles en <http://www.inegi.org.mx>).

Las áreas urbanas estratificadas por tamaño poblacional se relacionaron a sus municipios de acuerdo al estrato de la razón prevalencia de DTN y frecuencia absoluta de casos de DTN (Cuadro 4). La mayoría de estas áreas urbanas (76.64%) poseen una población total de 10,000 a 49,999 habitantes y de ellas, 132 (18.53%) tienen se encuentran en los estratos alto y muy alto de frecuencia de DTN y 297 (41.71%) en los mismos estratos de la razón de prevalencia suavizada.

Distribución de las áreas urbanas por población total y frecuencia de casos de DTN.

		Población de las áreas urbanas				
		>10,000 a 49,999	>50,000 a 99,999	>100,000 a 499,999	>500,000 a 999,999	>1,000,000
Estrato de la frecuencia absoluta de casos de DTN	Muy alto	164	17	19	4	6
	Alto	133	23	25	7	3
	Medio	132	19	18	6	0
	Bajo	170	18	23	8	1
	Muy bajo	113	9	10	0	1

Cuadro 4

Existe un mayor número de áreas urbanas con poblaciones menores, que aquellas con poblaciones muy grandes, lo que explica la concentración de las áreas urbanas con 10,000 a 49,999 habitantes en los estratos alto y muy alto de prevalencia y frecuencia de DTN.

7. Identificación de municipios prioritarios de intervención

Los municipios de los estratos alto y muy alto de las razones de prevalencia suavizadas, así como los municipios con frecuencias muy altas de DTN que no están contenidos en las prevalencias mencionadas, fueron considerados como municipios prioritarios de intervención (Cuadro 5).

Municipios con alta prioridad de intervención por razón de prevalencia de DTN y por frecuencia absoluta de casos de DTN.

Razón de prevalencia/ frecuencia absoluta de DTN	Estrato	Municipios	Casos de DTN
Razón de prevalencia	Muy alto	492	1,743
	Alto	491	1,642
Frecuencia absoluta de DTN*	Muy alto	377	7,530
Total		1,360 (55.37%)	10,915 (85.56%)

*Estos municipios no se encuentran incluidos en las razones de prevalencia alta y muy alta.

Cuadro 5

Se utilizaron simultáneamente las razones de prevalencia y frecuencias para determinar la prioridad de intervención en los municipios, debido a que solo por número de casos o por magnitud del evento, algunos de los municipios más afectados no se incluían como prioritarios. Así entonces, la suma de municipios prioritarios solamente por razón de prevalencia alta y muy alta es de 983 (40.02%), pero aquellos que no se incluyen en estos estratos y que son los más afectados por frecuencia, sumaron 377 (15.35%). El listado de estos municipios se encuentra en el apartado de anexos (Anexos 1, 2 y 3).

V. DISCUSIÓN

El número de nacimientos y casos de DTN en el periodo 2008-2012, por si solos no permiten establecer cuáles son los municipios que requieren de mayor atención y encaminar acciones para reducir los DTN; sin embargo, es de esperarse que la mayoría de nacimientos se concentren en los municipios con mayor desarrollo de servicios e infraestructura y por ende incluyan al mayor número de casos de DTN. Como se ha observado en las figuras presentadas, los municipios con mayor frecuencia de nacimientos se encuentran conglomerados en los estados de Jalisco, Guanajuato, Estado de México, Distrito Federal, Morelos e Hidalgo, así como en el norte en la Península de Baja California, Sinaloa, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas y al sur en Quintana Roo; por el contrario, los conglomerados con frecuencia baja y muy baja de nacimientos se ubican en Oaxaca, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Durango, Yucatán y Quintana Roo, lo que coincide con la distribución de la frecuencia de DTN.

A diferencia de las frecuencias absolutas, las razones de prevalencia permiten advertir sobre la magnitud del problema en el territorio nacional, incluyendo a 983 (40.02%) municipios en los estratos con prevalencia alta y muy alta; sin embargo, su distribución espacial no sigue el mismo patrón al mostrado por las frecuencias de nacimientos y de DTN. Mundialmente se ha reportado una prevalencia de 20 a 30 casos por cada 10,000 nacimientos, mientras que en México, el Registro de Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas registra de 5 a 25 casos por cada 10,000 nacimientos (55); la prevalencia cruda nacional calculada en este estudio es de 11.8 casos por cada 10,000 nacimientos (1.18 por cada 1000), incluyendo a esta prevalencia en el rango mencionado.

Al igual que otros estudios de áreas pequeñas, la distribución de las razones de prevalencia de DTN no es homogénea en el espacio geográfico (35) (36), aunque municipios con alta y muy alta prevalencia se concentra en los estados de Oaxaca, Puebla, Tlaxcala, Veracruz y algunos más en la Península de Yucatán, lo que hace pensar que existen condiciones comunes entre estas áreas y que no se explica solo por la mayor cantidad de nacimientos. En este sentido, debido al carácter multifactorial de los DTN, es difícil determinar los factores que más influyen en su prevalencia (56) (57), aunque el IM e IDH propuestos son indicadores que engloban factores socioeconómicos que involucran el bienestar humano y que determinan la salud de las poblaciones (58) (59).

Hechas las consideraciones anteriores y puesto que el IM e IDH se contraponen en su evaluación, los municipios con IM alto y muy alto, se distribuyen de la misma manera que aquellos municipios con IDH bajo, coincidiendo estas dos condiciones en 560 (22.80%) municipios, los cuales se conglomeran principalmente en municipios del centro del país, desde Guerrero, Puebla, Tlaxcala, Veracruz, hasta Chiapas y algunas otras conglomeraciones en municipios de Nuevo León, Tamaulipas, San Luis Potosí, Nayarit, Zacatecas.

Es claro que las condiciones sociales medidas por estos indicadores no pueden establecerse como causa directa de los DTN, aunque de acuerdo a su situación, pueden mejorar o poner en riesgo la salud de la población. En este mismo orden, un nivel socioeconómico desfavorable conlleva a un menor acceso a servicios públicos, menor nivel educativo, actividades laborales riesgosas, malas condiciones de vivienda, ingresos económicos limitados, lo que implica la falta de cultura para la prevención y control prenatal, acceso a servicios de salud públicos y privados, desconocimiento y/o acceso a una dieta rica en folatos, entre otras situaciones que repercuten sobre la salud (60) (61).

La conglomeración de estas tres condiciones (prevalencia alta o muy alta de DTN, IM alto o muy alto e IDH bajo) ocurre de manera aislada y coincidente en las mismas regiones, indicando una similitud entre las características de los municipios que pudiera condicionar la prevalencia elevada de DTN. Tanto el IM como el IDH por sí solos no permiten definir a los factores de riesgo para DTN, sino como un conjunto de factores que condicionan a los determinantes de la salud involucrados en la prevalencia de los DTN.

Los municipios más afectados por prevalencia suman 983, mientras que por IM e IDH son 560, existiendo una diferencia de 423 municipios, los cuales solo cumplen con la condición de prevalencia alta o muy alta, sugiriendo nuevamente que no solo el IM e IDH inciden sobre estos defectos. Debido a lo anterior, los municipios con las frecuencias más elevadas de DTN, también se consideraron con alto riesgo para el defecto.

En cuanto a la distribución de las áreas urbanas, estas se encuentran dispersas en todo el país, concentrándose principalmente en Distrito Federal, Estado de México y Jalisco, lo cual no coincide espacialmente con la conglomeración más frecuente del estudio.

A pesar de todo lo mencionado, el índice de Moran de 0.0554 indica una correlación débil, aunque visualmente existe una coincidencia espacial muy evidente entre las prevalencias de DTN municipales, IM e IDH, confirmándose con el mapa de significancia estadística de la autocorrelación de Moran, en el cual se mantiene muy localizada la conglomeración de los municipios en el centro del país, indicando similitud local entre los municipios marcados en esta región.

Es también importante mencionar que las aseveraciones realizadas en este estudio deberán ser tomadas con reserva, ya que las prevalencias calculadas se encuentran subestimadas debido a la eliminación de nacimientos sin información de residencia de la madre, además de no incluir a aquellos casos de DTN diagnosticados después de las primeras 24 horas después del nacimiento; así mismo, el diseño de tipo ecológico del presente estudio dificulta establecer causalidad entre el IM e IDH con la prevalencia de DTN.

Es necesario mejorar la calidad de la información, con el objetivo de evitar el subregistro y contar con la información completa, para poder atribuir correctamente los casos a los municipios e interpretar la magnitud real de la prevalencia de los DTN. Aunque los servicios de salud han implementado estrategias para reducir la prevalencia de DTN, como la promoción de la ingesta de ácido fólico, deben también asumir que las condiciones que determinan la prevalencia de cada región son distintas, por lo que será necesaria la aplicación de acciones muy particulares en los municipios más afectados, para disminuir los casos de DTN.

Como se ha mencionado, el carácter multifactorial de los DTN dificulta distinguir a los factores más importantes que determinan su prevalencia en cada municipio; sin embargo, la conglomeración de municipios hace referencia a la similitud de condiciones que favorecen las prevalencias alta y muy alta. Así los estudios de áreas pequeñas, impulsan la necesidad de desarrollar más investigaciones que determinen los factores que influyen de manera particular en cada región y así incidir de manera efectiva sobre el problema.

