



**Asociación entre el Desarrollo de Malformaciones Congénitas y la
Exposición Prenatal de Mujeres Gestantes a Emisiones Vehiculares de PM₁₀
y CO, en la Ciudad de Manizales, entre Julio de 2014 y Julio de 2015**

Autores

LEYDI TATIANA CUADRADO GRISALES

Médico General, Universidad de Manizales

Candidata a especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Caldas

LEIDY DIANA HENAO NAVARRO

Médica y Cirujana. Especialista en Ginecología y Obstetricia

Especialista en Medicina Materno Fetal

Docente Universidad de Caldas



BEATRIZ HELENA ARISTIZÁBAL ZULUAGA

Ingeniera Química. Doctora en Ciencias Químicas

Docente Universidad Nacional de Colombia sede Manizales

DIRECTOR DE PROYECTO DE GRADO

NELSON ENRIQUE ARIAS ORTIZ

Médico y Cirujano. Doctor en Salud Pública

Docente Universidad de Caldas

Especialización en Ginecología y Obstetricia

Facultad de Ciencias para la Salud

Universidad de Caldas



Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	6
2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3. MARCO TEÓRICO	13
4. OBJETIVOS	30
4.1 Objetivo general	30
4.2 Objetivos específicos	30
5. METODOLOGÍA	31
5.1 Tipo de estudio	31
5.2 Hipótesis	31
5.3 Población de estudio	31
5.4 Muestra	31
5.5 Criterios de selección de los casos y los controles	32
5.6 Criterios de exclusión	32
5.7 Operacionalización de variables	33
5.8 Proceso metodológico	34
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
7. RESULTADOS	38
7.1 Patrones Espaciales	38
7.2 Análisis descriptivo	39
7.3 Análisis bivariado	44
7.4 Análisis multivariado	46
8. DISCUSIÓN	52
9. LIMITACIONES	57
10. CONCLUSIONES	<u>58</u>
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	59



Lista de Tablas

Tabla 1. Variables evaluadas en el estudio	33
Tabla 2. Frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra	40
Tabla 3. Características de las malformaciones.....	43
Tabla 4. Análisis Bivariado	44
Tabla 5. Diagnóstico y categorización de MC.....	46
Tabla 6. Análisis Multivariado, modelo de regresión logística utilizando la primera definición de exposición a PM ₁₀ . (Cuartil superior (Q4) Vs Q1 – Q3	47
Tabla 7. Análisis Multivariado, modelo de regresión logística utilizando la primera definición de exposición PM ₁₀ . (Q2, Q3 y Q4, Vs Q1).....	48
Tabla 8. Análisis Multivariado, modelo de regresión logística utilizando la primera definición de exposición a CO. (Cuartil superior (Q4) Vs Q1 – Q3).....	49
Tabla 9. Análisis Multivariado, modelo de regresión logística utilizando la primera definición de exposición CO. (Q2, Q3 y Q4, Vs Q1).....	50



Lista de Figuras

Figura 1. Patrón espacial de los casos de malformaciones congénitas en Manizales con base a la residencia de las pacientes.....	38
Figura 2. Patrón espacial de los controles con malformaciones congénitas en Manizales con base a la residencia de las pacientes.....	39
Figura 3. Exposición a emisiones vehiculares de CO en Ton/año en una resolución de 250m ² según estatus del evento.	42
Figura 4. Exposición a emisiones vehiculares de PM ₁₀ en Ton/año en una resolución de 250m ² según estatus del evento	42
Figura 5. Tendencia de aumento del riesgo de malformaciones fetales a medida que aumenta el grado de exposición a CO	51
Figura 6. Tendencia de aumento del riesgo de malformaciones fetales a medida que aumenta el grado de exposición a CO y PM ₁₀	51



1. INTRODUCCIÓN

La salud está fuertemente influenciada por el aire que se respira, debido a que su mala calidad puede ocasionar la muerte como consecuencia de enfermedades cardiovasculares y respiratorias, además, exacerba las enfermedades crónicas. Sumado a esto, existe evidencia científica del compromiso que puede generar para la salud de las gestantes, afectando los productos de su gestación (1).

A largo plazo, las exposiciones a la contaminación del aire aumentan las probabilidades que tiene una persona para desarrollar patologías en varios espectros y morir prematuramente por enfermedades del corazón, afecciones respiratorias crónicas, infecciones pulmonares, cáncer de pulmón, diabetes y otros problemas, incluidas las malformaciones fetales. Incluso, las exposiciones a corto plazo en días de alta contaminación, pueden desencadenar cuadros clínicos que generen picos en las hospitalizaciones por salud respiratoria con riesgo cardiovascular, amenazas de parto pretérmino y pérdidas de la gestación (2).

Según estimaciones de The Health Effects Institute (9), la contaminación atmosférica en las ciudades y zonas rurales de todo el mundo provoca cada año 4,2 millones de muertes prematuras; esta mortalidad se debe a la exposición a materia particulada de 2,5 micrones o menos de diámetro (PM2.5). Las personas que viven en países de ingresos bajos y medianos soportan de forma desproporcionada la carga que supone la contaminación del aire exterior; por esta razón, el 91% de muertes prematuras se producen principalmente en las Regiones de Asia Sudoriental y en el Pacífico Occidental de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9).

Las Malformaciones Congénitas (MC) se definen como defectos estructurales primarios de un órgano o parte del mismo, que resultan de una anomalía inherente al desarrollo, ya sea por una interrupción en su fase inicial o un desarrollo erróneo (4). Según la OMS, cada año cerca de 3 millones de fetos e infantes nacen con alguna anomalía congénita mayor, lo que genera alrededor de 500.000 muertes



en todo el mundo. Se estima la prevalencia de Anomalías Congénitas (AC) mayores entre un 2 y 3 % de todos los nacimientos vivos en países desarrollados, cifra que puede alcanzar hasta un 7% en países en vía de desarrollo (2).

En la actualidad, no existen estimaciones sólidas del número de niños nacidos con un trastorno congénito grave atribuible a causas genéticas o ambientales; no obstante, los más frecuentes son los defectos cardíacos congénitos, defectos del tubo neural y síndrome de Down (3). Es preciso mencionar que subsisten importantes incertidumbres respecto a la incidencia y la mortalidad atribuibles a trastornos congénitos, sobre todo en países que carecen de un sistema adecuado de registro de defunciones. Las cifras ponen de relieve que la labor destinada a reducir la incidencia y mortalidad ligadas con AC es indisociable, siendo considerada en los Objetivos de Desarrollo del Milenio, donde se planteó reducir en dos terceras partes, entre los años 1990 y 2015, la mortalidad de los niños menores de cinco años. El vigente tercer objetivo tiene como meta eliminar la mortalidad evitable neonatal y una lograr una reducción significativa de la mortalidad en menores de 5 años, como parte de la agenda vigente para las Naciones Unidas hasta el año 2030 (3).

La etiología de la mayoría de las malformaciones no se ha establecido o se considera multifactorial, por lo que se deben realizar búsquedas de las causas de riesgo posiblemente implicadas en su aparición. Para este fin, se han diseñado diferentes programas de vigilancia epidemiológica en Europa (España) y Latinoamérica (México), entre otros países, con el objetivo de identificar factores asociados ambientales o teratógenos, implantar políticas de diagnóstico prenatal, prevención primaria, secundaria y terciaria, y crear estadísticas útiles para la comprensión de esta problemática (1); Sin embargo, ninguno de estos programas se encuentra estandarizado, ni se utiliza de forma rutinaria en Colombia, desconociendo la importancia de su creación, ya que representa la única forma de determinar el impacto epidemiológico de las MC en cada una de las poblaciones y territorios; así, se pueden crear campañas de prevención, detección temprana y



manejo, con el fin de disminuir la mortalidad de estas alteraciones y evitar la aparición de secuelas y de discapacidad. (4)

Debido a la relación entre la contaminación atmosférica y diferentes problemas de salud, la OMS determinó un límite de exposición a contaminantes ambientales, que considera seguro para la salud humana. Estas orientaciones deben ser consideradas por parte de los entes gubernamentales, para implementar medidas y desarrollar políticas públicas que disminuyan el impacto de los agentes contaminantes en la salud de las personas (5).

Este estudio pretende explorar la asociación entre el desarrollo de malformaciones congénitas y la exposición prenatal a emisiones vehiculares de PM₁₀ y CO, en el grupo poblacional de mujeres gestantes de la ciudad de Manizales, entre julio de 2014 y julio de 2015.



2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la OMS (2), las AC o MC son definidas como alteraciones del desarrollo (morfológicas, estructurales, funcionales o moleculares), presentes al nacer, aunque sus manifestaciones pueden ser detectadas posteriormente. Se han reconocido factores modificables, tales como exposiciones farmacológicas, factores ambientales, condiciones relacionadas con la madre y el abuso de sustancias psicoactivas o exposición a sustancias químicas. Otros factores incluyen la genética, pero la mayoría se deben a causas inexplicables.

En el mundo, las AC afectan a 1 de cada 33 lactantes y causan 3,2 millones de discapacidades al año. Se calcula que cada año 270.000 recién nacidos fallecen durante los primeros 28 días de vida, debido a AC. Teniendo en cuenta el alto impacto que tienen las AC en el mundo, se han creado diferentes programas de vigilancia epidemiológica. Uno de estos es el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), que se presenta como un programa de investigación clínica y epidemiológica que busca identificar la relación de factores de riesgo en la etiología de las anomalías congénitas en los hospitales de América Latina, con un enfoque metodológico de casos y controles. Desde el año 2002, se encuentran registrados en la red hospitalaria (ECLAMC) activa en Colombia, hospitales de Bogotá y Cali. A partir del año 2012 se incluyó un centro de tercer nivel de Pereira.

Las AC son la segunda causa de mortalidad en menores de un año en Colombia y generan más del 30% de la discapacidad en la población general. Según el Ministerio de Salud y Protección Social Colombiano, la frecuencia de AC se calcula entre el 3 y 7% en menores de 1 año. Adicionalmente, el Instituto Nacional de Salud de Colombia, en Risaralda, durante el año 2013, reportó una proporción de incidencia de AC en menores de 1 año de 765,9 X 100.000 habitantes (3).

