



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes

**“Estudio de patrones de consumo
asociados con exposición a
contaminantes plásticos en madres de
pacientes con gastrosquisis”.**

Tesis

Que para obtener el título de especialista
en:

Ginecología y Obstetricia

PRESENTA

Dra. Virginia Medina Jiménez

Dr. Rodrigo Zamora Escudero

Profesor Titular del Curso de Ginecología y
Obstetricia

Dr. Alejandro Martínez Juárez

Director de Tesis y Asesor Metodológico





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Autorización de tesis

Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Dr. Rodrigo Zamora Escudero
Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Dr. Alejandro Martínez Juárez
Director de Tesis
Médico Especialista en Genética Médica (INNSZ)
Diplomado en Genética Perinatal (INPER)
Maestría en Ciencias Médicas (UNAM)
Investigador en Ciencias Médicas (INPER)
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



ÍNDICE

1. Portada	Pg 1
2. Carta de Autorización de tesis	Pg 2
3. Índice	Pg 3
4. Abreviaturas.....	Pg 4
5. Resumen	Pg 5,6
6. Introducción	Pg 7,8
7. Marco Teórico	Pg 8-20
8. Planteamiento del problema	Pg 20
9. Justificación	Pg 21
10. Objetivos	Pg 21
11. Material y métodos.....	Pg 21-22
12. Pregunta de investigación e hipótesis	Pg 21-22
13. Descripción del proyecto	Pg 23
14. Operacionalización de variables	Pg 23-35
15. Validez interna y externa	Pg 36
16. Análisis Estadístico	Pg 36
17. Resultados	Pg 36-47
18. Discusión	Pg 48-49
19. Conclusiones	Pg 49
20. Sugerencias del estudio	Pg 49
21. Referencias bibliográficas	Pg 50-53
22. Anexo 1. Encuesta telefónica para pacientes	Pg 54-56



Abreviaturas

DBP: Dibutil ftalato
CA: Circunferencia abdominal
DEP: Dietil ftalato
DEHP: Dietilexil ftalato
DMP: Dimetil ftalato
ECN: Enterocolitis necrotizante
EMP: Esquema de madurez pulmonar
FPEG: Feto pequeño para la edad gestacional
FUM: Fecha de última menstruación
IC95%: Intervalo de confianza del 95%
IMC: Índice de masa corporal
LA: Líquido amniótico
LF: Longitud femoral
MC: Malformaciones congénitas
NPT: Nutrición parenteral total
OR: Odd Ratio
PEF: Peso estimado fetal
RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino
RPM: Ruptura Prematura de membranas
RN: Recién nacidos
RR: Risk Ratio
SAM: Síndrome de aspiración meconial
SDG: Semanas de gestación
UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales
VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo



RESUMEN

Antecedentes: La gastrosquisis (GQ) es un defecto de la pared abdominal que da lugar a la eventración de vísceras intraabdominales las cuales contactan directamente al líquido amniótico. México es uno de los países con más alta prevalencia de GQ. Mundialmente, este defecto destaca por un aumento importante en su prevalencia en las últimas décadas y su asociación con edad materna joven. La razón de esta asociación no ha sido explicada hasta el momento, pero se piensa que podría relacionarse con exposiciones ambientales comunes entre este grupo etario. Los estudios sobre varios de estos factores (alcohol, toxicomanías y fármacos) no han identificado una asociación relevante. Por otro lado, la exposición a diversos contaminantes plásticos mediante prácticas cotidianas, ha mostrado tener posibles efectos teratógenos aún no bien caracterizados. Hasta el momento no se ha estudiado la posible asociación entre la exposición periconcepcional a diversos contaminantes plásticos con la presencia de GQ.

Objetivo: Identificar si algún patrón de consumo asociado con exposición a contaminantes plásticos es más frecuente en madres de pacientes con GQ comparadas con mujeres con características sociodemográficas similares con hijos sanos.

Material y Métodos: Estudio de Casos y Controles, pareados por quinquenio de edad materna y fecha de nacimiento, con reclutamiento de casos consecutivos nacidos entre el abril del 2015 a junio de 2017, a los cuales se les aplicó una encuesta vía telefónica, cegada a través del encuestador, sobre patrones de consumo asociados a exposición a contaminantes plásticos (principalmente ftalatos, estireno y bisfenol A).

Resultados: Se identificaron 51 casos con GQ en el periodo de estudio, solo 35 fueron localizados vía telefónica. El análisis de frecuencias de consumo mostró significancia estadística para el uso cotidiano de maquillaje: en general OR 2.74 (IC95% 1.38-5.48); para la cara OR 2.88 (IC95% 1.09-7.6) y para los ojos OR 2.65 (IC95% 0.99-7.11); así como para consumo de agua en envases de plástico OR 4.5 (IC95% 1.41-14.35).

Conclusiones: Ciertos patrones de consumo en mujeres embarazadas (uso de maquillaje e ingesta de agua en envases de plástico) podrían estar asociados con la presencia de GQ en sus hijos.

Palabras clave: Gastrosquisis, defectos congénitos, contaminantes plásticos, ftalatos.



ABSTRACT

Introduction: Gastroschisis (GQ) is a defect of the abdominal wall that results in the occurrence of intra-abdominal viscera which directly contact the amniotic fluid. Mexico is one of the countries with the highest prevalence of GQ. Worldwide, this defect stands out for a significant increase in its prevalence in recent decades and it is associated with young maternal age. The reason for this association has not been explained so far, but it is thought that it could be related to common environmental exposures among this age group. Studies on several of these factors (alcohol, drugs and medicines) have not identified a relevant association. On the other hand, the exposure to various plastic contaminants through daily practices, has shown to have possible teratogenic effects not yet well characterized. The possible association between periconceptual exposure to various plastic contaminants with the presence of GQ has not been studied until now.

Objective: To identify if any pattern of consumption associated with exposure to plastic contaminants is more frequent in mothers of patients with GQ compared to women with similar sociodemographic characteristics with healthy children.

Methods: Case-Control Study, matched by quinquennium of maternal age and date of birth, with recruitment of consecutive cases born between April 2015 and June 2017, to which a telephone survey was applied, blinded through the interviewer, on patterns of consumption associated with exposure to plastic contaminants (mainly phthalates, styrene and bisphenol A).

Results: We identified 51 cases with GQ in the study period, only 35 were located by phone. The analysis of frequencies of consumption showed statistical significance for the daily use of makeup: in general OR 2.74 (95% CI 1.38-5.48); For face makeup OR 2.88 (IC95% 1.09-7.6) and for eyes makeup OR 2.65 (IC95% 0.99-7.11); As well as for water consumption in plastic containers OR 4.5 (IC95% 1.41-14.35).

Conclusions: Certain consumption patterns in pregnant women (use of make-up and water in plastic containers) may be associated with the presence of GQ in their children.

Key words: Gastroschisis, congenital defects, plastic contaminants, phthalates.



INTRODUCCIÓN

El término gastrosquisis se deriva del griego “gaster” que significa vientre y “schisis” que significa hendido y fue introducido por primera vez en la literatura por Calder en el año de 1733.^{1,2,3} Se define como un defecto de la pared abdominal que da lugar a la eventración de vísceras intraabdominales las cuales contactan directamente al líquido amniótico. Las vísceras comúnmente extruidas son el intestino delgado, en ocasiones el estómago y rara vez alguna porción hepática. El líquido amniótico puede dañar el intestino eviscerado produciendo dilatación, inflamación y engrosamiento de las asas involucradas. También es frecuente encontrar atresias intestinales, zonas de necrosis y perforación del intestino expuesto. A esta última se le conoce como gastrosquisis compleja la cual eleva la morbimortalidad de las pacientes que pueden fallecer por sepsis de origen intestinal o llegar a un síndrome de intestino corto tras las resecciones intestinales necesarias en su reparación quirúrgica.⁴ Además, los intestinos expuestos desarrollan un proceso inflamatorio de la capa seromuscular, esta serositis destruye las células de Cajal ocasionando hipomotilidad intestinal en el neonato.⁵ Su prevalencia oscila de 0.3-3.9/10 000 RN, sin diferencias de género, siendo más frecuente en la raza caucásica. Se estima que en los próximos años la incidencia de esta patología se vea incrementada.⁴ El 10-15% de los casos presentan anomalías asociadas, fundamentalmente gastrointestinales, como defectos de rotación y atresia (10-20%), anomalías cardíacas (4% en comparación con 0.7% de la población normal) y genitourinarias.^{2,6} Existe también un 1.2% de anomalías cromosómicas asociadas.

Afortunadamente existe el diagnóstico prenatal oportuno mediante el uso del ultrasonido que muestra asas intestinales flotando en la cavidad abdominal sin una membrana que las cubra lo cual puede apreciarse a finales de primer trimestre e inicios del segundo trimestre.²

El diagnóstico prenatal es fundamental, ya que estos pacientes presentan morbilidad importante tanto prenatal como neonatal, pese a esto, gracias a un abordaje multidisciplinario el pronóstico es favorable en la mayoría de los casos mostrando una sobrevida mayor al 90%, sin embargo, en países en vías de desarrollo el riesgo de muerte puede llegar hasta 50-60% principalmente secundario a prematuridad, sepsis neonatal, complicaciones intestinales relacionadas con isquemia intestinal, insuficiencia renal aguda o falla orgánica múltiple. De los pacientes diagnosticados prenatalmente el 10% muere en esta etapa.³

Por otra parte, existen diversos estudios científicos han demostrado que la exposición a contaminantes plásticos, podrían ocasionar malformaciones en la etapa prenatal. Hasta el momento no se han llevado a cabo protocolos de investigación en nuestro país que permitan identificar aquellos factores



epidemiológicos asociados a gastrosquisis, por lo anterior se realizó este estudio piloto en un hospital de tercer nivel de atención (Instituto Nacional de Perinatología) el cual cuenta con una gran concentración de fetos con esta patología enfocado en la exposición a ftalatos y a otros contaminantes plásticos.

MARCO TEORICO

DEFINICIÓN

La gastrosquisis un defecto de la pared abdominal que da lugar a la eventración de vísceras intraabdominales, las cuales contactan directamente al líquido amniótico. Las vísceras comúnmente extruidas son el intestino delgado, en ocasiones el estómago y rara vez alguna porción hepática. El líquido amniótico puede dañar el intestino eviscerado produciendo dilatación, inflamación y engrosamiento de las asas que simula una cáscara.⁴ La protrusión visceral suele ser de íleon distal, estómago (48%), hígado (23%), otros órganos (31%). El cordón umbilical se encuentra intacto y lateral al defecto con un puente de piel normal, el tamaño normalmente es de 2 a 8 cm en involucra todas las capas de la pared abdominal (epigastrio, mesogastrio e hipogastrio). Las asas intestinales suelen observarse edematizadas y cubiertas por una matriz gelatinosa densa, resultado de peritonitis química inducida por exposición del intestino a la orina fetal después de las 30 SDG.³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico idealmente se realiza de forma prenatal mediante ultrasonido que muestra asas intestinales flotando en la cavidad abdominal sin una membrana que las cubra lo cual puede apreciarse a finales de primer trimestre e inicios del segundo trimestre². El diagnóstico prenatal puede establecerse desde la semana 12 de gestación por ultrasonido, siendo la tasa de detección de 78% en primer trimestre y casi 100% en segundo trimestre⁷. Al final del tercer trimestre el uso ultrasonido confiere una sensibilidad del 60-75% y especificidad de 95% para el diagnóstico de esta patología⁸. Otros hallazgos ultrasonográficos relacionados a pobres resultados perinatales son la dilatación gástrica, el polihidramnios, la presencia de LA meconial y alteraciones doppler de la arteria umbilical. En ocasiones puede producirse un estrechamiento progresivo del orificio herniario cuya complicación más frecuente es la dilatación de las asas intraabdominales y la estrangulación de los órganos herniados causando síndrome de intestino corto (gastrosquisis evanescente)². Actualmente el ultrasonido no solamente es diagnóstico, existen ciertos hallazgos ultrasonográficos prenatales que son pronósticas, la dilatación de asas intestinales intraabdominales (>14mm) aumenta el riesgo de atresia intestinal con un OR 5.48 IC95% 3.1-9.8 además de asociarse a mayor estancia hospitalaria, la presencia de polihidramnios aumenta el riesgo de atresia intestinal con un OR 3.76 IC95% 1.7-8.3 y finalmente la dilatación gástrica con un OR 5.58 IC95% 1.3-24.1 para muerte



neonatal.