Desde la perspectiva de prevención y salud, no es posible mejorar las condiciones del IM e IDH, sin embargo, la diferencia tan marcada en cuanto a las prevalencias de DTN en la región central del país puede deberse a dificultades de asistencia sanitaria que no son tan carentes en otros sitios de la república.

El control prenatal y promoción de la salud son primordiales en la prevención de los DTN, aunque como se ha explicado, son demasiados los factores que los determinan, además de no ser prevenible o modificables en su totalidad. Pese a esta condición multifactorial, las características similares de las zonas afectadas es notoria y localizada, requiriendo atención precisa para reducir la prevalencia de DTN.

VI. ANEXOS

Anexo 1.

Municipios prioritarios de intervención incluidos en el estrato muy alto de las razones de prevalencia de DTN suavizadas.
<p>Acatlán de Pérez Figueroa, Asunción Cuyotepeji, Asunción Ocotlán, Asunción Tlacolulita, Ayotzintepic, Candelaria Loxicha, Ciénega de Zimatlán, Coatecas Altas, Concepción Buenavista, Concepción Pápalo, Cosolapa, Cosoltepec, Cuilápam de Guerrero, Cuyamecalco Villa de Zaragoza, Chiquihuitlán de Benito Juárez, Heroica Ciudad de Ejutla de Crespo, Eloxochitlán de Flores Magón, Guadalupe Etna, Mesones Hidalgo, Heroica Ciudad de Huajuapán de León, Huautepic, Huautla de Jiménez, Santa Magdalena Jicotlán, Magdalena Mixtepec, Magdalena Ocotlán, Magdalena Teitipac, Magdalena Tequisistlán, Magdalena Zahuatlán, Mártires de Tacubaya, Mazatlán Villa de Flores, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Monjas, Natividad, Nazareno Etna, Oaxaca de Juárez, Ocotlán de Morelos, La Pe, Pinotepa de Don Luis, Pluma Hidalgo, San José del Progreso, Santa Catarina Quiquiritani, La Reforma, Rojas de Cuauhtémoc, San Agustín Chayuco, San Agustín de las Juntas, San Agustín Etna, San Agustín Loxicha, San Agustín Yatareni, San Andrés Cabecera Nueva, San Andrés Dinicuiti, San Andrés Huaxpaltepec, San Andrés Huayápam, San Andrés Ixtlahuaca, San Andrés Lagunas, San Andrés Nuxiño, San Andrés Paxtlán, San Andrés Sinaxtla, San Andrés Teotilápam, San Andrés Zabache, San Andrés Zautla, San Antonino Castillo Velasco, San Antonino el Alto, San Antonino Monte Verde, San Antonio Acutla, San Antonio de la Cal, San Antonio Huitepec, San Antonio Nanahuatípam, San Antonio Tepetlapa, San Baltazar Chichicápam, San Baltazar Loxicha, San Bartolo Coyotepec, San Bartolomé Ayautla, San Bartolomé Loxicha, San Bartolomé Quialana, San Bartolo Soyaltepec, San Bartolo Yautepec, San Bernardo Mixtepec, San Carlos Yautepec, San Cristóbal Amatlán, San Cristóbal Suchixtlahuaca, San Dionisio Ocotepic, San Dionisio Ocotlán, San Felipe Jalapa de Díaz, San Felipe Tejalápam, San Francisco Chapulapa, San Francisco Chindúa, San Francisco Huehuetlán, San Francisco Lachigoló, San Francisco Ozolotepec, San Francisco Sola, San Francisco Telixtlahuaca, San Francisco Teopan, San Gabriel Mixtepec, San Ildefonso Amatlán, San Ildefonso Sola, San Jacinto Amilpas, San Jerónimo Coatán, San Jerónimo Silacayoapilla, San Jerónimo Sosola, San Jerónimo Taviche, San Jerónimo Tecóatl, San José Ayuquila, San José Chiltepec, San José del Peñasco, San José Estancia Grande, San José Independencia, San José Lachiguiri, San José Tenango, Ánimas Trujano, San Juan Bautista Coixtlahuaca, San Juan Bautista Cuicatlán, San Juan Bautista Guelache, San Juan Bautista Lo de Soto, San Juan Bautista Suchitepec, San Juan Bautista Tlacoatzintepic, San Juan Bautista Tuxtepec, San Juan Coatzacoatz, San Juan Colorado, San Juan Chicomezúchil, San Juan Chilateca, San Juan del Estado, San Juan Evangelista Analco, San Juan Guelavía, San Juan Juquila Vijanos, San Juan Lachao, San Juan Lachigalla, San Juan Lajarcia, San Juan de los Cués, San Juan Mixtepec -Dto. 26, San Juan Ñumí, San Juan Ozolotepec, San Juan Quiahije, San Juan Quiotepec, San Juan Sayultepec, San Juan Teitipac, San Juan Tepeuxila, San Juan Teposcolula, San Juan Yucuita, San Lorenzo, San Lorenzo Cacaotepec, San Lorenzo Cuaunecuiltitla, San Lorenzo Texmelúcan, San Lucas Ojitlán, San Lucas Zoquiápam, San Luis Amatlán, San Marcial Ozolotepec, San Martín de los Cansecos, San Martín Huamelúlpam, San Martín Lachilá, San Martín Tilcajete, San Martín Toxpalan, Capulápam de Méndez, San Mateo Yoloxochitlán, San Mateo Etlatongo, San Mateo Piñas, San Mateo Río Hondo, San Mateo Tlapiltepec, San Miguel Amatlán, San Miguel Coatán, San Miguel Chichahua, San Miguel del Puerto, San Miguel del Río, San Miguel Ejutla, San Miguel Huautla, San Miguel Mixtepec, San Miguel Panixtlahuaca, San Miguel Peras, San Miguel Piedras, San Miguel Santa Flor, Villa Sola de Vega, San Miguel Soyaltepec, San Miguel Suchixtepec, San Miguel Tecomatlán, San Miguel Tenango, San Miguel Tequixtepec, San Miguel Tilquiápam, San Miguel Tlacamama, San</p>

Miguel Tulancingo, San Nicolás, San Pablo Coatlán, San Pablo Cuatro Venados, San Pablo Etlá, San Pablo Huixtepec, San Pablo Macuiltianguis, San Pedro Amuzgos, San Pedro Apóstol, San Pedro Atoyac, San Pedro Coxcaltepec Cántaros, San Pedro el Alto, San Pedro Huamelula, San Pedro Ixcatlán, San Pedro Ixtlahuaca, San Pedro Jaltepetongo, San Pedro Jicayán, San Pedro Jocotipac, San Pedro Juchatengo, San Pedro Mártir, San Pedro Mártir Quiéchapa, San Pedro Mártir Yucuxaco, San Pedro Mixtepec -Dto. 22, San Pedro Mixtepec -Dto. 26, San Pedro Nopala, San Pedro Ocopetatillo, San Pedro Pochutla, San Pedro Sochiápam, San Pedro Taviche, San Pedro Teutila, San Pedro Topiltepec, Villa de Tututepec de Melchor Ocampo, San Pedro Yólox, Villa de Etlá, San Pedro y San Pablo Teposcolula, San Pedro y San Pablo Tequixtepec, San Pedro Yucunama, San Raymundo Jalpan, San Sebastián Abasolo, San Sebastián Coatlán, San Sebastián Ixcapa, San Sebastián Nicananduta, San Sebastián Río Hondo, San Sebastián Teitipac, San Sebastián Tutla, San Simón Almolongas, San Simón Zahuatlán, Santa Ana, Santa Ana Ateixtlahuaca, Santa Ana Cuauhtémoc, Santa Ana Tlapacoyan, Santa Ana Zegache, Santa Catarina Cuixtla, Santa Catarina Ixtepeji, Santa Catarina Juquila, Santa Catarina Lachatao, Santa Catarina Loxicha, Santa Catarina Mechoacán, Santa Catarina Minas, Santa Catarina Quiané, Santa Catarina Zapotitlán, Santa Cruz Acatepec, Santa Cruz Amilpas, Santa Cruz Itundujia, Santa Cruz Mixtepec, Santa Cruz Nundaco, Santa Cruz Papalutla, Santa Cruz Xitla, Santa Cruz Xoxocotlán, Santa Cruz Zenzontepec, Santa Gertrudis, Santa Inés del Monte, Santa Inés Yatzeche, Santa Lucía del Camino, Santa Lucía Miahuatlán, Santa Lucía Monteverde, Santa Lucía Ocotlán, Santa María Apazco, Santa María la Asunción, Heroica Ciudad de Tlaxiaco, Ayoquezco de Aldama, Santa María Atzompa, Santa María Camotlán, Santa María Colotepec, Santa María Cortijo, Santa María Coyotepec, Santa María Chachoápam, Villa de Chilapa de Díaz, Santa María Chilchotla, Santa María del Tule, Santa María Ecatepec, Santa María Guelacé, Santa María Huatulco, Santa María Huazolotitlán, Santa María Ipalapa, Santa María Ixcatlán, Santa María Jacatepec, Santa María Jalapa del Marqués, Santa María Lachixío, Santa María Nativitas, Santa María Nduayaco, Santa María Ozolotepec, Santa María Pápalo, Santa María Peñoles, Santa María Quiépolani, Santa María Sola, Santa María Tecomavaca, Santa María Temascaltepec, Santa María Teopoxco, Santa María Tlalixtác, Santa María Tonameca, Santa María Totolapilla, Santa María Yalina, Santa María Yavesía, Santa María Zacatepec, Santa María Zaniza, Santa María Zoquitlán, Santiago Amoltepec, Santiago Apoala, Santiago Apóstol, Santiago Astata, Santiago Ayuquillilla, Santiago Cacaloxtepec, Santiago Comaltepec, Santiago Chazumba, Santiago Huajolotitlán, Santiago Ihuitlán Plumas, Santiago Ixtayutla, Santiago Jamiltepec, Santiago Lachiguiri, Santiago Llano Grande, Santiago Miltepec, Santiago Nejapilla, Santiago Nundiche, Santiago Pinotepa Nacional, Villa Tejúpam de la Unión, Santiago Tenango, Santiago Tepetlapa, Santiago Tetepec, Santiago Texcalcingo, Santiago Textitlán, Santiago Tillo, Santiago Tlazoyaltepec, Santiago Xanica, Santiago Xiacuí, Santiago Yaitepec, Santiago Yolomécatl, Nuevo Zoquiápam, Santo Domingo Armenta, Santo Domingo de Morelos, Santo Domingo Nuxaá, Santo Domingo Ozolotepec, Santo Domingo Teojomulco, Santo Domingo Tlatayápam, Santo Domingo Tomaltepec, Santo Domingo Tonaltepec, Santo Domingo Yanhuitlán, Santo Domingo Yodohino, Santos Reyes Nopala, Santos Reyes Pápalo, Santos Reyes Yucuná, Santo Tomás Jalieza, Santo Tomás Mazaltepec, Santo Tomás Tamazulapan, San Vicente Coatlán, San Vicente Lachixío, San Vicente Nuñú, Sitio de Xitlapehua, Soledad Etlá, Villa de Tamazulápam del Progreso, Taniche, Tataltepec de Valdés, Teotitlán de Flores Magón, Teotitlán del Valle, Teotongo, Tepelmeme Villa de Morelos, San Jerónimo Tlacochahuaya, Tlacotepec Plumas, Tlalixtác de Cabrera, Trinidad Zaachila, La Trinidad Vista Hermosa, Valerio Trujano, San Juan Bautista Valle Nacional, Yaxe, Magdalena Yodocono de Porfirio Díaz, Yogana, Villa de Zaachila, Zapotitlán Palmas, Zimatlán de Álvarez, Acateno, Ajalpan, Altepexi, Atexcal, Atzitzintla, Ayotoxco de Guerrero, Caltepec, Coxcatlán, Coyomeapan, Cuetzalan del Progreso, Chapulco, Chila, Chilchotla, Eloxochitlán, Esperanza, Francisco Z. Mena, Hueyapan, Huey tamalco, Jonotla, Juan N. Méndez,