Las tasas de mortalidad infantil, enfermedades crónicas y discapacidad por anomalías, trastornos o malformaciones congénitas son elevadas y están asociadas



con los abortos espontáneos. Se ha establecido que algunas anomalías congénitas tienen origen genético, infeccioso o ambiental, aunque en la mayoría de los casos resulta difícil determinar su causa. Estas anomalías pueden ocasionar discapacidades crónicas que tienen un gran impacto en los afectados, sus familias, el sistema de salud y la sociedad en general (6).

En Suramérica, se ha estimado que la prevalencia de anomalías congénitas detectadas está alrededor del 6% de los nacimientos. De estos defectos, los más frecuentes son los de cierre del tubo neural, con una prevalencia de 24 casos por cada 10.000 nacimientos, cifra que supera a las prevalencias en el resto del mundo. Este hecho ha sido adjudicado a que en la mayoría de países suramericanos no es permitida la interrupción artificial del embarazo bajo ningún concepto, además, no se realiza adecuadamente la prevención preconcepcional con ácido fólico (2).

Considerando que los defectos congénitos pueden tener diversas causas, es necesario entonces aplicar un amplio repertorio de métodos de prevención. La mayoría de los trastornos congénitos de origen ambiental se pueden prevenir con medidas de salud pública como la prevención de las infecciones de transmisión sexual, la aplicación de leyes sobre la gestión de sustancias químicas tóxicas (incluyendo algunos productos de uso agrícola), la vacunación contra la rubéola o el enriquecimiento de los alimentos básicos con micronutrientes (yodo y ácido fólico). Por otro lado, las medidas de prevención que se apliquen pueden depender de la edad (fase del ciclo vital) (7).

Para establecer o reforzar programas nacionales de control de los defectos congénitos se necesitan pautas técnicas, así como considerar las actuaciones prioritarias que competen a la comunidad internacional (8). En este sentido, se deben promover medidas legislativas y actuaciones de salud pública para reducir al mínimo la exposición de la población, especialmente de las mujeres embarazadas, a infecciones que puedan ser teratogénicas, a sustancias químicas y factores de riesgo ambiental (8). En todo el mundo se han sumado esfuerzos investigativos para



establecer una asociación entre los contaminantes ambientales y los resultados perinatales adversos. Por tanto, se identifican informes que constituyen una base científica sobre los efectos de la exposición global a la contaminación del aire y su carga de enfermedad (1).

Los dos contaminantes principales que se consideran indicadores clave de la calidad del aire en el ambiente, son las partículas finas (partículas en suspensión que miden menos de 2.5 micrómetros de diámetro aerodinámico, comúnmente denominadas PM_{2.5}) y el ozono. Los análisis muestran que gran parte de la población mundial vive en áreas con concentración poco saludable de estos contaminantes (9). Por otro lado, la contaminación del aire por partículas finas proviene de las emisiones de vehículos o por componentes industriales, las centrales eléctricas que queman carbón, así como otras fuentes humanas y naturales. Si bien la exposición a partículas más grandes en el aire también puede ser perjudicial, los estudios han demostrado que las altas concentraciones promedio de PM_{2.5} en el transcurso de varios años representan el predictor más consistente y sólido de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, respiratorias y otros tipos de enfermedades (1).

En Colombia, el Ministerio del Medio Ambiente estableció una serie de lineamientos que regulan la emisión de las industrias (fuentes fijas) y encargó a las corporaciones autónomas regionales la monitorización de dichas emisiones. De este modo, son las propias industrias las encargadas de implementar medidas para mantener sus emisiones por debajo del límite aceptado, so pena de recibir diferentes sanciones por parte de los entes gubernamentales (8). Además, los avances en la legislación que reglamenta el límite recomendado de emisiones, con el fin de minimizar el daño ambiental y reducir efectos nocivos en la salud de los habitantes de las zonas cercanas a una fuente emisora identificada (10).

Otros estudios han aportado una caracterización y evaluación de la calidad del aire en la ciudad de Manizales, que han permitido reconocer algunas características



de las fuentes emisoras, los agentes contaminantes y la distribución espacial y temporal de las emisiones en el territorio; por ejemplo, “se ha determinado como una importante fuente emisora el tráfico vehicular, con varios puntos críticos según el flujo de individuos y los agentes automotores, de acuerdo con los reportes de las estaciones de monitoreo del Liceo y Fundadores” (12-13).

Los estudios de evaluación de calidad del aire en la ciudad de Manizales, analizan datos provenientes de diferentes fuentes, como los reportes obligatorios de las industrias o la medición de agentes contaminantes en estaciones permanentes ubicadas en diferentes puntos de la ciudad, ambos realizados por la Corporación Autónoma Regional de Caldas (CORPOCALDAS) (13). Adicionalmente, los estudios han proyectado una estimación de las emisiones del parque automotor, extrapolarlo la afluencia de los vehículos en las diferentes vías de la ciudad. En el 2018, Gómez et al (14) publicaron un estudio que incluyó una desagregación temporal y espacial de la contaminación atmosférica, proveniente de emisiones de tráfico vehicular, específicamente PM_{10} y CO , logrando establecer una resolución espacial en cuadrículas de 1 km x 1 km, y determinar las áreas con mayor concentración de estos agentes en la ciudad.

Pese a estos antecedentes, en Manizales no se han publicado estudios que asocien la contaminación atmosférica con los defectos congénitos, razón suficiente para considerar este estudio pertinente bajo un diseño de casos y controles, que permita evaluar si la exposición de las madres gestantes a las emisiones atmosféricas provenientes del tráfico vehicular, tiene una relación directa con los casos de malformaciones congénitas que se presentan en el municipio.

Después de realizar el proceso de revisión, surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es la asociación entre el desarrollo de malformaciones congénitas y la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM_{10} y CO , en la ciudad de Manizales entre julio de 2014 y julio de 2015?



3. MARCO TEÓRICO

La contaminación del aire consistentemente se clasifica entre los principales factores de riesgo, muerte y discapacidad en todo el mundo. Respirar aire contaminado durante mucho tiempo ha sido reconocido como un factor que contribuye al aumento de probabilidades de desarrollar enfermedades cardíacas, respiratorias crónicas, infecciones pulmonares y cáncer. En el año 2017, la contaminación del aire fue el quinto mayor factor de riesgo de mortalidad a nivel mundial, asociado con 4,9 millones de muertes y 147 millones de años de vida saludable perdidos (9).

En todo el mundo, los niveles ambientales de $PM_{2.5}$ exceden los límites de calidad del aire establecidos por la OMS, por eso la pauta para la concentración de $PM_{2.5}$ promedio anual ha sido fijada en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a partir de la evidencia de los efectos de la exposición a largo plazo a $PM_{2.5}$ (9). Es precisamente sobre la base de una comprensión fundamental de la forma cómo la contaminación del aire afecta la salud, que los investigadores cuantifican la carga de enfermedad por la contaminación del aire mediante un cálculo que incluye la forma de exposición a la contaminación del aire. Este ejercicio se traduce en número de muertes y años perdidos, por enfermedad o discapacidad (es decir, los años de vida ajustados por discapacidad o AVAD). Los cálculos ayudan a proyectar las acciones de intervención en la calidad del aire y proporcionan información importante sobre los impactos de los contaminantes específicos, los riesgos que enfrentan los grupos particulares de personas y las tendencias en la huella de la contaminación del aire a través del tiempo (9).

Así pues, en el mundo, la contaminación del aire reduce la esperanza de vida en un promedio de 1 año y 8 meses. Una pérdida que se ubica justo debajo de la relacionada con el tabaquismo, pero por encima de la que corresponde al agua no potable y al cáncer de pulmón. Los países menos desarrollados, donde la exposición a la contaminación del aire es a menudo la más alta, se enfrentan a los



mayores descensos en la esperanza de vida relacionada con la contaminación del aire (9).

En 2017, el 92% de la población del mundo aún vivía en las zonas donde $PM_{2.5}$ superaba la referencia de la OMS para considerar un indicador de aire saludable; mientras el 54% vivía en áreas que excedían el objetivo de la Organización, a menudo por un margen sustancial (9). Esto explica que la creciente carga de enfermedad por la contaminación del aire sea uno de los principales desafíos de los gobiernos nacionales y los funcionarios de salud pública, con implicaciones de largo alcance para las economías nacionales y una incidencia directa en el bienestar humano. Una mejor comprensión de las fuentes de contaminación del aire y los principales contribuyentes a la carga para la salud significa un paso crítico para la implementación de políticas eficaces de control de contaminación del aire (9).

El Material Particulado (MP) es un conjunto de partículas sólidas y líquidas emitidas directamente al aire, tales como hollín de diesel, polvo de vías, fertilizantes usados en la agricultura y partículas resultantes de procesos productivos. El MP no sedimenta en períodos cortos, sino que permanece suspendido en el aire debido a su tamaño y densidad. Estas partículas en suspensión MP son una compleja mezcla de productos químicos y/o elementos biológicos, dentro de lo que se encuentran metales, sales, materiales carbonosos, Compuestos Orgánicos Volátiles (COV), Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP) y endotoxinas que pueden interactuar entre sí, formando otros compuestos (15).

Debido a que las partículas son de tamaño, forma y composición variada, para su identificación han sido clasificadas en términos de su diámetro aerodinámico, que corresponde al diámetro de una esfera uniforme, en unidad de densidad, que alcanza la misma velocidad terminal de asentamiento que la partícula de interés y que está determinado por su forma y su densidad. De acuerdo con esto, pueden ser categorizadas como finas y gruesas (15).



El Monóxido de Carbono (CO) es un gas inodoro e incoloro, derivado de la combustión incompleta de hidrocarburos. Las principales fuentes de CO se dividen en dos grandes grupos:

Exógenas: se identifican, entre otras, las relacionadas con el ambiente laboral, el hogar (responsable de la mayoría de los episodios en embarazadas) y la contaminación ambiental, destacando el tabaquismo como la fuente más importante de exposición crónica a CO, debido a que el humo del cigarrillo contiene aproximadamente un 4% de este gas, y un cigarrillo fumado en 7-10 minutos libera alrededor de 40 ml de CO (16). Asimismo, la carboxihemoglobina (COHb), que es la hemoglobina unida a CO, en un no fumador, es de 1-3%, mientras en un fumador puede alcanzar valores de incluso 10 a 15% (17).