Otros indicadores bioquímicos: La medición de alfafetoproteína entre las 16-18 SDG puede ser útil^{2,3} y el índice de acetilcolinesterasa/pseudocolinesterasa permite distinguir los defectos de la pared³. El LA de estos fetos suele ser rico en ácido palmítico y palmitoleico y carece de ácidos esenciales³.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Onfalocele, Extrofia vesical, Complejo pared cuerpo-miembro, secuencia de bandas amnióticas, Ectopia cordis y Pentalogía de Cantrell.³

CLASIFICACIÓN

La gastrosquisis se denomina “simple” cuando se encuentra de manera aislada y “compleja” cuando se asocia con la coexistencia de anomalías extra e intraintraestinales (atresia, perforación, necrosis o vólvulo) pero esta distinción a menudo no es posible de realizar antes del nacimiento. Molik et al. Propusieron esta clasificación y demostraron que estos dos grupos tienen diferencias significativas en el comportamiento clínico, así como en las complicaciones posquirúrgicas, días de estancia intrahospitalaria y mayores tasas de mortalidad (0% en las simples vs 28% en las complejas)⁹ En la gastrosquisis compleja existe atresia intestinal en un 70.76%; perforación y/o necrosis en un 26.67% y vólvulo en un 8% de los casos; la gastrosquisis compleja cuenta con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (RR 5.4; IC95% 2.4 a 12.0), síndrome del intestino corto (RR 12.0; IC95% 6.3 a 22.8), obstrucción intestinal (RR 2.2; IC95% 1.4 a 3.6), enterocolitis necrotizante (RR 1.97, IC95% 1.1 a 3.7), NPT y alimentación por sonda (RR 11.2 IC95% 3.8- 33.2) y 2.8 (IC 95% 1.5 a 5.5), sin embargo, las tasas de cierre abdominal y la colocación primaria con bolsa silo han sido similares para ambos grupos.¹⁰ De acuerdo a un meta-análisis realizado por D’Antonio et al. la gastrosquisis compleja tiene una mayor mortalidad que la simple (16.7%vs 2.2% respectivamente).¹¹

En la mayoría de los casos ocurre como un defecto aislado, con un riesgo de recurrencia del 3.5%.³ pero el 12.2-35% puede formar parte de otros síndromes o alteraciones cromosómicas como trisomía 13,18,21 y anomalías de los cromosomas sexuales 1.2-3.7% así como otros padecimientos como displasias esqueléticas, secuencia disruptiva, amnioplasia congénita, anomalía de Poland, síndrome de Hanhart, agangliosis colónica parcial o total de intestino delgado, atresia hiliar, enfermedad de Hirshprung, Esquizofrenia y anomalías congénitas múltiples no sindrómicas (12.2%).³

TRATAMIENTO POSTNATAL

El desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, la NPT, los cuidados respiratorios así como la práctica anestésica han reducido las tasas de mortalidad a menos del 5%



sobretudo a expensas de la reducción de la disminución de infecciones nosocomiales que constituyen la causa de muerte más frecuente.²

El primer cierre primario exitoso se realizó por Gross en 1948, este tipo de cierre conlleva a un aumento de la presión intraabdominal con un riesgo consiguiente de síndrome compartimental, es el procedimiento más empleado y permite el inicio de la vía oral más rápidamente disminuyendo la estancia hospitalaria. Si la presión intravesical es mayor de 20 mm hg o la PVC excede los 4 mm Hg², el cierre se realiza por etapas con descenso progresivo del intestino mediante plicaturas empleando una bolsa plástica conocida como SILO⁵. Si se realiza un cierre primario en defectos grandes se puede ocasionar un aumento de la presión intraabdominal y causar insuficiencia respiratoria por elevación de los diafragmas con disminución del retorno venoso por compresión de la vena cava y reducción del flujo de la arteria renal, por lo que las vísceras se alojan en un silo temporal de nylon o silastic que se sutura a la fascia, esto permite una reducción gradual de las asas en 5 a 9 días con una cirugía correctora posterior.² Por lo anterior, se prefiere cierre quirúrgico primario antes de las 24 horas de vida extrauterina, pero si existe desproporción visceros abdominal (20-49% de los casos) es necesaria una reducción gradual con silo para evitar complicaciones y la reparación quirúrgica debe realizarse entre los 6 y 10 días de vida extrauterina.³ En el postoperatorio se observa un periodo prolongado de hipomotilidad intestinal que obliga a una NPT y mayor estancia hospitalaria, conlleva mayor tiempo de soporte respiratorio así como mayor riesgo de infección.²

SOBREVIDA

La sobrevida es mayor o igual al 90%, en países en vías de desarrollo el riesgo de muerte puede llegar hasta 50-60% principalmente por prematurez, sepsis neonatal, complicaciones intestinales relacionadas con isquemia intestinal, insuficiencia renal aguda o falla orgánica múltiple. De los pacientes diagnosticados prenatalmente 10% muere en esta etapa.³

PREVALENCIA

Su prevalencia es de 4 a 5 en 10,000 RN vivos.^{6,12} Se reporta en los últimos años que la prevalencia más baja la presentó el estado de California con 0.89 por cada 10,000 RN vivos, mientras que la mayor prevalencia la presentó Sudamérica con 5.79 por cada 10,000 RN vivos.⁴ A su vez se refiere que es más frecuente en la raza Caucásica comparada con la Africana y Oriental, siendo más común también en países como Gran Bretaña, Europa Central, Oceanía, Norte América y Sudamérica, mientras que la prevalencia más baja se reporta en Italia y países del Sur de Europa.⁴

En México se reportó en el 2002 una prevalencia de 5.1 por cada 10,000 RN vivos.¹³ La Relación sexo masculino/femenino 1/1.3 en casos aislados y 4/1 en casos no aislados. Representa la cuarta causa de mortalidad en menores de 5 años después de las malformaciones cardiacas congénitas, defectos de cierre del tubo neural y Sx



de

Down.³

TENDENCIA EN EL TIEMPO

La prevalencia de gastrosquisis se ha incrementado en los últimos años, siendo una entidad rara hasta el año de 1960 a partir del cual comenzó a incrementarse de 10 hasta 20 veces más, mientras que antes, esta patología era tan rara como la sirenomelia, ahora es tan frecuente como la atresia esofágica⁴, reportándose una prevalencia inicial de 1 en 50,000 nacimientos⁴, posteriormente 0.8/10,000 RN vivos de los años 1968 a 1975 mientras que en el año 1976 a 2000 se incrementó a 2.3/10,000 RN vivos en Atlanta.¹⁴ En Noruega, Australia e Inglaterra se mostró el mismo fenómeno.^{15,16} De 14 poblaciones en Estados Unidos, se reportó una prevalencia de 4.9 por cada 10,000 RN vivos entre el año 2006 y 2012.¹⁷ En el monitoreo estadístico EUROCAT realizado en el 2011 se planteó que esta alteración congénita se incrementa en un 6% cada 2 años por razones aún no determinadas. En general, los países que han presentado un mayor incremento en la incidencia son Inglaterra, Irlanda, Noruega, Finlandia, Francia, España, Japón, Australia, Estados Unidos, Canadá, México y el resto de Sudamérica. Además, se cree que pueda ser mucho más frecuente en el futuro.⁴

TEORÍAS DE DESARROLLO DE GASTROSQUISIS

A los 21 días de gestación el embrión es un disco trilaminar localizado entre la cavidad amniótica y el saco vitelino, al formarse el tubo neural, los bordes del disco se pliegan ventralmente para formar los pliegues laterales que se extienden hacia abajo; a los 24 días se forman los pliegues cefálico y caudal e inicia el plegamiento del embrión para dar origen al tallo de Yolk y al corporal; a los 28 días la apertura alrededor de estos tallos forma el anillo umbilical que contiene el conducto y las arterias vitelinas, el alantoides, el tallo conector y un canal comunicante entre las cavidades intra y extraembrionarias. A los 29 días el tubo intestinal forma un asa sobre la cual se forma la arteria mesentérica superior por la coalescencia de las arterias vitelinas, a los 37 días el conducto vitelino y el tallo conector se aproximan hasta emerger para formar el cordón umbilical. En el proceso de fusión se involucran mecanismos como la apoptosis, interacción célula-célula y migración celular.

1. Falla en la diferenciación del mesénquima embrionario (somatopleural) debido a exposición teratogénica durante la 4ª semana del desarrollo.
2. Ruptura de la membrana amniótica en la base del cordón umbilical durante el tiempo de herniación fisiológica o por el retraso en el cierre del anillo umbilical.
3. Involución anormal de la vena umbilical derecha que lleva a efectos adversos en el mesodermo adyacente seguidos de la ruptura subsecuente de la pared corporal.



4. Disrupción de la arteria vitelina derecha (onfalomesentérica) en la región umbilical ocasiona infarto y necrosis de la base del cordón umbilical, ruptura de la pared corporal y herniación intestinal a través del defecto (esta teoría ya se encuentra descartada).

5. Anormalidades en el plegamiento corporal.

6. Falla del saco y del conducto de Yolk así como de los vasos vitelinos para incorporarse inicialmente al alantoides y posteriormente al tallo corporal. Existe una segunda perforación en la pared abdominal además de la del anillo umbilical a través de la cual el punto medio del intestino (punto de Meckel) está unido a la estructuras vitelinas exteriorizadas, estas se unen al intestino de modo anormal separándolo del tallo corporal lo que ocasiona una falla en la incorporación al tallo umbilical, como consecuencia el intestino es extruido de la cavidad amniótica sin remanentes del saco de Yolk o del amnios, por lo que el punto medio del intestino siempre está exteriorizado y hay ausencia de remanentes vitelinos en el cordón umbilical; la localización derecha del defecto puede explicarse por la tendencia del tallo vitelino a desplazarse a este lado debido a la presencia del corazón y crecimiento más rápido de la pared lateral izquierda. El escape del saco de Yolk es la hipótesis más aceptada.^{2,3}

A partir de 1960 la incidencia de gastrosquisis se ha incrementado 10 a 20 veces más, se ha propuesto que existen posibles mecanismos biológicos asociados a los disruptores de estrógenos los que pudieran contribuir a este fenómeno; dentro de los posibles agentes involucrados se encuentran en DDT, dioxina, Bisfenol A, bifenilos policlorinados, esteres de ftalatos, endosulfan, atrazina y zeranol. El agente más posiblemente implicado es el Bisfenol A ya que su comercialización se inició en 1957, éste se encuentra disperso en el ambiente y se puede encontrar tanto en el suero materno como fetal; afecta diversos receptores así como funciones inmunológicas, también promueve la trombofilia y es una causa plausible de gastrosquisis.¹⁸

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Diversos factores se han estudiado y algunos de ellos asociado a la presencia de GQ. En la siguiente tabla se resumen los principales.

