

Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas

Social inequities and risk for birth defects

Dra. Mariela S. Pawluk^{a,d}, Dra. Hebe Campaña^{a,d,e}, Lic. Juan A. Gili^{a,c},
Lic. Belén Comas^{a,c}, Lic. Lucas G. Giménez^{a,c}, Lic. María I. Villalba^{a,d},
Lic. Sandra C. Scala^{a,d}, Dr. Fernando A. Poletta^{a,b,c} y Dr. Jorge S. López Camelo^{a,b,c,d}

RESUMEN

Introducción. Diferentes trabajos han relacionado condiciones sociales adversas a nivel familiar y regional con resultados perinatales (mortalidad neonatal, bajo peso y prematuridad); sin embargo, pocos estudiaron el efecto de la pobreza sobre anomalías congénitas.

Objetivo. Evaluar el riesgo de ocurrencia de 25 anomalías congénitas y determinantes sociales adversos según el nivel socioeconómico de la familia y de la región.

Población y métodos. Estudio caso-control exploratorio, en el que se utilizaron datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). La muestra consistió en 3786 recién nacidos vivos con una única malformación y 13 344 controles, seleccionados entre 546 129 nacimientos, ocurridos en 39 hospitales de Argentina durante el período 1992-2001. Se estimaron los riesgos (OR) directos, indirectos (a través de la región de residencia) y la interacción entre el nivel socioeconómico individual y residencial para cada uno de los 25 defectos congénitos.

Resultados. Los defectos labio leporino con/sin paladar hendido (OR= 1,43) y comunicación interventricular (OR= 1,38) mostraron un riesgo significativamente mayor en el nivel socioeconómico más bajo. Los niveles socioeconómicos bajos se asociaron de manera significativa con una mayor frecuencia de consanguinidad parental, ancestros nativos, edad materna menor de 19 años, más de 4 embarazos, bajo número de visitas prenatales y residencia en regiones desfavorables.

Conclusión. La fisura labial con o sin paladar hendido y los defectos del tabique interventricular estuvieron asociados significativamente con un nivel socioeconómico más bajo. La falta de planificación familiar, de control prenatal y la exposición a agentes ambientales o teratógenos pueden explicar estos hallazgos.

Palabras clave: anomalías congénitas, inequidad, labio leporino, comunicación interventricular.

neural, en los que se demostró una fuerte asociación con niveles de pobreza.¹ La pobreza es un concepto multidimensional y su medición suele aproximarse mediante variables observables que se combinan en un único índice. En general, los índices de pobreza miden la proporción de familias en una determinada unidad geográfica con una combinación de circunstancias que indican menores recursos, una gran necesidad de servicios básicos o ambas.²

Diferentes trabajos han evaluado las condiciones sociales adversas a nivel familiar y regional con resultados perinatales, tales como mortalidad neonatal,³ bajo peso⁴ y prematuridad,⁵ pero no con los defectos congénitos. Entre los escasos antecedentes reportados, un bajo nivel socioeconómico (NSE) materno ha sido asociado a un mayor riesgo de tener un recién nacido con labio leporino,^{6,9} defectos del tubo neural⁷ y cardiopatías.^{8,9} El camino etiológico de la pobreza respecto de los defectos congénitos es variado, indirecto e inespecífico, e incluye condiciones ambientales (contaminación, violencia, estrés, etc.), falta de controles prenatales, conductas reproductivas adversas,¹⁰ dificultades en el acceso a servicios de salud durante el embarazo,¹¹ falta de información sobre prevención durante el embarazo y estilo de vida con exposición al tabaco y al alcohol.¹²

Nuestra hipótesis fue que las condiciones sociales adversas, de modo directo o indirecto, aumentarían el riesgo de ocurrencia de algunas malformaciones congénitas específicas.

El presente trabajo intenta evaluar el riesgo de ocurrencia de 25

- ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) en CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas), CONICET.
- INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Poblacional), Brasil.
- CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas).
- IMBICE (Instituto Multidisciplinario de Biología Celular), CICPBA-CONICET.
- CICPBA (Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires).

Correspondencia:
Dr. Jorge S. López
Camelo: jslc@eclamc.org

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-9-2013
Aceptado: 2-1-2014

INTRODUCCIÓN

La literatura referente al impacto de las condiciones sociales adversas sobre las anomalías congénitas específicas ha sido escasa, con excepción de los defectos del tubo

anomalías congénitas y determinantes sociales adversos según el nivel socioeconómico de la familia y de la región.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio exploratorio caso-control, apareado por momento y lugar de nacimiento utilizando datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).¹³

Se estudiaron 25 anomalías congénitas seleccionadas por su importancia clínica y biológica y/o por el impacto en la morbilidad neonatal (Tabla 1), que fueron diagnosticadas antes del alta hospitalaria.

