

UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA - GRUPO EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD POBLACIONAL
INFORMACIÓN DE LOS PROYECTOS

NOMBRE DEL PROYECTO

FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A LA OCURRENCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN LA CIUDAD DE CALI

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- Universidad del Valle
- Universidad Javeriana
- Colciencias

ESTADO DEL PROYECTO

- En desarrollo

DURACION DEL PROYECTO

- Dos años y medio 2006-2009

EQUIPO DEL PROYECTO

- **GESP**
 - FABIAN MÉNDEZ, Epidemiólogo, Investigador Principal
 - YOSETH ARIZA, Epidemiólogo, Coordinador Técnico
 - NATHALIE ABRAHAMS, Ecóloga, Coordinadora Administrativa
 - DANIEL CUARTAS, Estudiante de Geografía, SIG
 - HOOVER LEÓN, Estudiante de Estadística, Administrador de Datos
 - YAMILETH OREJUELA, Socióloga, Asistente de investigación Social
- **MACOS**
 - CAROLINA ISAZA, Médica especialista en Genética y Dismorfología
 - HARRY PACHAJOA, Médico estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas
 - WILMAR SALDARRIAGA, Ginecobstetra Magister en ciencias biomédicas
 - JULIÁN CHEYNE, Estudiante de Medicina. Interno Especial en Genética
 - FELIPE RUIZ, Estudiante de Medicina.
- **GRUPO DE NUTRICIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD**
 - CECILIA DE PLATA, Bióloga PhD en Bioquímica
 - CRISTINA ARAÚJO, Nutricionista Dietista
 - MILTON SUAREZ, Bacteriólogo estudiante de Doctorado en Ciencias Biomédicas
- **GISAM**
 - MIGUEL PEÑA, Ingeniero Sanitario, Coordinador Componente Ambiental
 - GENNY MARTINEZ, Ingeniera Sanitaria, Asistente de Investigación
- **FACULTAD DE CIENCIAS**
 - NORBERTO BENITEZ, Químico PhD en Ciencias
 - CRISTINA RUALES, Química.
- **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**
 - IGNACIO ZARANTE, Médico Genetista.
- **SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA MUNICIPAL DE SANTIAGO DE CALI**
 - NAYIBE VALENCIA, Enfermera Magister en Epidemiología.

RESUMEN

- **Antecedentes**

Las malformaciones congénitas están entre las principales causas de mortalidad neonatal, contribuyen de manera importante a la morbilidad infantil y ocasionan discapacidad y morbilidad en la vida adulta. Desde marzo de 2004, el Hospital Universitario del Valle (HUV) en Cali entró a ser parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), el cual es un programa basado en hospitales que realiza investigación clínica y epidemiológica de las malformaciones congénitas en varios países de América Latina. En comparación con los otros países participantes en el ECLAMC, se ha observado en Cali una proporción más alta de malformaciones congénitas mayores, incluyendo algunas relacionadas con ambigüedad sexual.

La asociación entre contaminación ambiental y malformaciones congénitas ha sido sugerida a partir de evidencias de tipo toxicológico, de estudios en animales y de evaluaciones de exposiciones ocupacionales. Se estima que aproximadamente una cuarta parte de la población mundial, vive en áreas donde la contaminación ambiental alcanza niveles que producen efectos negativos sobre la salud.

En el ámbito local, se ha sugerido la posibilidad de que el Botadero a cielo abierto de Navarro en Cali podría contaminar el agua de consumo en la ciudad. La descarga de lixiviados al río Cauca desde el botadero, ubicado aguas arriba de la bocatoma del acueducto de la ciudad, ha llevado a sugerir que posiblemente esos contaminantes pudieran estar asociados a las malformaciones congénitas observadas. No obstante, esta hipótesis no ha sido estudiada con rigurosidad.

A pesar de los esfuerzos por establecer asociaciones entre las malformaciones congénitas y los contaminantes ambientales, los estudios epidemiológicos realizados presentan limitaciones para establecer hallazgos concluyentes, en parte por razones metodológicas en la medición de la exposición y en la definición de los eventos.

