

## RESUMEN

El objeto del presente estudio fue evaluar el efecto del propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) en los neonatos hijos de madres sometidas a aspersiones del insecticida los días 4, 4-5,4,5-10,4-5 10 y 12 del periodo de gestión durante 1", 2", 4"; teniendo en cuenta las costumbres populares de uso doméstico del insecticida, según las cuales se realizaban en una o dos aspersiones diarias en la mañana o en la noche con duración de 1 a 10 segundos en promedio, en espacios cerrados.

Se observaron malformaciones anorrectales, óseas, urinarias, tubo digestivo y glándulas anexas, enterocolitis necrotizante y malformaciones asociadas a agenesia anorrectal.

## INTRODUCCIÓN

El uso creciente de sustancias químicas en los hogares, lugares de trabajo, como método de lucha contra las plagas de insectos o como agentes de limpieza, y sus interacciones están resultando un serio problema para los seres humanos. Además, la reexposición a las mismas sustancias en el ámbito doméstico, o en lugares públicos, a través del aire o de los alimentos, de forma continuada, aunque sea en dosis pequeñas, multiplica los riesgos y efectos secundarios en los seres humanos.

Las investigaciones sobre Ano Imperforado en el Departamento del Quindío 1988-1998 demostraron una incidencia de esta malformación de 1.4 en 5000 nacimientos, este estudio demostró que el propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) fue el insecticida más utilizado por las madres gestantes durante el primer trimestre de embarazo (20).

Nuestro estudio se realizó con ratas hembras de 2 meses de edad a las cuales se les aplicó insecticida propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) con tiempo de aspersión de 1", 2", 4" los días 4, 4-5, 4-5-10 y 4,5-10,12 del período de gestación, teniendo en cuenta las costumbres populares de uso doméstico de insecticidas las cuales se realizaron una o dos aspersiones diarias en la mañana y en la noche con duración de 1 a 10 segundos de promedio, en espacios cerrados en las zonas bajas de las casas y presencia de habitantes.

## 1. OBJETIVOS

### 1.1. GENERAL

Evaluar los posibles efectos del propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) en el desarrollo de la agenesia anorrectal durante el período de gestación en las crías de ratones blancos (*Mus musculus*).

### 1.2. ESPECIFICOS

- ✓ Evaluar los efectos del insecticida sobre el desarrollo del intestino posterior, tabique urorectal y membrana anal en las crías de ratones blancos (*Mus musculus*).
- ✓ Establecer si las aspersiones con el insecticida en el ambiente de bioteiro durante los días 4, 4-5, 4-5-10, 4-5-10-12 de gestación desarrollarán Agenesia Anorrectal en los embriones de ratón blanco (*Mus musculus*).
- ✓ Analizar las malformaciones asociadas que se presenten en los neonatos de ratón blanco (*Mus musculus*), con agenesia anorrectal sometidos a las aspersiones de propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) en ambiente de bioterio.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. DESARROLLO EMBRIONARIO Y FETAL DEL RATÓN BLANCO (*Mus musculus*)

El desarrollo embrionario y fetal del ratón blanco (*Mus musculus*) se llevó a cabo durante 21 días, a partir de la fecundación (2), identificaron el período de implantación y formación del disco trilaminar (5 días), se extiende desde la fecundación hasta la implantación completa en el útero. El período embrionario comprenden desde el día 6 hasta el 11 de desarrollo y el fetal desde el día 12 hasta el término de la gestación y es principalmente un período de crecimiento.

Las estructuras comprometidas con el desarrollo del sistema digestivo especialmente: intestino posterior, tabique urogenital se identifican en los días 4-5-10 y 12 del período de gestación del ratón blanco (*Mus musculus*).

#### 2.1.1. Día 4: Implantación del Embrión

El blastocito se encuentra incluido en el estroma endometrial, sobresale algo sobre el exterior del útero. El trofoblasto se diferencia en dos capas: el citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto. Al mismo tiempo se forma el saco vitelino primitivo, el cual va desapareciendo gradualmente para dar paso a la formación del saco vitelino secundario o definitivo. Al presentarse estas modificaciones, aparece la cavidad amniótica formada por una hendidura entre el trofoblasto y la masa celular interna. Esta se convierte por diferenciación en disco embrionario bilaminar conformado por el epiblasto,

relacionado con la cavidad amniótica y el hipoblasto relacionado con el saco vitelino.

### **2.1.2. Día 5: Formación del Disco Trilaminar**

El embrión implantado en estadio de gástrula con tres capas germinativas: ectodermo, endodermo y en medio de éstas dos se origina una capa intermedia formada por una laxa red de tejido llamada mesoblasto (3), que se extiende en sentido lateral y craneal formando el mesodermo intraembrionario, las células de éstas tres capas germinativas se dividen, emigran y luego se unen diferenciándose para formar los tejidos y órganos del embrión. La alantoides aparece como un divertículo relativamente pequeño derivado de la pared caudal del saco vitelino.

El ectodermo dará origen a la epidermis y al sistema nervioso.

El ectodermo es la fuente de origen de recubrimientos epiteliales de las vías respiratorias, tubo digestivo incluyendo las células de los órganos asociados como el hígado y el páncreas.

El mesodermo origina las capas musculares lisas, los tejidos conectivos y los vasos que suministran sangre a estos órganos. También da origen a células sanguíneas, médula ósea, esqueleto, músculos estriados, órganos reproductores y excretorios.

### **2.1.3. Día 10-12: Desarrollo del Sistema Digestivo**

El desarrollo del sistema digestivo se produce como consecuencia del plegamiento cefalocaudal y lateral del embrión. La cavidad revestida por el endodermo queda parcialmente incorporada al embrión para formar el

intestino primitivo, que origina la mayor parte del epitelio y las glándulas del tubo digestivo. El epitelio del extremo craneal proviene del proctodeo y región anal, la túnica muscular del tubo digestivo se deriva del mesénquima esplácnico.

El intestino primitivo se divide en tres porciones: intestino anterior, medio y posterior, los derivados del intestino anterior son: faringe y derivado, aparato respiratorio inferior, esófago, estómago, duodeno proximal y la entrada del conducto biliar, hígado, páncreas y aparato biliar.

Los derivados del intestino medio son: intestino delgado, que incluye la mayor parte del duodeno, mitad derecha a dos terceras partes del colon transversal, ciego y apéndice vermiforme.

## **2.2. DESARROLLO DEL INTESTINO POSTERIOR**

Sus derivados son: de un tercio izquierdo hasta la mitad o porción distal del colon transversal, colon descendente, colon sigmoide, recto, porción superior del conducto anal, epitelio de la vejiga y la uretra. El endodermo del intestino posterior forma el revestimiento de la vejiga y la uretra.

Estos derivados del intestino posterior reciben su suministro de la arteria mesentérica inferior. La porción terminal del intestino posterior, denominada cloaca es una cavidad delimitada por endodermo que está en contacto con el ectodermo superficial a través de la membrana cloacal. Esta membrana está compuesta de endodermo de la cloaca y ectodermo del proctodeo o fosa anal. La porción terminal expandida del intestino posterior, conocida como la cloaca recibe ventralmente a la alantoides.

### **2.3. DIVISIÓN DE LA CLOACA**

La cloaca se deriva en porción dorsal y ventral gracias a una cuña de mesénquima llamada tabique urorectal. Este se desarrolla en el ángulo entre la alantoides y el intestino posterior. Conforme el tabique crece en dirección caudal hacia la membrana cloacal, se desarrollan extensiones parecidas a horquillas que producen invaginaciones en las paredes laterales de la cloaca. Estos pliegues crecen uno hacia el otro y se fusionan formando una separación que divide a la cloaca en dos partes:

1. Recto y la porción craneal del conducto anal dorsalmente y
2. El seno urogenital ventralmente.

El tabique urorectal divide al esfínter cloacal en una porción anterior y posterior.

### **2.4. MEMBRANA ANAL**

Se localiza en el fondo de una fosa ectodérmica o depresión denominada proctodeo, al romperse la membrana anal suele ponerse en comunicación la porción caudal del tubo digestivo (recto y conducto anal) con la cavidad amniótica.

### **2.5. CONDUCTO ANAL**

Los dos tercios del conducto anal se derivan del intestino posterior; el tercio inferior se desarrolló a partir del proctodeo. La unión del epitelio derivado del ectodermo del proctodeo y del endodermo del intestino posterior está indicada por una línea pectínea, localizada en el límite inferior de las válvulas anales. Esta línea indica el sitio aproximado procedente de la membrana anal, por encima de esta membrana se encuentra la línea anocutánea (línea

blanca) donde el epitelio anal cambia de columnar a células escamosas estratificadas. En el ano, el epitelio se queratiniza y se continua con la piel de la región anal. Las otras capas de la pared del conducto anal se derivan del mesénquima esplácnico.