Construcción del índice de nivel socioeconómico familiar

El índice de nivel socioeconómico familiar (NSE-f) fue creado, utilizando la metodología de análisis de factores, a partir de la combinación de diferentes variables relacionadas directa o indirectamente con el nivel socioeconómico. Las variables incluidas fueron edad materna, multigravidez, escolaridad materna y paterna, ocupación materna y paterna, y sistema de cobertura de salud (sin cobertura o con alguna cobertura). Se evaluaron todas las combinaciones posibles entre las variables estudiadas y se seleccionó la combinación que presentó la mayor consistencia y fiabilidad mediante el coeficiente

Tabla 1. Número de casos y controles distribuidos por índice de nivel socioeconómico familiar (NSE-f) según índice de NSE regional (NSE-r)

NSE-f	Intermedio y bajo NSE-r (NBI < 18%)					Alto NSE-r (NBI ≥ 18%)					Total
	Q1-bajo	Q2	Q3	Q4	Q5-alto	Q1-bajo	Q2	Q3	Q4	Q5-alto	
Malformación	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Onfalocele	7	3	6	7	7	4	2	2	4	2	44
Gastrosquisis	6	9	11	21	27	6	3	6	6	2	97
Anencefalia	28	29	32	54	54	35	17	24	33	16	322
Espina bífida	33	31	29	52	72	24	16	7	26	18	308
Hidrocefalia	42	26	25	52	63	25	8	10	18	12	281
Cefalocele	11	5	7	11	13	8	10	0	10	5	80
Microtia	20	8	10	29	35	11	8	9	15	12	157
Labio leporino	60	31	54	76	83	62	41	39	46	27	519
Paladar hendido	8	6	9	13	22	4	5	13	12	7	99
Atresia esofágica	6	5	6	14	17	3	3	6	4	2	66
Atresia ano rectal	12	3	5	20	26	9	8	8	10	5	106
Cardiopatía troncal	15	26	17	26	39	5	7	5	16	9	165
CIA	5	4	3	6	12	4	1	1	6	4	46
CIV	41	28	35	49	69	29	18	23	23	12	327
Hipospadias	19	14	8	22	62	10	7	9	5	3	159
Polidactilia postaxial	73	37	37	80	108	26	20	34	30	21	466
Polidactilia preaxial	23	13	6	21	23	12	9	8	8	5	128
Reducción terminal	7	7	3	6	17	5	5	3	3	1	57
Reducción preaxial	2	2	1	2	2	4	1	1	2	1	18
Hernia diafragmática	17	6	12	14	14	12	6	6	6	6	99
Agnesia pectoral	1	0	0	2	3	5	5	3	3	1	23
Genitales ambiguos	1	0	3	2	6	1	0	1	3	1	18
Agnesia renal	2	2	0	4	8	0	1	0	0	0	17
Riñón poliúístico	10	7	11	18	23	3	2	3	1	5	83
Hidronefrosis	9	7	8	17	42	2	1	2	5	8	101
Total de malformaciones	458	309	338	618	847	309	204	223	295	185	3786
Controles	1532	1109	1210	2201	2929	878	808	792	1228	657	13 344

CIA: Comunicación interauricular. CIV: Comunicación interventricular.

alfa de Cronbach. La mejor combinación fue la que incluyó escolaridad materna y paterna, y ocupación paterna con un alfa de Cronbach de 0,80. La escolaridad materna y paterna agrupa 8 categorías: 1. no lee, 2. lee y escribe, 3. primaria incompleta, 4. primaria completa, 5. secundaria incompleta, 6. secundaria completa, 7. universitaria incompleta y 8. universitaria completa. La ocupación paterna fue definida en 8 categorías: 1. quehaceres domésticos, 2. desocupado, 3. obrero no calificado, 4. obrero calificado, 5. obrero independiente, 6. empleado, 7. patrón, 8. profesional. Se obtuvo un puntaje, resultado de la suma de las tres variables para cada familia del recién nacido, que presentó un rango entre 3 y 24. Dado que la distribución de este puntaje no seguía una distribución normal, se dividió en quintilos para conformar el índice NSE-f definitivo, en el que el 1^{er} quintilo (Q1) corresponde al menor NSE y el 5^{to} quintilo (Q5), al mayor NSE (Tabla 1).

Índice del nivel socioeconómico regional

Para la identificación de regiones geográficas y la asignación del índice del NSE regional (NSE-r) a ellas, se utilizaron datos censales del índice de necesidades básicas insatisfechas –NBI–, obtenidos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas del año 2001, INDEC. Se asignó el valor de NBI a cada uno de los 25 municipios/ departamentos de Argentina donde se ubican las 39 maternidades de la red ECLAMC.