Este estudio tiene como propósito caracterizar en la ciudad de Cali la exposición a contaminantes ambientales potencialmente relacionados con la ocurrencia de malformaciones congénitas a través de una evaluación de riesgo y determinar la asociación de estas exposiciones con la ocurrencia de las malformaciones mediante un estudio de casos y controles.

Se espera que esta información sea utilizada por las autoridades locales para definir estrategias relacionadas con el control de las fuentes de contaminación ambiental y que además contribuya en la construcción de políticas departamentales y nacionales tendientes al manejo adecuado de residuos sólidos y otras fuentes posibles de contaminación ambiental.

- **Objetivos**

Objetivo general: describir la exposición a contaminantes ambientales relacionados con la ocurrencia de malformaciones congénitas en la ciudad de Cali y determinar el impacto de la contaminación ambiental en la ocurrencia de dichas malformaciones.

Objetivos específicos:

1. Determinar la presencia de agentes potencialmente teratogénicos en el ambiente de las comunas de la ciudad de Cali con la mayor incidencia de las malformaciones congénitas.
2. Identificar las fuentes y rutas posibles de exposición de las mujeres en embarazo a los agentes tóxicos relacionados con la ocurrencia de malformaciones congénitas.

3. Determinar la ocurrencia de malformaciones congénitas en nacidos vivos y mortinatos en la ciudad de Cali en el periodo 2004-2008 mediante diagnóstico clínico y paraclínico de los casos
4. Evaluar factores de riesgo ambientales asociados a la ocurrencia de malformaciones congénitas.

El estudio busca contribuir al conocimiento de los factores de riesgo de las malformaciones congénitas con el fin de proponer acciones de salud pública que disminuyan su ocurrencia.

Metodología

Área de estudio y población objetivo

Este estudio se realizará en la ciudad de Cali, con énfasis en las comunas de la ciudad donde se ha reportado mayor ocurrencia de malformaciones congénitas; en particular, las comunas de la zona sur oriental, en el distrito de Agua Blanca. La población objetivo son todas las mujeres embarazadas y sus recién nacidos durante el periodo 2004-2008.

Generalidades de la Metodología

Se propone el desarrollo de dos fases complementarias. En la primera fase se realizará una caracterización de la exposición ambiental, siguiendo una metodología de "Evaluación de Riesgos Ambientales" dirigida a identificar en el ambiente los contaminantes que en estudios previos se han visto asociados con la ocurrencia de malformaciones congénitas (Objetivos específicos 1 y 2). En la segunda fase se determinará la prevalencia de malformaciones congénitas y los factores de riesgo asociados en el periodo establecido (Objetivos 3 y 4).

Fase 1.

Objetivo específico 1: el grupo de compuestos prioritarios a medir en el marco de esta investigación se definió con base en una revisión de literatura técnica en las áreas de toxicología, epidemiología ambiental, y factores de riesgo para la salud. Se midieron los compuestos químicos relacionados a continuación, los cuales según la revisión presentan algún tipo de correlación con la ocurrencia de anomalías congénitas.

- Metales pesados: Mercurio, Plomo, Cadmio y Arsénico
- Hidrocarburos halogenados: Bromodiclorometano, Cloroformo, Tetracloroetileno y Acido Tricloroacético
- Hidrocarburos aromáticos: Benceno y Tolueno
- Compuestos nitrogenados: Nitratos y Nitritos
- Pesticidas: en las muestras ambientales de agua y suelo se determinaron los 2 pesticidas más utilizados en la zona de estudio

Puesto que era probable que las concentraciones de los compuestos considerados arriba variaran ampliamente, o que alguno de los compuestos eventualmente no estuviera presente, en el primer semestre de ejecución del proyecto se desarrolló un estudio piloto con el propósito de afinar los diferentes parámetros del programa de monitoreo y de esta forma poder concentrarse en los contaminantes cuya presencia fuera mas importante en la zona de estudio, y que en consecuencia pudiera generar el mayor riesgo potencial para la salud humana, en particular en la ocurrencia de anomalías congénitas.