El intestino posterior, los dos tercios superiores del conducto anal están irrigados principalmente por la arteria rectal superior, continuación de la arteria mesentérica inferior (arterial del intestino posterior). El drenaje venoso de esta parte superior es principalmente a través de la vena mesentérica inferior. El tercio inferior del conducto, derivado del proctodeo, está irrigado principalmente por las arterias rectales inferiores, ramas de la arteria pudenda interna. El drenaje venoso es por la vena rectal inferior, una tributaria de la vena pudenda interna que drena hacia la vena ilíaca interna (3).

## **2.6. RESEÑA HISTÓRICA**

Desde la época prehispánica existen reseñas donde los Aztecas ya realizaban procedimientos quirúrgicos en niños con ano imperforado. La práctica empírica de la medicina lograba que los pacientes con ano imperforado bajo sobrevivieran al acto quirúrgico de la época. Desafortunadamente por desconocimiento de la anatomía y los pocos o ningún avance tecnológico los pacientes clasificados actualmente como ano imperforado intermedio o alto no lograban sobrevivir.

En los procedimientos quirúrgicos antiguos se practicaba una incisión en el perineo para alcanzar el saco rectal; la operación duraba unos pocos minutos, no se utilizaba anestesia, la preocupación primaria era la sobrevivida del paciente; la anoplasia rectal, tuvo sus inicios cuando

Amussant, suturó por primera vez la pared rectal de los márgenes de la piel (Amussant, J.Z. 1835).

Este grupo de investigadores (4) realizaron diferenciaciones morfológicas del esfínter interno del ano de embriones y fetos humanos, otros grupos (5), estudiaron la respuesta arterial de la región Anorrectal en embriones y fetos humanos, sugiriendo que la isquemia vascular es la base para la ocurrencia de malformaciones Anorrectales.

Por lo tanto un daño vascular en la región del septum urorectal descendente y la cloaca adyacente en la etapa temprana de la división cloacal puede inferir con la división de la cloaca.

La explicación mecánica de las anomalías múltiples, han determinado que las anomalías sacroespinales, cloacales y urogenitales rara vez son genéticas o cromosómicas y no son fáciles de explicar con base en la embriología (6).

En teoría, la comprensión que ejerce de un extremo a otro del embrión en la etapa de alargamiento, más la presión focal en perineo y genitales durante etapas tempranas de la vida fetal, pueden ofrecer una explicación plausible de las deformidades tales como el ano imperforado.

## **2.7. AGENESIA ANORRECTAL**

### **2.7.1. Definición**

- Obstrucción congénita de la abertura anal (School of medicine – Alabama. USA. 1998).
- Término utilizado a los padecimientos congénitos en los que el ano se encuentra imperforado o no se halla en su centro, obteniéndose una

comunicación anormal con otra estructura del cuerpo, (por ejemplo: vejiga o uretra) (7).

- Malformación congénita que resulta cuando la membrana que separa el intestino posterior endodérmico del hundimiento anal ectodérmico no se perfora (Robbins, S. 1975).

### 2.7.2. Generalidades

El ano imperforado se considera como una malformación Anorrectal (M.A.R.), el ligeramente mayor en varones que en mujeres. La cloaca persistente representa el 10% de todo el grupo de malformaciones. El defecto más común en varones es el ano imperforado con fístula rectouretral (3). La asociación más frecuente en mujeres es la fístula rectovestibular (8). El ano imperforado sin una fístula, es más bien un defecto común; se presenta en un 10% de todas las malformaciones. El riesgo estimado para una pareja de tener otro hijo con una malformación Anorrectal es alrededor del 1%.

Un grupo de expertos de diferentes países propusieron la clasificación Wingspread (9):

<b>SEXO MASCULINO</b>	<b>SEXO FEMENINO</b>
<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>
Agenesia anorrectal	Agenesia anorrectal
Con fístula uretral rectoprostatica	Con fístula rectovaginal
Sin fístula	Sin fístula
Agenesia Rectal	Atresia Rectal
<b>INTERMEDIO</b>	<b>INTERMEDIO</b>
Fístula uretral rectovesical	Fístula rectovestibular
Fístula sin agenesia anal	Fístula rectovaginal
Agenesia anal sin fístula	Agenesia anal sin fístula
<b>BAJO</b>	<b>BAJO</b>
Fístula anocutánea	Fístula anovestibular
Estenosis	Fístula anocutánea
	Estenosis

### **2.7.3. Defectos Masculinos**

#### **2.7.3.1. Fístula Cutánea**

La fístula cutánea es un defecto bajo, el recto se localiza dentro de la mayor del mecanismo del esfínter. Solo la parte más inferior del recto está colocada en sentido anterior. A veces la fístula no se abre al perineo, sino, a lo largo del rafe peritoneal de la línea media del escroto o incluso la base del pene (3).

#### **2.7.3.2. Estenosis Anal**

Es un estrechamiento congénito del orificio anal, frecuentemente se acompaña de una localización anormal del orificio anal (3).

#### **2.7.3.3. Membrana Anal**

Este defecto es poco común, presentándose una membrana delgada en el sitio anal, a través de la cual se puede visualizar el meconio en forma azulada (7).

#### **2.7.3.4. Fístula Rectouretral**

El orificio de la fístula rectouretral es el más frecuente en el sexo masculino (8) se puede localizar en la parte inferior de la uretra (uretra bulbar) o en la uretra superior (uretra prostática).

### **2.7.3. 5. Fístula Rectovesical**

En este defecto se abre el recto a nivel del cuello vesical, el paciente tiene un mal pronóstico ya que el complejo muscular, el músculo elevador y el esfínter anal se encuentran mal desarrollados (10).

### **2.7.3.6. Agenesia Anorrectal sin Fístula**

El recto termina arriba del músculo puborectal formando una bolsa ciega. Este es el tipo de anomalía Anorrectal más común. Aunque los estadios patológicos no presentan comunicación entre el recto y la uretra, están separados por una pared común (11).

### **2.7.3.7. Atresia Rectal**

La luz del recto puede estar interrumpida en su totalidad (atresia) o parcialmente (estenosis). El saco superior está representado por un recto dilatado, mientras que la porción inferior en un conducto anal pequeño, que mide de uno a dos centímetros de profundidad. Las estructuras pueden estar separadas por una delgada membrana o un denso tejido fibroso (7).

## **2.7.4. Defectos del Sexo Femenino**

### **2.7.4.1. Fístula Cutánea (Perineal)**

Equivale a una fístula del sexo masculino, el recto está bien localizado dentro del mecanismo del esfínter, excepto en su porción más baja que está ubicada anteriormente; por lo tanto el recto y la vagina se hayan separadas (3).

#### **2.7.4.2. Fístula Vestibular**

El intestino se abre justo detrás del himen en el vestíbulo de los genitales femeninos inmediatamente por arriba del sitio de la fístula, el recto y la vagina están separados por una pared común delgada (10).

#### **2.7.4.3. Fístula Vaginal**

El recto se comunica con la parte superior o inferior del himen por donde es evacuado el meconio (3).

#### **2.7.4.4. Cloaca Persistente**

Se define como un defecto o anomalía en la cual el recto, la vagina y el aparato urinario se encuentran y se fusionan en un conducto único (12).

### **2.8. RELACIÓN ENTRE DOSIS Y RESPUESTA**

En el grado de respuesta tóxicos influyen varios factores: aparentemente es la dosis el principal factor determinante de la gravedad de la respuesta tóxica ya que existe una relación entre su mayor cantidad y una consecuencia más aguda (cuanto mayor sea, la exposición al compuesto químico).

Una respuesta tóxica como su severidad dependen no solamente de la dosis, sino de la susceptibilidad del individuo expuesto.

Dicha susceptibilidad está primordial en función de la edad, el sexo, el estado de salud, lo genético y las exposiciones previas, a eso u otras sustancias, por parte del individuo.

Cuando se analiza la incidencia (o frecuencia) de una sustancia tóxica concreta entre los individuos de una población en función de la dosis, esta correlación se denomina relación entre dosis y respuesta.

Al aumentar el grado de exposición de una población de organismos vivientes aun determinado compuesto tóxico, la población expuesta no sufrirá por lo general bajas debido a la acción de pequeñas dosis, pero si se irán produciendo a medida que aumenta la dosis hasta la desaparición de la población (13).

## 2.9. INSECTICIDA PROPOXUR, CIFLUTRIN, TRANSFLUTRIN (BAYÓN)

Está compuesto por: Carbamato (propoxur) y piretroides (ciflutrin y transflutrin), algunos insecticidas contienen piretroides como ingrediente activo. Está relacionado a la sustancia natural Pyretrum que es extraída del Chrysanthemum.