Endógenas: Son el resultado del catabolismo de los pigmentos sanguíneos, principalmente la hemoglobina (75% de la producción). El hombre produce normalmente 0,42 ml/h; en la mujer, en cambio, la tasa de síntesis varía dependiendo de la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre. De esta forma, la producción en la fase folicular es igual a la del hombre, duplicándose durante la fase lútea. Este fenómeno se debe a la acción inductora de la progesterona sobre el sistema enzimático hepático.

Durante el embarazo, la producción aumenta sustancialmente, cayendo rápidamente en el postparto. Las razones de esta alza son múltiples, destacando el rol de la progesterona, el aumento de la masa eritrocitaria en el embarazo (que da cuenta del 30-40% del aumento), y la producción fetal, que representa un 15% del alza y un 5% de la producción materna total (17). Además, se han sugerido otros mecanismos para la toxicidad mediada por CO, dentro de los cuales se destacan el daño por reperfusión del sistema nervioso central (SNC), que sigue a la etapa aguda y la reoxigenación tisular, que facilita la producción de radicales libres de O₂, También existe evidencia de que la exposición a CO causa peroxidación lipídica, llevando a una desmielinización reversible del SNC.



Por otra parte, en modelos animales en los que se han hecho transfusiones con sangre saturada de COHb, no se han reproducido las consecuencias clínicas esperadas, planteándose que la pequeña fracción de CO disuelta en plasma tiene un rol fisiopatológico importante. Por último, la perturbación de la actividad citocrómica también puede explicar ciertos efectos tóxicos del gas (18).

Compartimento feto-placentario: el CO disuelto en el plasma materno, atraviesa la barrera placentaria por difusión pasiva. Algunos autores han propuesto la existencia de un mecanismo de difusión facilitador agregado. La COHb fetal es de alrededor de un 0,7 a 2,5%, con un cociente COHb fetal/COHb materna de 0,6-1,6. En líneas generales, la concentración de COHb materna es levemente menor a la fetal; esta diferencia es prácticamente inexistente en no fumadoras, pero alcanza importante magnitud en fumadoras (17).

Se ha estudiado en modelos animales, el comportamiento de la COHb, tanto en el feto como en la madre, a la exposición aguda y crónica al CO, logrando establecer las siguientes conclusiones:

- Durante una intoxicación aguda, hay un rápido aumento de la COHb materna, con una disminución posterior lenta. En el feto, la COHb se incrementa lentamente, alcanzando la concentración materna en un lapso de 1 y 1/2 a 2 horas; luego, esta sigue aumentando, hasta doblar el nivel materno (17).
- En una intoxicación crónica, durante las primeras 2 a 3 horas, se produce un aumento rápido de la COHb materna; posteriormente, la tasa de incremento se enlentece, alcanzando una meseta en 7 a 8 horas. En tanto, la COHb fetal alcanza el nivel materno en 5-6 horas en animales y en 14-24 horas en humanos. De ese modo, se logra un estado de equilibrio en 36 a 48 horas, con una concentración de COHb fetal un 15-20% mayor que la materna (18).

Compartimento fetal: en intoxicaciones agudas, el compromiso fetal es proporcional al grado de afectación materna asociándose con los niveles de COHb



de ésta. En general, cuando la intoxicación es leve a moderada, los resultados perinatales son buenos. En cambio, en la exposición crónica, independiente de la magnitud de ésta, el feto puede resultar mucho más afectado que la madre.

El CO en el feto produce las mismas alteraciones sobre el transporte y la entrega de O₂ que en el adulto. Dos mecanismos principales son los responsables de la toxicidad del CO en el feto: Hipoxia tisular, acción directa del CO sobre las proteínas con grupo heme e induce mitosis en embriones de rata expuestos in útero (19).

Se debe aclarar que los efectos tóxicos del CO, varían dependiendo del período gestacional en el cual ocurre la exposición. En el periodo embrionario, por ejemplo, hay evidencia suficiente para considerar al CO como un teratógeno, diferenciando tres áreas principales de daño: sistema locomotor, sistema nervioso y paladar hendido.

En el sistema nervioso se presentan disgenesia telencefálica, alteraciones conductuales durante la infancia y reducción del volumen cerebeloso (según modelos animales); en el sistema locomotor se reconoce la probabilidad de desarrollar agenesia de extremidades y malformaciones de manos y pies, displasia y luxación congénita de cadera e hipoplasia mandibular con glosoptosis. En el caso del paladar hendido, la intoxicación con CO podría estar asociada directamente con el tabaquismo (17).

La exposición a CO también puede llevar a una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y a una restricción del crecimiento postnatal, así como a la muerte fetal. Frente a esta última, se sabe que el nivel crítico de COHb fetal es aproximadamente del 60% y clínicamente el riesgo es altísimo cuando aparece algún grado de compromiso de la conciencia materna. Asimismo, se ha sugerido una relación entre intoxicación por CO y el síndrome de muerte súbita infantil. En consecuencia, el parto prematuro es más frecuente en pacientes intoxicadas por CO.



Durante los últimos años, ha sido posible observar en ratas una disminución de la inmunidad no específica y el desarrollo de cardiomegalia a expensas de cavidades derechas, causada por una hiperplasia miocárdica; también, se han descrito los efectos sobre canales de sodio de membrana y retardo en la mielinización (17).

Sin duda, la emisión de contaminantes de origen vehicular, es una de las causas más relevantes en el deterioro de la calidad del aire, lo que afecta la composición química de la atmósfera a nivel local y regional. La extracción de la atmósfera del material particulado en suspensión se produce por diversos mecanismos, bien sea por deposición seca o por deposición húmeda, cuya eficacia depende esencialmente del diámetro, la composición química y las propiedades termodinámicas de las partículas. Esto indica que el material particulado está asociado con compuestos con conocida actividad genotóxica, mutagénica y carcinogénica (15).

La Asamblea Mundial de la Salud (20) realizada en el año 2015, en su resolución WHA68.8, determinó que la contaminación del aire se encuentra entre las principales causas evitables de morbilidad y mortalidad en todo el planeta, y constituye por sí sola el riesgo ambiental más importante para la salud a nivel mundial. En la resolución también se reconoce que cada año se producen 4,3 millones de defunciones a causa de la exposición a la contaminación doméstica del aire, indicadores a los que se deben agregar 3,7 millones de muertes al año asociadas con la contaminación atmosférica en exteriores. Estas cifras imponen un elevado costo a las sociedades, razón por la cual la Asamblea de la Salud subrayó que las causas profundas de la contaminación del aire y de sus efectos adversos en la salud deben ser consideradas predominantemente de carácter socioeconómico, declarándose consciente de la necesidad de abordar los determinantes sociales de la salud relacionados con el desarrollo en los entornos urbanos y rurales, incluida la erradicación de la pobreza, como elemento indispensable del desarrollo sostenible, que ayuda a reducir el impacto sanitario de



la contaminación del aire. Además, la Asamblea reconoció que para propiciar opciones de política que protejan la salud y reduzcan las inequidades sanitarias, es preciso abogar por enfoques intersectoriales de acción sanitaria, en particular por la adopción de directrices que incorporen la salud en todas las esferas.

Los dos hechos recientes de alcance mundial que ofrecen oportunidades de sinergia y eficiencia y que son pertinentes para la aplicación de la resolución WHA68.8 del año 2015, son el Acuerdo de París, adoptado en la 21.ª Sesión de la Conferencia de las Partes en la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático, y la selección de indicadores para las metas relativas a la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible (20).

El Acuerdo de París pone de relieve la necesidad de contrarrestar firmemente la tendencia actual en lo relativo a la emisión de gases que contribuyen al cambio climático, lo que a su vez requiere la aplicación de una serie de políticas de atenuación, entre ellas las tecnologías de combustión limpia y los mecanismos de gestión de la demanda. Muchas de esas políticas también limitan los contaminantes atmosféricos insalubres, tales como las partículas. Por otra parte, existen contaminantes que afectan directamente al clima y la salud humana, por ejemplo, el hollín.

La reducción de la contaminación atmosférica y los millones de defunciones que se producen cada año por causas asociadas a la contaminación exigirá la modificación de muchas tecnologías y políticas ineficientes, que también dan lugar a emisiones de contaminantes relacionados con el clima. Con respecto a la Agenda 2030, se debe mencionar el acuerdo sobre los indicadores para el seguimiento de las metas asociadas a los Objetivos de Desarrollo Sostenible. (21)

Las metas y los indicadores de los Objetivos de Desarrollo Sostenible relacionados con la salud, las ciudades, y la energía, se identifican en la resolución WHA68.8. Cuatro de estos indicadores se notifican actualmente en las bases de datos de la OMS y cuentan con la cooperación internacional para asegurar su



calidad e integridad, incluso a través de la Plataforma Mundial en pro de la Calidad del Aire y la Salud, acogida por la OMS (20).

En términos generales, existe cierto grado de sensibilización respecto a las repercusiones sanitarias derivadas de la exposición a la contaminación atmosférica. Sin embargo, el sector sanitario carece de acceso a las pruebas científicas existentes. Además, no se han evaluado suficientemente las repercusiones sanitarias de las intervenciones emprendidas en otros sectores, para prevenir enfermedades provocadas por la contaminación del aire, en particular, en entornos específicos como viviendas o ciudades. Asimismo, existen pocas evaluaciones de costos y beneficios conexos.

En este contexto, un programa de actividades alentaría la investigación y los análisis, ayudando a mejorar el acceso a las pruebas, desde una perspectiva general y económica, haciendo énfasis en los riesgos y beneficios sanitarios de las políticas específicas para determinados sectores y grupos sociales, así como en las intervenciones para reducir la contaminación del aire (22).