Con el objeto de identificar las regiones geográficas con valores de NBI significativamente más altos que el observado para el total de la muestra, se realizó un análisis mediante el programa StatScan, utilizando el método desarrollado por M. Kulldorff y N. Nagarwalla.¹⁴

Determinantes sociales adversos

Se seleccionaron las siguientes variables como posibles factores de riesgo independientes y/o factores de confusión asociados al índice de pobreza y al defecto congénito: edad paterna, consanguinidad parental, ascendencia étnica nativa tanto por la rama paterna como por la materna (definido como aquellos casos que, hasta donde llega la memoria familiar, tienen su origen en Latinoamérica. Incluye a los orígenes indoamericanos y criollos), edad materna, número de embarazos, dificultad para concebir (hizo tratamientos para fertilidad: SÍ/NO), número de meses en que los padres cohabitan

antes de que la madre quede embarazada, cambio de paternidad con relación al último embarazo, exposición en el primer trimestre del embarazo a enfermedades agudas o crónicas, uso de medicamentos y número de visitas prenatales durante el embarazo.

Para controlar los factores de confusión, se utilizó la técnica estadística de índice de propensión (*propensity scores*).¹⁵ Para ello se analizó la combinación de las variables definidas previamente y se conformó el índice de propensión más adecuado. Los análisis de riesgo para las 14 anomalías congénitas, por exposición a un bajo nivel socioeconómico, fueron ajustados estratificando la muestra por los índices de propensión obtenidos.

Para evaluar las variables asociadas con el NSE-f, se utilizó una regresión ordinal: la variable dependiente fue cada uno de los quintilos de NSE-f y las variables independientes fueron los determinantes sociales adversos antes definidos.

Para evaluar el efecto dosis/respuesta del NSE-f sobre la anomalía congénita, se utilizó el test de Woolf,¹⁶ que analiza la tendencia del *odds ratio* (OR) con un chi-cuadrado con un grado de libertad.

Para evaluar el riesgo de bajo NSE-f considerando el grado de desarrollo de la región, se utilizó una regresión logística multinivel,¹⁷ que reconoce la organización jerárquica de los datos. Las asociaciones fueron estimadas calculando OR y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para evaluar la interacción entre el NSE-f y el NSE-r, los individuos fueron agrupados en cuatro categorías: 1. madres de bajo NSE-f (quintiles 1 y 2) que residen en regiones de alto NSE-r (OR_{11}), 2. madres de bajo NSE-f (quintiles 1 y 2) que residen en regiones de bajo NSE-r (efecto de bajo NSE-f, OR_{12}), 3. madres de NSE-f no bajo (quintiles 3, 4 y 5) que residen en regiones de alto NSE-r (efecto de la región de residencia, OR_{21}) y 4. madres de NSE-f no bajo (quintiles 3, 4 y 5) que residen en regiones de bajo NSE-r (grupo de referencia, OR_{22}). Se estimó el efecto directo e indirecto del bajo nivel socioeconómico familiar sobre la anomalía congénita.¹⁸ El sinergismo se midió mediante el índice de Rothman (S).¹⁹ Se considera que existe sinergismo cuando el riesgo de una madre de bajo NSE que reside en una región desfavorable es mayor que la suma individual de ambos riesgos:

$$S = \frac{OR_{11} - 1}{OR_{12} + OR_{21}}$$

Se seleccionaron aquellas malformaciones que presentaron como mínimo 100 casos. El cálculo del tamaño muestral se obtuvo para un factor de riesgo cuya exposición fuese como mínimo 20%, que permitiera detectar un riesgo mínimo 2 veces mayor, con un poder de prueba (beta) del 80% y un nivel de significación (alfa) del 5%.

RESULTADOS

La muestra consistió en 3786 recién nacidos vivos con una única malformación y 13 344 recién nacidos vivos sin malformaciones congénitas (controles), seleccionados de un total de 546 129 nacimientos, ocurridos en 39 hospitales de Argentina (*Anexo I*), examinados durante el período 1992-2001.

Se identificaron 4 regiones; tres con altos valores de NBI (entre 19 y 21%), que correspondieron a los departamentos de 1) Bariloche y Futaleufú (sur del país); 2) Esteban Echeverría, Lomas de Zamora y Almirante Brown (Provincia de Buenos Aires); 3) Dr. Manuel Belgrano, San Miguel de Tucumán y La Rioja (Región del Noroeste Argentino) y otra región con bajo valor de NBI (7,8%),

correspondiente a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El resto de los 16 departamentos presentaron un valor medio de NBI del 13%. El índice de NSE regional definitivo se conformó agrupando los 25 departamentos/municipios en las 3 categorías resultantes: 1. alto NSE-r (departamentos con NBI entre 19 y 21), 2. NSE-r intermedio (NBI= 13) y 3. bajo NSE-r (NBI= 7,8). La *Tabla 1* muestra el número de casos de cada anomalía congénita por nivel socioeconómico familiar (en quintilos) para dos regiones geográficas según nivel de desarrollo: alto e intermedio NSE-r y bajo NSE-r.