Factor de riesgo	OR	IC95%	Referencias
<i>Tabaquismo (>1 paquete al día)</i>	26.5	7.9-89.4	16
<i>Violencia de género</i>	16.6	2.7-101.7	8
<i>Cambio de paternidad (mecanismo autoinmunitario)</i>	13.6	4-46.7	16
<i>Uso de fenilpropanolamina</i>	10	1.2-85.6	8,16
<i>Edad materna joven (<19 años vs 25 a 29 años)</i>	7.2	4.4-11.2	16



<i>Exposición a solventes (hidrocarburos aromáticos y alifáticos)</i>	6.3	2.2-18.3	8,16
<i>Estado socioeconómico bajo</i>	4.5	1.4-14.4	8,16
<i>Consumo de Aspirina</i>	4.7	1.2-18.1	16
<i>Tratamiento antidepresivo</i>	4.4	1.38-11.8	17
<i>Dieta baja en carotenos</i>	4.3	1.9-9.8	8
<i>Consumo de Ibuprofeno</i>	4.0	1.0-16.0	16
<i>Infección de vías urinarias</i>	4.0	1.4-11.6	16
<i>Ausencia paterna</i>	4.0	1.4-11.5	16
<i>Anti IgG3 Chlamydia</i>	3.9	1.1-13.2	18
<i>Consumo de Cocaína, Anfetaminas o Éxtasis</i>	3.3	1-10.5	8
<i>Dieta baja en azúcar</i>	3.3	1.4-7.6	8
<i>Mas de 3 parejas sexuales</i>	3.3	1.2-9.4	18
<i>IMC <18 kg/m2</i>	3.2	1.4-7.4	8,16
<i>Consumo excesivo de alcohol (hasta 5 bebidas)</i>	3.2	1.5-6.7	8
<i>Diabetes pregestacional</i>	2.8	1.42-5.5	17
<i>Radiación ionizante en el primer trimestre del embarazo</i>	2.5	1.2-5.5	8,16
<i>Dieta rica en nitrosaminas</i>	2.6	1.3-5.4	8
<i>Raza caucásica</i>	2.5	1.4-4.5	16
<i>Consumo de alcohol durante el primer trimestre</i>	2.4	1.4-3.7	16
<i>Exposición a salicilatos</i>	2.4	1.4-3.9	8
<i>Uso de Oximetazolina y Epinefrina</i>	2.4	1.5-2.4	16
<i>Consumo de cualquier tipo de droga</i>	2.2	1.2-4.3	8
<i>Uso de Pseudoefedrina</i>	2.1	0.8-55	8,16
<i>Estado civil (soltera)</i>	1.67	1.57-1.77	11
<i>Edad paterna joven</i>	1.5	1.1-1.9	8,16
<i>Raza hispana</i>	1.5	1.1-2	16
<i>Baja escolaridad (preparatoria)</i>	1.4	1.23-1.59	11
<i>Polimorfismos genéticos: ICAM 1 gli298arg</i>	1.7	1.0-3.2	21
<i>Polimorfismos genéticos: NOS3 glu298arg</i>	1.9	1.1-3.4	21
<i>Polimorfismos genéticos: NPPA 2238T</i>	1.9	1.2-3.7	21
<i>Polimorfismos genéticos: Gli460trp</i>	1.5	0.8-2.0	21
<i>Exposición a Atrazina (herbicida)</i>	1.22	0.96-1.56	50

Los polimorfismos involucrados se asocian a la integridad vascular; el tabaquismo, consumo de aspirina, cocaína, anfetaminas y otros simpaticomiméticos fundamentan el aspecto vascular dentro de la etiología de esta enfermedad. Las infecciones genitourinarias en el embarazo de forma temprana son un factor de riesgo para el tromboembolismo venoso, el cambio de paternidad también aumenta el riesgo de vaginosis bacteriana que también favorece las alteraciones



vasculares.¹⁹

CONTAMINANTES PLÁSTICOS

Algunos estudios sobre la contaminación y los efectos en la salud coinciden en que existe un vínculo muy estrecho entre la pobreza y el aumento de riesgos para la salud por exposición a sustancias químicas peligrosas y atribuyen los impactos en la salud al contexto social y a factores biológicos como la masa corporal, las hormonas sexuales, las enzimas, etc.²⁰ Las familias de zonas rurales con menor estado educativo tienen mayor probabilidad de exposición a ftalatos por tener PVC en sus hogares.²¹

Los ftalatos son un grupo de di ésteres de ácido orto-ftálico^{22,23} se emplean como plastificantes que dan flexibilidad y durabilidad a productos del policloruro de vinilo (PCV)^{23,24}. Como los plastificantes no son polimerizados dentro de la matriz del plástico, estos pueden desprenderse con el tiempo y el uso, y liberarse al ambiente donde puede ocurrir la exposición en los humanos sobretodo al ponerse en contacto con sustancias lipofílicas. Estos ésteres del ácido ftálico se consideran contaminantes ubicuos en alimentos, aire, suelo, sedimentos, productos de belleza, productos automotores, aditivos, lubricantes, perfumes, jabones, plaguicidas, materiales médicos desechables y materiales de construcción^{24,25,26}. El ftalato de di-2-etilhexilo (FDEH) es el compuesto más utilizado seguido por el ftalato de diisononilo (FDIN) y el ftalato de di-isodecilo (FDID).

Su potencialidad tóxica para los humanos se documentó en 1982 cuando el informe del Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos de América reportó por primera vez que el DEHP (di-2-etilhexil ftalato) era un carcinógeno hepático debido a su capacidad para inducir la proliferación de peroxisomas en roedores.^{22,23,24,27} Posteriormente se observaron otros efectos como la disrupción endócrina masculina en animales de laboratorio debido a su acción antiandrogénica.²⁵ Se ha observado que los ftalatos y sus metabolitos producen disrupción sexual masculina en varios sitios del aparato reproductor y con diferentes grados de severidad.²⁵ Dentro de las anomalías del aparato reproductor más comunes se encuentran las malformaciones del pene, disminución del descenso testicular, hipoplasia prostática y de las vesículas seminales; esta toxicidad se relaciona con destrucción de células germinales y por la vía de disrupción endócrina. En un estudio de cohorte realizado a 73 neonatos del sexo masculino en México en el 2013 se constató que los ftalatos pueden afectar la distancia anogenital así como la longitud del pene.^{28,29} La prevalencia de ftalatos en los productos de PVC en México ha sido del 13% y su concentración llegó a ser hasta del 67% del peso total de los productos, siendo mayor su uso en niños varones menores de 18 meses pertenecientes a estratos socioeconómicos bajos.³⁰ En estudios experimentales que estudiaron la difusión de los ftalatos procedentes de PVC plastificado en agua y saliva artificial en voluntarios adultos se determinó que la tasa de difusión in vivo era de 6.04 microgramos/cm² y que la exposición media procedente de estos productos



era de 13.94 microgramos/Kg de peso al día.³⁰ En el embarazo se han reportado complicaciones como preeclampsia, hiperémesis y disminución en la función pulmonar, mayor riesgo de anomalías congénitas, bajo peso al nacer y parto pretérmino; es importante recalcar que los ftalatos traspasan la barrera placentaria y que los niveles de ftalatos fueron de 217 mg/100 ml en orina en mujeres embarazadas con complicaciones en comparación con 81 mg/100 ml encontrados en mujeres sin complicaciones.^{25,26,27,28}

No todos los ftalatos tienen los mismos efectos sobre el ser humano, el FDEH (ftalato de di-2-etilhexilo) afecta al sistema reproductivo vía disrupción endocrina con una afectación mayor del sistema reproductivo masculino, el FDP (Ftalato de di-n-pentilo) afecta tanto al sistema reproductivo femenino como al masculino, mientras el (FDPr) ftalato de di-n-propilo es más tóxico para el sistema reproductivo femenino.²⁶ También se ha visto que el monoetil ftalato (MEP) se asocia a daño del DNA espermático.³¹

El FDEH (ftalato de di-2-etilhexilo) inhalado tiene un alta penetración dentro de la región pulmonar, afecta la inducción de prostaglandinas y tromboxanos en los pulmones por lo que se incrementa el riesgo de inflamación de las vías aéreas superiores como sucede en el asma, también se ha descrito su participación contribuyente en la rinitis alérgica y el eczema.^{27,32}

En un estudio prospectivo realizado a 32 mujeres embarazadas por Elizalde et al en el 2010 se encontró que los productos potenciales que contienen ftalatos se encuentran con mayor frecuencia la exposición por medio de jabón y crema en 93.7%, desodorante 90.6%, maquillajes y perfume 62.5%, fijador de cabello 50% y en menor cantidad uso e aceites corporales y tintes de cabello, se vió también que esta población no se encuentra tan expuesta a metabolitos provenientes de aspectos laborales como fábricas de plásticos o fertilizantes. El 25% estaba expuesta a insecticidas, 65.6% al guardar recipientes de plástico, 56.3% al ingerir frituras en bolsas de plástico. El metabolito que se detectó con mayor frecuencia en esta población fue el Monobutil ftalato y se vió que este ftalato se asoció a disminución del peso de los recién nacidos, perímetro cefálico, perímetro torácico, abdominal y talla así como también el Dimetil Ftalato se asoció a disminución en la edad gestacional y a anemia.²⁶

Tanto el (DIPP) Di-iso-pentil ftalato como el (DMEP) Bis-2-methoxietil ftalato se consideran categoría 1b de toxicidad.³³

Fuentes de exposición

Ftalatos

La exposición a ftalatos puede proceder de la ingestión de alimentos o bebidas que contengan estos compuestos y mediante inhalación de vapores o polvos, mediante vía cutánea y mediante las transfusiones u otros procedimientos médicos donde empleen artículos de PVC^{24,31}; las mujeres adultas suelen tener mayores niveles de ftalatos debido al jabón, shampoos y cosméticos. Estos componentes se



transforman en distintos metabolitos que posteriormente se excretan por la orina rápidamente.²⁴ En un estudio conocido como NHANES 1999-2000 donde se analizaron 9,282 muestras de orina de población de 29 lugares diferentes de Estados Unidos se vió que el Monoetil Ftalato, Monobutil Ftalato y Monobenzil ftalato se encontraban en más del 97% de las muestras de orina analizadas, en los niños de 6-12 años hubieron mayores concentraciones de Monobutil ftalato, Monobenzil ftalato y mono2etilexil ftalato, mientras que los adultos presentaban mayores concentraciones de Monoetil Ftalato, las mujeres tenían mayores concentraciones de monobutil ftalato y que dichas concentraciones eran iguales en mujeres jóvenes que en iguales o mayores de 40 años.³¹ Es importante recalcar que la fuente de exposición es diferente para cada grupo etario, en un estudio realizado por Wormuth et al. Se vio que la vía oral y respiratoria es más eficiente respecto a la exposición en el humano que la cutánea.³²

Alimentos: La principal fuente de exposición a ftalatos en la población general son los alimentos contaminados con el empaque, también el uso de microondas acelera la migración de los ftalatos de los recipientes plásticos a los alimentos.^{23,25} Los residuos de comida no exceden a 1mg/kg de alimento, aunque las cantidades se elevan cuando los alimentos son grasos como aceites, leche, quesos, carnes y pescados.²⁷

A) Lácteos: La tubería de PVC es comúnmente utilizada en el proceso de ordeñamiento, la transferencia de la leche entre los tanques de almacenamiento; se ha visto que en algunos casos, los ftalatos conforman alrededor del 40% de la composición de la tubería. Debido a que químicamente no se unen al polímero, los plastificantes migran de la tubería de PVC sobretodo a altas temperaturas durante el proceso de ordenamiento. A su vez, los ftalatos son lipofílicos y por lo tanto, pueden migrar más fácil en medios grasos.²³

B) Envolturas de alimentos: Existen múltiples envolturas como las de PVC, Cloruro de polivilideno, polietileno y celulosa regenerada, acetato de celulosa. El más comúnmente usado es el de PVC el cual suele estar plastificado principalmente de (DEHA) Di-2-etilexil adipato; debido a que estos plastificantes no se unen químicamente al polímero, migran hacia los alimentos, principalmente los grasos (queso, pollo, salami, aguacate, chocolate, helado) y también aumenta con mayor tiempo de contacto con los alimentos.