En la actualidad, los datos que reflejan las tendencias sanitarias asociadas a la exposición a la contaminación del aire y sus fuentes, se están recopilando y notificando mediante diferentes tecnologías y procedimientos. Con el fin de facilitar una mayor armonización en la recopilación de datos y la presentación de informes sobre exposición a la contaminación atmosférica y sus efectos conexos, se están perfeccionando instrumentos de seguimiento y presentación de informes y se está desarrollando un material de orientación como parte de un programa de trabajo separado. Específicamente, se pretende hacer un seguimiento a las principales fuentes de exposición humana a la contaminación atmosférica, incluyendo viviendas y ciudades, centros de salud y zonas rurales.

Precisamente, el marco para la armonización, análisis, notificación y visualización de datos que se está elaborando en el contexto de la plataforma mundial de la OMS sobre la calidad del aire y la salud, establecido en enero de



2014, servirá de mecanismo principal para obtener estimaciones fiables, válidas y accesibles sobre la exposición humana a la contaminación del aire en todo el mundo. Esta plataforma mundial seguirá apoyándose en todas las fuentes de datos pertinentes existentes, procurando mejorar la calidad de los datos y ampliar la cobertura geográfica, en estrecha colaboración con los organismos internacionales, nacionales, y grupos de investigación (22).

La prevención de las enfermedades provocadas por la contaminación del aire requiere una colaboración intersectorial eficaz, con miras a posibilitar una mayor participación y un mejor liderazgo del sector sanitario. La hoja de ruta incluye un programa de trabajo específico centrado en el fortalecimiento de la capacidad de los agentes sanitarios para utilizar pruebas y argumentos de salud pública, destinados a contribuir e influir en los procesos de formulación de políticas sobre la contaminación del aire (en particular en los sectores del transporte, agricultura, energía y gestión de desechos), con el fin de fortalecer la capacidad para diseñar políticas e intervenciones, que consigan favorecer la calidad del aire y la salud.

Es necesario el establecimiento de plataformas que permitan al sector sanitario cooperar con otros sectores, proporcionar acceso a información científica, bases de datos y modelos relativos a los efectos previstos de las políticas, aumentando la capacidad de evaluación de los efectos sanitarios, además de hacer un análisis de las relaciones costo-beneficio y costo-eficacia de las medidas de mitigación para el sector sanitario y otras partes interesadas pertinentes. De igual modo, se pueden eliminar las fuentes de contaminación del aire presentes en el sector de la salud, por ejemplo, los generadores diesel para suministrar electricidad a servicios o centros de salud, edificios y tecnologías médicas energéticamente ineficientes (22).

En este sentido, el fortalecimiento de la capacidad institucional se centrará en la aplicación en los países, en particular en aquellos de ingresos bajos y medianos. En ese contexto se elaborarán ejemplos y modelos de buenas prácticas que se pondrán a prueba en colaboración con los gobiernos, por ejemplo, para formular



políticas y planes destinados a velar por un aire más limpio en espacios interiores, mediante un mejor acceso al uso continuado de combustibles y tecnologías no contaminantes en los hogares de poblaciones rurales y pobres. También se prestará apoyo a partes interesadas para que colaboren y aprovechen oportunidades no explotadas de promover, entre diferentes sectores, políticas urbanísticas que ayuden a prevenir las enfermedades producto de la contaminación del aire. Este enfoque ayudará en la promoción de la salud en el ámbito subnacional, aunado a medidas y comportamientos orientados a reducir la contaminación del aire. Por otra parte, se fortalecerá la demanda general para que se cumplan y apliquen las medidas nacionales conexas, contribuyendo al logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible concernientes a la salud, las ciudades y la energía (22).

Investigaciones relacionadas con el material particulado, realizadas en lugares como Italia, España, Beijing, Suecia, China y Estados Unidos demuestran la presencia de MP en la atmósfera por causas naturales y antropogénicas, enfatizando en la necesidad de adelantar estudios relacionados con los efectos causados por la presencia de este contaminante, con el fin de implementar estrategias para su control (15). En Colombia los estudios adelantados sobre estos contaminantes, han sido desarrollados en las principales ciudades del país como lo describen las siguientes experiencias:

En la ciudad de Santiago de Cali se evidenció, por medio de modelos estadísticos, que durante el periodo marzo-diciembre de 2000, se presentaron varios casos en los cuales la norma local para el área en estudio fue superada. Esta norma de índice de la calidad del aire, fue calculada de la misma forma en la que se calcula la norma local para Cali, con datos registrados dentro del área de estudio, con el objetivo de que fuera específica para la zona de influencia (23).

En el Valle de Aburrá se identifican investigaciones relacionadas con Partículas en Suspensión Total (PST), que arrojaron un nivel de contaminación en aumento durante los últimos años, superando los 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, muy por encima de los niveles



de precaución para la salud, definidos por la OMS ($35 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Si se considera el material particulado respirable (PM_{10}), el diagnóstico se confirma en su tendencia ascendente con niveles muy altos ($70 \mu\text{g}/\text{m}^3$), en relación con el umbral de precaución fijado por la entidad ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$), para niveles de exposición crónica (24).

En la ciudad de Medellín se realizaron diferentes mediciones con el fin de determinar las concentraciones de fondo de material particulado y su variación temporal y espacial. Otras mediciones estuvieron encaminadas a caracterizar física y químicamente el material particulado recolectado, obteniendo como resultado la variación temporal y espacial de las concentraciones de metales, con valores representativos para el caso de metales como calcio, hierro y magnesio en las muestras del material colectado. También en la ciudad de Manizales se ha estudiado la relación existente entre la concentración de material particulado PM_{10} y las condiciones de accesibilidad territorial urbana, con datos provenientes de seis estaciones de monitoreo ubicadas geoespacialmente dentro del municipio (25).

Para la OMS, las AC o MC deben ser entendidas como alteraciones del desarrollo (morfológicas, estructurales, funcionales o moleculares) presentes al nacer, aunque sus manifestaciones pueden ser detectadas posteriormente. Constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones morfológicas o funcionales de origen prenatal presentes desde el nacimiento y resultan de una alteración de la embriogénesis. En más del 50 % de los casos no se logra establecer la etiología del defecto y en los que se identifica, puede relacionarse con modificaciones cromosómicas, combinación de factores hereditarios, carencias de micronutrientes o teratógenos presentes en el medio ambiente (26).

Existe una amplia variedad clínica de defectos congénitos clasificados como mayores y menores. Los defectos congénitos mayores son aquellos que representan un riesgo vital y requieren un tratamiento médico o quirúrgico. Los defectos menores no presentan secuelas en la calidad o esperanza de vida del paciente (26). Asimismo, se han reconocido factores modificables como



exposiciones farmacológicas, factores ambientales, herencia multifactorial, condiciones relacionadas con la madre y abuso de sustancias psicoactivas o exposición a sustancias químicas. Otros factores incluyen la genética, pero la mayoría de las MC se deben a causas inexplicables.

Desde el año 1982, las MC ocuparon el primer lugar entre las causas de muerte infantil en los Estados Unidos de América, situación que aumentó el interés por estas enfermedades a nivel mundial. El mismo fenómeno ocurrió en varios países desarrollados donde disminuyó la incidencia de otras causas de morbimortalidad, como infecciones o bajo peso al nacer. Colombia es un país que no se escapa de este conjunto estadístico y desde 1994, constituyen la segunda causa de mortalidad infantil, contribuyendo con 11% de los niños muertos (27)

La prevalencia de las Malformaciones Congénitas Mayores (MCM) es de 2% a 3% en todos los recién nacidos (RN); sin embargo, este valor aumenta hasta un 10% si se incluye la etapa del embarazo, considerando los RN con MC menores y el tiempo de seguimiento. Existe variabilidad en la prevalencia a nivel mundial, asunto que se puede explicar a partir de las diferencias que existen en relación con las definiciones en diversos países, donde se consideran las características fenotípicas propias que dependen de la etnia, la genética y el ambiente. Gracias al aumento en el interés en las MC a nivel mundial, se han desarrollado muchos grupos de investigación, que tratan de encontrar causas para plantear estrategias de prevención. A partir de estos estudios se han descubierto factores de riesgo que tienen que ver con MCM, como edad materna, exposición a agentes ambientales, infecciones, medio físico, aspecto nutricional tóxico, medicamentos, enfermedades maternas o relacionadas con la etnia, componentes hereditarios, entre otros (27).

Dentro de los distintos grupos conformados se encuentran: el Estudio Cooperativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), El Registro Europeo de Anomalías Congénitas (EUROCAT) y el Estudio Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC); este último es un programa de



investigación clínica y epidemiológica de las anomalías del desarrollo, que opera con nacimientos hospitalarios en países latinoamericanos (27-5).

En cuanto a la contribución relativa de las causas específicas de mortalidad neonatal, también se observan variaciones entre poblaciones. A los defectos congénitos les corresponde una parte considerable de la carga de enfermedad y acumulan en conjunto entre 25,3 y 38,8 millones de años de vida perdidos ajustados por discapacidad en el mundo. En la Región de las Américas, los defectos congénitos se encuentran entre las principales causas de muerte y, si bien en los países con menores ingresos los defectos congénitos representan en términos relativos menos de 5% de las causas de mortalidad infantil, en los países de mayores ingresos a este grupo de causas se le asocia el 30% de las muertes registradas antes del año de vida. Además, los defectos congénitos constituyen una de las principales causas de discapacidad en la niñez. La prevalencia de discapacidad moderada y grave en menores de 14 años en países con bajos y medianos ingresos de la Región se ha estimado en 4,5% y una proporción considerable se atribuye a defectos congénitos (28).

En el año 2010, la Asamblea Mundial de la Salud (28) adoptó una resolución especial sobre los defectos congénitos en la que se insta a todos los Estados Miembros a:

- Fomentar la sensibilización acerca de la importancia de los defectos congénitos como causa de morbilidad y mortalidad infantil y establecer prioridades, consignar recursos y formular planes y actividades para integrar intervenciones eficaces de prevención de los defectos congénitos y su atención.
- Desarrollar sistemas de vigilancia orientados a contar con datos sobre los defectos congénitos en el marco de los sistemas nacionales de información sanitaria.