SUSTANCIA	FAMILIA QUIMICA	NOMBRE COMERCIAL
Propoxur	Carbamato	Bosque verde, matón baygón
Transflutrin*	Piretroide	Baygón
Ciflutrin*	Piretroide	Baygón

\*Plaguicida identificado como agente sospechosos de intoxicaciones según Centre de Seguretat i Condicions de Salut en el Treball de Barcelona (Tomado de Pesticidas News #30, Dec, 1995, London, pp.20-21).

El baygón está compuesto de piretroides y carbamatos. El piretroide es un extracto oleoresinoso de flores de crisantemo desecadas. Los piretroides son insecticidas sintéticos químicamente similares a las piretrinas naturales. Tradicionalmente se han considerado de bajo riesgo para los humanos por el escaso número de intoxicaciones conocidas. Por ello, se ha llegado a decir que aunque “Ningún plaguicida es perfecto, los piretroides se acercan a la perfección”. Estudios recientes muestran que los piretroides sobre la salud

pueden ser más severos que lo sugerido en evaluaciones toxicológicas previas.

### **2.9.1. Carbamatos**

Fueron originalmente de semillas de calabor, los extractos de la semilla contienen Physopigmine y éster de metil carbamato (Baron 1991).

Los carbamatos son derivados del ácido carbámico.

El uso de carbamatos como insecticidas se inicia en el año 1950 y aproximadamente 25 compuestos de carbamatos se usan actualmente. Los carbamatos están entre los pesticidas más populares de uso doméstico, jardines y céspedes. Estos pesticidas (venenos que atacan los nervios) también son inhibidores de colinesterasa su toxicidad varia. Esta familia de pesticidas incluye carbarillo (Sevin), dimetil, ladrín, carbofurano, propoxur (baygón) y metiocarbono (bay37344) (14).

#### **2.9.1.1. Principios Activos**

##### **2.9.1.1.1. Propoxur**

Fue introducido en 1959 como insecticida y 1963 fue registrado en E.E.U.U. Desarrollado por Bayer y es del grupo de los agentes carbamate y tiene acción espectro-abierto de eficacia residual muy buena sobre las numerosas plagas de las casas, se ha usado por cerca de 30 años.

Es en primer lugar un agente activo que actúa a través del contacto, y tiene un efecto de larga duración especialmente cuando se aplica en los escondites de los insectos, tiene buena acción sobre los insectos resistentes

a los organoclorados y ácidos ésteres fosfóricos. Carmates son sales y ésteres de carbámico (ácido amino carbónico).

#### 2.9.1.1.1. Propiedades Físicas y Químicas

<b>Nombre Químico</b>	2-isopropil-fenil-N-metilcarbate 2-(L metilmetoxi) fenilmetilcarbamate
<b>Nombre Común</b>	Propoxur
<b>Fórmula Empírica</b>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>
<b>Apariencia</b>	Cristales de cloruro
<b>Punto</b>	90.7% (agente puro)
<b>Presión de vapor</b>	<15 mbar a 20 °C
<b>Solubilidad</b>	Agua 1.9
<b>(g/100 ml)</b>	n-hexano 1.10
<b>Solvente a 20 °C</b>	Cloruro de metileno > 1000 Isopropanol 100-1000 Tolueno 100-1000
<b>Estabilidad</b>	En condiciones alcalinas sujeto a hidrólisis soluciones acuosas: 20 °C, PM 10.8=40' PM 11.8 = 11.5' ph 12.8 = 1'

**Piretroides:** Los piretroides son compuestos sintéticos de éster, que es un componente de ácidos y alcoholes derivados del extracto pyretrum natural.

Pertenecen a la clase de agentes más modernos y han sido sometidos a las pruebas toxicológicas más cuidadosas. Su ventaja es la alta eficiencia contra un amplio espectro de plagas.

Los científicos coinciden que no hay otro agente con un efecto comparable sobre los insectos, particularmente los transmisores de enfermedades en concentraciones bajas.

Los piretroides tienen efectos altamente específicos sobre las células nerviosas de los insectos, así que sólo necesita de una cantidad muy pequeña para producir el efecto requerido. Su acción sobre criaturas de

sangre caliente es de 1000 a 100.000 veces más débil que sobre los insectos.

Hoy sabemos que las piretrinas pueden provocar alteraciones de la sensibilidad cutánea en los trabajadores expuestos. Se conocen casos de intoxicación con síntomas del tipo de adormecimiento, picazón, hormigueo y quemazón en la piel, y vértigo. Según las observaciones realizadas en animales de laboratorio, algunos piretroides pueden generar manifestaciones de neurotoxicidad. En China entre 1983 y 1988 se registraron casi 600 casos de intoxicación por piretroides entre agricultores. Posteriormente en Alemania empezaron a documentarse casos de intoxicación por utilización doméstica de piretroides.

Los datos también contradicen el mito de que los piretroides no producen efectos crónicos y solo agudos leves. Se conocen ya efectos a largo plazo y no precisamente banales: trastornos cerebrales y locomotores, polineuropatía y supresiones inmunológicas. Se han observado semejanzas con síndrome de sensibilidad química múltiple. En 1990 se atribuyó a un piretroide (fenotrón) una epidemia de ginecomastía (hinchazón de las mamas en varones) entre los refugiados de Haití y existen estudios experimentales que sugieren que la molécula piretroide puede adherirse a hormonas sexuales "*in vitro*". Algunos autores han llegado a relacionar los piretroides con leucemia y cáncer linfóide aunque se requieren estudios adicionales al respecto. Por otra parte los piretroides son altamente tóxicos para los organismos acuáticos y para los peces. Una publicación de la OMS (15) advierte que la concentración en el aire de piretroides después de su uso en ambientes cerrados se incrementa rápidamente y puede mantenerse constante durante meses en niveles potencialmente nocivos para la salud (3-8 mg/m<sup>3</sup>).

Los investigadores chinos tras el estudio de diversas intoxicaciones por piretroides realizaron las siguientes recomendaciones: “Los trabajadores con enfermedades en la piel, enfermedades nerviosas centrales o periféricas, no deben ser expuestos a los piretroides...la aparición de sensaciones faciales anormales durante el contacto de los piretroides indican la necesidad de reducir el contacto. El contacto con piretroides deberá ser interrumpido si, además de tener sensaciones faciales anormales, aparecen síntomas como dolores de cabeza, mareos, náusea y fatiga.” (16).

#### **2.9.1.1.2. Ciflutrin**

Desarrollado por Bayer, ha sido usado por casi 15 años para combatir plagas.

##### **2.9.1.1.2.1. Propiedades Biológicas**

El ciflutrin es altamente efectivo en el grupo piretroide. Este actúa principalmente como un veneno de contacto, pero también tiene un buen efecto oral y duración residual en bajas condiciones.

Ciflutrin tiene un amplio espectro de eficacia y es altamente adecuado para combatir plagas domésticas, de depósitos, sanitarios e insectos fastidiosos. Las propiedades físicas y químicas son una mezcla de 4 pares de enantiómeros – isoméricos – drastereo.

##### **2.9.1.1.2.2. Propiedades Físicas y Químicas**

<b>Nombre Químico</b>	2,2-dimetil-3-diclorovinil-cis/transciclopropano Acido carbono-alfa cyano-3 fenoxi-4 Fluorbenzil ester; cianol 4-fluor-3 fenoxi-fenil metril- (2,2-dicloroetil) -2,2 dimetil ciclo-propano carboxilato
<b>Nombre Común</b>	Ciflutrin
<b>Apariencia</b>	Amarillo – café, de consistencia pastosa – aceitosa
<b>Fórmula Empírica</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> C <sub>12</sub> FNO <sub>3</sub>
<b>Masa Molar</b>	434.3 g/mol
<b>Densidad</b>	1.27 – 1.28 g/cm <sup>3</sup>
<b>Solubilidad</b>	Enantiomero par I 2x10 <sup>-6</sup>
<b>(g/1000 ml solvente)</b>	Enantiomero par II 2x10 <sup>-6</sup>
<b>A 20 °C</b>	Agua
<b>Ingrediente</b>	-0.04% alfatrina

### 2.9.1.1.3. Transflutrin

Es el último agente piretroide desarrollado por la Bayer.

El transflutrin es uno de los mejores insecticidas, y ha sido incorporado en los productos de Baygón contra los insectos desde 1999, con relación a su estructura, toxicología y principios de acción en nervios de insectos.