Lafragua, Cañada Morelos, Nicolás Bravo, Palmar de Bravo, Petlalcingo, San Antonio Cañada, San Gabriel Chilac, San José Chiapa, San José Miahuatlán, San Miguel Ixitlán, San Sebastián Tlacotepec, Santiago Miahuatlán, Tehuacán, Tenampulco, Tepanco de López, Teziutlán, Tlacotepec de Benito Juárez, Tuzamapan de Galeana, Venustiano Carranza, Vicente Guerrero, Xochitlán Todos Santos, Yaonáhuac, Yehualtepec, Zapotitlán, Zinacatepec, Zoquitlán, Solidaridad, Acajete, Acultzingo, Camarón de Tejeda, Altotonga, Aquila, Astacinga, Atlahuilco, Atoyac, Atzalan, Calchahualco, Camerino Z., Mendoza, Carrillo Puerto, Cazonas de Herrera, Coahuilán, Coatepec, Coatzintla, Coetzala, Coscomatepec, Cotaxtla, Coxquihui, Coyutla, Cuichapa, Cuitláhuac, Chumatlán, Espinal, Gutiérrez Zamora, Huiloapan de Cuauhtémoc, Ixhuacán de los Reyes, Ixhuatlán del Café, Ixhuatlancillo, Jalacingo, Xalapa, Xico, Landero y Coss, Magdalena, Maltrata, Mariano Escobedo, Martínez de la Torre, Misantla, Mixtla de Altamirano, Naolinco, Naranjal, Nogales, Omealca, Orizaba, Otatitlán, Papantla, La Perla, Poza Rica de Hidalgo, Las Vigas de Ramírez, Rafael Delgado, Rafael Lucio, Los Reyes, Río Blanco, San Andrés Tenejapan, Soledad Atzompa, Castillo de Teayo, Tecolutla, Tehuipango, Tenochtitlán, Tepatlaxo, Tequila, Texhuacán, Tezonapa, Tierra Blanca, Tihuatlán, Tlalnelhuayocan, Tlapacoyan, Tlaquilpa, Tomatlán, Tonayán, Xoxocotla, Yanga, Yecuatla, Zentla, Zongolica, Zozocolco de Hidalgo, Tres Valles, San Rafael.

Anexo 2.

Municipios prioritarios de intervención incluidos en el estrato alto de las razones de prevalencia de DTN suavizadas.

Alcozauca de Guerrero, Alpoyec, Atlamajalcingo del Monte, Azoyú, Cuajinicuilapa, Huamuxtitlán, Igualapa, Malinaltepec, Metlatónoc, Ometepec, Tlacoachistlahuaca, Tlalixtaquilla de Maldonado, Xalpatláhuac, Xochihuehuetlán, Xochistlahuaca, Marquelia, Cochoapa el Grande, Juchitán, Iliatenco, Acatlán, Acaxochitlán, Agua Blanca de Iturbide, Almoloya, Apan, Cuauhtepic de Hinojosa, Huasca de Ocampo, Huehuetla, Metepec, San Bartolo Tutotepec, Santiago Tulantepec de Lugo Guerrero, Tenango de Doria, Tepeapulco, Tulancingo de Bravo, Xochiatipan, Huejuquilla el Alto, Mezquitic, Axochiapan, Jantetelco, Jonacatepec, Tepalcingo, Temoac, Abejones, Asunción Cacalotepec, Asunción Nochixtlán, Calihualá, Coicoyán de las Flores, La Compañía, Constancia del Rosario, Chalcatongo de Hidalgo, Tamazulápam del Espíritu Santo, Fresnillo de Trujano, Guadalupe de Ramírez, Guelatao de Juárez, Villa Hidalgo, Ixtlán de Juárez, Loma Bonita, Magdalena Apasco, Magdalena Jaltepec, Magdalena Peñasco, Mariscala de Juárez, Mixistlán de la Reforma, Nejapa de Madero, Ixpantepec Nieves, Putla Villa de Guerrero, Reyes ETLA, San Agustín Amatengo, San Agustín Atenango, San Agustín Tlacotepec, San Andrés Solaga, San Andrés Tepetlapa, San Andrés Yaá, San Antonio Sinicahua, San Baltazar Yatzachi el Bajo, San Bartolomé Yucuañe, San Bartolomé Zoogocho, San Cristóbal Amoltepec, San Cristóbal Lachirioag, San Esteban Atatlahuca, San Felipe Usila, San Francisco Cahuacua, San Francisco Cajonos, San Francisco Jaltepetongo, San Francisco Logueche, San Francisco Nuxaño, San Francisco Tlapancingo, San Ildefonso Villa Alta, San Jacinto Tlacotepec, San Jorge Nuchita, San Juan Achiutla, San Juan Atepec, San Juan Bautista Atatlahuca, San Juan Bautista Jayacatlán, San Juan Bautista Tlachichilco, San Juan Cacahuatepec, San Juan Cieneguilla, San Juan Comaltepec, San Juan Cotzocón, San Juan del Río, San Juan Diuxi, San Juan Ihualtepec, San Juan Juquila Mixes, San Juan Lalana, San Juan Mazatlán, San Juan Mixtepec -Dto. 08, San Juan Petlapa, San Juan Tabaá, San Juan Tamazola, San Juan Teita, San Juan Yaeé, San Juan Yatzona, San Lorenzo Albarradas, San Lorenzo Victoria, San Lucas Camotlán, San Lucas Quiavini, San Marcos Arteaga, San Martín Itunyoso, San Martín Peras, San Martín Zacatepec, San Mateo Cajonos, San Mateo Nejápam, San Mateo Peñasco, San Mateo Sindihui, San Melchor Betaza, San