- 
- Crear capacidades en materia de prevención y tratamiento de los defectos congénitos y de atención a los niños, así como prestar apoyo a las familias con niños con defectos congénitos y discapacidades asociadas, y velar porque los niños con discapacidad reciban la rehabilitación y el apoyo apropiados.
 - Intensificar las investigaciones y los estudios sobre la etiología, el diagnóstico y la prevención de los principales defectos congénitos y promover la cooperación internacional para combatir estas afecciones.
 - La vigilancia, monitoreo y evaluación de trastornos que, como los defectos congénitos, contribuyen sustancialmente a la carga de mortalidad, morbilidad y discapacidad son estrategias prioritarias que permiten valorar tendencias, diseñar intervenciones y dar respuesta a situaciones emergentes (28).

Once países cuentan con sistema nacional de vigilancia de anomalías congénitas: Argentina, Colombia, Costa Rica, Cuba, Guatemala, México, Panamá, Paraguay, República Dominicana, Uruguay y Venezuela. Los sistemas tienen características heterogéneas, así, 6 son sistemas de base hospitalaria; 10 incluyen en su definición de caso los nacidos vivos y los fetos muertos. En todos los sistemas de vigilancia se incluyen los casos con anomalías mayores y menores, excepto en Argentina, Colombia y Guatemala, que solo registran anomalías congénitas mayores. En el caso de Argentina, Costa Rica y Uruguay se elaboran informes periódicos que consolidan y presentan los resultados de la vigilancia; además, los registros de Argentina y Costa Rica disponen de manuales operativos (28).

La Organización Panamericana de la Salud desde el año 2016 invitó a los países miembros a fortalecer la vigilancia de los defectos de nacimiento como herramienta para la obtención de estimaciones más precisas de la prevalencia de la microcefalia y otras anomalías congénitas en recién nacidos. EUROCAT reporta una prevalencia de 215,4 por 10.000 nacidos vivos, por lo que los ubica dentro de las primeras causas de muerte en los niños menores de cinco años. Por su parte, ECLAMC



reporta una tasa de prevalencia de defectos congénitos en la región de 2,6 %, siendo Brasil (4,0 %) y Chile (3,1 %) los países con las tasas más altas. En Chile, particularmente, los principales defectos congénitos son la cardiopatía congénita (35,3 casos por 10.000 nacidos vivos) y la polidactilia (23,4 casos por 10.000 nacidos vivos) (2).

La notificación de defectos congénitos en Colombia ha aumentado un 39,9% entre los años 2015 y 2017, pasando de 4.994 a 6.985 casos. Asimismo, la tasa de prevalencia por 10.000 nacimientos pasó de 75,6 a 106,6. Por área de residencia se encontró una notificación de casos más alta en los hijos de madres residentes en las áreas urbanas, cuatro veces mayor en promedio, comparado con los hijos de madres residentes en áreas rurales, siendo también más alta la tasa de prevalencia en el área urbana.

En el Plan Decenal Colombiano de Salud Pública 2012-2021, la vigilancia de los defectos congénitos es un componente esencial para orientar acciones que permitan prevenir y controlar este tipo de eventos de alta mortalidad; no obstante, el manejo y proceso de rehabilitación no siempre son exitosos, debido a la falta de servicios especializados, generando secuelas que representan una desventaja social y un alto costo para las familias y el Estado (26).

Actualmente, la contaminación del aire ambiental (*Ambient Air Pollution - AAP*), representa un importante problema de salud pública desde el punto de vista de la salud individual y colectiva. Cada persona está expuesta a diferentes concentraciones y tipos de contaminantes del aire durante la vida. Durante su vida, un adulto sano inhala 10–20 m³ de aire por día, según la constitución corporal y la actividad. En una mujer embarazada, la adaptación respiratoria al embarazo conduce a un volumen corriente significativamente mayor y a un mayor consumo de oxígeno (29-30). La OMS estimó que 3 millones de muertes prematuras en todo el mundo durante el año 2012 podrían atribuirse a AAP. Con base en esta evidencia,



se han adoptado e implementado una serie de medidas de salud pública ambiental a nivel individual y poblacional para mejorar la calidad del aire (29).

En la última década, un creciente cuerpo de evidencia ha asociado la exposición a AAP durante el embarazo con resultados adversos, especialmente el crecimiento fetal y la duración de la gestación. El embarazo puede constituir un estado particularmente susceptible a las toxinas contenidas en la contaminación del aire debido al alto nivel de proliferación celular, desarrollo de órganos y las capacidades cambiantes del metabolismo fetal. Es importante destacar que la salud de los recién nacidos está determinada por una combinación de factores genéticos, ambientales y sociales, incluida la salud materna durante el embarazo. Aunque los efectos de la AAP sobre los resultados adversos del embarazo pueden ser relativamente pequeños, se pueden esperar riesgos de salud atribuibles a una población mayor, debido a la naturaleza ubicua de la exposición. Por tanto, es importante que se adopten políticas apropiadas a escala mundial para disminuir las emisiones de AAP y crear conciencia sobre las mujeres embarazadas (29).

Partiendo de la suposición de que la exposición a AAP afecta al feto directamente a través de la exposición transplacentaria o indirectamente al incidir en los cambios fisiológicos en la madre, se reconoce que los resultados adversos del embarazo están asociados con una mayor morbilidad y mortalidad neonatal e infantil, así como con el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedad hepática y afecciones psiquiátricas, que más adelante en la vida podrían asociarse a AAP (29).

Las MC constituyen un problema de salud pública, por tanto requieren una atención multidisciplinaria desde la etapa preconcepcional con la asesoría genética y el estudio de factores de riesgo; en la etapa prenatal se requieren tamizajes y seguimientos ecográficos para la detección temprana, posibilitando la planeación del parto de acuerdo con el defecto congénito identificado, al tiempo que se garantizan la atención temprana e idónea, el tratamiento y el seguimiento integral para la discapacidad. Es importante tener en cuenta que su diagnóstico temprano



posibilita contribuir en la reducción de la mortalidad, pues ocasiona cerca del 20 a 30% de las muertes infantiles y un 30 a 50% de las muertes postnatales. De la proporción que logra sobrevivir, cerca del 25% desarrollará una discapacidad física o mental y el restante 50% tendrá una perspectiva favorable (2).



4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Establecer la asociación entre el desarrollo de malformaciones congénitas y la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM_{10} y CO , en la ciudad de Manizales, entre julio de 2014 y julio de 2015.

4.2 Objetivos específicos

Describir las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres, madres de productos de gestación con malformaciones fetales congénitas vivos o muertos, entre julio de 2014 y julio de 2015, en la ciudad de Manizales.

Describir el patrón espacial del lugar de residencia habitual de las madres de productos de la gestación malformados, con base en la residencia habitual de las pacientes.

Analizar la asociación entre las distribuciones espaciales de las emisiones vehiculares de PM_{10} y CO , determinadas por Gómez et al, y la distribución espacial de malformaciones fetales congénitas entre julio de 2014 y julio de 2015, en la ciudad de Manizales.



5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Estudio relacional, retrospectivo, de casos y controles.

5.2 Hipótesis

Hipótesis nula: las malformaciones congénitas no se relacionan con la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de material particulado menor a 10 micras (PM₁₀) y monóxido de carbono (CO) en la ciudad de Manizales, entre julio de 2014 y julio de 2015.

Hipótesis alterna: las malformaciones congénitas se relacionan con la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de material particulado menor a 10 micras (PM₁₀) y monóxido de carbono (CO) en la ciudad de Manizales, entre julio de 2014 y julio de 2015.

5.3 Población de estudio

Mujeres residentes en la zona urbana de Manizales, quienes tuvieron parto y fueron atendidas en SES Hospital Universitario de Caldas, en el periodo comprendido entre julio 1 de 2014 y julio 1 de 2015.

5.4 Muestra

Se determinó el tamaño de la muestra, teniendo en cuenta estudios donde se comparó la exposición a diferentes concentraciones de material particulado, encontrando una probabilidad de exposición a altas concentraciones del 15% en los controles (p1) y 40% en los casos (p2). También se consideró un OR esperado en este estudio de 3.5.

La confianza con la que se desea trabajar es del 95% (α) y el poder estadístico ($1-\beta$) que se quiere para el estudio es del 80%. Se definió una relación de 1:2 entre



casos y controles, es decir dos controles por cada caso. Con estos criterios se aplicó la siguiente fórmula para cálculo de muestra:

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Los cálculos realizados determinaron un tamaño de muestra de 36 casos y 72 controles.

5.5 Criterios de selección de los casos y los controles

Definición de caso

- Paciente con residencia en la zona urbana de Manizales entre julio de 2014 y julio de 2015, con atención de parto o aborto en un centro obstétrico de Manizales, entre julio de 2014 a julio de 2015, cuyo producto de la gestación fue diagnosticado con malformación congénita.

Definición de control

Paciente con residencia en la zona urbana de Manizales, con atención de parto en un centro obstétrico de Manizales entre julio de 2014 y julio de 2015, cuyo producto de la gestación fue un recién nacido sano.

5.6 Criterios de exclusión

- Datos incompletos o ilegibles en la historia clínica
- Dirección de domicilio materno no referenciable mediante plataforma informática de referenciación geográfica (gvSIG, Google Earth®, Google Street View®).

5.7 Operacionalización de variables

Se recolectaron variables sociodemográficas, clínicas y de exposición de los casos y controles seleccionados, variables de exposición a contaminación ambiental, y variables de resultados perinatales. Las variables consideradas en el estudio son descritas en la Tabla 1.