El índice del NSE-f mostró que los niveles socioeconómicos bajos se asociaron significativamente con mayor frecuencia de consanguinidad parental, ancestros nativos, edad materna menor de 19 años, más de 4 embarazos, bajo número de visitas prenatales durante el embarazo y residencia en regiones desfavorables (*Tabla 2*).

Respecto a las enfermedades maternas en el primer trimestre de la gestación en niveles socioeconómicos más bajos, se observó una mayor frecuencia de escabiosis, sida, sífilis, así como un

Tabla 2. Determinantes sociales adversos según índice de nivel socioeconómico familiar (NSE-f) en controles (expresado en porcentaje)

Quintilos NSE-f		Q1-bajo	Q2	Q3	Q4	Q5-alto	Tendencia	
N		2410	1917	2002	3429	3586	b	p
Mediana		9	11	12	13	16		
		%	%	%	%	%		
Índice NSE-f	Baja educación materna	67	19	11	5	1	-3,16	-
	Baja educación paterna	66	16	9	4	1	-3,00	-
	Baja ocupación paterna	90	77	42	20	4	-3,61	-
Características demográficas	Edad paterna ≤ 19	7	9	10	7	4	-0,19	0,297
	Edad paterna ≥ 39	16	10	11	10	10	-0,02	0,839
	Consanguinidad	0,4	0,4	0,25	0,4	0,2	-1,30	0,002
Antecedentes étnicos	Nativo	95	95	94	90	71	-1,20	<0,001
Conducta reproductiva	Edad materna ≤ 19	23	25	24	21	13	-0,52	<0,001
	Edad materna ≥ 35	15	10	11	9	11	0,09	0,241
	Pimigravidez	19	26	27	29	37	0,00	-
	Multigravidez ≥ 4	49	36	36	30	21	-0,38	<0,001
	Dificultad para concebir	6	8	10	12	10	0,05	0,545
	Tiempo de cohabitación < 1 año	4	2	4	3	3	0,24	0,070
	Cambio de paternidad	14	13	13	13	13	-0,10	0,185
Cuidados prenatales	Visitas prenatales ≤ 5	47	41	36	31	22	-0,24	<0,001
Exposición primer trimestre	Enfermedades agudas	23	25	29	29	31	-0,05	0,358
	Enfermedades crónicas	11	11	13	13	14	-0,09	0,202
	Uso medicamentos	37	40	45	47	54	0,21	<0,001
Nivel desarrollo de la región (NSE-r)	Bajo	36	42	40	36	18	-0,31	<0,001
	Intermedio	58	48	45	46	51	-	-
	Alto	5	10	15	18	31	0,40	<0,001

mayor uso de quinina y de medicamentos para abortar (hipofisina, cristerona, hormonas no especificadas).

El índice de propensión que mostró un grado de apareamiento más adecuado entre casos y controles incluyó edad materna, orden de gravidez, número de visitas prenatales y ancestros nativos.

Se observaron diferencias significativas entre casos y controles para NSE-f bajo (Q1), edad materna ≥ 35 , orden de gravidez ≥ 4 , bajo número de visitas prenatales (≤ 5), mayor frecuencia de enfermedades agudas durante el primer trimestre de la gestación, enfermedades crónicas y uso de medicamentos en el primer trimestre (Tabla 3).

El labio leporino con/sin paladar hendido y la comunicación interventricular mostraron un efecto dosis-respuesta con relación al NSE-f. Para ambos defectos, el riesgo de presentar la anomalía fue estadísticamente significativo en el nivel socioeconómico más bajo. Cuando se analizaron los efectos directos e indirectos del NSE-f,

ambos defectos presentaron un efecto directo significativo, pero solo el labio leporino con/sin paladar hendido mostró un riesgo significativo para el efecto indirecto. Del efecto total del riesgo de NSE-f sobre labio leporino (OR= 1,43), un OR= 1,42 correspondió al efecto directo y un OR= 1,01, al efecto indirecto. Solo la anomalía labio leporino con/sin paladar hendido mostró un OR significativo en regiones desfavorables, independiente del NSE-f. Es decir, del efecto total del NSE-f sobre labio leporino, un 3,4% se debería a las condiciones del lugar de residencia materna (Tabla 4). Del mismo modo, ambas anomalías mostraron OR aumentados y significativos en madres de bajo NSE-f residentes en regiones de alto NSE-r (efecto de interacción: labio leporino S= 1,37; comunicación interventricular S= 6,21) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La falta de planificación familiar y los escasos cuidados prenatales fueron las características

TABLA 3. Distribución de determinantes sociales adversos según casos y controles. Índices de propensión para el ajuste de determinantes sociales