C) Tapas metálicas para jarras de vidrio: Se libera principalmente (DEHP) Di-2-etilexil ftalato sobretodo con alimentos grasos.²³

D) Envolturas impresas: Contienen (DBP) Di-N-butil ftalato, (DCHP) Diciclohexil ftalato, (DEHP) Di-2-etilexil ftalato en un 2-8% como por ejemplo las envolturas de chocolates.²³

D) Envolturas de papel y de cartón: Sobretodo aquellos con materiales con tinta y adhesivos.²³

E) Guantes de PVC: Se liberan ftalatos cuando se emplean estos guantes para la preparación de los alimentos, sobretodo si estos se esterilizan con alcohol.²³

F) Papel de aluminio laminados en papel: Sobretodo los alimentos como mantequilla y margarina con este tipo de envolturas.²³



G) Recubrimientos de utensilios de cocina: Los ftalatos se originan del empaquetamiento de estos artículos para su almacenamiento y transporte.²³

H) PET (Tereftalato de polietileno): Se deriva de la reacción producto del ácido tereftálico y etilenglicol, principalmente empleado para hacer botellas de plástico, bebidas y otros productos alimenticios. Debido a una reacción incompleta los residuos de monómeros en el polímero pueden migrar del PET a los alimentos.²³

Dentro de los alimentos descritos con mayor contenido en ftalatos se encuentran el queso (60 mg/kg), los aceites cítricos esenciales (87 mg/kg), carne fresca (44 mg/kg), leche (86 ng/ml), alimentos grasosos en jarras (158mg/kg).²³

En el caso de los infantes, la exposición postnatal a ftalatos proviene de la leche materna, leche en fórmula y productos plásticos de uso oral como mamilas, chupones y mordederas.²⁷

Juguetes: Green peace en 1997 mostró que varios productos blandos destinados a ser chupados o mordidos por niños contienen entre 10 y 40% de ftalatos, así como también se ha registrado un alto contenido de ftalatos en los juguetes.²⁵

Equipo Médico: Equipos de transfusión y diálisis, implantes, tubos nasogástricos y otros en los cuales hasta el 40% del peso total de los materiales que constituyen estos equipos contienen ftalatos.^{22,27}

Artículos de uso personal: Cosméticos, cremas corporales, esmaltes de uñas, jabones, desodorantes, shampoos, perfumes y acondicionadores. Los sprays para el cabello, desodorantes, productos para las uñas y el mousse contienen hasta 2 o más tipos de ftalatos. La mayor concentración de ftalatos se encontró en los productos de uñas (60,000 microgramos/gramo) siendo el Dietil ftalato el más común.^{27,34}

Otros: Tabletas y cápsulas de fármacos y/o vitaminas, Plaguicidas, sistemas de filtración de aire, repelentes de insectos, detergentes, tintas, lacas, aceites lubricantes, películas fotográficas, cables y adhesivos, textiles, cortinas de baño.^{22,27,34}

Tras la exposición, los ftalatos se metabolizan en monoésteres, mismos que se metabolizan mediante oxidación o glucuronidación para incrementar su hidrosolubilidad lo cual posteriormente permite su excreción por la orina habitualmente en las primeras 48 horas, siendo la mayoría eliminados en las primeras 24 horas.^{31,33} Por lo anterior, un método asequible para evaluar la exposición a estos compuestos es su medición en la orina.³² Se ha visto que las mujeres cuentan con mayores concentraciones de monoetil ftalato.³⁵ Estos compuestos pueden llegar al hígado, riñones, gónadas, tiroides y otros tejidos; pequeñas cantidades pueden almacenarse en el tejido adiposo y posteriormente ser secretadas por la leche materna.²²



Bisfenol A

Es un producto químico utilizado en los plásticos de policarbono y de resinas usado en botellas plásticas, pipas de agua, rellenos dentales, etc. Después de la ingestión, el BPA se absorbe, se realiza glucuronidación y sulfatación para posteriormente ser eliminado por la orina en un lapso menor de 6 horas. Su toxicidad se atribuye a efectos en los órganos reproductores así como en el sistema nervioso central y el comportamiento.²¹

Estireno

Es un monómero puro el cual puede polimerizarse. Este compuesto es líquido incoloro a temperatura ambiente que se evapora fácilmente³⁶, es una sustancia altamente reactiva principalmente empleada en la producción de polímeros, elastómeros así como materiales de aislamiento con la finalidad de aumentar su resistencia, flexibilidad y disminuir su peso.^{36,37} También se encuentra en productos de la combustión como el humo del tabaco, en los escapes de los automóviles, materiales de empaque, carros, barcos, computadoras, videojuegos, pipas plásticas, tasas, fotocopiadoras, etc.^{36,37} Algunos de los alimentos que contienen estireno de forma natural son la canela, café y fresas.³⁷ La concentración dentro de los hogares o industrias es mayor que al aire libre (0.07 a 11.5 partes por millón y 0.06-4.6 partes por millón respectivamente)³⁶ El límite establecido por Estados Unidos en materiales que contienen alimentos es de 60 mg/kg. La exposición general de estireno en el aire y los alimentos se ha estimado de 18 a 54 y 0.2 a 1.2 microgramos/persona/día con una exposición diaria total de aproximadamente 18.2 a 55.2 microgramos/día.³⁶ Este compuesto se encuentra en el aire, tierra y agua, se libera al aire en 1 a 2 días, etc.³⁶ Es altamente volátil en ambientes sólidos y líquidos, se destruye fácilmente en el aire y se biodegrada en el suelo; su principal fuente de exposición al ser humano es la atmósfera.³⁷ Sus vías de exposición son mediante inhalación, contacto dérmico, ingestión de agua o alimentos contaminados, goma de mascar y exposición pasiva al tabaco; se elimina principalmente por la orina. Actualmente se encuentra en la categoría 1 de los disruptores endocrinos en EUA.³⁸ Se ha propuesto posible carcinogenicidad en humanos misma que fue propuesta por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer³⁶ Existen resultados no concluyentes respecto a su potencial teratogenicidad³⁶. La OMS estableció como límite de ingestión al día de 7.7 microgramos/kg de peso. Llama la atención que dentro de los efectos a su exposición tóxica (cuando esta es mayor a 500 partes por millón)³⁷ se encuentran alteraciones en el sistema nervioso central ya que la exposición mayor a 30 partes por millón por meses disminuyó la discriminación de los colores³⁷, sordera (por lesión al órgano de Corti), atrofia y metaplasia respiratoria del epitelio olfatorio, alteraciones hepáticas, renales, daño espermático (disminución en la densidad espermática, cuenta total espermática y morfología)^{36,39}, alteraciones menstruales (oligomenorrea) con un OR 1.65 IC 95% 1.05-2.55, abortos espontáneos (15 vs 5.5 de mujeres expuestas vs no expuestas), alteraciones endocrinas (elevación de prolactina sérica).³⁶ Por el momento no hay evidencia coherente de que aumente el riesgo de cánceres del sistema linfático, hematológico, páncreas o pulmones.³⁷ Las nanopartículas de estireno (50-300 nm) se transportan



a la placenta mediante perfusión reversa, es decir del feto a la madre, también existe una acumulación de estas en el sincitiotrofoblasto³⁵. A su vez, las nanopartículas de estireno principalmente aquellas de 1-100 nm se distribuyen ampliamente a nivel de la placenta en comparación con otros órganos fetales, la mayoría se eliminan por los pulmones, hígado o sistema reticuloendotelial maternos. Las nanopartículas carboxilado-modificadas de 40 nm además inducen la apoptosis del trofoblasto a concentraciones de 500 microgramos/mililitro. El mecanismo de apoptosis es variable, desde la tura mitocondrial asociada a liberación de radicales de oxígeno como la desestabilización de membrana lisosomal y peroxidación lipídica.⁴⁰

Parabenos

Se utilizan como antimicrobianos en productos de uso personal, productos cosméticos y farmacéuticos. El metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno se utilizan como preservadores de alimentos en confites y carnes secas. Después de su absorción se hidrolizan a ácido parahidroxibenzoico y/o se conjugan para luego ser excretados en la orina como parabenos libres o conjugados.²¹

Triclosan

Se utiliza como un agente antimicrobiano en productos de uso personal como desodorantes, pastas dentales, jabones, geles de baño, productos de limpieza y juguetes. Una vez que se absorbe se conjuga (con ácido glucurónico o sulfúrico) para luego excretarse por la orina. Su tiempo de eliminación es de 13-29 horas. Se ha descrito que causa efectos endocrinos principalmente a nivel de las hormonas tiroideas.²¹

Plaguicidas

Los plaguicidas organoclorados como el DDT fueron utilizados en México hasta el año 2000 para erradicar enfermedades transmitidas por vectores y combatir plagas agrícolas, su lenta degradación y su carácter lipofílico favorecen su acumulación en el tejido adiposo y su paso a través de la barrera placentaria al feto en desarrollo. Su exposición es la consecuencia de su persistencia en suelos, aire, plantas y alimentos. Durante el embarazo, el comportamiento de las sustancias químicas se ve afectado por los cambios fisiológicos (incremento en la perfusión renal, aumento en el volumen de distribución e incremento de lípidos séricos), los estudios sobre toxicidad reproductiva muestran mayor vulnerabilidad de la madre y el feto a esta clase de contaminantes. La exposición a estos compuestos ocasiona daños neurológicos (parestias, convulsiones, temblores e hiperexcitabilidad), genéticos, inmunológicos y hepáticos así como efectos reproductivos. A su vez, los compuestos orgánicos persistentes tienen efectos teratogénicos en el feto y efectos genotóxicos en los seres humanos pudiendo inducir cambios en la salud reproductiva y en el equilibrio de las hormonas, lo que puede tener el efecto denominado disrupción endócrina.²⁰

ASOCIACIÓN ENTRE CONTAMINANTES AMBIENTALES Y LA PRESENCIA DE GASTROSKISIS

La epidemiología inusual de la gastrosquisis podría explicarse mediante 3 mecanismos:

A) Trombofilia estrogénica temprana: Explicado debido a que las adolescentes y primigestas tienen mayores niveles de estrógenos en el primer trimestre, la correlación negativa que existe entre los niveles de estradiol y el IMC, la elevación de estrógenos con el consumo de alcohol, etc.¹⁹

B) Diferencias raciales en trombosis: Las mujeres de raza negra tienen un panorama genético trombofílico diferente que las mujeres de raza blanca, ya que las primeras tienen menor respuesta trombótica que las mujeres de raza blanca.¹⁹

C) Productos trombóticos que interfieren con la señalización del desarrollo normal como los disruptores endócrinos (ej. Atrazina, Bisfenol A, Ftalatos, DDT)¹⁸ y la palmitoilación proteínica que afecta la señalización celular favoreciendo la trombosis; estos bioproductos pudieran ser la fuente de las vacuolas amnióticas ricas en ácido palmítico apreciadas en gastrosquisis. El ácido palmítico se adhiere a muchas proteínas afectando su señalización a nivel de la membrana donde se adhiere el lípido, contribuyendo a la trombosis y acumulación de proteínas palmitoiladas facilitando la señal de transducción. Las respuestas diferenciales de ligandos asimétricos a la palmitoilación pudieran explicar el predominio del defecto de la gastrosquisis del lado derecho.¹⁹

Por lo tanto, la gastrosquisis pudiera tener una relación estrogénica, la cual pudiera ser endógena (nutrición) pero también pudiera ser exógena (disruptores endócrinos).¹⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diversos estudios se ha demostrado de manera consistente una correlación inversa entre un mayor riesgo para gastrosquisis y edad materna menor; sin embargo, la razón de esta asociación no ha sido explicada hasta el momento, pero se piensa que podría relacionarse con exposiciones ambientales comunes entre este grupo etario.

Por tal motivo en las últimas tres décadas muchos estudios epidemiológicos se han enfocado al análisis de exposiciones que pudieran influenciar la actividad vascular o que pudieran ser más prevalentes entre las madres jóvenes. Hasta el momento ninguno de los estudios sobre exposiciones ambientales ha mostrado una asociación relevante para poder establecer una modificación en los hábitos de la población en edad reproductiva que pudiera disminuir el riesgo de presentar este defecto.



JUSTIFICACIÓN

Los defectos al nacimiento son un problema de salud pública en nuestro país. Desde 1995, las MC son la segunda causa de muerte en población infantil mexicana. En la actualidad, entre las MC más frecuentes se encuentra la gastrosquisis.

Mundialmente, la gastrosquisis destaca entre las MC por su alta prevalencia, el aumento de la misma que ha mostrado en las últimas décadas y su mayor frecuencia en hijos de mujeres jóvenes.

México se ha identificado como uno de los países con más alta prevalencia a nivel mundial (Mastroiacovo et al. (2006)⁴). Además, de acuerdo con datos de la International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, en México también se ha observado un aumento importante en la prevalencia de GQ, la cual se reportó de 1.22 por 10 000 RN para el quinquenio de 1984 a 1988 y de 4.95 para el año 2003. Otros estudios recientes señalan una prevalencia en nuestro país de 5.1/10 000 RN vivos.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Identificar si algún patrón de consumo asociado con exposición a contaminantes plásticos es más frecuente en madres de pacientes con gastrosquisis comparadas con mujeres con características sociodemográficas similares con hijos sanos.