Tabla 1. Variables evaluadas en el estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES FINALES	TIPO
EDAD	Fecha de nacimiento de la paciente según el registro en la historia clínica	Años	Numérica, Razón continua.
ESTADO CIVIL	Estado civil de la paciente.	Soltera Casada Conviviente Viuda Separada Divorciada	Categórica nominal politómica cerrada
DIRECCIÓN DE RESIDENCIA Y BARRIO	Dirección del sitio considerado como lugar de residencia de la paciente durante el embarazo	Carrera Calle Avenida Número Barrio	Categórica nominal politómica abierta
ESTRATO	Estrato Socioeconómico de la paciente	1 2 3 4 5 6	Ordinal, politómica, cerrada
COORDENADA DE RESIDENCIA	Referenciación geográfica del lugar de residencia referido mediante, Google Earth®, Google Street View®).	Latitud -Norte -Sur Longitud -Este -Oeste En grados, minutos, segundos	Categórica nominal politómica abierta
NIVEL DE ESCOLARIDAD	Último año de estudio cursado	Año educativo	Categórica, ordinal, politómica abierta

OCUPACIÓN	Ocupación de la paciente	Tipo de ocupación	Categórica, nominal, politómica, abierta
RÉGIMEN DE SALUD	A qué régimen de salud pertenece la paciente incluida en el estudio	Ninguno Contributivo Subsidiado ¿Otro, Cual?	Categórica nominal politómica-semicerrada
NÚMERO DE HIJOS	Número de hijos que tiene la paciente al revisar la historia clínica	Número	Numérica, razón discreta
SEXO FETAL	Diagnóstico ecográfico o clínico	Masculino Femenino	Categórica Nominal Dicotómica
MALFORMACIÓN FETAL MAYOR	Diagnóstico ecográfico o clínico	Si No	Categórica Nominal Dicotómica
MALFORMACIÓN POR SISTEMAS	Diagnóstico Ecográfico o clínico	Si No	Categórica Nominal Dicotómica
MUERTE FETAL POR MALFORMACIÓN CONGENITA	Datos del DANE SIVIGILA ECLAMC	Si No	Categórica Nominal Dicotómica
NIVEL DE CONTAMINACIÓN CON PM₁₀ EN LUGAR DE RESIDENCIA	Nivel de contaminación con PM ₁₀ en el área de residencia de la paciente, utilizando los valores descritos por Gómez et al, 2018.	Gg/yr*K m2	Numérica, de razón, continua
NIVEL DE CONTAMINACIÓN CON CO EN LUGAR DE RESIDENCIA	Nivel de contaminación con CO en el área de residencia de la paciente, utilizando los valores descritos por Gómez et al, 2018	Gg/yr*K m2	Numérica, de razón, continua

* PM₁₀: Estimado de las emisiones vehiculares de material particulado menor a 10 micras. **CO: estimado de las emisiones vehiculares de monóxido de carbono. *

5.8 Proceso metodológico

Tras recibir la base de datos de todas las mujeres que tuvieron parto en SES Hospital de Caldas entre julio de 2014 a julio de 2015, se revisaron en su totalidad 787 historias clínicas, se identificaron los casos y controles que cumplieron los criterios de inclusión y se descartaron aquellos con uno o más criterios de exclusión.



Posteriormente, se inició un muestreo aleatorio sistemático utilizando un generador de números aleatorios disponible en la web (32). La información obtenida se procesó de manera exclusiva por parte los autores de la investigación. Los datos se registraron en una base de datos creada en el programa Excel 2016®.

La variable “dirección de domicilio” se obtuvo directamente de la historia clínica y corresponde a la información de residencia habitual previamente entregada por la paciente. La variable “coordenada de domicilio” se generó tras la ubicación geográfica, mediante aplicación Google Maps®, obteniendo las coordenadas de longitud y latitud de la vivienda en grados, minutos y segundos.

Para conocer la concentración de emisiones vehiculares en la ciudad de Manizales, se utilizaron los datos de la estimación de la desagregación espacio-temporal de las concentraciones de PM₁₀ y CO para julio de 2014 y julio de 2015, descritas por Gómez et al. (14). Con los datos de esta estimación, se creó una capa geográfica cuadrangular con una definición de 250 por 250 metros, mediante el aplicativo ArcGIS®, conociendo así la distribución espacial de las concentraciones de PM₁₀ y CO.

Para determinar las variables “concentración PM₁₀” y “concentración CO”, se creó una capa geográfica en el aplicativo Google My Maps® con el domicilio de cada caso y control, usando las coordenadas de los domicilios. La capa fue superpuesta en la capa de la distribución espacial de las concentraciones; además, se tomó como concentración de exposición, el valor la concentración correspondiente al punto en línea recta más cercano a la ubicación del domicilio de cada caso y control.



6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico de Jamovi – Stats Open now (licencia gratuita) y Stata 14.2 (licencia particular de uno de los investigadores). Las variables se describieron de acuerdo con su naturaleza así: las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas; las variables cuantitativas se expresaron como mediana y rango intercuartílico. La anterior asignación se da de acuerdo a su distribución no normal (valor de p prueba de normalidad de Shapiro Wilk < 0.05).

Las variables de interés sobre concentración de CO y de material particulado menor a 10 micras se recategorizaron en variables cualitativas de acuerdo a sus cuartiles; se utilizó como categoría de referencia aquellos que se encontraban en el primer cuartil (Q1), es decir, se compararon los cuartiles 2, 3 y 4 de la concentración de CO y PM₁₀ con respecto al primer cuartil; también se tuvo en cuenta otra variable de exposición donde se consideró como expuestas a aquellas pacientes con concentraciones de CO y PM₁₀ superiores al cuartil más alto (Q4), y las demás como no expuestas. Para el análisis de comparación de variables cuantitativas (concentración de CO y material particulado menor a 10 micras) entre casos y controles, se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Se estableció un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi – Cuadrado y se estableció un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística, calculando el Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza del 95 %.

Dada la distribución de la variable edad y peso del recién nacido en el análisis descriptivo, estos factores no se tuvieron en cuenta para el análisis bivariado por la ausencia de eventos en algunas categorías. Por la distribución de la variable régimen de salud, se decidió recategorizar pensando en el análisis bivariado, uniendo las categorías régimen especial y prepagada. Se realizó un análisis adicional para determinar si existió diferencia entre el tiempo de diagnóstico de



malformaciones de acuerdo al régimen de salud. Para este análisis se recategorizaron las variables tiempo de diagnóstico (diagnóstico temprano: 1º y 2º trimestre Vs diagnóstico tardío 3º trimestre) y régimen de salud en variables dicotómicas (régimen subsidiado y contributivo Vs régimen especial y Prepagada), se hizo la comparación a través de la prueba exacta de Fisher, se estableció una significancia estadística con valor de $p < 0.05$ y se estimó OR con un intervalo de confianza del 95 %.

Para el análisis multivariado se usó la regresión logística con el objetivo de construir un modelo explicativo para la exposición a material particulado y concentración de CO. Se realizó el ajuste de la medida de riesgo (OR) de acuerdo a las co-variables, tomando como referencia la siguiente ecuación:

$$p = P[Y = 1 | X_1, X_2, \dots, X_k] = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}}$$

Como limitante se debe mencionar que existió dificultad para el acceso a las historias clínicas en los centros de salud de Manizales; Clínica Ospedale y Assbasalud ESE, por lo cual no fue posible completar el número de casos planteado con el cálculo del tamaño de la muestra. En total se lograron recolectar 31 casos pertenecientes en su totalidad al S.E.S Hospital de Caldas. Lo anterior puede afectar la precisión y potencia del estudio para determinar asociación, adicionalmente se afectará la extrapolación de los resultados, ya que no fue posible la inclusión de todos los centros de referencia en el proceso de conformación de la muestra planteada.

7. RESULTADOS

7.1 Patrones Espaciales

Para determinar el patrón espacial de los casos de malformaciones congénitas en Manizales, con base en la residencia habitual de las pacientes, se creó una capa geográfica en el aplicativo Google My Maps® con el domicilio de cada mujer, usando las coordenadas de las residencias, allí se observó mayor concentración de casos en la zona céntrica de la ciudad, en relación con la mayor densidad poblacional de gestantes allí ubicadas. Como lo muestra la Figura 1.

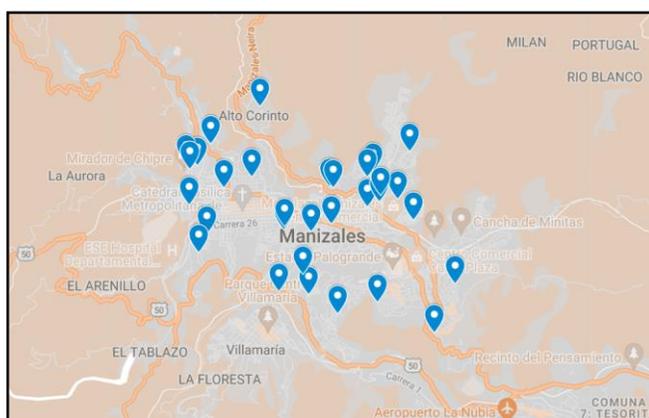


Figura 1. Patrón espacial de los casos de malformaciones congénitas en Manizales con base a la residencia de las pacientes

Se realizó el mismo procedimiento descrito para obtener la distribución espacial de los controles con malformaciones congénitas en Manizales, con base a la residencia de las pacientes como lo muestra la Figura 2.

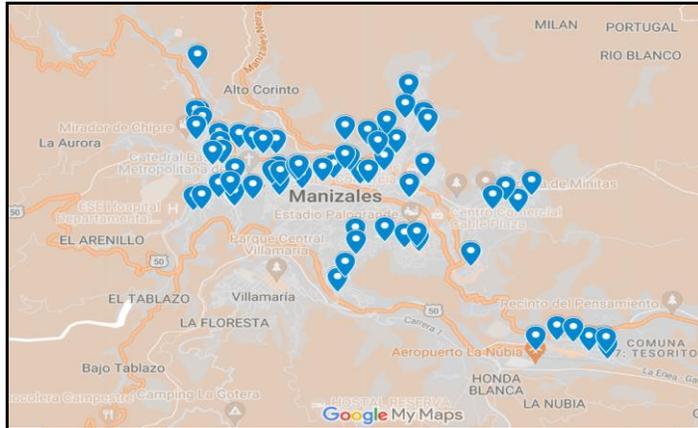


Figura 2. Patrón espacial de los controles con malformaciones congénitas en Manizales con base a la residencia de las pacientes

7.2 Análisis descriptivo

El análisis descriptivo de las variables del estudio que se muestra en la Tabla 2, incluye un total de 101 pacientes, 31 casos y 70 controles. Fue posible observar una diferencia estadísticamente significativa en el tipo de parto, entre los casos y los controles ($X^2= 10,4$, $p<0,003$), correspondiendo a una mayor proporción de parto vaginal en los controles y de parto por cesárea en los casos; sin embargo, se consideró que esta variable refleja la consecuencia de la complicación de la malformación congénita, por lo cual no es directamente interpretable dado que el modelo no fue diseñado para probar esta asociación.