Variables		Casos		Controles	
		N	%	N	%
Índice NSE Familiar	Q1 - NSE bajo	954	21	2410	18
	Q2	610	13	1917	14
	Q3	681	15	2002	15
	Q4	1072	24	3429	26
	Q5 - NSE -alto	1228	27	3586	27
Características demográficas	Edad paterna ≤ 19	332	7	953	7
	Edad paterna ≥ 39	754	16	1484	11
	Consanguinidad	26	0,5	50	0,4
Antecedentes étnicos	Nativo	4223	87	11 519	87
Conducta reproductiva	Edad materna ≤ 19	920	18	2703	20
	Edad materna ≥ 35	963	19	1515	11
	Pimigravidez	1339	26	3794	28
	Multigravidez ≥ 4	1920	38	4375	33
	Dificultad para concebir	395	8	1268	10
	Tiempo de cohabitación < 1 año	168	5	300	3
	Cambio de paternidad	473	15	1141	13
Cuidados prenatales	Visitas prenatales ≤ 5	1521	42	3065	33
Exposición primer trimestre	Enfermedades agudas	1711	35	3717	28
	Enfermedades crónicas	840	17	1693	13
	Uso medicamentos	2587	53	6116	46
Nivel desarrollo de la región (NSE-r)	Bajo	1745	34	4363	33
	Intermedio	2353	46	6643	50
	Alto	989	19	2338	17
Índices de Propensión (X \pm DE)	Edad materna	25,7 \pm 4,5		25,6 \pm 5,4	
	Gravidez	3,1 \pm 2,0		3,0 \pm 1,9	
	Visitas prenatales	5,8 \pm 2,5		5,9 \pm 2,4	
	Ancestros nativos	89,4%		88,9%	

más importantes de madres con bajo NSE-f, a juzgar por las variables asociadas a este grupo de riesgo: elevado número de embarazos, pocas visitas prenatales, extremos de edad parental, mayor frecuencia de infecciones urinarias y mayor número de medicamentos utilizados

con la finalidad de abortar. En Argentina, aproximadamente el 50% de los embarazos no son planificados²⁰ y el presente trabajo confirma los riesgos de esta conducta reproductiva.

El labio leporino con/sin paladar hendido y la comunicación interventricular mostraron un

TABLA 4. Riesgo para 14 malformaciones congénitas según NSE-f y NSE-r

Malformación	Nivel socioeconómico familiar						Efecto de NSE-r			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Tend	Directo	Indirecto		
	OR	OR	OR	OR	OR	OR	p	OR	OR	%
Gastrosquisis	0,86	0,79	0,97	1,00	1,00	0,93	0,390	0,84	0,99	5,4
Anencefalia	1,20	1,42	1,40	1,11	1,00	1,05	0,346	1,20	1,00	0,1
Espina bífida	0,79	0,94	0,84	0,87	1,00	0,96	0,517	0,79	0,99	3,9
Hidrocefalia	1,36	0,81	0,73	0,79	1,00	1,06	0,271	1,37	0,98	0,0
Microtia	1,09	0,71	0,89	1,18	1,00	0,97	0,736	1,09	1,00	5,7
Labio leporino	1,43*	1,16	1,36	1,09	1,00	1,08	0,067	1,42*	1,03*	3,4
Paladar hendido	0,44	0,78	1,85	1,14	1,00	0,89	0,256	0,42	1,01	0,0
Atresia anorectal	0,64	0,84	0,80	0,93	1,00	0,92	0,357	0,63	1,01	0,0
Cardiopatías troncales	0,85	2,08	1,45	1,38	1,00	1,05	0,512	0,86	0,99	8,1
Comunicación interventricular	1,39*	1,19	1,42	0,95	1,00	1,11	0,045	1,38*	1,01	2,3
Hipospadias	0,96	0,86	0,58	0,97	1,00	1,00	0,983	0,96	0,99	12,1
Polidactilia postaxial	1,08	0,63	0,95	0,80	1,00	1,00	0,851	1,08	1,00	0,1
Polidactilia preaxial	1,65	1,67	0,89	1,11	1,00	1,14	0,095	1,66	0,99	0,0
Hidronefrosis	0,45	0,43	0,40	0,52	1,00	0,79	0,021	0,46	0,98	2,4

NSE-f bajo: Q1; NSE-f alto: Q5 (grupo de referencia).

* p<0,01.

TABLA 5. Riesgo de 14 anomalías congénitas, según interacción de NSE-f bajo + NSE-r alto y sus aportes individuales