Objetivos secundarios:

Describir las características sociodemográficas de una serie de casos de GQ atendidos en el INPer.

Describir los desenlaces perinatales de grupo de casos con GQ.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio de investigación: Observacional

Tipo de diseño de Investigación: Transversal

Tipo de diseño de la muestra: Casos y Controles

Tipo de estudio por Análisis de datos: Descriptivo

Tipo de estudio por recolección de datos: Retrolectivo



Lugar donde se realizó el estudio: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
Duración del estudio: Del 6 de Abril del 2015 a 22 de Junio del 2017
Tamaño de la muestra (casos): 35 Pacientes con embarazo único con diagnóstico prenatal de gastrosquisis en el Instituto.
Tamaño de la muestra (controles): 35 Pacientes.

CRITERIOS DEL ESTUDIO

Criterios de Inclusión (Casos):

Pacientes con antecedente de embarazo único, con diagnóstico de recién nacido con gastrosquisis con control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología.

Criterios de Inclusión (Controles):

Pacientes con antecedente de embarazo único con control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología que contaran con edades similares a las del grupo de casos que fueran localizadas vía telefónica así como también autorizaran participar en el estudio.

Criterios de Exclusión (Casos y Controles):

Pacientes que no fueron localizadas por vía telefónica o que no autorizaran participar en el estudio.

Criterios de no inclusión (Casos y controles):

Pacientes con embarazo múltiple.
Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional en descontrol.
Pacientes con feto con defectos agregados a la GQ
Pacientes con expediente físico y/o electrónico incompletos

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe algún patrón de consumo asociado con exposición a contaminantes plásticos que sea más frecuente en madres de pacientes con gastrosquisis en el Instituto Nacional de Perinatología en comparación con el grupo control?

HIPOTESIS

Existe al menos un patrón de consumo asociado con exposición a contaminantes plásticos que es más frecuente en madres de pacientes con gastrosquisis en el Instituto Nacional de Perinatología en comparación con el grupo control

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Se identificaron los recién nacidos con GQ atendidos en el INPer en el periodo del 6 de Abril del 2015 al 22 de Junio del 2017. Inicialmente se identificaron 51 casos, de los cuales solamente 35 fueron localizados vía telefónica, los 16 restantes fueron excluidos del estudio. Se realizó una base de datos con los principales aspectos perinatales de estos pacientes. Posteriormente se seleccionaron 35 controles sanos, pareados por fecha de nacimiento y quinquenio de edad materna. A ambos grupos se les aplicó una encuesta vía telefónica, cegada a través del encuestador, sobre patrones de consumo asociados a exposición a contaminantes plásticos principalmente ftalatos, estireno y bisfenol A, previo consentimiento verbal de la paciente. Las respuestas fueron integradas a la base de datos para su análisis posterior.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Fuente de Información
Edad materna	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Número de años cumplidos hasta el momento del último embarazo	Cuantitativa continua Independiente	Años de edad	Expediente clínico materna
Toxicomanías	Consumo repetido de una o varias sustancias psicoactivas hasta el punto de que el consumidor se intoxica periódicamente o de forma continua y muestra deseo compulsivo de consumir una sustancia preferida, tiene una enorme	Consumo de algún tipo de droga asentado en el expediente clínico o referido por la paciente durante la encuesta telefónica.	Cualitativa nominal dicotómica Independiente	Si o No	Expediente clínico y/o Encuesta telefónica materna



	<p>dificultad para interrumpir voluntariamente o modificar el consumo de la sustancia y se muestra decidido a obtener sustancias psicoactivas por cualquier medio, existe tolerancia y síndrome de abstinencia si se interrumpe su consumo.</p>				
Tabaquismo	<p>Adicción al tabaco provocada principalmente por la nicotina.</p>	<p>Consumo de tabaco asentado en el expediente clínico o referido por la paciente durante la encuesta telefónica.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica Independiente</p>	<p>Si o No</p>	<p>Expediente clínico y/o Encuesta telefónica</p>
Alcoholismo	<p>Consumo crónico y continuado o periódico de alcohol caracterizado por un deterioro de control sobre la bebida, episodios frecuentes de intoxicación y obsesión por el alcohol y su consumo a pesar de sus consecuencias adversas.</p>	<p>Consumo de alcohol asentado en el expediente clínico o referido por la paciente durante la encuesta telefónica.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica Independiente</p>	<p>Si o No</p>	<p>Expediente clínico y/o Encuesta telefónica materna</p>



Perfil de consumo de exposición a ftalatos	Consumo de productos que liberan ftalatos	Se clasifica como bajo cuando el consumo de productos que liberan ftalatos es menos o igual a 1 vez por semana y alto cuando el consumo de productos que liberan ftalatos es mas de 1 vez por semana.	Nominal cualitativa Independiente	Bajo o Alto	Encuesta telefónica materna
Gastrosquisis	Defecto de la pared abdominal debido a un cierre incompleto que da lugar a la eventración de vísceras intraabdominales las cuales contactan directamente al líquido amniótico.	Defecto de la pared abdominal confirmado por ultrasonido caracterizado por la extrusión del intestino medio sin una membrana peritoneal que lo cubra.	Nominal Cualitativa Dependiente	Ausente o Presente	Expediente clínico materno
Número de gestas	Cantidad de embarazos que ha tenido determinada paciente	Número de embarazos cursados por la paciente incluyendo el último	Cuantitativa discreta accesoria	Número	Expediente clínico materno
Bajo estado socioeconómico	Ingresos o nivel de vida ligeramente por debajo del nivel medio	Nivel socioeconómico 1 y 2 asignado en el expediente físico	Nominal cualitativa accesoria	Si o no	Expediente clínico materno
Restricción del crecimiento intrauterino	Incapacidad fetal para alcanzar el potencial de crecimiento genético	Peso fetal estimado por ultrasonido por debajo del percentil 10	Cualitativa nominal dicotómica accesoria	Ausente o Presente	Expediente clínico materno



	esperado de acuerdo a las condiciones propias de la gestación o el entorno	respecto a la edad gestacional con alteraciones en la flujometría doppler o feto con peso por debajo del percentil 3			
Ruptura prematura de membranas	Solución de continuidad de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto	Solución de continuidad de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto	Cualitativa nominal dicotómica accesoria	Ausente o presente	Expediente clínico materno
Tamaño del defecto abdominal	Centímetros de la estructura anatómica anormal	Longitud del defecto en centímetros durante la medición ultrasonográfica abdominal	Cuantitativa continua accesoria	Distancia en centímetros	Expediente clínico neonatal
Cierre de pared abdominal	Corrección quirúrgica del defecto contenido en la pared abdominal.	Cierre del defecto de la pared abdominal anterior ya sea mediante en una primera intención (cierre primario) o por etapas (SILO)	Cualitativa nominal dicotómica accesoria	Cierre primario o por etapas (SILO y plicaturas)	Expediente clínico neonatal
Inicio de la vía enteral	Tiempo transcurrido para iniciar la administración de alimentos o medicamentos por vía oral	Número de días transcurridos desde el nacimiento hasta el inicio de la alimentación enteral	Cualitativa continua accesoria	Número en días	Expediente clínico neonatal
Sepsis neonatal	Disfunción orgánica que compromete la vida causada por una respuesta desequilibrada	Disfunción orgánica que compromete la vida causada por una respuesta	Cualitativa nominal dicotómica accesoria	Ausente o presente	Expediente clínico neonatal



	del huésped a la infección y que ocurre en los primeros 90 días de vida.	desequilibrada del huésped a la infección en los primeros 28 días de vida extrauterina.			
Uso de Jabón en barra	Frecuencia con la que se emplea el jabón en barra de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.	Frecuencia con la que se emplea el jabón en barra de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.	Cuantitativa Discreta Independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de Jabón líquido	Frecuencia con la que se emplea el jabón líquido (incluyendo Shampoo) de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.	Frecuencia con la que se emplea el jabón líquido (incluyendo Shampoo) de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de Crema Corporal	Frecuencia con la que se emplea el crema corporal de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal.	Frecuencia con la que se emplea la crema corporal de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal.	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de Desodorante	Frecuencia con la que se emplea el desodorante de cualquier	Frecuencia con la que se emplea el desodorante	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes	Encuesta telefónica



	marca y/o precio para la higiene personal.	de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.		3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	
Uso de Perfume	Frecuencia con la que se emplea perfume de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.	Frecuencia con la que se emplea perfume de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de Fijador para el cabello	Frecuencia con la que se emplea fijador para el cabello (spray) de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.	Frecuencia con la que se emplea fijador para el cabello (spray) de cualquier marca y/o precio para la higiene personal.	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de Esmalte de uñas	Frecuencia con la que se emplea esmalte de uñas de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal	Frecuencia con la que se emplea esmalte de uñas de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica



Uso de maquillaje en cara	Frecuencia con la que se emplea maquillaje en la cara de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal	Frecuencia con la que se emplea maquillaje en la cara de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de maquillaje en ojos	Frecuencia con la que se emplea maquillaje en los ojos de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal	Frecuencia con la que se emplea maquillaje en los ojos de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de bloqueador	Frecuencia con la que se emplea bloqueador de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal	Frecuencia con la que se emplea bloqueador de cualquier marca y/o precio para el cuidado personal	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de alimentos en envases de plástico	Frecuencia con la que se consumen alimentos contenidos en envases de plástico (sopas instantáneas, alimentos precocidos, etc)	Frecuencia con la que se consumen alimentos contenidos en envases de plástico (sopas instantáneas, alimentos precocidos, etc)	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana	Encuesta telefónica



				5: Más de 3 días a la semana	
Consumo de agua en envases de plástico	Frecuencia de consumo de agua en envases de plástico (PET)	Frecuencia de consumo de agua en envases de plástico (PET: Bonafont, Ciel, etc)	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de otras bebidas en envases de plástico	Frecuencia de consumo de otras bebidas que no sean agua simple en envases de plástico	Frecuencia de consumo de otras bebidas que no sean agua simple en envases de plástico (Jugos, Licuados, Malteadas)	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de alimentos en frasco de vidrio con tapa de metal	Frecuencia con la que se consumen alimentos en frasco de vidrio con tapa de metal (mayonesa, mermeladas, etc)	Frecuencia con la que se consumen alimentos en frasco de vidrio con tapa de metal (mayonesa, mermeladas, etc)	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de pescado	Frecuencia con la que se consume pescado	Frecuencia con la que se consume pescado	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana	Encuesta telefónica



				4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	
Consumo de pollo	Frecuencia con la que se consume pollo	Frecuencia con la que se consume pollo	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de carne de res	Frecuencia con la que se consume carne de res	Frecuencia con la que se consume carne de res	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de carne de cerdo	Frecuencia con la que se consume carne de cerdo	Frecuencia con la que se consume carne de cerdo	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de huevo	Frecuencia con la que se consume huevo	Frecuencia con la que se consume huevo	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes	Encuesta telefónica



				<p>3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana</p>	
Consumo de leche	Frecuencia con la que se consume leche	Frecuencia con la que se consume leche	Cuantitativa Discreta independiente	<p>1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana</p>	Encuesta telefónica
Consumo de derivados de leche	Frecuencia con la que se consumen derivados de la leche (mantequilla, margarina, yogurt, queso)	Frecuencia con la que se consumen derivados de la leche (mantequilla, margarina, yogurt, queso)	Cuantitativa Discreta independiente	<p>1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana</p>	Encuesta telefónica
Consumo de alimentos en empaque con bolsa transparente	Frecuencia con la que se consumen alimentos en empaque con bolsa transparente (frituras caseras)	Frecuencia con la que se consumen alimentos en empaque con bolsa transparente (frituras caseras)	Cuantitativa Discreta independiente	<p>1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana</p>	Encuesta telefónica