Miguel Achiutla, San Miguel Ahuehuetitlán, San Miguel Aloápam, San Miguel Amatitlán, San Miguel el Grande, San Miguel Quetzaltepec, Villa Talea de Castro, San Miguel Tlacotepec, San Miguel Yotao, San Nicolás Hidalgo, San Pablo Huitzo, San Pablo Tijaltepec, San Pablo Villa de Mitla, San Pablo Yaganiza, San Pedro Cajonos, San Pedro Molinos, San Pedro Ocoatepec, San Pedro Quiatoni, San Pedro Tezacoalco, San Pedro Tidaá, San Pedro Totolápam, San Pedro Yaneri, San Pedro y San Pablo Ayutla, San Sebastián Tecomaxtlahuaca, Santa Ana del Valle, Santa Ana Tavela, Santa Ana Yareni, Santa Catalina Quierí, Santa Catarina Tayata, Santa Catarina Ticuá, Santa Catarina Yosonotú, Santa Cruz de Bravo, Santa Cruz Tacache de Mina, Santa Cruz Tacahua, Santa Cruz Tayata, Santa María Alotepec, Santa María del Rosario, Santa María Jaltianguis, Santa María Tataltepec, Santa María Temaxcalapa, Santa María Tepantlali, Santa María Texcatitlán, Santa María Tlahuitoltepec, Santa María Yolotepec, Santa María Yosoyúa, Santa María Yucuhiti, Santiago Atitlán, Santiago Camotlán, Santiago Choápam, Santiago del Río, Santiago Huaucilla, Santiago Ixcuintepepec, Santiago Jocotepec, Santiago Juxtlahuaca, Santiago Lalopa, Santiago Laxopa, Santiago Matatlán, Santiago Minas, Santiago Nacaltepec, Santiago Nuyoó, Santiago Suchilquitongo, Santiago Tamazola, Santiago Tapextla, Santiago Tilantongo, Santiago Yaveo, Santiago Yosondúa, Santiago Yucuyachi, Santiago Zacatepec, Santiago Zochila, Santo Domingo Albarradas, Santo Domingo Ixcatlán, Santo Domingo Roayaga, Santo Domingo Tehuantepec, Santo Domingo Tepuxtepec, Santo Domingo Tonalá, Santo Domingo Xagacía, Santos Reyes Tepejillo, Santo Tomás Ocoatepec, Silacayoápam, Tanetze de Zaragoza, Teococuilco de Marcos Pérez, Tezoatlán de Segura y Luna, Tlacolula de Matamoros, Totontepec Villa de Morelos, Villa Díaz Ordaz, Yutanduchi de Guerrero, San Mateo Yucutindó, Zapotitlán Lagunas, Santa Inés de Zaragoza, Acajete, Acatlán, Acatzingo, Acteopan, Ahuacatlán, Ahuatlán, Ahuazotepec, Ahuehuetitla, Albino Zertuche, Aljojuca, Amixtlán, Amozoc, Aquixtla, Atempán, Atlixco, Atoyatempan, Atzala, Atzitzihuacán, Axutla, Camocuautla, Caxhuacan, Coatepec, Coatzingo, Cohetzala, Cohuecan, Coronango, Coyotepec, Cuapixtla de Madero, Cuautempan, Cuautinchán, Cuautlancingo, Cuayuca de Andrade, Cuyoaco, Chalchicomula de Sesma, Chiautla, Chiconcuautla, Chichiquila, Chietla, Chigmecatitlán, Chignahuapan, Chignautla, Chila de la Sal, Honey, Chinantla, Epatlán, General Felipe Ángeles, Guadalupe, Guadalupe Victoria, Hermenegildo Galeana, Huaquechula, Huatlatlauca, Huauchinango, Huehuetla, Huehuetlán el Chico, Hueytlalpan, Huitzilán de Serdán, Huitziltepec, Atlequizayan, Ixcamilpa de Guerrero, Ixcaquixtla, Ixtacamaxitlán, Ixtepec, Izúcar de Matamoros, Jalpan, Jolalpan, Jopala, Juan Galindo, Libres, La Magdalena Tlatlauquitepec, Mazapiltepec de Juárez, Mixtla, Molcaxac, Naupan, Nauzontla, Nopalucan, Ocoatepec, Ocoyucan, Olintla, Oriental, Pahuatlán, Pantepec, Piaxtla, Puebla, Quecholac, Quimixtlán, Rafael Lara Grajales, Los Reyes de Juárez, San Andrés Cholula, San Diego la Mesa Tochimiltzingo, San Felipe Tepatlán, San Gregorio Atzompa, San Jerónimo Xayacatlán, San Juan Atenco, San Juan Atzompa, San Martín Totoltepec, San Miguel Xoxtla, San Nicolás Buenos Aires, San Pablo Anicano, San Pedro Cholula, San Pedro Yeloixtlahuaca, San Salvador el Seco, San Salvador Huixcolotla, Santa Catarina Tlaltempan, Santa Inés Ahuatempan, Santa Isabel Cholula, Huehuetlán el Grande, Santo Tomás Hueyotlipán, Soltepec, Tecali de Herrera, Tecamachalco, Tecamatlán, Tehuitzingo, Teopantlán, Teotlalco, Tepango de Rodríguez, Tepatlaxco de Hidalgo, Tepeaca, Tepemaxalco, Tepeojuma, Tepetzintla, Tepexco, Tepexi de Rodríguez, Tepeyahualco, Tepeyahualco de Cuauhtémoc, Tetela de Ocampo, Teteles de Avila Castillo, Tilapa, Tlacuilotepec, Tlachichuca, Tlanepantla, Tlaola, Tlapacoya, Tlapanalá, Tlatlauquitepec, Tlaxco, Tochtepec, Totoltepec de Guerrero, Tulcingo, Tzicatlacoyan, Xayacatlán de Bravo, Xicotepec, Xicotlán, Xiutetelco, Xochiapulco, Xochiltepec, Xochitlán de Vicente Suárez, Zacapala, Zacapoaxtla, Zacatlán, Zapotitlán de Méndez, Zaragoza, Zautla, Zihuateutla, Zongozotla, Zoquiapan, José María Morelos, Tulum, Amaxac de Guerrero, Apetatitlán de Antonio Carvajal, Atlangatepec, Atltzayanca, Apizaco, El Carmen Tequexquitla, Cuapixtla, Cuaxomulco, Chiautempan, Muñoz de Domingo Arenas, Española, Huamantla, Hueyotlipán,

Ixtenco, Mazatecochco de José María Morelos, Contla de Juan Cuamatzi, Acuamanala de Miguel Hidalgo, Nativitas, Panotla, San Pablo del Monte, Santa Cruz Tlaxcala, Tenancingo, Teolocholco, Tepeyanco, Terrenate, Tetla de la Solidaridad, Tetlatlahuca, Tlaxcala, Tlaxco, Tocatlán, Totolac, Ziltlaltépec de Trinidad Sánchez Santos, Tzompantepec, Xaloztoc, Xaltocan, Papalotla de Xicohtécatl, Xicohtzinco, Yauhquemehcan, Zacatelco, Benito Juárez, Emiliano Zapata, Lázaro Cárdenas, La Magdalena Tlaltelulco, San Damián Texóloc, San Francisco Tetlanohcan, San Jerónimo Zacualpan, San José Teacalco, San Juan Huactzinco, San Lorenzo Axocomanitla, San Lucas Tecopilco, Santa Ana Nopalucan, Santa Apolonia Teacalco, Santa Catarina Ayometla, Santa Cruz Quilehltla, Santa Isabel Xiloxoxtla, Acatlán, Actopan, Alpatláhuac, Alto Lucero de Gutiérrez Barrios, Amatlán de los Reyes, La Antigua, Apazapan, Atzacan, Tlaltetela, Ayahualulco, Banderilla, Benito Juárez, Cerro Azul, Coacoatzintla, Colipa, Comapa, Córdoba, Cosamaloapan de Carpio, Cosautlán de Carvajal, Chiconquiaco, Chicontepec, Chocamán, Emiliano Zapata, Filomeno Mata, Fortín, Huatusco, Ixhuatlán de Madero, Ixtaczoquitlán, Jalcomulco, Jamapa, Jilotepec, Juchique de Ferrer, Manlio Fabio Altamirano, Mecatlán, Medellín, Miahuatlán, Las Minas, Nautla, Paso del Macho, Paso de Ovejas, Perote, Playa Vicente, Puente Nacional, Sochiapa, Soledad de Doblado, Tatatila, Álamo Temapache, Tenampa, Teocelo, Tepetlán, Texcatepec, Tlacojalpan, Tlacolulan, Tlacotepec de Mejía, Tlachichilco, Tlalixcoyan, Tlilapan, Totutla, Tuxpan, Ursulo Galván, Vega de Alatorre, Villa Aldama, Zacualpan, Zontecomatlán de López y Fuentes, Santiago Sochiapan, Chichimilá, Tixcacalcupul.

Anexo 3.

Municipios prioritarios de intervención incluidos en el estrato muy alto por frecuencia de DTN, pero no incluidos en las razones de prevalencia suavizadas alta y muy alta.

Aguascalientes, Asientos, Cosío, Pabellón de Arteaga, Rincón de Romos, Tepezalá, El Llano, Mulegé, Matamoros, Morelos, Ramos Arizpe, San Juan de Sabinas, San Pedro, Comala, Acacoyagua, Acala, Catazajá, Cintalapa, Coapilla, Comitán de Domínguez, La Concordia, Copainalá, Chalchihuitán, Chamula, Chanal, Chapultenango, Chenalhó, Chiapa de Corzo, Chiapilla, Chicoasén, Chicomuselo, Escuintla, Frontera Comalapa, Frontera Hidalgo, La Grandeza, Huixtán, Huitiupán, La Independencia, Ixtacomitán, Osumacinta, Oxchuc, El Porvenir, Sabanilla, San Cristóbal de las Casas, Tapachula, Tuxtla Chico, Zinacantán, Camargo, Coronado, La Cruz, Cuauhtémoc, Delicias, Galeana, Santa Isabel, Gómez Farías, Gran Morelos, Guachochi, Guadalupe, Huejotitán, Ignacio Zaragoza, Jiménez, Juárez, Manuel Benavides, Morelos, Moris, Nonoav, Nuevo Casas Grandes, Riva Palacio, Rosario, San Francisco de Borja, Satevó, Saucillo, Temósachic, Uruachi, Valle de Zaragoza, Azcapotzalco, Gustavo A. Madero, Tlalpan, Venustiano Carranza, Canatlán, Canelas, Cuencamé, Hidalgo, Indé, Otáez, Pánuco de Coronado, Tepehuanes, Topia, Abasolo, Manuel Doblado, Coroneo, Cortazar, Dolores Hidalgo Cuna de la Independencia Nacional, Guanajuato, Irapuato, Jaral del Progreso, León, Purísima del Rincón, San Felipe, Santa Catarina, Santa Cruz de Juventino Rosas, Silao, Tierra Blanca, Victoria, Xichú, Yuriria, Cocula, Cualác, Cuauhtepic, Cuetzala del Progreso, Chilapa de Álvarez, General Canuto A. Neri, Zihuatanejo de Azueta, Teloloapan, Eduardo Neri, Eloxochitlán, Omitlán de Juárez, San Felipe Orizatlán, Pachuca de Soto, San Agustín Tlaxiaca, San Salvador, Santiago de Anaya, Tetepango, Tizayuca, Tlahuelilpan, Tlaxcoapan, Yahualica, Zapotlán de Juárez, Atotonilco el Alto, Atoyac, Autlán de Navarro, Cihuatlán, Zapotlán el Grande, Cocula, Colotlán, Cuautla, Chapala, Chimaltitán, Chiquilistlán, Degollado, El Grullo, Guachinango, Guadalajara, Hostotipaquillo, Huejúcar, Jalostotitlán, Jamay, Jesús María, Jocotepec, Juanacatlán, San Diego de Alejandría, San Juan de los Lagos, Tequila, Tolimán, Tototlán, Tuxpan, Villa Hidalgo, Zapotlanejo, Amatepec, Atizapán,