Objetivo específico 2.

Concentraciones de los compuestos. Con base en la identificación de los agentes potencialmente teratogénicos en el área de estudio, se planificaron mediciones repetidas en diferentes unidades de

espacio y de tiempo con el fin de caracterizar las fuentes y rutas probables de exposición. Se evaluaron las variaciones en las concentraciones medias desde las posibles fuentes hasta la población objeto de estudio.

Hábitos y comportamientos de la población objetivo: se utilizaron las metodologías de investigación social, donde se aplican técnicas como la observación estructurada, entrevistas, y talleres participativos enfocadas en la población objetivo del estudio (mujeres en edad reproductiva). Se seleccionó una muestra aleatoria de la población objetivo en las zonas del estudio y se realizó un encuesta para determinar la frecuencia de exposiciones ambientales en las viviendas y alrededor de los domicilios.

Fase 2.

Objetivo específico 3. Este componente del estudio se fundamentó inicialmente en el análisis de los datos recolectados por el ECLAMC en el Hospital Universitario del Valle (HUV). En esta institución se atienden entre 6.000-7.000 partos/año, y por ser un centro de referencia allí se remiten la mayoría de los embarazos de alto riesgo del régimen subsidiado y un alto porcentaje de los del régimen contributivo, incluidos aquellos con malformaciones congénitas.

En primera instancia, con el propósito de evaluar la cobertura y validez del sistema de vigilancia del ECLAMC, se estimó la ocurrencia de malformaciones congénitas en la ciudad de Cali a partir de otras fuentes de información: otros hospitales y clínicas, unidades de cuidado intensivo de recién nacidos, consulta externa especializada de pediatría y malformaciones, estadísticas municipales de morbilidad, registros individuales de procedimientos (RIPS). Se tuvieron en cuenta además los certificados de defunción perinatal.

La información recolectada de manera retrospectiva de otras fuentes de información se comparó con la obtenida desde la fecha en que inició el ECLAMC con el fin de estimar las fortalezas y debilidades del sistema y sus alcances en el ámbito municipal. Se cuantificó su cobertura, el tipo de malformaciones captadas y las que con mayor frecuencia no son captadas por el sistema, las diferencias de cobertura según distribución geográfica y de características individuales. Esta evaluación servirá para definir estrategias costo-efectivas para mejorar la validez y precisión del sistema de vigilancia.

Objetivo específico 4: para determinar los factores de riesgo asociados a la ocurrencia de malformaciones congénitas se realizó un estudio de casos y controles. Este diseño es eficiente dadas las múltiples exposiciones a evaluar y la relativa baja frecuencia del evento de interés entre las mujeres embarazadas. Selección de casos y controles. Fueron incluidos los nuevos casos de malformaciones congénitas mayores que fueron identificados durante el estudio y que hubiesen residido en Cali durante el periodo peri-concepcional (tres meses antes a tres meses después de la fecha estimada de concepción). A cada caso de malformación congénita y su respectivo control se le diligenció un cuestionario con el fin de identificar de manera individual las posibles exposiciones individuales, familiares y ambientales. El cuestionario hizo énfasis en las exposiciones ambientales identificadas en la primera fase del estudio.

Enlaces de interés

Otros resultados del proyecto

- **Organización de un evento científico**

En el marco del V Congreso Internacional y VIII colombiano de genética llevado a cabo en Cali en Mayo de 2007 se realizaron las siguientes actividades:

- Curso pre-congreso “Epidemiología de los defectos congénitos” orientado por el Dr Jorge Santiago López-Camelo (Argentina). Adicionalmente el experto internacional presentó en el congreso la conferencia: “Fortificación de ácido fólico en Chile” en la que discutió los resultados de la fortificación en la ocurrencia de defectos del tubo neural en el país austral.
- Conferencias de temas directamente relacionados con el proyecto presentadas por Coinvestigadores de los grupos participantes:
 - Misoprostol: un problema de Salud Pública (Carolina Isaza)
 - Malformaciones congénitas: implicaciones en la mortalidad y discapacidad infantil en Colombia (Ignacio Zarante)
 - Holoprocencefalia (Wilmar Saldarriaga)
 - Gastrosquisis en el Hospital Universitario del Valle. Marzo 2004 a Febrero de 2007. (Harry Pachajoa)