Efectos	NSE-f bajo+NSE-r alto		NSE-r alto		NSE-f bajo		S
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	
Malformación							
Gastrosquisis	1,10	0,42-2,83	0,64	0,34-1,19	0,53	0,21-1,34	-0,120
Anencefalia	1,27	0,73-2,24	0,93	0,65-1,34	0,77	0,46-1,28	-0,900
Espina bífida	0,72	0,36-1,45	0,76	0,52-1,10	0,83	0,52-1,35	0,683
Hidrocefalia	1,58	0,92-2,70	0,50	0,32-0,79	1,18	0,75-1,83	-1,813
Microtia	1,06	0,41-2,74	1,21	0,73-1,99	1,25	0,65-2,40	0,130
Labio leporino	1,74	1,14-2,64	1,32	1,01-1,73	1,22	0,85-1,76	1,370
Paladar hendido	0,31	0,42-2,32	1,69	0,96-2,96	0,62	0,21-34,99	-2,226
Atresia ano rectal	0,84	0,25-2,78	1,27	0,73-2,20	0,81	0,33-1,94	-2,000
Cardiopatía troncal	0,55	0,19-1,53	0,73	0,44-1,20	0,62	0,30-1,27	0,692
CIV	1,87	1,14-3,05	1,06	0,76-1,49	1,08	0,69-1,70	6,214
Hipospadias	1,29	0,54-3,05	0,74	0,44-1,26	1,04	0,54-2,00	-1,318
Polidactilia postaxial	1,02	0,59-1,77	1,07	0,79-1,44	1,37	0,95-1,97	0,045
Polidactilia preaxial	1,26	0,55-2,88	0,97	0,57-1,66	1,39	0,76-2,55	0,722
Hidronefrosis	0,30	0,04-2,20	0,57	0,28-1,13	0,78	0,33-1,86	1,077

NSE-r: Alto NBI (NBI > 19%).

NSE-r bajo: Q1.

CIV: Comunicación interventricular.

mayor riesgo en madres de bajo NSE-f, residentes en regiones con alto NSE-r, independiente de edad materna, número de gestaciones, número de consultas prenatales y ancestros nativos. Esta última observación adquiere suma importancia debido a que se ha relacionado este defecto con un mayor riesgo en ancestría nativa,²¹ orden de gravidez²² y pocas visitas prenatales.²³ Del mismo modo, el efecto de la edad materna ha sido reportado para la comunicación interventricular.²⁴ Mediante el ajuste por el índice de propensión, los casos y controles presentaron, en promedio, la misma edad materna, orden de gravidez, número de consultas prenatales y frecuencia de ancestros nativos, por lo que estas variables no interferirían en la interpretación de los resultados. A pesar de ello, no se puede descartar un efecto residual.

La asociación entre un bajo NSE-f y el labio leporino con/sin paladar hendido ha sido reportada en la literatura^{25,10} y ha mostrado un riesgo moderado entre 1,5 y 1,7 veces mayor, dentro del rango observado en este estudio.

De las variables que conformaron el índice de NSE-f analizadas de manera independiente, solo la escolaridad paterna mostró un riesgo aumentado. La ocupación paterna fue reportada en la literatura como factor de riesgo para labio leporino;²⁶ frecuentemente, granjeros y pintores, por exposición a agroquímicos y a solventes, podrían en forma indirecta exponer a la madre. Otra posible explicación podría ser el estilo de vida materno, con mayor exposición al alcohol y al tabaco^{27,28} o a contaminantes ambientales²⁹ durante el embarazo, por residir en regiones vulnerables a normas de control y seguridad en el manejo de tóxicos.

Las cardiopatías se caracterizan por la baja heredabilidad, la etiología ambiental y por ocurrir tempranamente durante la embriogénesis. Se reportó mayor riesgo para diferentes tipos de cardiopatías congénitas³⁰ en clases sociales bajas.^{31,32} Las madres de recién nacidos con comunicación interventricular tienen un nivel socioeconómico bajo y un alto porcentaje de tabaquismo y alcoholismo.³³

Ninguna de las variables que conformaron el índice de NSE-f analizadas de manera independiente mostró riesgo aumentado para la comunicación interventricular.

La mayor parte de las anomalías congénitas presentan una etiología multifactorial, y la mayor vulnerabilidad a los agentes ambientales ocurre en los primeros días o meses de la gestación, cuando generalmente la mujer desconoce su

embarazo. Esto implica que el riesgo observado en los niveles socioeconómicos más bajos podría ser el resultado directo de la falta de información de los padres en el cuidado prenatal o de efectos indirectos a través de la región de residencia (falta de acceso a hospitales con mayor tecnología para la detección y diagnóstico, regiones de mayor violencia, contaminación, etc.) o del estilo de vida materno (mayor exposición al alcohol, tabaco, otras drogas, etc.), que no fueron evaluados en el presente estudio, pero que por supuesto están estrechamente relacionados con el índice de pobreza construido.

Fortalezas

La relevancia y originalidad de este estudio se basa en el número de defectos congénitos evaluados, el importante tamaño de muestra con que se cuenta, la evaluación del efecto del NSE en dos niveles de jerarquía y la implementación de un exhaustivo abordaje metodológico.

El estudio fue realizado de acuerdo con las normas operativas del ECLAMC, un registro de base hospitalaria en Sudamérica. Además de recoger información de más de 50 factores de riesgo, la definición diagnóstica de los defectos congénitos es realizada por profesionales entrenados.

La metodología empleada fue la más apropiada para intentar respetar la estructura jerárquica de los datos en niveles de análisis (familiar y regional) y controlar factores de confusión por la técnica "índice de propensión", que asegura la distribución de variables de confusión en forma igualitaria entre casos y controles.