Coatepec Harinas, Coyotepec, Ixtlahuaca, Xalatlaco, Jilotepec, Jocotitlán, Joquicingo, Juchitepec, Lerma, Malinalco, Melchor Ocampo, Nezahualcóyotl, Nopaltepec, Ocuilan, El Oro, Otumba, Ozumba, La Paz, Polotitlán, Rayón, San Felipe del Progreso, San Martín de las Pirámides, San Simón de Guerrero, Soyaniquilpan de Juárez, Temamatla, Temascalapa, Temascaltepec, Tenancingo, Tenango del Aire, Tenango del Valle, Teoloyucán, Teotihuacán, Tepetlaoxtoc, Texcaltitlán, Texcalyacac, Texcoco, Tezoyuca, Timilpan, Tlalmanalco, Tlalnepantla de Baz, Tlatlaya, Toluca, San José del Rincón, Angamacutiro, Cotija, Chinicuila, Huaniqueo, Huiramba, Jacona, Jiménez, Juárez, Maravatío, Puruándiro, Sahuayo, San Lucas, Santa Ana Maya, Senguio, Tacámbaro, Tancítaro, Tangancícuaro, Tingüindín, Tiquicheo de Nicolás Romero, Venustiano Carranza, Zináparo, Zitácuaro, Cuernavaca, Ixtlán del Río, Los Herreras, Lampazos de Naranjo, Melchor Ocampo, Mier y Noriega, Montemorelos, Monterrey, Parás, Ciudad Ixtepec, Magdalena Tlacotepec, Nealtican, Tianguismanalco, Cumpas, Empalme, Etchojoa, Huásabas, Mazatán, Naco, Nacozari de García, Onavas, San Luis Río Colorado, San Pedro de la Cueva, Soyopa, Suaqui Grande, Trincheras, Ures, Villa Pesqueira, Yécora, General Plutarco Elías Calles, Balancán, Cárdenas, Conduacán, Paraíso, Teapa, Abasolo, Aldama, Antiguo Morelos, Burgos, Camargo, Güémez, Guerrero, Matamoros, Nuevo Morelos, Palmillas, San Nicolás, Soto la Marina, Victoria, Villagrán, Tepetitla de Lardizábal, Nanacamilpa de Mariano Arista, Alvarado, Naranjos Amatlán, Catemaco, Coatzacoalcos, Cosoleacaque, Ignacio de la Llave, Ilatlán, Ixmatlahuacan, Minatitlán, Pueblo Viejo, Tantima, Tempoal, José Azueta, Texistepec, Carlos A. Carrillo, Abalá, Acanceh, Cacalchén, Calotmul, Cansahcab, Celestún, Cenotillo, Conkal, Cuncunul, Cuzamá, Chikindzonot, Dzán, Dzemul, Dzidzantún, Dzilam de Bravo, Dzilam González, Espita, Halachó, Hocabá, Homún, Huhí, Ixil, Kanasín, Kantunil, Kaua, Kinchil, Maní, Maxcanú, Mayapán, Mérida, Mochochá, Motul, Opichén, Panabá, Progreso, Sacalum, Samahil, Sanahcat, San Felipe, Sinanché, Sotuta, Sucilá, Tahdziú, Tahmek, Teabo, Tekal de Venegas, Tekantó, Tekax, Tekit, Tekom, Telchac Pueblo, Telchac Puerto, Temax, Tepakán, Tetiz, Teya, Ticul, Tixkokob, Tunkás, Tzacacab, Ucú, Yaxkukul, Apozol, Apulco, Atolinga, Concepción del Oro, Cuauhtémoc, Chalchihuites, Fresnillo, Trinidad García de la Cadena, General Pánfilo Natera, Guadalupe, Jalpa, Juan Aldama, Luis Moya, Melchor Ocampo, Moyahua de Estrada, Ojocaliente, Pánuco, Tepetongo, Tlaltenango de Sánchez Román, Villa de Cos, Villa González Ortega, Villanueva, Zacatecas, Santa María de la Paz.

Anexo 4.

Secretaría de Salud
Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud
Dirección General de Epidemiología
Comité de Investigación

DGE/CI/OFICIO/005 /2014

Para: Dr. Cutberto Espinosa López.

Fecha: 14 de mayo del 2014.

Asunto: Resolución APROBATORIA del Comité de Investigación.

El Comité de Investigación de la DGE, en el cumplimiento de sus funciones ha evaluado su protocolo de investigación con No.0614, fecha de recepción 30/04/2014 y título *"Distribución geográfica de la prevalencia de Defectos del Tubo Neural y su relación estadística y espacial con los índices de marginación y desarrollo humano. México 2009-2012"*; y tomando en consideración el cumplimiento de la normatividad establecida para realizar investigación en el área de salud en nuestro país, así como, los lineamientos establecidos en este Comité para ejercer buenas prácticas en materia de investigación, emite un DICTAMEN APROBATORIO para la realización de dicho proyecto de investigación en los términos establecidos en el protocolo evaluado.

Así mismo, es menester recordarle su compromiso contraído con este Comité de Investigación de comunicar los avances de su estudio cada seis meses, notificar de manera inmediata los eventos adversos o cualquier contratiempo serio o modificaciones en la metodología que hayan ocurrido durante su ejecución e informar cuando se concluya la investigación, presentando un resumen de los resultados y conclusiones.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.



Dr. José Leopoldo Aguilar Faisal
Presidente del Comité de Investigación

C.c.p: Dr. Javier Valdés Hernández, Secretario Técnico del Comité de Investigación. - Presente.

JVH

Francisco de P. Miranda 177, Col. Lomas de Plateros, Del. Álvaro Obregón, C.P. 01480, México, D. F.
Tel. +52 (55) 5337 1600 | www.epidemiologia.salud.gob.mx

Anexo 5.

Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud
Dirección General de Epidemiología
Dirección General Adjunta de Epidemiología
Dirección de Investigación Operativa Epidemiológica

"2014, Año de Octavio Paz"

DGE-OFICIO- 0021 -2014

México, D.F. a 19 de mayo de 2014

ASUNTO: Se comunica Dictamen del Comité

Dr. Cutberto Espinoza López
Presente

Realizada la revisión del Protocolo 0021/14: **"Distribución geográfica de la prevalencia de Defectos del Tubo Neural y su relación estadística y espacial con los índices de marginación y desarrollo humano". México 2009-2012**, el Comité de Ética de la Investigación de la Dirección General de Epidemiología ha DICTAMINADO lo siguiente:

- Que el carácter del Protocolo responde a una investigación documental catalogada como, **Investigación sin riesgo**, según lo establece el Artículo 17 inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. DOF 02-04-2014
- Considerando lo anterior, este Comité, **APRUEBA** la realización del estudio presentado y se indica que deberá informar a este Comité cada 3 meses a partir de esta fecha, los avances obtenidos en el desarrollo del mismo. Así mismo es importante comentar los resultados finales; incluyendo un ejemplar de la Tesis producto de la investigación. (Art. 119 del citado Reglamento).

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,



Dr. Octaviano Humberto Domínguez Márquez
Presidente del Comité de Ética de la Investigación de la DGE

OHDM/RIR
Ccp-Dr. Javier Mostiel Perdomo -Director de Investigación Operativa Epidemiológica -Presente
Ccp-Dr. Esteban Rodríguez Solís -Asesor de la Investigación -Presente
Ccp-Expediente
Sección/Serie 21S

Francisco de P. Miranda No. 177, Col. Lomas de Planteros, Del. Álvaro Obregón, C.P. 01490, México, D. F.