Consumo de alimentos con empaque en bolsa impresa	Frecuencia de consumo de alimentos con empaque en bolsa impresa (Papas fritas, confites etc)	Frecuencia de consumo de alimentos con empaque en bolsa impresa (Papas fritas, confites etc)	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de chicle	Frecuencia de consumo de chicle de cualquier precio y/o marca	Frecuencia de consumo de chicle de cualquier precio y/o marca	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Consumo de otras golosinas	Frecuencia de consumo de otras golosinas (paletas de caramelo, chiclosos, etc)	Frecuencia de consumo de otras golosinas (paletas de caramelo, chiclosos, etc)	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de insecticidas	Frecuencia de aplicación de insecticidas en domicilio de cualquier marca o precio	Frecuencia de aplicación de insecticidas en domicilio de cualquier marca o precio (Raid, Baygon, etc)	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana	Encuesta telefónica



				5: Más de 3 días a la semana	
Uso de guantes de látex	Frecuencia de uso de guantes de látex de cualquier marca o precio	Frecuencia de uso de guantes de látex de cualquier marca o precio (para lavar trastes, hacer la limpieza en casa, etc)	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Uso de juguetes	Frecuencia con la que se usan o tocan juguetes de plástico	Frecuencia con la que se usan o tocan juguetes de plástico	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Morder Juguetes	Frecuencia con la que se muerden juguetes de plástico	Frecuencia con la que se usan o tocan juguetes de plástico	Cuantitativa Discreta independiente	1: Nunca 2: 1 o más veces al mes 3: 1 día a la semana 4: 2 a 3 días a la semana 5: Más de 3 días a la semana	Encuesta telefónica
Conserva alimentos en recipientes de plástico	Frecuencia con la que conserva alimentos en recipientes de plástico como tupperware	Frecuencia con la que conserva alimentos en recipientes de plástico como tupperware	Cuantitativa Discreta independiente	1:Ninguno 2: Casi Ninguno 3: Unos pocos 4: La mayoría	Encuesta telefónica



				5:Todos	
Conserva alimentos en recipientes de unicel	Frecuencia con la que conserva alimentos en recipientes de unicel	Frecuencia con la que conserva alimentos en recipientes de unicel	Cuantitativa Discreta independiente	1:Ninguno 2: Casi Ninguno 3: Unos pocos 4: La mayoría 5:Todos	Encuesta telefónica
Alimentos envueltos de plástico	Frecuencia con la que envuelve los alimentos en plástico	Frecuencia con la que envuelve los alimentos en plástico	Cuantitativa Discreta independiente	1:Ninguno 2: Casi Ninguno 3: Unos pocos 4: La mayoría 5:Todos	Encuesta telefónica
Alimentos envueltos de aluminio	Frecuencia con la que envuelve los alimentos en aluminio	Frecuencia con la que envuelve los alimentos en aluminio	Cuantitativa Discreta independiente	1:Ninguno 2: Casi Ninguno 3: Unos pocos 4: La mayoría 5:Todos	Encuesta telefónica
Calienta alimentos en horno e microondas envueltos en plástico	Frecuencia con la que calienta alimentos en horno de microondas envueltos en plástico	Frecuencia con la que calienta alimentos en horno de microondas envueltos en plástico	Cuantitativa Discreta independiente	1:Ninguno 2: Casi Ninguno 3: Unos pocos 4: La mayoría 5:Todos	Encuesta telefónica
Calienta alimentos en horno e microondas envueltos en unicel	Frecuencia con la que calienta alimentos en horno de microondas envueltos en unicel	Frecuencia con la que calienta alimentos en horno de microondas envueltos en unicel	Cuantitativa Discreta independiente	1:Ninguno 2: Casi Ninguno 3: Unos pocos 4: La mayoría 5:Todos	Encuesta telefónica

VALIDEZ INTERNA Y EXTERNA

La selección de la muestra de estudio fue mediante un método de casos consecutivos. Por cada caso se seleccionó un control pareado por quinquenio de edad materna, sano, sin exposición a agentes teratógenos. La aplicación de cuestionarios y la revisión de expedientes para la captura de variables sociodemográficas y clínicas de los grupos de estudio se realizó por parte de dos médicos capacitados para dichas tareas (tutor y asesor del estudio) así como por trabajo social (L.T.S Rebeca Ortega Meza), utilizando formatos electrónicos en excel diseñados específicamente para este fin. Las pacientes incluidas en el estudio fueron captadas del universo de pacientes atendidas en el INPer, un hospital de tercer nivel de atención de la Secretaría de Salud, que brinda atención médica a una población heterogénea, proveniente de diferentes Estados de la República.

ANALISIS ESTADISTICO

Las características de la muestra de estudio se describieron con variables categóricas y dicotómicas utilizando estadística descriptiva. El análisis de frecuencias de uso o de consumo se dicotomizó para su análisis en “uso cotidiano” (2 o más veces por semana) y “uso esporádico” (una vez por semana o menor).

CÁLCULO DEL NÚMERO DE MUESTRA

Debido a que se trata de un estudio piloto, no se calculó un tamaño de muestra. El grupo de estudio quedó limitado a la temporalidad del protocolo, con un reclutamiento por conveniencia de casos consecutivos.

RESULTADOS

Se identificaron los recién nacidos con GQ atendidos en el INPer del 6 de abril del 2015 al 22 de junio del 2017. Inicialmente se identificaron 51 casos, de los cuales solamente 35 fueron localizados vía telefónica, los 16 restantes fueron excluidos del estudio. Se realizó una base de datos con los principales aspectos perinatales de estos pacientes. Posteriormente se seleccionaron 35 controles sanos, pareados por fecha de nacimiento y quinquenio de edad materna. A ambos grupos se les aplicó una encuesta vía telefónica, cegada a través del encuestador, sobre patrones de consumo asociados a exposición a contaminantes plásticos principalmente ftalatos, estireno y bisfenol A, previo consentimiento verbal de la paciente. Las respuestas fueron integradas a la base de datos para su análisis posterior.



CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE AMBOS GRUPOS (CASOS Y CONTROLES)

A continuación se resumen las características sociodemográficas y clínicas de la muestra estudiada

Variable	Casos (N=35)	Controles (N=35)
<i>Edad materna (años)</i>	Moda 16, Promedio 18.9, Rango: 15 a 28	Moda 15, Promedio 18.6, Rango: 14 a 28
<i>Nivel socioeconómico</i>	Moda: 2	Moda: 1
<i>Lugar de origen</i>		
<i>Ciudad de México</i>	45.7% (N=16)	68.57% (N=24)
<i>Estado de México</i>	40% (N=14)	22.8% (N=8)
<i>Puebla</i>	2.85% (N=1)	2.85% (N=1)
<i>Michoacán</i>	2.85% (N=1)	0% (N=0)
<i>Veracruz</i>	5.71% (N=2)	2.85% (N=1)
<i>Guerrero</i>	2.85% (N=1)	0% (N=0)
<i>Hidalgo</i>	0% (N=0)	2.85% (N=1)
<i>Lugar de residencia</i>		
<i>Ciudad de México</i>	37.1% (N=13)	74.2% (N=26)
<i>Estado de México</i>	48.5% (N=17)	20% (N=7)
<i>Puebla</i>	2.85% (N=1)	2.85% (N=1)
<i>Michoacán</i>	0% (N=0)	0% (N=0)
<i>Veracruz</i>	5.71% (N=2)	2.85% (N=1)
<i>Guerrero</i>	2.85% (N=1)	0% (N=0)
<i>Hidalgo</i>	0% (N=0)	0% (N=0)
<i>Aguascalientes</i>	2.85% (N=1)	0% (N=0)
<i>Guerrero</i>	2.85% (N=1)	0% (N=0)
<i>Nivel de estudios</i>		
<i>Primaria incompleta</i>	2.85% (N=1)	0% (N=0)
<i>Primaria completa</i>	5.71% (N=2)	2.85% (N=1)
<i>Secundaria incompleta</i>	20% (N=7)	28.5% (N=10)
<i>Secundaria completa</i>	11.42% (N=4)	25.7% (N=9)
<i>Preparatoria incompleta</i>	31.42% (N=11)	11.42% (N=4)
<i>Preparatoria completa</i>	20% (N=7)	20% (N=7)
<i>Licenciatura incompleta</i>	2.85% (N=1)	2.85% (N=1)
<i>Licenciatura completa</i>	5.71% (N=2)	8.57% (N=3)
<i>Ocupación</i>		
<i>Ama de Casa</i>	88.57% (N=31)	85.71% (N=30)
<i>Estudiante</i>	8.57% (N=3)	11.42% (N=4)
<i>Empleada</i>	2.85% (N=1)	2.85% (N=1)
<i>Estado Civil</i>		
<i>Soltera</i>	34.2% (N=12)	54.2% (N=19)
<i>Casada</i>	20% (N=7)	0% (N=0)

<i>Unión libre Gestas</i>	45.71% (N=16)	45.71% (N=16)
1	57.14% (N=20)	71.42% (N=25)
2	31.42% (N=11)	14.28% (N=5)
3	2.85% (N=1)	8.57% (N=3)
4	8.57% (N=3)	5.71% (N=2)
<i>Cesáreas previas</i>	8.57% (N=3)	11.42% (N=4)
<i>Abortos previos</i>	22.85% (N=8)	11.42% (N=4)
<i>Partos previos</i>	17.14% (N=6)	8.57% (N=3)
<i>Antecedente de Óbito</i>	0% (N=0)	2.85% (N=1)
<i>Tabaquismo</i>	5.71% (N=2)	11.42% (N=4)
<i>Alcoholismo</i>	5.71% (N=2)	8.57% (N=3)
<i>Toxicomanías</i>	5.71% (N=2)	8.57% (N=3)

DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE CASOS CON GASTROSQUISIS ASI COMO SUS PRINCIPALES DESENLACES PERINATALES

Características Prenatales del Grupo de Casos con Gastrosquisis

<i>Semanas de gestación al momento de ingreso al INPer</i>	28.3 (Rango 14.2-37.2)
<i>Valoración por Genética</i>	40 % (N=14)
<i>Enfermedades crónicas maternas</i>	0% (N=0)
<i>Consumo de AINES</i>	2.85% (N=1)
<i>Embarazo logrado por TRA</i>	0% (N=0)
<i>Esquema de madurez pulmonar</i>	25.71% (N=9)
Comorbilidades durante el embarazo	
<i>Cervicovaginitis</i>	25.71% (N=9)
<i>Infección de Vías Urinarias</i>	34.2% (N=12)
<i>Riesgo de Pérdida del Bienestar Fetal</i>	8.5% (N=3)
<i>Ruptura Premantura de Membranas</i>	25.71% (N=9)
<i>Infección por Ureaplasma</i>	17.14% (N=6)
<i>Trastornos hipertensivos del embarazo</i>	8.5% (N=3)
<i>Corioamnioitis</i>	2.85% (N=1)
<i>Molusco contagioso, condilomatosis vulvar</i>	2.85% (N=1)

Principales Hallazgos Ultrasonográficos

<i>Tamaño del Defecto</i>	1.608 cm (Rango 0.52-4cm)
<i>Localización del defecto</i>	
<i>Paraumbilical derecho</i>	97.1% (N=34)
<i>Paraumbilical izquierdo</i>	2.85% (N=1)
<i>Dilatación de cámara gástrica</i>	28.5% (N=10)
<i>Dilatación de asas intraabdominales</i>	20% (N=7)
<i>Dilatación de asas extraabdominales</i>	45.7% (N=16)
<i>Edema interasa</i>	20% (N=7)



<i>Tracción de estómago o vejiga hacia el defecto</i>	45.7% (N=16)
<i>Protrusión de hígado, estómago, bazo o vejiga por el defecto</i>	25.71% (N=9)
<i>RCIU con alteraciones hemodinámicas</i>	5.71% (N=2)
<i>RCIU sin alteraciones hemodinámicas</i>	17.14% (N=6)
<i>Fetos pequeños para la edad gestacional</i>	14.2% (N=5)