#### 2.9.1.1.3.1. Propiedades Biológicas

El transflutrin es altamente selectivo, bajas cantidades son excepcionalmente poderosas contra la higiene, salud y plagas en el ambiente interior de la casa. El transflutrin es de doble acción y extremadamente a baja concentración, es permitido para combatir moscas, mosquitos y cucarachas. Es una sustancia volátil y actúa principalmente por contacto o inhalación del agente.

### 2.9.1.1.3.2. Propiedades Físicas y Químicas

<b>Nombre Químico</b>	(1 R-trans)-(2,3,5,6-tetraflurfenil)-methylesters – (2,2-dicloroetil)-2,2-dimetil-ciclopropano ácido carboxílico
<b>Nombre Común</b>	Transflutrin
<b>Fórmula Empírica</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
<b>Masa Molar</b>	371.2 g/mol
<b>Densidad</b>	1.5072 g/cm <sup>3</sup> at 23 °C

El propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) está dentro de la categoría III (ligeramente tóxico). Ingredientes: 1.00 % propoxur, 0.04% ciflutrin y 97.96% solventes y propelentes (17).

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. ANIMALES EXPERIMENTALES**

Los experimentos se hicieron en ratones blancos hembras (*Mus musculus*) de 60 días de edad provenientes del bioterio Universidad del Valle, los cuales fueron alimentados con una dieta estándar para ratones, manteniéndolos en ambientes controlados de temperatura y humedad, además de ciclos de luz de 12x12 horas.

El proceso experimental se inició con sexaje, registro de estro y apareamiento.

##### **3.1.1. Sexaje**

El sexaje de los animales se llevó a cabo a los 40 días de edad. Las hembras se diferenciaron de los machos en la distancia que hay entre los órganos reproductores y la región anal, siendo menor en las hembras que en los machos. Las hembras y los machos se colocaron en jaulas separadas, se utilizó para las camas o literas, el subproducto de cepillado de madera o papel periódico. Se marcaron las hembras con ácido pícrico con el objeto de realizar control de peso y estado de estro.

##### **3.1.2. Registro de Estro**

Estos registros se realizaron 3 veces por semana.

El período de estro está caracterizado por un período bien definido de receptibilidad al macho, por la ausencia de descamación, sangrado uterino y cambios periódicos del ciclo estral, el cual presenta modificaciones en el número y forma de las células de descamación del epitelio vaginal. Para la observación del estro se utilizan dos técnicas: la técnica de frotis y la técnica del gotero. En este trabajo se utilizó la técnica del gotero.

Se introdujo un gotero con solución salina (NaCl 0.9%) en el canal vaginal de la hembra, arrojando y aspirando el contenido del gotero para así obtener una suspensión de células que tapizan el interior del conducto vaginal (18).

### **3.1.3. Apareamiento**

Las hembras en estado de estro a los 60 días de edad se colocaron en una jaula con un macho, por dos días, dando un rango de 15 horas como tiempo empleado en el cortejo y fecundación (2), al final de este período el macho fue retirado.

### **3.1.4. Tratamiento experimental**

Las hembras gestantes fueron divididas en grupos controles y grupos experimentales, los grupos experimentales se sometieron a aspersiones con baygón (principio activo: propoxur, ciflutrin, transflutrin), según procedimientos descritos en la tabla 1 y 2 y se dividieron en tres subgrupos, (con 3 hembras cada uno): Grupo A, sometidas a 1" de aspersión, en diferentes días 4, 4,5,4,5, 10 y 12 de gestación. Grupos B, sometido a 2" de aspersión en los mismos días y grupo C sometido a 4" de aspersión para los mismos períodos de gestación.

**Tabla 1.** Grupos de Animales Experimentales

DIAS DE GESTACIÓN	TIEMPO DE ASPERSIÓN		
	1''	2''	4''
4	GRUPOS A	GRUPOS B	GRUPOS C
4,5			
4,5,10			
4,5,10,12			

El modelo de aspersión fue diseñado teniendo en cuenta las costumbres populares de uso doméstico de insecticidas (Baygón, mata siete, matón, etc.), según las cuales, se realizan una y dos aspersiones diarias en la mañana y en la noche, con duración de 1 a 10 segundos en promedio, en espacios cerrados, en las zonas bajas de la casa y en presencia de sus habitantes.

**Tabla 2.** Modelo del Proceso Experimental de Aspersión

ASPERSIÓN		CONTENIDO PROMEDIO DE LAS ASPERSIONES (g)	CANTIDAD RESIDUAL
TIEMPO	HORA		
1''	8 a.m.	1.2*	0.0245**
	6 p.m.	1.2	0.0245
2''	8 a.m.	2.47	0.0504
	6 p.m.	2.47	0.0504
4''	8 a.m.	4.707	0.096
	6 p.m.	4.707	0.096

**Las aspersiones se realizaron los días 4, 5, 10 y 12 de la gestación**

\*Cantidad pesada en campana de extracción

\*\*Cantidad residual pesada después de evaporación

### 3.2. EXÁMEN FÍSICO DE LOS NEONATOS

Las crías de un día de nacidos de las madres controles y las experimentales, fueron sometidas a un examen físico macroscópico y microscópico (estereomicroscopio), para observar si hay o no presencia de membrana anal y otras características que se puedan presentar el efecto del tratamiento

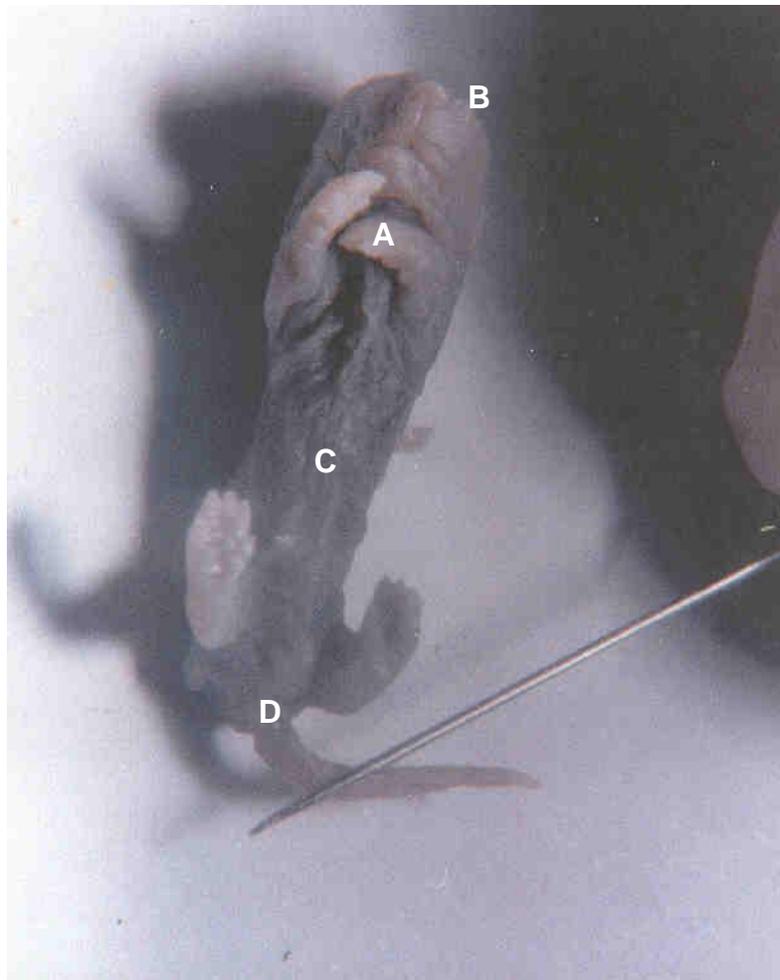
experimental. Los neonatos se puedan presentar el efecto del tratamiento experimental. Los neonatos se pesaron y sacrificaron (se utilizó pentotal intraperitoneal dosis/peso) teniendo en cuenta grupo experimental, colocados en frascos con formol al 10%, debidamente rotulados.

### **3.2.1. Disección de Crías**

Analizadas las características externas de los neonatos se procedió a realizar incisiones suprapúbicas tipo laparotomía para identificar las diferentes estructuras intra-abdominales y determinar si se presentaban o no alteraciones.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los estudios macroscópicos y microscópicos, así como los cortes histológicos realizados en las crías de las hembras tratadas con el insecticida, mostraron que éstas presentaron malformaciones en diferentes órganos las cuales se pueden evidenciar en la figura 1.