Anexo 6.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**TITULO: Distribución geográfica de la prevalencia de Defectos del Tubo Neural y su relación estadística y espacial con los índices de marginación y desarrollo humano. México 2008-2012.****I. Resumen.****Antecedentes:**

En el mundo, las malformaciones congénitas afectan a uno de cada 33 recién nacidos y causan más de 270,000 muertes anualmente; entre ellas, los defectos del tubo neural (DTN) ocupan el segundo lugar. En México se reportan de 5 a 25 casos de DTN por cada 10,000 nacimientos. La gravedad y complicaciones de estas malformaciones dependen de su localización y daño estructural, además de impactar económicamente y emocionalmente al paciente, sus familiares y servicios de salud. En México, Blanco estudió la asociación de factores socioeconómicos con DTN, específicamente con anencefalia, mientras que Wasserman midió indicadores sociales en Estados Unidos; ambos encontraron un incremento en el riesgo de DTN en hijos de madres con bajo nivel educativo e ingresos económicos bajos. Los avances y privaciones de las áreas geográficas, se miden mediante el índice de desarrollo humano (IDH) e índice de marginación, los cuales se relacionan con las condiciones socioeconómicas, nivel educativo y otros relacionados al progreso y bienestar humano. Debido a la división geográfica es posible utilizar la epidemiología espacial, la cual facilita el entendimiento de los procesos de salud y enfermedad, al visualizar el sitio de ocurrencia de los casos, los sitios de potencial riesgo ambiental y áreas socialmente vulnerables.

Objetivo: Conocer la prevalencia de DTN a diferentes niveles de desagregación político administrativa: nacional, estatal y municipal durante el periodo 2009-2012; así como, su distribución espacial por municipios del país que permita delimitar áreas de mayor riesgo de la prevalencia de DTN y analizar si existe alguna relación estadística o espacial entre esta distribución y los índices de desarrollo humano y de marginación.

Material y métodos: Se realizará un estudio ecológico de tipo exploratorio, observacional, descriptivo, por conglomerados con empleo de técnicas de georreferenciación y análisis espacial. No se obtendrá tamaño de muestra, ya que la unidad de análisis será el municipio (2,456 a nivel nacional). La prevalencia de DTN municipal se clasificará en cinco categorías (muy alta, alta, media, baja, muy baja), al igual que el IM del año 2010 (muy bajo, bajo, medio, alto, muy alto), mientras que el IDH del año 2010 se clasificará en cuatro categorías (muy alto, alto, medio, bajo).

Se utilizarán las bases de datos de nacimientos y defunciones fetales de los años 2009 a 2012 disponibles en el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), en las que se registra la presencia de DTN, de acuerdo a los criterios de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud en su décima revisión (CIE-10), capítulo XVII, apartado de Malformaciones congénitas del sistema nervioso (Q00-Q09). Se estudiará la relación espacial entre la distribución municipal de las prevalencias de DTN, IM e IDH del año 2010 y posterior a la localización geográfica de estos tres indicadores, los tres mapas correspondientes a cada uno de ellos, serán yuxtapuestos, para identificar relaciones estadísticas y espaciales.

II. Planteamiento del problema.

Preguntas de Investigación:

¿Cómo se distribuye espacialmente la prevalencia de DTN a nivel municipal y nacional en el periodo 2008-2012?

La distribución de la prevalencia de DTN municipal ¿será aleatoria o revelará alguna conglomeración espacial?

¿Existirá alguna relación estadística o espacial entre la prevalencia de DTN con el IDH e IM a nivel municipal que permitan identificar áreas de mayor riesgo?

III. Justificación.

México carece de estudios que analicen la relación entre los IM e IDH con la prevalencia de DTN. A pesar de que existen evidencias que señalan a los factores socioeconómicos como determinantes en esta relación, no lo hacen con los indicadores mencionados.

La pertinencia del estudio radica en los escasos de estudios de epidemiología espacial, que permitan relacionar la prevalencia de los DTN con sus áreas geográficas, por lo que un análisis de este tipo, permitiría generar respuestas e intervenciones adecuadas en caso de identificarse conglomerados de mayor prevalencia.

La utilidad adicional del estudio se basa en la identificación de la relación que existe entre los índices de marginación e índice de desarrollo humano con la prevalencia de DTN municipales y comparar sus similitudes, ubicando sus características dentro del territorio nacional, con el propósito de realizar intervenciones dirigidas a las necesidades específicas y particulares.

El presente estudio es viable debido a que los datos que serán utilizados, se encuentran disponibles en sitios de acceso libre en el Sistema Nacional de información para la Salud, Sistema de Información Geográfica, Consejo Nacional de Información y Vivienda y el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo México.

IV. Objetivos de trabajo

Objetivos Generales.

Conocer la prevalencia de DTN a diferentes niveles de desagregación político administrativa: nacional, estatal y municipal durante el periodo 2008-2012, así como su distribución espacial por municipios del país que permita delimitar áreas de mayor riesgo de la prevalencia de DTN y analizar si existe alguna relación estadística o espacial entre esta distribución y los índices de desarrollo humano y de marginación.

Objetivos Específicos:

- a) Calcular la prevalencia de DTN a nivel nacional, estatal y municipal empleando bases de datos de certificados de nacimiento y muerte fetal en forma conjunta.
- b) Mapear las tasas de prevalencia de DTN a nivel municipal con auxilio de los sistemas de información geográfica SIGEpi© y Mapa Digital de México de escritorio del Instituto de Estadística y Geografía (INEGI).
- c) Identificar conglomeraciones o clusters de altas tasas de prevalencia de DTN mediante la clasificación de las tasas en cuatro categorías y la autocorrelación espacial.
- d) Mapear los índices de desarrollo humano y de marginación con auxilio de los sistemas de información geográfica SIGEpi© y Mapa Digital de México de escritorio.

- e) Identificar los municipios con mayores índices de marginación y menores índices de desarrollo humano.
- f) Identificar el tipo de relación estadística y espacial entre las tasas de prevalencia de DTN y los índices de marginación y desarrollo humano a nivel municipal.

V. Hipótesis

Los municipios con IDH bajo e IM muy alto y alto tienen prevalencias altas de DTN.

VI. Población, material y métodos.

Diseño: Se realizará un estudio ecológico de tipo exploratorio, observacional, descriptivo, por conglomerados con empleo de técnicas de georreferenciación y análisis espacial.

Tamaño de muestra: No se obtendrá tamaño de muestra. La unidad de análisis será el municipio, contemplando para el estudio a los 2,456 que conforman al país. Se trabajará con un total aproximado de 10,840,024 nacimientos, englobando nacimientos y muertes fetales registradas durante el periodo 2008-2012.

Grupos de estudio:

- a) La prevalencia de DTN municipal será estratificada en muy alta, alta, media, baja y muy baja.
- b) Los municipios mantendrán la estratificación según el grado de IM en muy bajo, bajo, medio, alto y muy alto, de acuerdo a la información publicada por CONAPO, correspondiente al año 2010.
- c) Los municipios mantendrán la estratificación según el IDH en muy alto, alto, medio o bajo, de acuerdo a la información publicada por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo México (PNUD), correspondiente al año 2010.

Criterios de inclusión: Se utilizarán las bases de datos de nacimientos y defunciones fetales de los años 2008 a 2012 disponibles en el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS); en ellas se registra la presencia de DTN, de acuerdo a los criterios de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud en su décima revisión (CIE-10), capítulo XVII, apartado de Malformaciones congénitas del sistema nervioso (Q00-Q09) y que incluyan los datos de la entidad federativa o municipio de residencia habitual de la madre.

Criterios de no inclusión: Los registros contenidos en las bases de datos de nacimientos y defunciones fetales disponibles en el SINAIS que reporten DTN, de acuerdo a los criterios de la CIE-10, capítulo XVII, apartado de Malformaciones congénitas del sistema nervioso (Q00-Q09), que no incluyan los datos de la entidad federativa o municipio de residencia habitual de la madre o aquellos registros que mencionen extranjero.

Variables

Variables Independientes			
Variable	Definición	Escala de medición	Operacionalización
Índice de Marginación	Indicador que define la intensidad de privaciones en un área geográfica, incluyendo falta de acceso a la educación, viviendas inadecuadas, ingreso económico insuficiente.	Numérica continua a transformarse en ordinal.	Clasificación del IM en cinco categorías establecidas por CONAPO.
Índice de Desarrollo Humano	Indicador que define el nivel de avance de un área geográfica, incluyendo esperanza de vida, logros en educación, nivel de vida digno.	Numérica continua a transformarse en ordinal.	Clasificación del IDH en cuatro categorías, establecidas por PNUD.
Variables dependientes			
Variable	Definición	Escala de medición	Operacionalización
Prevalencia de DTN	Proporción de la población que presenta el evento a estudiarse en un momento determinado.	Numérica continua a transformarse en ordinal.	Proporción de los registros de las bases de nacimientos y muertes fetales de los años 2009-2012, con diagnóstico de DTN, de acuerdo al CIE-10, dentro de la población municipal. Se establecerán rangos, con la finalidad de obtener cinco categorías (muy alta, alta, media, baja y muy baja).

Descripción general del estudio: El diseño de este estudio es de tipo ecológico, observacional, descriptivo por conglomerados, que emplea técnicas de georreferenciación y análisis espacial de los datos, tomando como unidad de estudio a los municipios del país.

Se obtendrán las bases de datos de muertes fetales y nacimientos de los años 2008 a 2012, del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), de la Secretaría de Salud.

A partir de ambas bases, se extraerán los casos en que se hayan registrado defectos del tubo neural, de acuerdo a los criterios de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud en su décima revisión, específicamente en el capítulo XVII: Q00-Q-09, que incluye malformaciones congénitas del sistema nervioso.

Para delimitar la base de datos que se analizará, se aplicarán los criterios de inclusión y no inclusión, descritos anteriormente.