Tabla 2. Frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra

Variable		<u>Casos</u>	<u>Controles</u>	<u>Total</u>	<u>X²</u>	<u>P</u>
		n (%)	n (%)	n (%)		
PM₁₀	(Ref)	5 (16,1)	21 (30)	26 (25,7)	3,37	0,338
	Q2 (0,95)	8 (25,8)	18 (25,7)	26 (25,7)		
	Q3 (2,23)	10 (32,3)	13 (18,6)	23 (22,9)		
	Q4 (7,98)	8 (25,8)	18 (25,7)	26 (25,7)		
Expuesto PM₁₀	NO (< 2,23)	23 (74,2)	18 (25,7)	26 (25,7)	9,55	0,992
	Si (>= 2,23)	8 (25,8)	52 (74,3)	75 (74,3)		
CO	Q1 (21,7)	6 (19,4)	20 (28,6)	26 (25,7)	1,5	0,681
	Q2 (50,1)	7 (22,6)	18 (25,7)	25 (24,8)		
	Q3 (104)	9 (29)	15 (21,4)	24 (23,8)		
	Q4 (368)	9 (29)	17 (24,3)	26 (25,7)		
Expuesto CO	No (<104)	22 (71)	53 (75,7)	26 (25,7)	0,253	0,615
	Si (>=104)	9 (29)	17 (24,3)	75 (74,3)		
Edad	Menor de 15 años	0 (0)	1 (1,4)	1 (1)	3,33	0,189
	De 15 a 35 años	31 (100)	63 (90)	94 (93,1)		
	Más de 35 años	0 (0)	6 (8,6)	6 (5,9)		
Estado civil	Madre soltera	15 (48,4)	37 (52,9)	52 (51,5)	0,172	0,679
	Convive con pareja	16 (51,6)	33 (47,1)	49 (48,5)		
Ocupación de la madre	Trabaja	22 (71)	47 (67,1)	69 (68,3)	0,146	0,93
	Estudia	2 (6,5)	5 (7,1)	7 (6,9)		
	Desempleada	7 (22,6)	18 (25,7)	25 (24,8)		
Escolaridad	Primaria	1 (3,2)	2 (2,9)	3 (3)	1,54	0,673
	Secundaria	12 (38,7)	33 (47,1)	45 (44,6)		
	Técnico	10 (32,3)	24 (34,3)	34 (33,7)		
	Profesional	8 (25,8)	11 (15,7)	19 (18,8)		
Régimen EPS	Contributivo	19 (61,3)	47 (67,1)	66 (65,3)	7,68	0,053
	Subsidiado	4 (12,9)	18 (25,7)	22 (21,8)		

	Especial	4 (12,9)	2 (2,91)	6 (5,9)		
	Prepagada	4 (12,9)	3 (4,3)	7 (6,9)		
Estrato	Bajo	18 (58,1)	27 (38,6)	45 (44,6)	4,2	0,122
	Medio	10 (32,3)	38 (54,3)	48 (47,5)		
	Alto	3 (9,7)	5 (7,1)	8 (7,9)		
Edad gestacional	Pretérmino	2 (6,5)	2 (2,9)	4 (4)	0,73	0,405
	A termino	29 (93,5)	68 (97,1)	97 (96)		
Sexo del recién nacido	Masculino	16 (51,6)	37 (52,9)	53 (52,5)	0,013	0,908
	Femenino	15 (48,4)	33 (47,1)	48 (47,5)		
Peso del recién nacido	Bajo peso	1 (3,2)	0 (0)	1 (1)	6,98	0,03
	Adecuado peso	28 (90,3)	70 (100)	98 (97)		
	Macrosómico	2 (6,5)	0 (0)	2 (2)		
Tipo de parto	Vaginal	22 (71)	66 (94,3)	88 (87,1)	10,4	0,003
	Cesárea	9 (29)	4 (5,7)	13 (12,9)		
Total		31 (30,7)	70 (69,3)	101 (100)		

*Se representa frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra. Valor de p para Chi - cuadrado.

La exposición a emisiones vehiculares de PM₁₀ y CO (Ton/año/250m²) presentó una distribución estadística no normal (prueba de Shapiro Wilk p = < 0.001). En el caso de CO, la mediana de exposición para los casos fue de 75,3 Ton/año/250m² (p25=25.3; p75=111) y para los controles fue de 45 Ton/año/250m² (p25=17.1; p75=96.2). No se observó diferencia estadísticamente significativa en la exposición entre casos y controles (U-Mann-Whitney= 948; p=0,315) (Ver Figura 4).

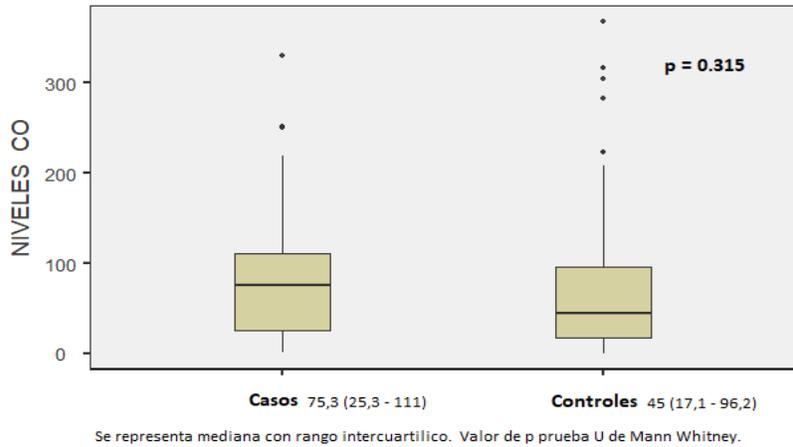


Figura 3. Exposición a emisiones vehiculares de CO en Ton/año en una resolución de 250m² según estatus del evento.

Para el caso de PM₁₀, la mediana de exposición para los casos fue de 1,01 Ton/año/250m² (p25=0.607; p75=2.37) y para los controles 0.813 (Ton/año/250m²) (p25=0.277; p75=2.18). Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa al realizar la comparación entre casos y controles (U-Mann-Whitney= 945; p=0,303) (Ver Figura 5).

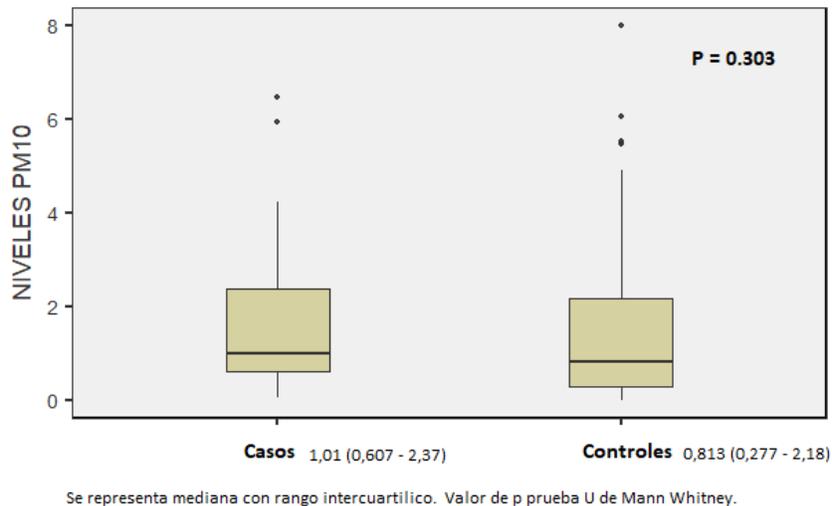


Figura 4. Exposición a emisiones vehiculares de PM₁₀ en Ton/año en una resolución de 250m² según estatus del evento

El diagnóstico de malformación congénita, tiende a ser mayor en el periodo postnatal. Un poco más de la mitad de todos los casos correspondieron a malformación mayor, además se observó que el sistema más frecuentemente afectado fue el genitourinario (Ver Tabla 3), a diferencia de lo reportado en el informe: “DEFECTOS CONGÉNITOS COLOMBIA 2018”, del Instituto Nacional de Salud, donde el mayor número de casos, se notificó en malformaciones del sistema osteomuscular (polidactilia, gastrosquisis y talipes equinovarus); en segundo lugar, se encontraron las malformaciones congénitas del sistema circulatorio y en tercer lugar, las malformaciones congénitas del sistema nervioso central (26).

Tabla 3. Diagnóstico y categorización de MC

Variable	Categoría	n	%
Malformación mayor	Si	17	54,8
	No	14	45,2
Edad gestacional al momento del diagnóstico	Primer trimestre	1	3,2
	Segundo trimestre	5	16,2
	Tercer trimestre	8	25,8
	Postnatal	17	54,8
Malformación de acuerdo a sistemas	Genitourinario	11	35,48
	Osteomuscular	4	12,9
	Gastrointestinal	3	9,68
	Nervioso	2	6,45
	2 o más Malformaciones	2	6,45
	Respiratorio	2	6,45
	Visual	2	6,45
	Mesodérmico	2	6,45
	Asociación Vacterl	1	3,23
	Piel	1	3,23
Cardiovascular	1	3,23	
Total		31 (100)	

7.3 Análisis bivariado

En el análisis bivariado no se observó asociación estadísticamente significativa entre la exposición a PM₁₀ y CO y la presencia de malformaciones congénitas (Ver Tabla 4). Se encontró asociación estadísticamente significativa para la presencia de malformaciones congénitas y estrato socioeconómico, al comparar el estrato bajo (estrato 1 y 2) con el estrato medio (estrato 3 y 4) (p=0,047). También se observó asociación estadísticamente significativa para la presencia de malformaciones congénitas y régimen EPS para especial/prepagada (p: 0,013). Además, se encontró diferencia estadísticamente significativa, en el tipo de parto, entre los casos y los controles (p=0,003), el parto por cesárea, tiende a ser mayor en los casos que en los controles como consecuencia de la malformación congénita.