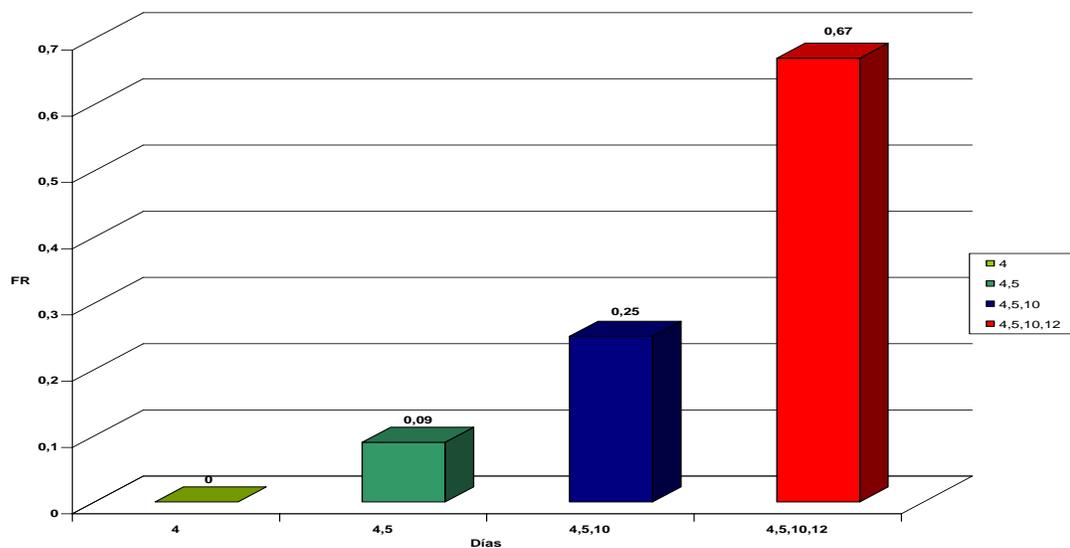
**Figura 1.** Fotografía de un neonato hijo de madre sometido a aspersión donde se observan **A)** malformaciones óseas, **B)** poco desarrollo de ojos, **C)** abdomen en pasa y **D)** ano imperforado.

El tipo y frecuencia de malformaciones en las tablas 3 a 9. Frecuencia relativa de la malformación se halló teniendo las características de cada malformación presentada, en relación con el número de nacimientos por camada.

#### 4.1. AGENESIA ANORRECTAL

La figura 2 muestra la relación de ésta malformación con el tiempo de exposición a 4" y los días de gestación 4, 4-5, 4-5-10, 4-5-10-12.

Los resultados muestran que en el día 4 del periodo de gestación con tiempo de aspersiones de 1", 2" y 4", los neonatos hijos de madres sometidas a esta frecuencia y tiempo de exposición, no presentaron agenesia anorrectal, lo que indica que del insecticida no produce este efecto cuando es utilizado en una frecuencia de exposición de un día.



**Figura 2.** Variación en la fracción de neonatos con Agenesia Anorrectal, de acuerdo con la frecuencia de exposición.

FR. Frecuencia de exposición

En los días 4-5 del período de gestación con un tiempo de 4" la frecuencia relativa de agenesia anorrectal fue de 0.09 (1/1).

En los días 4, 5 y 10 del período de gestación con tiempo de aspersiones de 4" a frecuencia relativa de la malformación fue de 0.25 (1/14).

En los días 4, 5, 10 y 12 del período de gestación con tiempo aspersiones de 4", se encontró una frecuencia de 0.67 (8/12) en las crías. Estos demuestran que a esta frecuencia de exposición se presentó un aumento del número de individuos con agenesia anorrectal. Nuestros resultados concuerdan con los estudios realizados (5), relacionados con la embriología y el manejo de la cavidad del colon con agenesia anorrectal, quienes hipotizaron, que el origen de la enfermedad está relacionado con factores ambientales, en nuestro caso con las fumigaciones con el insecticida aplicado en diferentes días de gestación. Otros estudios demuestran que la utilización de insecticidas caseros como los productos contra cucarachas y hormigas, durante los tres primeros meses de embarazo, aumenta la posibilidad en un 70% que el niño muera al nacer por anomalías congénitas (19).

A nivel mundial la incidencia de agenesia anorrectal es de 1 en 5000 nacimientos (7). En nuestro estudio la tasa de nacimientos de animales sometidos a diferentes secuencias de exposición y tiempo de aspersiones fue de 148 con un número de 12 malformaciones (Agenesia Anorrectal) dando una incidencia de 8.1 que demuestra un alto número de individuos afectados con esa entidad, los cuales mueren a las pocas horas de nacidos. Nuestros estudios sobre Ano Imperforado en el Departamento del Quindío (1988 – 1998) demostraron una incidencia de esta malformación de 1.4 en 5000 nacimientos, este estudio mostró que el Propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) fue el insecticida más utilizado por las madres gestantes durante el primer trimestre de embarazo (20).

Es importante anotar que existen diferencias en la respuesta de los individuos de una misma especie ante un agente químico, algunos tienen la capacidad de degradar y eliminar muchos compuestos extraños. Sin embargo, cuando la absorción es mayor que la excreción, el agente químico tiende a acumularse en cantidades elevadas y mostrar su efecto tóxico (21) (Figura 3).563



**Figura 3.** Estereomicrofotografía 5x, de un neonato hijo de madre sometida a aspersión los días 4, 5, 10, 12 del período de gestación con un tiempo de exposición de 4". Se observa membrana anal.

**Tabla 3.** Malformaciones óseas de neonatos hijos de madres sometidas a aspersión.

TIPO MALFORMACIÓN	TIEMPO ASPERSIÓN						FRECUENCIA ASPERSIÓN DÍAS
	F.R.		F.R.		F.R.		
	1"	F.R.	2"	F.R.	4"	F.R.	
Pata posición var					2/10	0.2	4, 5, 10, 12
Sindactilia					2/10	0.2	4, 5, 10, 12
Asimetría extremidades superiores e inferiores					5/10	0.5	4, 5, 10, 12
Hipoplasia hombro derecho					2/10	0.2	4, 5, 10, 12
Síndrome de Poland Mörbiw					4/10	0.4	4, 5, 10, 12
Mano en piña					3/10	0.3	4, 5, 10, 12
Mano en Garra					4/10	0.4	4, 5, 10, 12
Focomelia Proximal					4/10	0.4	4, 5, 10, 12
Ausencia de falanges					2/8	0.2	4, 5, 10, 12
Ausencia de cúbito y radio					6/8	0.42	4, 5, 10, 12
Daños en columna vertebral					8/14	0.57	4, 5, 10, 12
Ausencia de húmero					4/8	0.4	4, 5, 10, 12
Asimetría maxilofacial					3/9	0.3	4, 5, 10, 12
Ausencia del I – II arco branquial					1/10	0.1	4, 5, 10, 12

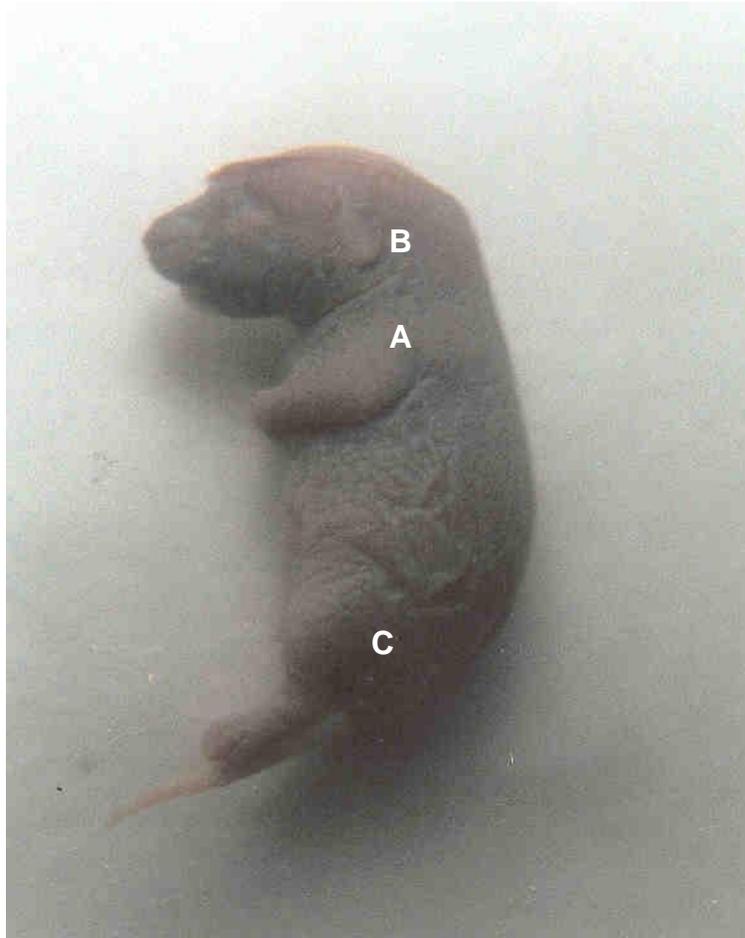
**\*En los tiempos 1" y 2" de aspersión no se encontraron malformaciones**

Los resultados observados en la tabla 3 muestran una relación entre el tiempo de exposición de 4" y una frecuencia relativa de neonatos con malformaciones óseas, hijos de madres sometidas a aspersión de propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) los días 4, 5, 10, 12 del período de gestación. Por lo tanto, a mayor frecuencia de exposición y tiempo de aspersión se presenta un mayor y variado número de malformaciones óseas. Estas malformaciones se encuentran asociadas a agenesia anorrectal, asimetría craneal, fisura del labio superior, orejas rotadas hacia atrás, anomalías de

esófago, fístulas, que conforman el síndrome de Optiz (Oculogenitolaringeo) es una enfermedad hereditaria rara del desarrollo embrionario. También, las malformaciones óseas se han encontrado asociadas al síndrome de Dandy Walker con alteraciones como sindactilia, hipoplasia pulmonar, ausencia de vesícula biliar, riñón y uréteres bifidos y osteopenia (escasez de tejido óseo). (22).