- **Gestión de contactos con grupos externos interesados en el tema:** El proyecto ha sido discutido con expertos internacionales a través de correos electrónicos y teleconferencias. Lográndose contactar a los siguientes expertos:

- **Helen Dolk.** Profesora de Epidemiología e investigación en servicios de Salud de la Universidad de Ulster (UK). Coordinadora EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies). Este contacto permitió:
 - Presentación del proyecto en el evento científico: Methodological Approaches to the Assessment of Risk of Congenital Anomaly due to Environment Pollution Budapest, Hungary, 6-7 March 2007
 - Visita de la Dra Dolk a la Universidad del Valle para discusión de avances del proyecto, acuerdos sobre escritura de artículos y posibilidades para formalizar la colaboración interinstitucional, Febrero 2009.
- **Eduardo Castilla.** Profesor de genética Fundación Osvaldo Cruz. Coordinador ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) Centro Colaborador de OMS para la prevención de defectos congénitos.
- **Jorge Santiago López-Camelo.** Responsable de la Monitorización de Malformados Múltiples de la International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS). Centre for Birth Defects (ICBD) desde 2001 y asesor permanente de Epidemiología de los Defectos Congénitos del mismo centro. Además de la comunicación por vía electrónica y gracias a que el Doctor López-Camelo estuvo en Cali para el V Congreso Internacional y VIII colombiano de genética, el grupo de investigadores desarrolló una sesión privada de discusión sobre el proyecto, su desarrollo, retos metodológicos y la sostenibilidad de los sistemas de vigilancia.

- **Presentación del proyecto en eventos nacionales e internacionales**

2007: El investigador principal presentó avances del proyecto en 2 (dos) eventos internacionales:

- Methodological Approaches to the Assessment of Risk of Congenital Anomaly due to Environment Pollution Budapest, Hungary, 6-7 March 2007. Modalidad: presentación oral.

<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT%20Meetings/Budapest%202007/Presentations/Mendez.pdf>

- 17th Annual ISEA Conference, Durham/RTP, North Carolina, USA. October 14-18, 2007
Modalidad: Poster. Nombre del trabajo: Health Effects Among Population Living Close to a Municipal Solid Waste Disposal Site in Cali, Colombia. Disponible en: <http://secure.awma.org/events/ISEA/images/FinalProgramForWeb.pdf>

2008

- XIII Congreso Latinoamericano de genética. Lima. Mayo 2008. Harry Pachajoa Presentó el poster: Grastrósis en el Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia.
- Primer congreso latinoamericano de genética humana y IX Congreso colombiano de genética: Algunos investigadores y co-investigadores vinculados con el proyecto presentaron algunos de los avances del proyecto en Cartagena del 8 a 10 de Octubre:

Presentaciones orales

- **Carolina Isaza.** Cali, Colombia. "Malformaciones Congénitas y Rellenos sanitarios. Experiencia del Sistema de Vigilancia de MFC de la ciudad de Cali". En el marco del Simposio: Mutagénesis y teratogénesis - Coordinadores: Cesar Paz y Miño, Ecuador - Helena Groot, Colombia - SALÓN CARTAGENA
- **Ignacio Zarante:** Colombia. "Sistema de vigilancia de malformaciones de amplia cobertura en la ciudad de Bogotá, Colombia". En el marco del Simposio Genética Clínica 1- Coordinadores: Augusto Rojas, México - Fernando Suárez, Colombia - SALÓN ARCOS
- **Harry Pachajoa:** Trabajo libre 2 - Ocurrencia de malformaciones congénitas en el hospital universitario del valle (HUV). Datos del sistema de vigilancia 2004 – 2008:

Presentaciones de poster:

- Análisis espacial de la ocurrencia de Malformaciones congénitas en la ciudad de Cali según el sistema de vigilancia del Hospital Universitario del Valle (HUV), 2004 – 2008. Daniel Cuartas, Harry Pachajoa, Hoover león, Yoseth Ariza, Wilmar Saldarriaga, Carolina Isaza, Fabián Méndez.
 - Análisis temporal de la ocurrencia de Malformaciones congénitas en la ciudad de Cali según el sistema de vigilancia del Hospital Universitario del Valle (HUV), 2004 – 2008. Hoover León, Harry Pachajoa, Daniel Cuartas, Yoseth Ariza, Wilmar Saldarriaga, Carolina Isaza, Fabián Méndez
- Conferencia anual de la Sociedad Internacional de Epidemiología Ambiental (ISEE) y la Sociedad Internacional de Análisis de la Exposición (ISEA). Pasadena (California) del 12 al 16 de Octubre de 2008. El investigador principal y el coordinador técnico del proyecto presentaron en modalidad de poster un resumen del avance del proyecto. Título del trabajo: "Evaluation of factors associated with occurrence of congenital malformations in an area close to a large municipal dump site in Cali, Colombia"
 - Foro Internacional Ecosalud 2008 (Mérida, México) Diciembre 1 a 5. Con resultados preliminares de la investigación "Frecuencia de exposiciones ambientales específicas, consumo de alimentos, usos del agua y del suelo en mujeres habitantes de la comuna 14 de la ciudad de Cali" se elaboró el resumen titulado "Environmental exposures in an area with high incidence of birth defects in Cali, Colombia", que fue aceptado para presentación en formato de póster. La International Association for Ecology and Health le otorgó a Yoseth Ariza Araújo el 2008 Springer Award for outstanding student poster.

2009

- Reunión Anual del Sistema Europeo para la Vigilancia de las malformaciones congénitas (EUROCAT) Bilbao, España. Junio. Carolina Isaza Presentación oral: ciclopía y sirenomelia en Cali.
- Conferencia anual de la Sociedad Internacional de Epidemiología Ambiental (ISEE) Dublín (Irlanda) del 25 al 29 de Octubre. El investigador principal y el coordinador técnico del proyecto presentarán en modalidad de poster los trabajos:
 - “Case-control study of behavioral and environmental factors associated to congenital malformations in Cali, Colombia”
 - “Fish consumption in an area with high incidence of birth defects in Cali, Colombia”

REFERENCIAS

1. Hwang BF, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of specific birth defects in relation to chlorination and the amount of natural organic matter in the water supply. *Am J Epidemiol* 2002; 156:374-382.
2. Manassaram DM, Backer LC, Moll DM. A Review of Nitrates in Drinking Water: Maternal Exposure and Adverse Reproductive and Developmental Outcomes. *Environmental Health Perspectives* 2006; 114(3):320-327.
3. Bove F, Shim Y, Zeitz P. Drinking Water Contaminants and Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (suppl 1):61-74.
4. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E et al. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998; 352:423-427.
5. Méndez F, Ocampo C, Filigrana P, Gómez R, Mosquera J, Gómez O et al. Impacto del botadero a cielo abierto de Navarro (BN) de la ciudad de Cali, en la salud, en el ambiente físico y social y en los costos en salud 2006. Unpublished Work
6. Castilla E, López Camelo JS, Campaña H, Rittler M. Epidemiological methods to assess the correlation between industrial contaminants and rates of congenital anomalies. *Mutation Research* 2001; 489:123-145.
7. Bianchi D, Crombleholme T, Alton M. *Fetology*. New York: Mc Graw Hill; 2000.
8. Dolk H, Doyle P. A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. WHO Collaborating Centre for the Epidemiology Surveillance of Congenital Anomalies [2004 from: URL:www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata
9. Ministerio del Ambiente. Decreto 948 de 1995, Artículo 2. 1995.
10. Peña CE, Carter DE, Fierro AF. *Toxicología Ambiental, Evaluación de Riesgos y Restauración Ambiental*. Universidad de Arizona; 2001.