Se calculará la prevalencia de DTN a nivel nacional, estatal y municipal con información de nacimientos y defunciones fetales con DTN disponible al público, lo que facilita la recolección y análisis de la información; sin embargo, estas bases de datos incluyen solo a aquellos casos en los que el defecto se diagnosticó durante las primeras 24 horas de vida. Aquellos defectos que se detecten después de este tiempo no se encuentran incluidos en las bases utilizadas, lo que resultará en una subestimación en el cálculo de las prevalencias. Para evitar esta subestimación, los DTN diagnosticados después de las 24 horas de vida que sean reportados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica para DTN y los registrados en las bases de datos de mortalidad y egresos hospitalarios del SIN AIS podrían complementar la información para calcular prevalencias más confiables; sin embargo, esto no se realizará, ya que no es factible verificar la duplicación de casos debido a que por ser datos públicos, no contienen información que lo permitan.

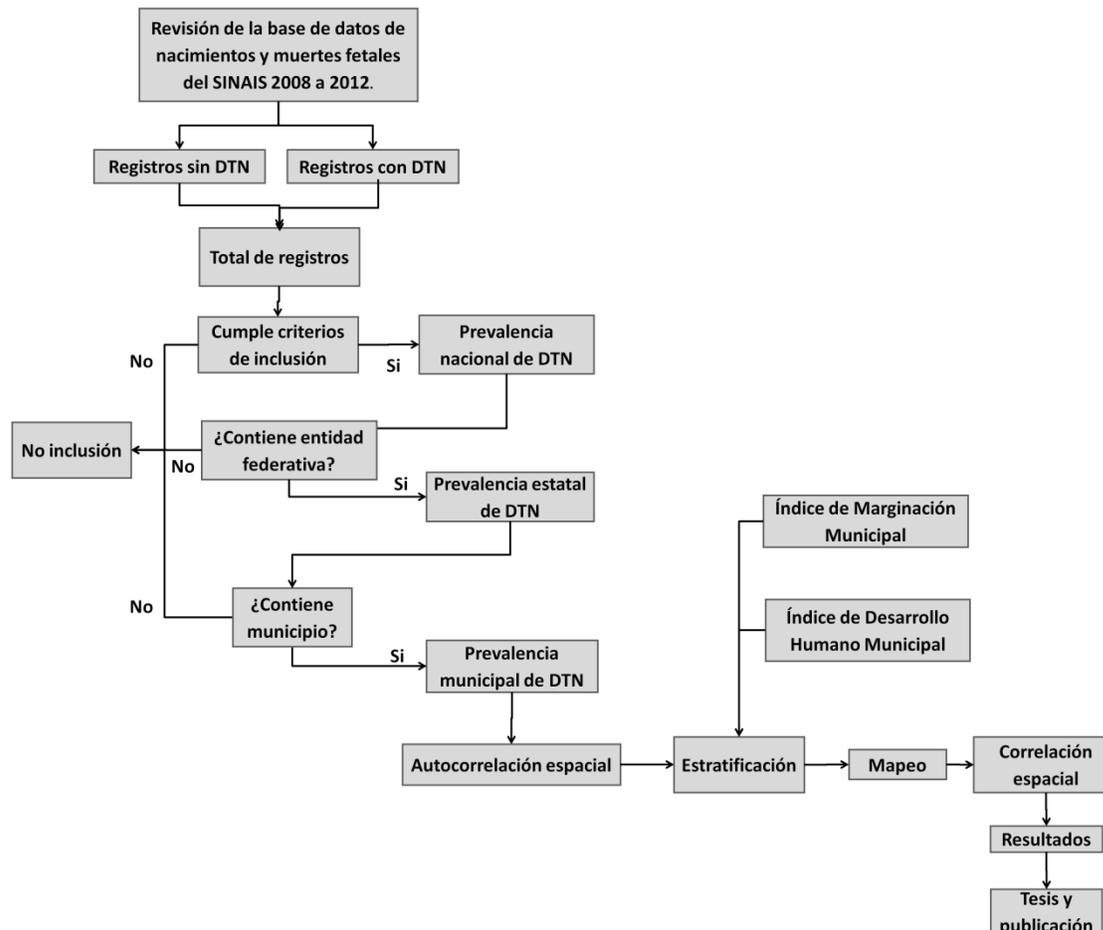
Las prevalencias de DTN se calcularán obteniendo el denominador a partir de la suma de los registros del total de nacimientos y defunciones fetales del periodo 2008 a 2012. La prevalencia municipal se estratificará en cinco grupos (muy baja, baja, media, alta y muy alta prevalencia de DTN); posteriormente, los resultados serán georreferenciados mediante el SIGEpi© y Mapa Digital de México. Se enfatizarán a los municipios con altas y muy altas prevalencias de DTN, para identificar patrones de distribución espacial, conglomeración o clusters, mediante autocorrelación espacial.

Los municipios con mayor prevalencia de DTN en el periodo 2008 a 2012 serán estudiados, con la finalidad de buscar una relación espacial entre la distribución de las prevalencias y sus respectivos IM e IDH del año 2010 obtenidos de la página del Consejo Nacional de Población y Vivienda (www.conapo.gob.mx/) y del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo México (www.undp.org.mx/).

Así mismo, el IM 2010 estratificado en cinco grupos por CONAPO y el IDH 2010 estratificado en cuatro grupos por PNUD, serán georreferenciados con SIGEpi© y Mapa Digital, para conocer su distribución espacial.

Posterior a la localización geográfica de estos tres indicadores (prevalencia de DTN, IM e IDH) a nivel municipal, los tres mapas correspondientes a cada uno de los indicadores, serán yuxtapuestos, con la finalidad de identificar relaciones estadísticas y espaciales entre ellos.

Los resultados obtenidos serán utilizados para presentarse como tesis y durante el examen de grado del investigador principal.

Flujograma:

Plan de análisis: Para realizar el análisis de la información obtenida, se utilizará el paquete estadístico STATA SE 12; así mismo, se empleará el Marco Geoestadístico Municipal 2010 contenido en el sistema de información georreferenciada (SIG) denominado Mapa Digital de México para escritorio del INEGI para realizar el mapeo correspondiente. Se utilizará también el Sistema de Información Geográfica en Epidemiología (SIGEpi v.1.4), para el suavizamiento espacial de la información y elaboración de mapas.

Posterior a la obtención de las prevalencias de DTN a nivel municipal, estas serán estratificadas para poder seleccionar los municipios con las prevalencias alta y muy alta, para después georreferenciarlos e identificar su distribución espacial en los mapas. Se obtendrá la tasa de prevalencia acumulada en el periodo 2008-2012 de los municipios, con el fin de estabilizar las tasas.

Con las prevalencias de DTN, IM e IDH estratificados, se realizará un análisis de correlación espacial, para lograr la identificación de patrones de distribución de las características asociadas espacialmente en los municipios.

Para lograr la identificación de patrones de distribución de las variables asociadas con la distribución de los municipios en el país, se realizará un análisis de correlación espacial. Será considerada como asociación positiva cuando se encuentre IM alto o muy alto con prevalencia de DTN alta o muy alta, así como un IDH bajo con prevalencia de DTN alta o muy alta.

Durante el análisis espacial se identificará la existencia de patrones de concentración, por medio de la autocorrelación o dependencia espacial, ya sea de dispersión o de concentración, la cual puede obtenerse mediante los Índices de Morán (que indica el grado de autocorrelación en función de la distancia) (51), empleando el SIGEpi©.

Para buscar la relación de las características socioeconómicas con la prevalencia de DTN, mediante correlaciones de Pearson.

VII. Facultad y aspectos éticos

Debido a que para este estudio, solo se utilizarán técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos y sin intervenciones fisiológicas, psicológicas y sociales, la presente investigación se considera “sin riesgo”, de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud (62).

VIII. Recursos Humanos, Financieros y Físicos.

Recursos Humanos:

La recolección de datos, análisis y obtención de resultados serán realizados por un residente de epidemiología de tercer año, dirigido por un asesor metodológico y un director de tesis.

- a) Investigador responsable: Dr. Cutberto Espinosa López.
Funciones: Redacción del protocolo, recopilación de datos, análisis de la información, interpretación y presentación de resultados.
- b) Asesor Técnico: Dr. Esteban Rodríguez Solís.
Funciones: Asesoría operativa, mediante propuestas para el desarrollo del protocolo y retroalimentación de información, para el análisis e interpretación de resultados.
- c) Asesor Metodológico: Dr. Javier Valdés Hernández.
Funciones: Asesoría académica para la elaboración del protocolo, metodología y actividades adecuadas para lograr los objetivos del estudio, así como el análisis e interpretación de resultados.

Recursos financieros:

La investigación será financiada por el propio investigador; no se obtendrán fondos de otra fuente para la realización del estudio.

Recursos físicos:

Computadora personal, impresora, lápices, bolígrafos, borradores, hojas de papel y acceso a internet.