El síndrome de Poland se encontró en una frecuencia de 0.4 (4/10), es una enfermedad del desarrollo muscular rara, congénita (que está presente en el nacimiento), que fue descrito por Poland en 1841. Se presenta con una frecuencia de 1/20000 y 1/32000 nacidos. Esta anomalía está presente en el 10% de los pacientes que presentan sindactilia (23).

Los modelos murinos presentan fenotipos que imitan o permiten explicar algunos aspectos de la correspondiente enfermedad humana (24), como es el caso de la sindactilia y la pérdida en el crecimiento proporcional entre los ejes longitudinal y radial de los huesos que resulta frecuentemente en displacia del esqueleto (25).



**Figura 4.** Fotografía de un neonato hijo de madre sometida a aspersión los días 4, 5, 10, 12 del período de gestación con un tiempo de exposición de 4". Se observa **A)** hipoplasia del hombro, **B)** orejas rotadas hacia atrás y **C)** deformidad en las extremidades inferiores.

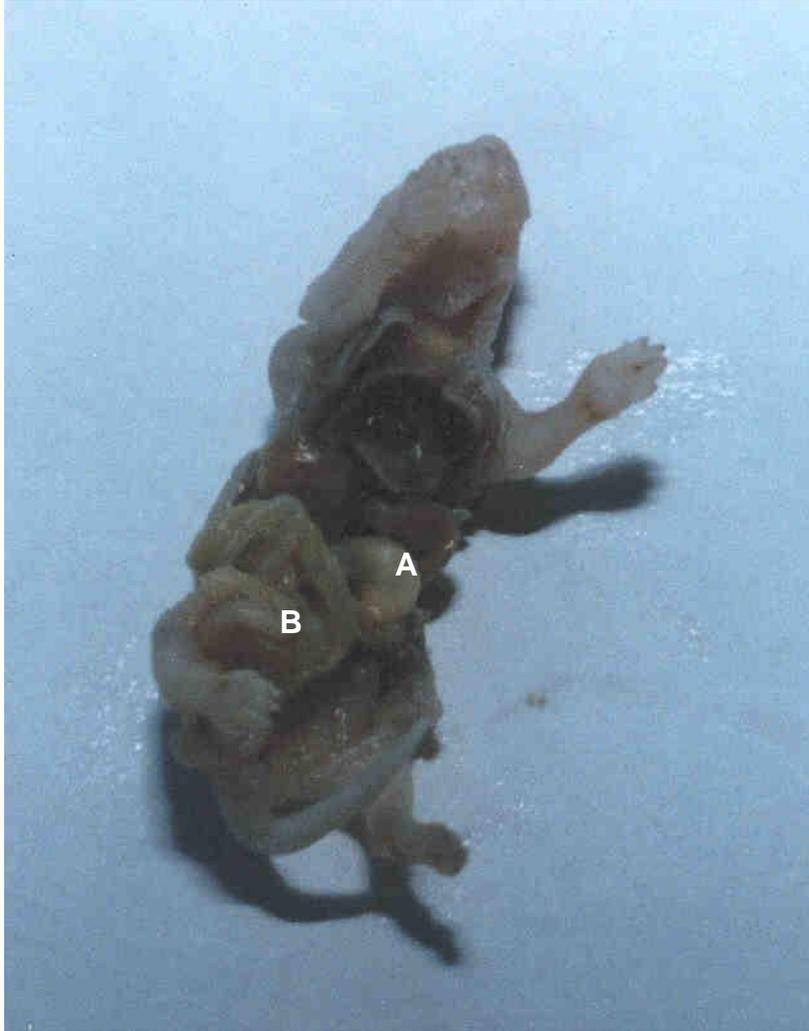
**Tabla 4.** Malformaciones del tubo digestivo, glándulas anexas de neonatos hijos de madres sometidas a aspersión de propoxur, ciflutrin, translutrin (baygón).

TIPO MALFORMACION	TIEMPO ASPERSIÓN						FRECUENCIA ASPERSIÓN DÍAS
	1"	F.R.	2"	F.R.	4"	F.R.	
Duplicación del esófago	2/14	0.14					4, 5, 10
Desarrollo incompleto intestino	1/10	0.1			12/12	1.0	4, 5, 10, 12
Cloaca persistente					1/10	0.1	4, 5, 10, 12
Agenesia de vesícula					2/10	0.2	4, 5, 10, 12
Malrotación gástrica	1/10	0.1	2/10	0.2			4, 5, 10
Ausencia ciegos intestinales	1/10	0.1					4, 5, 10
Necrosis de hígado	2/10	0.1	2/10	0.2	6/18	0.33	4, 5, 10, 12
Fístula esófago a vejiga	2/10	0.2			1/10	0.1	4, 5, 10
Vólvulo	1/10	0.1					4, 5, 10

En la tabla 4 se muestra la variación en la frecuencia relativa de malformaciones en el tubo digestivo de las crías de madres expuestas al insecticida a diferentes tiempos.

Aun “ en los días 4, 5, 10 de gestación, la frecuencia relativa de: duplicación de esófago fue de 0.14 (2/14), para necrosis del hígado, malrotación gástrica, desarrollo incompleto de intestino delgado y grueso, ausencia de ciegos intestinales y vólvulo fue de 0.1 (Figura 5).

A 2” se presentó malrotación gástrica y necrosis de hígado con una frecuencia relativa de 0.2 (2/10) (Figura 6).



**Figura 5.** Fotografía de un neonato hijo de madre sometida a aspersion los días 4, 5, 10, 12 del período de gestación con un tiempo de exposición de 4". Se observa **A)** malrotación estomacal y **B)** malrotación intestinal (vólvulo).



**Figura 6.** Fotografía de un neonato hijo de madre sometida a aspersion los días 4, 5, 10, 12 del período de gestación con un tiempo de exposición de 2". Se observa enterocolitis necrotizante.

A 4" los días 4, 5, 10 del período de gestación se presentó una frecuencia relativa de: fístula-esófago a vejiga de 0.1 (1/10).

A 4" los días 4, 5, 10, 12 se presentó una frecuencia relativa de: ausencia de intestino 1.0 (12/12), cloaca persistente 0.1 (1/10), agenesia de vesícula 0.2 (2/10) y necrosis de hígado 0.33 (6/18).

Estos resultados demuestran que las madres sometidas a una frecuencia alta de exposición (días 4, 5, 10, 12 a 4" con propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón)) tienen crías con un número mayor de malformaciones a nivel de tubo digestivo y glándulas anexas.

La Agenesia de vesícula biliar es una anomalía rara, siendo diagnosticada únicamente por cirugía o en necropsias. En 26.53% casos de necropsia fue constatado solamente en 10 casos. Además esta anomalía puede estar asociada con riñón en herradura, cardiopatías congénitas. Algunos autores consideran que este defecto es hereditario con una incidencia de 0 a 0.040 (26).

El desarrollo incompleto de intestino delgado y grueso, es raro y generalmente están asociados a malformaciones anorrectales, las variaciones en el hígado no son raras, pero si lo son las agenesias de ciegos intestinales (3).

La cloaca persistente representa alrededor de 10% de todo el grupo de malformaciones (27). Nuestros resultados coinciden con los de Peña A. Dado que esta malformación se presenta con una frecuencia de 0.1 (1/10).

**Tabla 5.** Presencia de enterocolitis necrotizante y necrosis sistema digestivo en neonatos hijos de madres sometidas a aspersión de propoxur, ciflutrin, transflutrin, (baygón).