Características postnatales del Grupo de Casos con Gastrosquisis

<i>Vía de Resolución</i>	
<i>Cesárea</i>	32 (N=91.42%)
<i>Parto Vaginal</i>	3 (N=8.57%)
<i>Presencia de meconio al nacimiento</i>	74.2% (N=26)
<i>Sexo femenino</i>	51.40% (N=18)
<i>Sexo masculino</i>	48.5% (N=17)
<i>Apgar al minuto</i>	Moda 8 (Rango 1-8)
<i>Apgar a los 5 minutos</i>	Moda 9 (Rango 1 a 9)
<i>Silverman</i>	Moda 2
<i>Edad gestacional al nacimiento (SDG por FUM)</i>	35.5 (Rango 32.2-38.5)
<i>Edad gestacional por Capurro</i>	36.36 (Rango 34.2-38.4)
<i>Peso al nacimiento</i>	2149 gr (Rango 1355-3150)
<i>Talla al nacimiento</i>	43.84 cm
<i>Clasificación de acuerdo al peso</i>	
<i>Término Eutróficos</i>	5.71% (N=2)
<i>Término Hipotróficos</i>	28.5% (N=10)
<i>Pretérmino Eutróficos</i>	51.40% (N=18)
<i>Pretérmino Hipotróficos</i>	14.2% (N=5)
<i>Tamaño del Defecto</i>	Moda 4 cm (Rango 0.5 a 7 cm)
<i>Envío de placentas para reporte histopatológico</i>	82.8% (N=29)
<i>Placenta Hipertrófica</i>	24.1% (N=7)
<i>Placenta Hipotrófica</i>	6.89% (N=2)
<i>Placenta Eutrófica</i>	68.96% (N=20)
<i>Hallazgos histopatológicos más comunes</i>	
<i>Fibrinoide moderado</i>	44.8% (N=13)
<i>Vacuolización citoplasmática fina difusa el epitelio amniótico</i>	24.1% (N=7)
<i>Hipoplasia y/o dismadurez villositaria</i>	10.3% (N=3)
<i>Microcalcificaciones subtrofoblásticas</i>	27.5% (N=8)
<i>Sepsis Neonatal</i>	11.4% (N=4)
<i>Muerte neonatal temprana</i>	2.85% (N=1)
<i>Traslados a otras instituciones de salud</i>	11.4% (N=4)
<i>Cierre primario</i>	31.4% (N=11)
<i>Silo, plicatura y cierre de pared</i>	48.5% (N=17)
<i>Requirieron reintervención</i>	9
<i>Días de inicio de alimentación enteral</i>	1 a 78 días
<i>Métodos de planificación familiar</i>	



<i>Ninguno</i>	31.4% (N=11)
<i>Implante</i>	11.4% (N=4)
<i>Oclusión tubaria bilateral</i>	2.85% (N=1)
<i>DIU</i>	54.2% (N=19)

En el INPer, un Instituto con gran experiencia en el control prenatal y asistencia de los neonatos con GQ, la gran mayoría de las pacientes con este diagnóstico ingresó ya en el tercer trimestre del embarazo (28.3 SDG), la comorbilidad prenatal más frecuente fue la infección de vías urinarias, el 74.2% presentó meconio al nacimiento, la vía de resolución más frecuente fue por cesárea en un 91.4% con un promedio de resolución a las 35.5 SDG y siendo el 51% de los nacimientos clasificados como pretérmino eutróficos. El 11.4% presentaron sepsis neonatal y el 2.85% muerte neonatal temprana. El tratamiento postnatal más comúnmente empleado fue el silo con plicatura y cierre posterior; los hallazgos histopatológicos de la placenta más comunes en orden de frecuencia fueron fibrinoide moderado, microcalcificaciones subtrofoblásticas y vacuolización citoplasmática difusa del epitelio amniótico.

VARIABLES ESTUDIADAS EN LA ENCUESTA TELEFÓNICA

A continuación se muestran las frecuencias de consumo, dicotomizadas en “uso cotidiano” (expuestos) y “uso esporádico” (no expuestos) de las variables asociadas con posible exposición a contaminantes plásticos.

Jabón en Barra

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
<i>Expuestos</i>	34	(97)	30	(86)
<i>No expuestos</i>	1	(3)	5	(4)

Jabón Líquido

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
<i>Expuestos</i>	24	(69)	29	(83)
<i>No expuestos</i>	11	(31)	6	(17)



Crema Corporal

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	35	(100)	35	(100)
No expuestos	0	(0)	0	(0)

Desodorante

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	35	(100)	35	(100)
No expuestos	0	(0)	0	(0)

Perfume

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	23	(66)	21	(60)
No expuestos	12	(34)	14	(40)

Fijador para el cabello

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	10	(29)	11	(31)
No expuestos	25	(71)	24	(69)

Esmalte de uñas

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	3	(9)	1	(3)
No expuestos	32	(91)	34	(97)



Maquillaje en cara

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	23	(66)	14	(40)
No expuestos	12	(34)	21	(60)

Maquillaje en ojos

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	25	(71)	17	(49)
No expuestos	10	(29)	18	(51)

Bloqueador

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	5	(14)	4	(11)
No expuestos	30	(86)	31	(89)

Alimentos en envases de plástico

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	12	(34)	9	(26)
No expuestos	23	(66)	26	(74)

Agua en envases de plástico

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	30	(86)	20	(57)
No expuestos	5	(14)	15	(43)



Otras bebidas en envases de plástico

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	24	(69)	20	(57)
No expuestos	11	(31)	15	(43)

Alimentos en frasco de vidrio con tapa de metal

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	2	(6)	2	(6)
No expuestos	33	(94)	33	(94)

Pescado

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	16	(46)	13	(37)
No expuestos	19	(54)	22	(63)

Pollo

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	33	(94)	33	(94)
No expuestos	2	(6)	2	(6)

Carne de Res

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	18	(51)	13	(37)
No expuestos	17	(49)	22	(63)



Carne de Cerdo

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	3	(9)	8	(23)
No expuestos	32	(91)	27	(77)

Huevo

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	30	(86)	31	(89)
No expuestos	5	(14)	4	(11)

Leche

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	34	(97)	31	(89)
No expuestos	1	(3)	4	(11)

Derivados de la Leche

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	33	(94)	32	(91)
No expuestos	2	(6)	3	(9)

Alimentos en empaque con bolsa transparente

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	8	(23)	15	(43)
No expuestos	27	(77)	20	(57)



Alimentos en empaque con bolsa impresa

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	19	(54)	23	(66)
No expuestos	16	(46)	12	(34)

Chicle

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	3	(9)	2	(6)
No expuestos	32	(91)	33	(94)

Otras golosinas

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	30	(86)	29	(83)
No expuestos	5	(14)	6	(17)

Uso de insecticidas

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	1	(3)	1	(3)
No expuestos	34	(97)	34	(97)



Guantes de látex

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	2	(6)	3	(9)
No expuestos	33	(94)	32	(91)

Juguetes

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	0	(0)	2	(6)
No expuestos	35	(100)	33	(94)

Muerde Juguetes

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	0	(0)	0	(0)
No expuestos	35	(100)	35	(100)

Conserva de alimentos en recipientes de plástico

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	8	(23)	4	(11)
No expuestos	27	(77)	31	(89)

Conserva de alimentos en recipientes de unicel

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	0	(0)	0	(0)
No expuestos	35	(100)	35	(100)



Conserva de alimentos envueltos en plástico

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	0	(0)	0	(0)
No expuestos	35	(100)	35	(100)

Conserva de alimentos envueltos en aluminio

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	0	(0)	0	(0)
No expuestos	35	(100)	35	(100)

Conserva de alimentos en horno de microondas en plástico

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	1	(3)	1	(3)
No expuestos	34	(97)	34	(97)

Conserva de alimentos en horno de microondas en unicel

	Casos		Controles	
	N	(%)	N	(%)
Expuestos	0	(0)	0	(0)
No expuestos	35	(100)	35	(100)

De las 33 variables estudiadas, el análisis de frecuencias de consumo mostró significancia estadística para el uso cotidiano de maquillaje: en general OR 2.74 (IC95% 1.38-5.48); para la cara OR 2.88 (IC95% 1.09-7.6) y para los ojos OR 2.65 (IC95% 0.99-7.11); así como para consumo de agua en envases de plástico OR 4.5 (IC95% 1.41-14.35).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se identificaron dos factores de exposición materna asociados a la presencia de GQ en sus hijos, el consumo de agua en envase de plástico y el uso de maquillaje.

De los dos factores identificados, el principal fue el consumo de agua en envase de plástico con un OR 4.5 (IC95% 1.41-14.35). Es posible que esta asociación esté relacionada con la exposición a ftalatos y bisfenol A. El PET (Tereftalato de polietileno) utilizado en la mayoría de las botellas para agua, se deriva de la reacción producto del ácido tereftálico y etilenglicol. Debido a una reacción incompleta los residuos de monómeros en el polímero pueden migrar del PET a los alimentos o bebidas contenidas por estos artículos.²³ El bisfenol A es un producto químico utilizado en los plásticos de policarbono y de resinas usado en botellas plásticas; después de la ingestión, el BPA se absorbe, se realiza glucuronidación y sulfatación para posteriormente ser eliminado por la orina en un lapso menor de 6 horas; sin embargo, puede generar efectos adversos en los órganos reproductores así como en el sistema nervioso central y el comportamiento.²¹ Hoy en día, tal vez el consumo de agua en envase de plástico podría ser una conducta ampliamente difundida entre la población juvenil, lo que podría explicar un mayor nivel de exposición en mujeres jóvenes.

El uso de maquillaje fue el segundo factor identificado con una asociación importante a GQ, OR 2.74 (IC95% 1.38-5.48). Esta asociación fue más significativa para el uso de maquillaje para la cara (OR 2.88; IC95% 1.09-7.6) que para los ojos (OR 2.65; IC95% 0.99-7.11). Ambos tipos de maquillaje se asocian a su vez con la liberación de ftalatos. Es bien sabido que la composición y calidad de los maquillajes que se emplean de manera cotidiana es muy heterogénea; sin embargo, el acceso a maquillaje de la mejor calidad podría ser difícil para mujeres jóvenes, lo cual podría explicar una mayor exposición en este grupo de edad.

Ambos factores identificados en el presente estudio se asocian con la exposición a ftalatos que se han caracterizado por su participación como disruptores endócrinos y por la generación de productos trombóticos que podrían interferir con la señalización del desarrollo embrionario normal. Si bien, no existe hasta el momento evidencia contundente que asocie la exposición a ftalatos con la presencia de GQ, la aparición de dicho defecto se ha relacionado con trombofilia estrogénica, lo cual sugiere una posible relación con la disrupción de estrógenos.^{18,19,35} Algunos de los principales disruptores endócrinos estudiados en la literatura son los ftalatos (2-etilhexil ftalato, butilbencil ftalato y di-n-butil ftalato principalmente), parabenos, bisfenol A y el triclosan. Los niveles de ftalatos se han asociado a consumo de ciertos alimentos mientras que los niveles de parabenos se asocian a uso de cosméticos y a productos de higiene personal.²¹ La evidencia encontrada en el presente estudio podría servir como fundamento para justificar el estudio a mayor detalle de la posible asociación entre la exposición periconcepcional a disruptores endócrinos y el desarrollo de GQ.



Finalmente, es importante destacar que una de las principales limitantes del estudio es el sesgo del recuerdo, sin embargo, el estudio de los hábitos de la vida cotidiana de estas pacientes, respecto a las variables estudiadas, permiten que este sesgo se considere como menor. Llama la atención que en los OR encontrados, los intervalos de confianza son amplios, sin embargo, esto puede deberse al tamaño de la muestra estudiada, sin embargo debido a que este protocolo es un estudio piloto, los resultados obtenidos no son despreciables.

CONCLUSIONES

La gastrosquisis es una malformación congénita de etiología multifactorial cuya prevalencia se ha incrementado en los últimos años, es menester la realización de estudios de asociación que permitan determinar los factores etiológicos más probables para dirigir estrategias preventivas que permitan disminuir la incidencia de esta patología. En el presente estudio se identificaron dos factores de riesgo previamente no descritos y que deberían ser estudiados con mayor profundidad a futuro: el uso de maquillajes y el consumo de agua en envases de plástico, ambos asociados con la liberación de ftalatos, los cuales podrían estar directamente relacionados en la etiopatogenia de la GQ.