El período del estudio fue seleccionado porque la década del 90 en Argentina se caracterizó por una inestabilidad financiera y social que culminó con la crisis económica en el 2001, por lo que lo consideramos un período adecuado para este tipo de estudio.

Debilidades

Posibles sesgos de información, confusión e inherentes a estudios caso-control no pueden ser descartados. La definición de regiones de heterogeneidad social conlleva el sesgo de la falacia ecológica, que consiste en inferir riesgos individuales en datos agrupados. Es decir, familias de clase media que residen en regiones pobres son clasificadas como familias pobres. A pesar de ello, la clasificación errónea no es diferencial (para casos y controles). Otro posible

sesgo de información es la utilización del hospital de nacimiento como indicador próximo de lugar de residencia, en la cual la derivación de casos más graves a hospitales de mayor infraestructura podría generar desviaciones en las estimaciones de los riesgos. Factores de confusión no medidos, tales como el hábito de fumar, el consumo de alcohol u otros factores relacionados con el estilo de vida durante la gravidez, podrían tener un efecto residual sobre los estimadores de los riesgos.

CONCLUSIÓN

Sobre 14 defectos congénitos analizados, el labio leporino con/sin paladar hendido y la comunicación interventricular mostraron una asociación significativa con los dos niveles de pobreza analizados, luego de ajustar por edad materna, orden de gravidez, número de visitas prenatales y ancestría nativa. Ambas malformaciones presentaron mayor riesgo en familias con nivel socioeconómico bajo, residentes en regiones con alto NSE-r.

Se observó que las madres de bajo nivel socioeconómico y residentes en regiones menos desarrolladas (alto NSE-r) están expuestas a factores de riesgo relacionados con la planificación del embarazo, con mayor frecuencia de enfermedades crónicas e infecciosas durante el embarazo, posiblemente no tratadas y expuestas a teratógenos.

Son necesarios nuevos estudios en los que se analicen los factores de riesgo descritos de acuerdo con una hipótesis causal, para comprender mejor y en forma más específica los determinantes de las condiciones sociales adversas sobre los defectos congénitos. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Little J, Elwood H. Socio-economic status and occupation. En: Elwood JM, Little J, Elwood H, eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
2. Bartley M, Blane D. Socioeconomic deprivation in Britain. Appropriateness of deprivation indices must be ensured. *BMJ* 1994;309(6967):1479.
3. Singh GK, Kogan MD. Widening socioeconomic disparities in us childhood mortality, 1969-2000. *Am J Public Health* 2007;97:1658-65.
4. Buka S, Brennan R, Rich-Edwards J, Raudenbush S, et ál. Neighborhood support and the birth weight of urban infants. *Am J Epidemiol* 2003;157:1-8.
5. O'Campo P, Burke J, Culhane J, Elo I, et ál. Neighborhood Deprivation and Preterm Birth among Non-Hispanic Black and White Women in Eight Geographic Areas in the United State. *Am J Epidemiol* 2008;167:155-63.
6. Clark J, Mossey P, Sharp L, Little J. Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998. *Cleft Palate-Craniofac J* 2003;40:481-5.
7. Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:116-24.
8. Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, et ál. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child* 2000;82:349-52.
9. Carmichael SL, Ma C, Shaw GM. Socioeconomic measures, orofacial clefts, and conotruncal heart defects in California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:850-7.
10. Departamento de Salud Reproductiva e Investigación de la Organización Mundial de la Salud (OMS/RHR) y Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Project INFO. Planificación familiar: Un manual mundial para proveedores. Baltimore y Ginebra: CCP y OMS; 2007.
11. Wehby GL, Murray JC, Castilla EE, López-Camelo JS, et ál. Prenatal care demand and its effects on birth outcomes by birth defect status in Argentina. *Econ Hum Biol* 2009;7:84-95.
12. Wehby GL, Prater K, McCarthy AM, Castilla EE, et ál. The impact of maternal smoking during pregnancy on early child neurodevelopment. *J Hum Cap* 2011;5:207-54.
13. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genetics* 2004;7:76-94.
14. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Stat Med* 1994;14:799-810.
15. Imbens GW. The role of the propensity score in estimating dose-response functions. *Biometrika* 2000;87(3):706-10.
16. Woolf B. On estimating the relation between blood group disease. *Ann Hum Genet* 1995;19:251-3.
17. Khan H, Shaw E. Multilevel logistic regression analysis applied to binary contraceptive prevalence data. *J Data Sc* 2011. Págs.93-110.
18. Erikson R, Goldthorpe JH, Jackson M, Yaish M, Cox DR. On class differentials in educational attainment. *Proceed Nat Acad Sc* 2005;102:9730-3.
19. Rothman KJ. Synergy and antagonism in cause-effect relationships. *Am J Epidemiol* 1974;99:385-8.
20. Gadow EC, Paz JE, López-Camelo JS, Dutra MG, et ál. Unintended pregnancies in women delivering at 18 South American hospitals. NFP-ECLAMC Group. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Human Reprod* 1998;13(7):1991-5.
21. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. En: *Cleft Lip & Palate*. New York: Oxford University Press; 2002. Págs.127-58.
22. Gili JA, Poletta FA, Campaña H, Comas B, et ál. Is gravity 4+ a risk factor for oral clefts? A case-control study in eight South American countries using structural equation modeling. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2013;50(5):591-6.
23. Nyarko KA, López-Camelo J, Castilla EE, Wehby GL. Does the relationship between prenatal care and birth weight vary by oral clefts? Evidence using South American and United States samples. *J Pediatr* 2013;162(1):42-9.
24. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta - 1968-2000: Teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:572-9.
25. Yang J, Carmichael S, Canfield M, Song J, et ál. Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case - control study. *Am J Epidemiol* 2008;167:145-54.
26. Qi L, Liu J, Zhang Y, Wang J, et ál. Risk factors for non-syndromic oral clefts: a matched case-control study in Hubei Province, China. *Oral Dis* 2013.
27. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, et ál.

- Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology* 1996;54(1):27-33.
28. Lief S, Olshan AF, Werler M, Strauss RP, et ál. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. *Am J Epidemiol* 1999;150:683-94.
 29. Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, Selvin S, Buffler PA. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology* 1997;8(4):347-54.
 30. Kučienė R, Dulskienė V. Maternal socioeconomic and lifestyle factors during pregnancy and the risk of congenital heart defects. *Medicina (Kaunas)* 2009;45:904-9.
 31. Olshan F, Baird PA, Lo KH. Socioeconomic status and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol* 1991;134:778-9.
 32. Correa-Villaseñor A, McCarter R, Downing J, Ferencz C. White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *Am J Epidemiol* 1991;134:393-402.
 33. Vereczkey A, Kósa Z, Csáky-Szunyogh M, Urbán R, Czeizel AE. Ventricular septal defects in function of maternal sociodemographic aspects. *Cent Eur J Med* 2012;7(4):511-22.

ANEXO I

Treinta y nueve hospitales de Argentina participantes del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas y el nivel de necesidades básicas insatisfechas, período 1992-2001

Nombre del hospital	Departamento/municipio/distrito escolar	Provincia	%NBI
Suizo-Argentino	Distrito I	CABA	7,1
Fernández	Distrito I	CABA	7,1
Sardá	Distrito VI	CABA	11,4
Italiano	Distrito VI	CABA	11,4
Santojanni	Distrito XX	CABA	7,9
Materno Infantil "Ana Goitia"	Avellaneda	Bs. As.	10,7
Lucio Meléndez	Almirante Brown	Bs. As.	19,3
Ricardo Finochietto	Almirante Brown	Bs. As.	19,3
Sofía de Santamarina	Esteban Echeverría	Bs. As.	20,4
Privado de Comunidad	General Pueyrredón	Bs. As.	10,9
Interzonal Materno Infantil	General Pueyrredón	Bs. As.	10,9
Del Niño y de la Madre	General Pueyrredón	Bs. As.	10,9
Eva Perón	General San Martín	Bs. As.	13,0
Italiano	La Plata	Bs. As.	12,8
Narciso López	Lanús	Bs. As.	11,7
Luisa de Gandulfo	Lomas de Zamora	Bs. As.	17,2
Materno Provincial	Capital	Córdoba	12,2
Ntra. Sra. de la Misericordia	Capital	Córdoba	12,2
Tránsito Cáceres de Allende	Capital	Córdoba	12,2
Concepción	Capital	Córdoba	12,2
Materno Neonatal	Capital	Córdoba	12,2
Andrés Ísola	Viedma	Chubut	13,8
Zonal de Esquel	Futaleufú	Chubut	21,6
Centenario	Gualeguaychú	Entre Ríos	12,7
Mat. Inf. San Roque	Paraná	Entre Ríos	11,3
Pablo Soria	Dr. Manuel Belgrano	Jujuy	20,9
San Roque	Dr. Manuel Belgrano	Jujuy	20,9
Regional Dr. Vera Barros	Capital	La Rioja	17,6
Fleming	Capital	Mendoza	8,3
Italiano	Guaymallén	Mendoza	13,5
Regional Alfredo Perrupato	San Martín	Mendoza	16,2
Madariaga	Capital	Misiones	20,8
Área El Bolsón	Bariloche	Río Negro	20,3
Complejo Sanitario San Luis	Capital	San Luis	13,2
Rivadavia	Capital	San Luis	13,2
Martin	Rosario	Santa Fe	14,7
Roque Sáenz Peña	Rosario	Santa Fe	14,7
Ntra. Sra. de las Mercedes	Capital	Tucumán	17,5
Regional de Ushuaia	Ushuaia	T. del Fuego	17,6

NBI: necesidades básicas insatisfechas.