Descripción	Monto destinado
Aportación del investigador	\$ 28,350.00 MN
Computadora portátil	\$ 10,000.00 MN
Transporte para acudir a la sede	\$ 5,000.00 MN
Calculadora científica	\$ 230.00 MN
Caja con 25 lápices	\$ 35.00 MN
Memoria USB de 64 GB	\$ 550.00 MN
Total	\$ 44,165.00 MN

Recursos físicos:

Descripción	Piezas
Computadora portátil	1
Calculadora científica	1
Caja con 25 lápices	25
Memoria USB de 64 GB	1

IX. Cronograma de actividades.

Actividad Programada	Fecha de cumplimiento				
	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Elaboración de protocolo					
Comité de Investigación y Ética.					
Obtención de las bases de datos y análisis de la información.					
Redacción del informe final					
Presentación de resultados					

Referencias bibliográficas

1. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud; 2012.
2. Organization WH. Congenital anomalies, Fact Sheet N° 370, January 2014. [Consultado 2014 mar 08]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>.
3. Miller L KR. Neural Tube Defects Surveillance: A National Survey. *Teratology*. 2000; 61: p. 28-32.
4. TW S. Embriología Médica, con orientación clínica. Octava ed.: Editorial Médica Panamericana, Linnicott Williams & Wilkins; 2002.
5. Otárola B RA. Desarrollo embrionario y defectos del cierre del tubo neural. *Revista Pediátrica electrónica*. 2007; 4(3).
6. Botto L MCKMEJ. Neural-Tube Defects. *NEJM*. 1999; 341(20).
7. L M. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Am J Med Genet*. 2005; 135C: p. 88-94.
8. Gonzalez O TH. Defectos del tubo neural. Experiencia en un Hospital de Toluca, México. *Arch. Neurocién (Mex)*. 2007; 12(3): p. 171-175.
9. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural. Ciudad de México: Dirección Genral de Eidemiología; 2012.
10. Elliot K SLJCMJHS. Birth Defects and Developmental Disabilities: The Search for Causes and Cures. Trust for America's Health; 2005.
11. Mancebo Hernández A GRADOLea. Defectos del tubo neural. Panorama epidemiológico en México (I de II). *Acta Pediatr Mex*. 2008; 29(1): p. 41-47.
12. Yi Y LMCASC. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: p. 1391-1400.
13. Naussbaum R MRWH. Genética en Medicina. Séptima Edición ed.: Elsevier Masson; 2008.

14. Lian Z YHL. Neural tube defects in Beijing-Tianjin Area of China Urban-rural distribution and some other epidemiological characteristics. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1987; 41: p. 259-262.
15. C L. La causalidad en epidemiología. *Investigaciones Andina*. 2008; 8(12).
16. A A. Análisis y Reflexión sobre Modelos Teóricos del Proceso Salud-Enfermedad. *Cad. Saúde Públ.* 1992 jul/sep; 8(3): p. 254-261.
17. G P. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Novena edición ed. Barcelona: Ediciones Científicas y técnicas Masson, Salvat; 1992.
18. MacMahon B PTPJ. *Epidemiologic Methods* Boston: Little, Brown & Co; 1960.
19. Dever G CFP AHOWHO. *Epidemiología y administración de servicios de salud* Salud OPdISOMdl, editor.; 1991.
20. Mutchinick O LRBV. Programa mexicano de registro y vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. *Salud pública de México*. 1988; 30(88).
21. Muñoz S VHHBea. Frecuencia y algunos factores de riesgo de mortalidad en el estado de Hidalgo, México, por los defectos de cierre del tubo neural. *Salud Pública de México*. 2002 septiembre-octubre; 44(5): p. 422-430.
22. Peña Y VCLRea. Mortalidad por defectos al nacimiento. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005 julio-agosto; 62.
23. Salud Sd. Norma Oficial Mexicana NOM-247-SSA1-2008, Productos y servicios. Cereales y sus productos. Cereales, harinas de cereales, sémolas o semolinas. Alimentos a base de : cereales, semillas comestibles, de harinas, sémolas o semolinas y sus mezclas. , Disposiciones y especificaciones sanitarias y nutrimentales; 2008.
24. Heseker H MJSJea. Not all cases of neural- tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *British Journal of Nutrition*. 2009; 102: p. 173-180.
25. Zabala R WICMea. Ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural: consumo e información en mujeres en edad fértil de la Región Cuyo. *Arch Argen Pediatr*. 2008; 106(4): p. 295-301.
26. Crider K BLBR. Folic acid food fortification- Its History, Effect, Concerns, and Future Diretions. *Nutrients*. 2001; 3: p. 370-384.
27. TW S. *Langman Embriología médica, con orientación clínica*. Octava edición ed. JL F, editor. España: Editorial Médica panamericana, Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

28. Curtis H BS. Biología. Sexta edición ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2001.
29. Salud Sd. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica e los Defectos del Tubo Neural..
30. Norma Oficial Mexicana NOM 034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. Secretaría de Salud; 2002.
31. Blanco J LMBVTLGALL. Socioeconomic Factors and the Risk of Anencephaly in a Mexican Population: A Case-Control Study. Public Health Reports. 2005 enero-febrero; 120.
32. Wasserman C SGSSGJSL. Socioeconomic status neighborhood social condition, and neural tube defects. Am J Public Health. 1998 Noviembre; 88(11): p. 1674-1680.
33. Valdes J CSRANE. Mortalidad por defectos en el cierre del tubo neural en menores de 5 años de edad en México de 1998 a 2006. Salud Publica de México. 2010 julio-agosto; 52(4): p. 341-349.
34. González A DWMAea. Defectos del tubo neural: panorama epidemiológico en el INP (II parte). Acta Pediatr Mex. 2008; 29(2): p. 117-121.
35. L F. Epidemiology of Neural Tube Defects. Epilepsia. 2003; 44(Suppl. 3): p. 4-13.
36. Borja V BOLMea. Dificultades en los métodos de estudio de exposiciones ambientales y defectos del tubo neural. Salud Pública de México. 1999; 41(supl 2:S124-S131).
37. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Informe sobre el Desarrollo Humano 2013. Nueva York: Organización Mundial de la Salud; 2013.
38. Contexto Social. Panorama Educativo de México 2005. [Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/indices/pdfs/006.pdf>]. ; 2005.
39. Almejo R TYLJ. Índice absoluto de marginación 2000-2010. [Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Indice_Absoluto_de_Marginacion_2000_2010]. Secretaría de Gobernación, Consejo Nacional de Población; 2013.
40. Rezaeian M DGSLAL. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. J Epidemiology Community Health. 2007; 61: p. 98-102.
41. Hernández M GFLS. Diseño de estudios epidemiológicos. Salud Pública de México. 2000 marzo-abril; 42(2).

42. M H. Epidemiología, Diseño y análisis de estudios México: Editorial Médica Panamericana; 2007.
43. V B. Estudios ecológicos. Salud Pública de México. 2000 noviembre-diciembre; 42(6).
44. Rothman K GSLT. Modern Epidemiology. Tercera edición ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
45. A L. Statistical Methods in Spatial Epidemiology. Segunda edición. ed. Chichester: Wiley; 2006.
46. Barceló M SMCGea. Métodos para la suavización de indicadores de mortalidad: aplicación al análisis de desigualdades en mortalidad en ciudades del Estado español (Proyecto MEDEA). Gac Sanit. 2008; 22(6): p. 596-608.
47. L J. Geografía del cambio "Global": Algunos efectos en la organización del espacio geográfico. Cuadernos de geografía, Universidad Nacional de Colombia. 2003; 12(1).
48. R B. La Ciudad y la Urbanización. Centro de Documentación Hstórica del Río de la Plata. 2009 Agosto;(2).
49. Silva L BAVC. Análisis espacial de la mortalidad en áreas geográficas pequeñas. El enfoque bayesiano. Revista Cubana de Salud Pública. 2003 oct-dic; 29(4).
50. Organización Panamericana de la Salud. SIGEPI v. 1.26 Manual de usuario. ; Marzo 2003.
51. Maestre F EJBA. Introducción al análisis espacial de datos en ecología y ciencias ambientales: Métodos y aplicaciones Dyckinson , editor. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; 2008.
52. Pfeiffer DU RTSMSKRDC. Spatial Analysis in epidemiology Nueva York: Oxford University Press; 2010.
53. Valdés J CSRA. Urbanización, megalopolización y mortalidad por defectos al nacimiento en menores de cinco años en México. Gaceta Médica de México. 2011; 147: p. 209-218.
54. Schut H ST. DNA adducts in humans as dosimeters of exposure to environmental, occupational or dietary genotoxins. FASEB J. 1992; 6: p. 2942-2951.
55. González O TH. Defectos del tubo neural. Experiencia en un Hospital de toluca México. Arch Neurocién (Mex). 2007; 12(3): p. 171-175.
56. Suarez F OAZI. Defectos del tubo neural y ácido fólico: Patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. Revisión de la literatura. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2010; 61(1): p. 49-60.

57. Detrait E GTEHea. Human neural tube defects: Dvelopment biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicology and Teratology*. 2005 dec; 27: p. 515-524.
58. O P. Analisis de los indicadores de desarrollo humano, marginación, rezago social y pobreza en los municipios de Chiapas a partir de una perspectiva demográfica. *Economía, Sociedad y Territorio*. 2012; 22(38): p. 181-213.
59. C B. Revisión de los Índices de marginación elaborados por el Conapo. *Estudios DEmográficos y urbanos*. 2010; 25(1): p. 175-217.
60. Organización Mundial de la Salud. Subsanan las desigualdades en una generación. Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, comisión sobre los Determinantes Sociales de la Salud; 2008.
61. Organización Panamericana de la Salud. Determinantes sociales de la salud en Perú. Lima: Ministerio de Salud de Perú, Promoción de la Salud, Perú; 2005.
62. Secretaría de Salud.. Ley General de Salud, en materia de investigación en salud. *Diario Oficial de la Federación*. .