SUGERENCIAS DEL ESTUDIO

Realizar más estudios sobre la posible asociación entre la exposición a contaminantes plásticos, principalmente ftalatos en etapa periconcepcional y el desarrollo de GQ.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chabra S. Gastroschisis: brief early history. *J Perinat Med.* 2007;35:455 author reply 456.
2. Romay-Bello A, Soler-Ruiz P, Asenjo-de-la-Fuente E, Costales-Badillo C, Montalvo-Montes J. Defectos de cierre de la pared abdominal: gastroquisis. *Prog Obstet Ginecol.* 2011;54(12):612—617.
3. Lopez-Valdez J, Castro-Cóyotl D, Venegas-Vega C. Nuevas hipótesis embriológicas, genética y epidemiología de la gastroquisis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(3):245-252.
4. Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: International epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet* 2008; 148C:162-79.
5. Del Angel-Cruz A, Luna López G, Estrella-Garza M. Gastrosquisis, manejo medico-quirúrgico: abordaje multidisciplinario. *Rev Mex Pediatr* 2012;79(5):232-235.
6. O'Connell RV, Dotters-Katz SK, Kuller JA, Strauss RA. Gastroschisis: A review on management and outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2016;71(9):537-544.
7. Hernández-Gómez M, Mendoza-Caamal E, Yllescas-Medrano E, Machuca-Vaca A, Aguinaga-Ríos M. Gastrosquisis izquierda: Primer reporte mexicano y revisión de la literatura. *Perinatol Reprod Hum* 2009; 23(4): 214-218.
8. Zalles-Vidal C, Vega-González M, Valadez-Reyes M, Cabrera-Munoz M. Prematuro tardío con gastroquisis e hipoalbuminemia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(5):339—345.
9. Molik KA, Gingalewski CA, West KW, et al. Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg* 2001;36:51—5.
10. Bergholz R, Boettcher M, Reinshagen K, Wenke K. Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2014;49:1527-1532.
11. D'Antonio F, et al. Prenatal Risk Factors and Outcomes in Gastroschisis: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 2015;136(1):e160-169.
12. Ortega-Garcia JA, et al. Violence against women and gastroschisis: A case-control study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013; 10: 5178-5190.
13. Mastroicovo P, Castilla EE. The incidence of gastroschisis: Research urgently needs resources. *BMJ* 2006;332:423-424.
14. Williams L, J et al. Epidemiology of gastroschisis in metropolitan Atlanta, 1968 through 2000. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:177-183.
15. Srivastava, V. et al. Rising incidence of gastroschisis and exomphalos in New Zealand. *J Pediatr Surg* 2009;44:551—555.
16. Kazaura, M. R. et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol* 2004; **159**: 358—363.
17. Jones AM, Isenburg J, Salemi JL, et al. Increasing Prevalence of Gastroschisis — 14 States, 1995—2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:23—26. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6502a2>



18. Lubinsky M. Gastroschisis and endocrine disruptors. *Tandfonline* 2015;3(1):1-6.
19. Lubinsky M. Hypothesis: Estrogen Related Trombosis Explains the Pathogenesis and Epidemiology of Gastroschisis. *Am J Med Genet Part A* 158A: 808-811.
20. Género, ambiente y contaminación por sustancias químicas 2012. INE/SEMARNAT. México DF:1-201
21. Larsson K, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environment international* 2014;73:323-333.
22. Toxicological profile for DI-N-Butyl phthalate. US Department of Health and Human Services, Agency for toxic substances and disease registry 2001: 1-19 DOI <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp135.pdf>
23. Xu-Liang C. Phtalate Esters in Foods: Sources, Ocurrence, and Analytical Methods. *Comprehensive reviews in food science and food safety* 2010;9:1-23.
24. Phtalates Fact Sheet. The Centers for Disease Control and Prevention 2009:1-3. DOI: https://www.cdc.gov/biomonitoring/phthalates_factsheet.html
25. Bustamante-Montes L, Lizama-Soberanis B, Vázquez-Moreno F, García Fábila M, Corea-Tellez K, Olaiz-Fernandez G, et al. Exposición infantil a plastificantes potencialmente tóxicos en productos de uso oral. *Salud Pública Mex* 2004;46:501-508.
26. Elizalde V, García-Fabila M, Campuzano M, Bustamante P. Exposición prenatal a ftalatos. Anemia materna, duración de la gestación y somatometría del recién nacido. *Clin Invest Gin Obst* 2012;39(4):153-158.
27. Bustamante-Montes L, Lizama-Soberanis B, Olaiz-Fernández G, Vázquez-Moreno F. Ftalatos y efectos en la salud. *Rev Int Contam Ambient* 2001; 17(4):205-215.
28. Bustamante-Montes L, García Fabila M, Martínez-Romero E, Vázquez-Moreno F, Muñoz Navarro, Karam-Calderón M, et al. Exposición a ftalatos por procedimientos médicos en varones recién nacidos. *Rev Int Contam Ambient* 2005;21(2): 63-69.
29. Bustamante-Montes L, Hernández Valero M, Flores-Pimentel D, García-Fábila M, Amaya-Chávez A, Barr D et al. Prenatal exposure to phtalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2013;4(4):300-306.
30. Bustamante-Montes L, Borja-Bustamante. A más de una década de los estudios de ftalatos en México. En:Género ambiente y contaminación por sustancias químicas 2012. INE/SEMARNAT. México DF: 55-66.
31. Silva et al. Urinary Levels of Seven Phthalate Metabolites in the U.S. Population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental Health Perspectives* 2004;112(3):331-337.
32. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbuhler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phtalic acid esters in Europeans?. *Risk Analysis* 2006;26(3):803-824.



33. Hagen-Mikkelsen S, et al. Survey of selected phthalates. The Danish Environmental Protection Agency 2014: 1-146.
34. Hubinger J. A survey of phthalate esters in consumer cosmetic products. *J Cosmet Sci* 2010;61:457-465.
35. Grafmueller S, et al. Bidirectional Transfer Study of Polystyrene Nanoparticles across the placental barrier in an ex Vivo Human Placental Perfusion Model. *Environmental Health Perspectives* 2015;123(12): 1280-1286.
36. Toxicological profile for Styrene. US Department of Health and Human Services, Agency for toxic substances and disease registry 2010: 1-283 DOI <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp53.pdf>
37. Summary of Scientific Research Supported by the Styrene Information and Research Center 1988-2013. Styrene Information and Research Center (SIRC) 2013: 1-32
38. Kjolholt J, et al. Survey of styrene. The Danish Environmental Protection Agency 2014: 1-96.
39. Cruzan G et al. Two Generation Reproduction Study of Styrene by Inhalation in Crl-CD Rats. *Reproductive Toxicology Birth Defects Research* 2005.
40. Huang J, Hsieh P, Chen C, Wang T, Chen P, Lui C, et al. Nanoparticles can cross mouse placenta and induce trophoblast apoptosis. *Placenta* 2015;36:1433-1441.
41. Fillingham, A. & Rankin, J. Prevalence, prenatal diagnosis and survival of gastroschisis. *PrenatDiagn* 2008; **28**:1232–1237.
42. Friedman A, Ananth C, Siddiq Z, Dalton M, Wright J. Gastroschisis: epidemiology and mode of delivery 2005-2013. *Am J ObstetGynecol* 2016;215:348.e1-9.
43. Loane M, Dolk H, Kelly A, et al. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *BirthDefects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(Suppl. 1):S31-43.
44. Skarsgard E, Meaney C, Bassil K, Brindle M, Arbour L, Moineddin R. Maternal risk factors for gastroschisis in Canada. *BirthDefects Research* 2015. 103:111–118.
45. Feldkamp M, Enioutina E, Botto L, Krikov S, Byrne J, Geisler W. Chlamydia trachomatis IgG3 seropositivity is associated with gastroschisis. *Journal of Perinatology*. 2015;35: 930-934.
46. Grant N, Dorling J, Thornton J. Elective preterm birth for fetal gastroschisis. *Cochrane* 2013: 1-22.
47. Pachajoa H, Ariza Y, Isaza C, Mendez F. Defectos por disrupción vascular no asociados con alteraciones cromosómicas. *GinecolObstetMex* 2015;83:657-661.
48. Toxicological profile for Di(2-Ethylhexyl) phthalate. US Department of Health and Human Services, Agency for toxic substances and disease registry 2002: 1-336 DOI <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=684&tid=65>
49. Toxicological profile for Styrene. US Department of Health and Human Services, Agency for toxic substances and disease registry 2012: 1-8 DOI <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp53-c1-b.pdf>



50. Blumenfeld Y, Do S, Girsen A, Davis A, Hintz S, Desai A, et al. Utility of third trimester sonographic measurements for predicting SGA in cases of fetal gastroschisis. *J Perinatol* 2017;1-4. doi:10.1038/jp.2016.275.
51. Goodman M, Mandel J, Desesso J, Scialli A. Atrazine and Pregnancy Outcomes: A systematic Review of Epidemiologic Evidence. *Birth Defects Research* 2014;101:215-236



Anexo 1. Encuesta de frecuencia de consumo de productos con potencial para liberación de ftalatos y otros contaminantes plásticos
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
Departamento de Genética y Genómica Humana.

Nombre: _____
Registro INPer: _____

En el INPer nos interesa conocer algunos hábitos de consumo que pudieron estar presentes durante su embarazo, por lo que solicitamos su ayuda para responder 35 preguntas rápidas sobre la frecuencia con la que consume ciertos productos o realiza ciertas tareas. Responder este cuestionario toma menos de 5 minutos y la información que obtengamos se usará con fines estadísticos para identificar si alguno de los siguientes productos o conductas podría representar algún riesgo para el embarazo, que amerite mayor investigación en un futuro.

Por favor, ¿podría decirnos cuántos días a la semana, quincena o mes utiliza los siguientes productos?

Productos de uso personal

	Días a la semana	Frecuencia menor a una vez por semana
Jabón en barra		
Jabón líquido		
Crema corporal		
Desodorante		
Perfume		
Fijador para el cabello		
Esmalte de uñas (aplicación)		
Maquillaje para la cara u otras partes del cuerpo		
Maquillaje para ojos (sombras, rímel)		
Bloqueador solar		

Consumo de alimentos

	Días a la semana	Frecuencia menor a una vez por semana
Alimentos con empaque de plástico		
Agua en envase de plástico (PET)		
Otras bebidas en envase de plástico		
Alimentos en frasco de vidrio con tapa de metal		
Pescado		
Pollo		
Carne de res		
Carne de cerdo		
Huevo		
Leche		



Derivados de la leche (queso, mantequilla, crema, yogurt)		
Alimentos o bebidas, incluyendo frituras, cuyo empaque es una bolsa de plástico transparente (p.e. refresco en bolsa, papitas de puesto ambulante)		
Alimentos, incluyendo frituras, directamente en su empaque original, que vienen en bolsa metálica, bolsa de plástico de color o impresa (p.e. botanas, Sabritas, Cazares)		
Goma de mascar (chicle)		
Otras golosinas (p.e. dulces, mentas, paletas de caramelo)		

Conservación de alimentos

	Cuántos de todos sus alimentos (Todos / La mayoría / Unos pocos / Casi ninguno / Ninguno)	Hasta por cuánto tiempo
Conserva alimentos en recipientes de plástico		
Conserva alimentos en recipientes de unicel		
Conserva alimentos envueltos en plástico (bolsa, clean pack, papel encerado)		
Conserva alimentos envueltos en papel aluminio		

Procesamiento de alimentos

	Cuántos de todos sus alimentos (Todos / La mayoría / Unos pocos / Casi ninguno / Ninguno)	Duración máxima (Hasta por cuánto tiempo)
Calienta alimentos en el horno de microondas usando recipientes de plástico		
Calienta alimentos en el horno de microondas usando recipientes de unicel		

Otras posibles fuentes de ftalatos

	Frecuencia con la que lo usa
Usa insecticidas	



Usa guantes de látex	
Juega con juguetes de plástico	
Muerde objetos de plástico	