TIPO DE MALFORMACIÓN	TIEMPO DE ASPERSION						FRECUENCIA ASPERSION DÍAS
	1"	F.R.	2"	F.R.	4"	F.R.	
Necrosis estómago					1/15	0.07	4, 5, 10, 12
Necrosis hígado					4/20	0.2	4, 5, 10
					4/10	0.4	4, 5, 10, 12
Enterocolitis necrotizante	6/30	0.2			11/31	0.35	4, 5, 10, 12
					4/55	0.07	4, 5, 10
					1/14	0.07	4, 5, 10

En la tabla 5 se observó un aumento en la frecuencia relativa de enterocolitis necrotizante a 4" de aspersión de propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) en diferentes días de desarrollo. La variación en la frecuencia de exposición de los neonatos (F1) en los días 4, 5, 10, 12 del período de gestación fue de 0.35.

Los neonatos de ratón blanco con enterocolitis, nacieron a los 19 días de gestación, cuando el período normal de gestación es de 21 días, además, el peso al nacer fue más bajo que de los animales de control. La evidencia de estudios en animales y humanos han demostrado significativamente diferencia entre neonatos de términos y pretérmino en varios estudios de desarrollo y función intestinal. La barrera mucosa madura a lo largo de la gestación y permanece aun deficiente en el recién nacido de término durante las primeras semanas de vida (28).

En la enterocolitis necrotizante (NEC), la aparición de dilatación de asas, el edema de la pared intestinal y la presencia de líquido peritoneal libre son datos sugerentes e inespecíficos de NEC. Un signo patognomónico es la

neumatosis intestinal (gas atrapado dentro de pequeños quistes de la pared intestinal) (29).

Los neonatos de madres sometidas a diferentes frecuencias de exposición y tiempos de aspersión presentaron el cuadro clínico descrito anteriormente (Figura6).

La frecuencia relativa para los días de exposición 4, 5, 10 del período de gestación a 4" para necrosis de hígado fue de 0.2/4/20, y para los días 4, 5, 10,12 se encontró una frecuencia relativa de 0.9 (4/4).

**Tabla 6.** Malformaciones de neonatos hijos de madres sometidas a aspersión de Propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón).

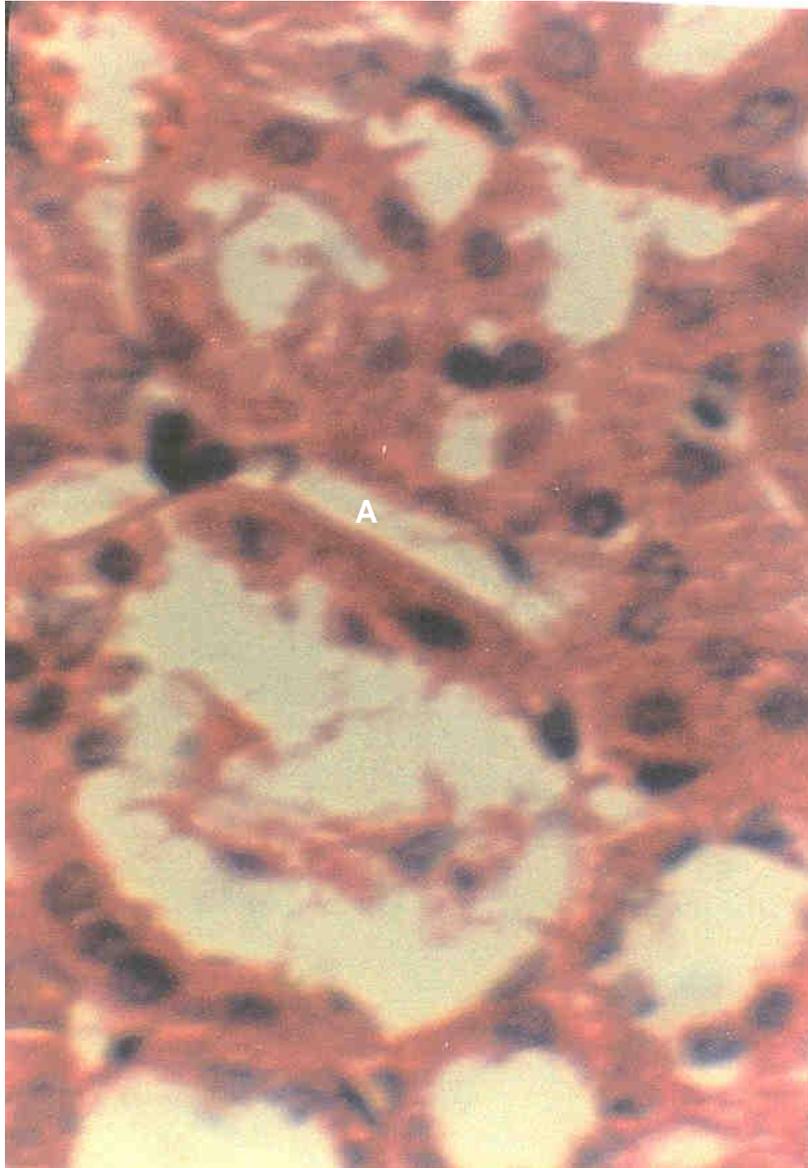
TIPO DE MALFORMACIÓN	TIEMPO DE ASPERSIÓN						FRECUENCIA ASPERSIÓN DÍAS
	1"	F.R.	2"	F.R.	4"	F.R.	
Agenesia renal derecha					6/14	0.42	4, 5, 10, 12
Atrofia renal	4/10	0.4					4, 5
Necrosis renal	4/10	0.4			2/10	0.2	4, 5, 10, 12
No descenso riñones	1/10	0.1					4, 5, 10, 12
Vejiga distendida y dificultad para la micción	3/10	0.3			1/4	0.25	4, 5, 10, 12
Riñón izquierdo sin retroperitoneo	1/14	0.07					4, 5, 10, 12
Nefritis					4/10	0.4	4, 5, 10, 12
Fístula en hilio renal	2/10	0.2					4, 5, 10, 12
Duplicación uréter derecho					2/6	0.33	4, 5, 10, 12

En la tabla 6 se observa la variación en la frecuencia de neonatos hijos de madres expuestas a aspersiones de propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) a diferentes segundos y días de exposición.

A 1" los días 4, 5 del período de gestación, se encontró una frecuencia relativa de atrofia renal de 0.4 (4/10), para los días 4, 5, 10, 12 se encontró una frecuencia relativa de: necrosis renal de 0.4 (4/10), no descenso de los riñones 0.1 (1/10), vejiga distendida con dificultad para la micción 0.3 (3/10), riñón izquierdo sin retroperitoneo 0.07 (1/14), fístula en hilio renal 0.2 (2/10).

A 4", los días 4, 5, 10, 12 del período de gestación se encontró un aumento en la frecuencia relativa de los neonatos con malformaciones urinarias; agenesia renal derecha de 0.42 (6/14), necrosis renal 0.2 (2/10), vejiga distendida y dificultad para la micción 0.25 (1/4), nefritis 0.4 (4/10) y duplicación de uréter derecho 0.33 (2/6). Estos datos permiten observar que ha mayor tiempo de exposición al insecticida se presentó un aumento en la frecuencia relativa de neonatos con agenesia renal unilateral, que ocurre en humanos en 1 de cada 1800 recién nacidos (30).

En los neonatos hijos de madres sometidas a aspersion de propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón), al realizar cortes histológicos con Hematoxilina – Eosina de Meyer se encontró que el riñón en animales con exposiciones de 4", la cápsula se presentaba edematosa, con buena cantidad de glomérulos que ocupaban el espacio de Bowman y se adherían a la cápsula (figura 7), también áreas de intersticio con daño tubular consisten en necrosis, infiltrado de leucocitosis de tipo mononuclear. Además se encontró en una hembra sometida a aspersion en el mismo tiempo y período de gestación glomurolopatía de tipo membranoso y daño renal y congestión. Estos resultados muestran un efecto negativo del propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) a nivel renal, la glomerulopatía de tipo membranoso tiene una incidencia en humanos de 0.4% por millón en adulto, la mayoría de las veces no tiene causa conocida (31).



**Figura 7.** Microfotografía de un corte transversal de riñón, donde se observa **A)** cápsula edematosa, con buena cantidad de glomérulos que ocupaban el espacio de Bowman y se adherían a la cápsula, también áreas de intersticio con daño tubular consisten en necrosis, infiltrado de leucocitosis de tipo mononuclear.

**Tabla 7.** Malformaciones asociadas a agenesia anorrectal de neonatos hijos de madres sometidas a diferentes tiempos y días de aspersión.

TIPO DE MALFORMACIÓN	TIEMPO DE ASPERSIÓN						FRECUENCIA ASPERSIÓN DÍAS
	1"	F.R.	2"	F.R.	4"	F.R.	
Malformaciones del tubo digestivo y glándulas anexas	7/84	0.13	2/10	0.2	1/10	0.1	4, 5, 10
			2/10	0.2	21/50	0.42	4, 5, 10, 12
Necrosis tubo digestivo y glándulas anexas					4/20	0.2	4, 5, 10
					5/18	0.28	4, 5, 10, 12
Enterocolitis necrotizante	6/30	0.2			4/55	0.07	4, 5
					1/14	0.07	4, 5, 10
					11/31	0.35	4, 5, 10, 12
Órganos de los sentidos							
Anotia derecha	1/16	0.06			4/18	0.22	4, 5
Anotia izquierda	1/14	0.07			4/18	0.22	4, 5
Malformaciones ópticas					3/17	0.177	4, 5, 10
					4/11	0.36	4, 5, 10, 12
Malformaciones óseas					52/129	0.4	4, 5, 10, 12
Malformaciones urinarias	4/10	0.4					4, 5
	6/30	0.2			2/10	0.2	4, 5, 10
	1/14	0.07			13/50	0.26	4, 5, 10, 12

En la tabla 7 se observa la relación de agenesia anorrectal con otras malformaciones asociadas de acuerdo a la frecuencia y tiempo de exposición al insecticida.

Se han descrito malformaciones asociadas a agenesia anorrectal como el síndrome de Townes Brocks, que es una enfermedad genética rara presente desde el nacimiento, y se manifiesta como un síndrome poliformativo (que presenta múltiples malformaciones). El síndrome de Townes Brocks se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes defectos,

malformaciones anorrectales como: ano imperforado, ano desplazado anteriormente y estenosis del ano, malformaciones de manos como polidactilia, hipoplasia (desarrollo incompleto defectuoso) del pulgar, malformaciones de pabellones auriculares. Se han descrito también malformaciones del tracto urinario (hipoplasia renal unilateral), ausencia o hipoplasia de dedos de los pies y anomalías de huesos del tarso y metatarso. La expresión clínica del síndrome es muy variable (32).

Nuestros resultados concuerdan con las características presentadas en el síndrome de Townes Brocks. Los neonatos hijos de madres sometidas a aspersion presentaron 2 ó más malformaciones asociadas a agenesia anorrectal (ano imperforado).

## CONCLUSIONES

1. El uso de propoxur, ciflutrin, transflutrin (baygón) en tiempo de 4" los días 4, 5, 10, 12 del período de gestación presentaron un aumento en el número de malformaciones anorrectales (agenesia anorrectal).
2. Los neonatos hijos de madres expuestas al insecticida presentaron malformaciones asociadas a agenesia anorrectal.
3. En el día 4 de gestación con tiempo de aspersion de 1", 2" y 4" no presentó agenesia anorrectal, lo que demuestra que el insecticida no produce ésta patología cuando es utilizado en una frecuencia de exposición de 1 día.
4. A mayor tiempo de exposición 1", 2" y 4" los días 4, 5, 10 y 12 del período de gestación aumentó el número de neonatos con malformaciones de tipo óseo, urinario, del tubo digestivo, anorrectales y enterocolitis necrotizante.

## RECOMENDACIONES

- ❖ No utilizar insecticidas de uso doméstico cuando la mujer está embarazada (primer trimestre).
- ❖ No realizar fumigaciones de insecticidas durante la noche o antes de acostarse.
- ❖ Al fumigar no dejar el sitio completamente cerrado.
- ❖ Para no utilizar insecticidas debe de mantenerse el lugar completamente limpio y aireado.
- ❖ Leer las instrucciones de uso en el frasco.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Revista de comunicación interactiva mujer y salud. Dossier 7. <http://mys.matriz.net/mys07/dossier/dosis07011.html>.2002).
- (2) Salazar M. y Martínez F. 2001. Embriología del Ratón Blanco (*Mus musculus*). Editorial Publicaciones Universidad del Quindío. Armenia – Quindío. 164 pág.
- (3) Moore – persaud. 1997. Embriología Clínica. Editorial Interamericana McGraw Hill. 5 edición. México D.C. 536 pág.
- (4) Bourdelat, D., Barnet, J.P., Hidden, G. 1990. The morphological differentiation of the internal sphincter muscle of the anua in human embryo and fetus pedat. Surg. Radiol: Anat. 12:151-153.
- (5) Rajiv, Chadha., Deepak, Bagga., Mathotra, C.J., Anup, Motha., Ajay Dhar, Ajay Kumar. 1994. The embriology and management of congenital pouch colon associated with anorectal agenesis. J. Pediat. Surg. Vol. 29; 3:439-446.
- (6) Cook, W. A.- Stephens F. Urología Moderna (1992).
- (7) Brenner, E.C. 1985. Congenital defects of the anus and rectum, Surg. Ginecol-Obstetr. 20: 579-588.

- (8) Trusler, G.A., Wilkinson, R.H. 1962. Imperforate anus, a review a 147 cases. *Can. J. Surg.* 5:167-177.
- (9) Stephens, F.D., Smith, E.D. 1971. Anorectal malformations in children. Chicago. Year book medical publishers. Pp. 216-218.
- (10) Peña, A. 1988. Posterior sagital anorectoplasty: Result in management of 332 cases of the anorectal malformations. *Pediatr. Surg. Int.* 3:94-104.
- (11) De Vres, P., Peña, A., 1982. Posterior sagital anorectoplasty importan technical considerations and new application. *J. pediat. Surg.* 17:796-881.
- (12) Belman, B.A., King, L.R. 1972. Urinary tract abnormalities associated with imperforate anus y urol. 108: 823-824.
- (13) D Lo Grega Michael et al, gestión de residuos tóxicos, tratamiento, eliminación y recuperación de suelos. McGraw Hill. Vol. 1 méxico 1998.
- (14) Texas Workes' Compesation Commission. Workes' Health and Safety Division Safety Education & Training Programs. Envenenamiento con pesticidas Pub. # H597-115C 2002.
- (15) Recommended Classification of Pesticides of Hazard. 1994-1995.
- (16) Tomado de Pesticides News # 30, Dec. 1995, London, pp. 20-21.
- (17) [www.baygon.com/en/wirkstoffe-e.html](http://www.baygon.com/en/wirkstoffe-e.html).

- (18) C.E.C.S.A. (1968). Practicas de Biología. 1 edición, Barcelona España. UNAM.
- (19) Guía del niño, trimestral No. 23, 1988 pp. 19.
- (20) Fernández et al. Estudio de caso ano imperforado en el Departamento del Quindío. 1999.
- (21) Toxinas ambientales URL.A\sec5 htm.2002)  
Hhttp//210.35.120/translatec?hl=enls...n%2Ben%2bmalformaciones%3Den%26h%3D.
- (22) A. Avellaneda, M. Izquierdo; mayo 2002. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras Código CiE-9-MC: 759.9.
- (23) Asociación Española para el registro y estudio de malformaciones congénitas ASEREMAC, código CIE-9-MC: 756.9, vínculo a catálogo McKusick 173800 173750, 2002.
- (24) Dolle P, Dierich A, Lemear M, et al. 1993.
- (25) Muenke M, Schell U. Fibroblast-Growth-Factor receptor Mutations In Human Skeletal Disorders. Trens Genet 1995; 11; 308-13.
- (26) Pérez García, Roberto et al. Agenesia de vesícula biliar y del conducto cístico: Informe de dos pacientes. Revista Mexicana de Cirugía general; 15 (3): 138-43, jul-sep 1993.
- (27) Peña A. Posterior Sagital Anorectoplasty: Results in the management of 332 cases of anorectal malformations. Pediatr Surg Int 3:94-104, 1998.

- (28) Caplan S. Michael MD Associate Professor Department of Pediatrics, Northwestern University Medical School, Chicago. II Neoreviews. Mayo 2001; 2; E103-E109.
- (29) Flores Gerardo, Servicio de Neonatología Hospital Puerto Montt, Revisión Bibliográfica. 2001.
- (30) Izquierdo M, Avellaneda A; Código CIE-9-MC: 753.0. Vínculos a catálogo McKusick: 191830 febrero 2002.
- (31) Rosemberg Helmar. Capítulo 5 Anatomía Patológica de los Aparato Urinario y Genital masculino. 2001.
- (32) Asociación Española para el Registro de malformaciones congénitas (AEREMAC). Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Código CIE-9-MC-759-89. Vínculos a catálogo McKusick; 107480, junio 2002.