Tabla 4. Análisis Bivariado

Variable		Casos	Controles	P	OR	IC (95%)
		n (%)	n (%)			
PM ₁₀ cuartiles	Q1 (0,29)	5 (16,1)	21 (30)		1	
	Q2 (0,95)	8 (25,8)	18 (25,7)	0,34	1,87	0,51 - 6,73
	Q3 (2,23)	10 (32,3)	13 (18,6)	0,072	3,23	0,91 - 11,57
	Q4 (7,98)	8 (25,8)	18 (25,7)	0,34	1,87	0,52 - 6,73
Expuesto PM ₁₀	NO (< 2,23)	23 (74,2)	18 (25,7)		1	
	Si (> 2,23)	8 (25,8)	52 (74,3)	0,992	1,01	0,38 - 2,64
CO	Q1 (21,7)	6 (19,4)	20 (28,6)		1	
	Q2 (50,1)	7 (22,6)	18 (25,7)	0,687	1,29	0,37 - 4,58
	Q3 (104)	9 (29)	15 (21,4)	0,271	2	0,58 - 6,85
	Q4 (368)	9 (29)	17 (24,3)	0,361	1,77	0,52 - 5,97
Expuesto CO	No (<104)	22 (71)	53 (75,7)		1	
	Si (>104)	9 (29)	17 (24,3)	0,615	1,28	0,49 - 3,29
Estado civil	Convive con pareja	16 (51,6)	33 (47,1)		1	
	Madre soltera	15 (48,4)	37 (52,9)	0,679	0,84	0,36 - 1,95
Ocupación de la madre	Trabaja	22 (71)	47 (67,1)		1	
	Estudia	2 (6,5)	5 (7,1)	0,858	0,86	0,15 - 4,75

	Desempleada	7 (22,6)	18 (25,7)	0,719	0,83	0,31 -2,28
Escolaridad	Primaria	1 (3,2)	2 (2,9)		1	
	Secundaria	12 (38,7)	33 (47,1)	0,802	0,73	0,06-8,77
	Técnico	10 (32,3)	24 (34,3)	0,887	0,83	0,07 - 10,27
	Profesional	8 (25,8)	11 (15,7)	0,775	1,45	0,12 - 18,96
Régimen EPS	Subsidiado	4 (12,9)	18 (25,7)		1	
	Contributivo	19 (61,3)	47 (67,1)	0,331	1,82	0,54 - 6,08
	Especial / Prepagada	8 (25,8)	5 (7,1)	0,013	7,2	1,52 - 34,14
Estrato	Bajo	18 (58,1)	27 (38,6)		1	
	Medio	10 (32,3)	38 (54,3)	0,047	0,39	0,15 - 0,98
	Alto	3 (9,7)	5 (7,1)	0,894	0,9	0,19 - 4,24
Edad gestacional	Pretérmino	2 (6,5)	2 (2,9)		1	
	A término	29 (93,5)	68 (97,1)	0,405	0,43	0,056 - 3,18
Sexo del	Masculino	16 (51,6)	37 (52,9)		1	
	Femenino	15 (48,4)	33 (47,1)	0,908	1,05	0,45 - 2,45
Tipo de parto	Vaginal	22 (71)	66 (94,3)		1	
	Cesárea	9 (29)	4 (5,7)	0,003	6,75	1,89 - 24,11
Total		31 (30,7)	70 (69,3)			

*Se representa frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra. Se presenta valor de p de prueba Chi - Cuadrado para comparación entre casos y controles, Odds Ratio e intervalo de confianza de 95 %.

Adicionalmente se realizó un análisis entre el régimen de salud y el momento del diagnóstico de malformación congénita; se observó asociación estadísticamente significativa, al comparar el régimen especial/prepagada frente al régimen subsidiado/contributivo ($p=0,026$). Este hallazgo podría obedecer a un sesgo de diagnóstico, el cual podría reflejar la oportunidad de los servicios de salud en el momento del diagnóstico (Ver tabla 5).

Tabla 5. Momento de diagnóstico de malformación congénita

Variable	Diagnóstico tardío (3°T* y postnatal)	Diagnóstico temprano (1°T* Y 2°T*)	P	OR	IC (95)		
Régimen de salud	Subsidiado y contributivo	21 (84)	0,03	10,5	1,41 - 78,06		
	Régimen especial y Prepagada	4 (16)				4 (66,7)	1
	Total	25 (100)				6 (100)	

*T: Trimestre

*Diagnóstico MC

7.4 Análisis multivariado

En la Tabla 6 se reflejan los resultados de un modelo de regresión logística, tomando la presentación de MC como la variable dependiente y la concentración de emisiones de PM₁₀, utilizando la primera definición de exposición, como variable independiente, encontrando una asociación estadísticamente significativa al realizar el ajuste por régimen de EPS; sin embargo, esta posible asociación a la exposición a PM₁₀ no se considera lineal.

Tabla 6. Análisis Multivariado, modelo de regresión logística utilizando la primera definición de exposición a PM₁₀. (Cuartil superior Q4 Vs Q1 – Q3)

Variable	P	ORa	Intervalo de confianza 95%	
			Inferior	superior
Exposición a PM₁₀ (Q4)	0,825	0,843	0,186	3,809
Contributivo			Ref.	
Subsidiado	0,794	1,229	0,261	5,801
Especial / prepagada	0,015	8,484	1,507	47,756
Estrato bajo			Ref.	
Estrato medio	0,439	0,577	0,144	2,317
Estrato alto	0,414	0,323	0,021	4,859
Primaria			Ref.	
Secundaria	0,487	0,365	0,021	6,241
Técnico	0,526	0,373	0,017	7,813
Profesional	0,585	0,381	0,012	12,233
Sexo fetal femenino	0,526	1,538	0,407	5,812
Edad gestacional > 37	0,101	0,158	0,017	1,436
Estado civil Madre soltera	0,801	1,168	0,082	74,238

Se presenta modelo multivariado realizado a través de regresión logística, se muestra Odds Ratio ajustado, intervalo de confianza de 95 %. OR ajustado régimen de salud, estrato, escolaridad, sexo fetal, edad gestacional, estado civil de la madre.

En la Tabla 7 se muestran los resultados del modelo multivariado previamente descrito, el cual toma la presentación de MC como la variable dependiente y la concentración de emisiones de PM₁₀, utilizando en esta ocasión la segunda definición de exposición como variable independiente y ajustado por las mismas co-variables mencionadas previamente. Se insinúa una tendencia al aumento del riesgo en las gestantes que tuvieron mayor exposición a PM₁₀, sin embargo, este solo fue estadísticamente significativo, al comparar las que se encontraban en el cuartil Q3 de exposición Vs las del cuartil Q1.

Tabla 7. Análisis Multivariado, modelo de regresión logística utilizando la primera definición de exposición PM₁₀. (Q2, Q3 y Q4, Vs Q1).

Variable	P	Intervalo de confianza 95%		
		ORa	Inferior	Superior
Exposición a PM₁₀ Q1		1		
Exposición a PM₁₀ Q2	0,151	2,957	0,673	13,005
Exposición a PM₁₀ Q3	0,011	8,167	16,09	41,458
Exposición a PM₁₀ Q4	0,108	3,541	0,758	16,541
Contributivo		1		
Subsidiado	0,368	0,517	0,123	2,17
Especial / prepagada	0,087	3,621	0,831	15,768
Estrato bajo		1		
Estrato medio	0,015	0,221	0,066	0,744
Estrato alto	0,435	0,461	0,066	3,229
Primaria		1		
Secundaria	0,875	0,796	0,046	13,717
Técnico	0,996	0,993	0,053	18,572
Profesional	0,664	2,066	0,078	54,773
Sexo fetal masculino	0,755	0,837	0,274	2,553
Edad gestacional > 37 semanas	0,379	0,371	0,041	3,383
Estado civil madre soltera	0,663	1,256	0,451	3,502

*Se presenta modelo multivariado realizado a través de regresión logística, se muestra Odds Ratio ajustado, intervalo de confianza de 95 %. OR ajustado régimen de salud, estrato, escolaridad, sexo fetal, edad gestacional, estado civil de la madre.

En la Tabla 8 se muestran los resultados de un modelo de regresión logística, tomando la presentación de MC como la variable dependiente y la concentración de emisiones de CO, utilizando la primera definición de exposición, como variable independiente, observándose al igual que para PM₁₀, existe asociación estadísticamente significativa al realizar el ajuste por régimen de EPS. Nuevamente, no considerada como una asociación lineal.

Tabla 8. Análisis Multivariado, modelo de regresión logística utilizando la primera definición de exposición a CO. (Cuartil superior Q4 Vs Q1 – Q3).

Variable	P	ORa	Intervalo de confianza 95%	
			Inferior	Superior
Exposición a CO	0,659	1,382	0,328	5,811
Contributivo				
Subsidiado	0,749	1,291	0,268	6,202
Especial / prepagada	0,013	8,861	1,569	50,023
Estrato bajo				
Estrato medio	0,388	0,541	0,134	2,183
Estrato alto	0,416	0,327	0,022	4,817
Primaria				
Secundaria	0,436	0,323	0,018	5,578
Técnico	0,522	0,369	0,017	7,753
Profesional	0,566	0,362	0,011	11,538
Sexo fetal masculino	0,552	1,501	0,394	5,701
Edad gestacional > 37 semanas	0,098	0,157	0,017	1,411
Estado civil madre soltera	0,844	1,128	0,082	72,729

Se presenta modelo multivariado realizado a través de regresión logística, se muestra Odds Ratio ajustado, intervalo de confianza de 95 %. OR ajustado régimen de salud, estrato, escolaridad, sexo fetal, edad gestacional, estado civil de la madre.

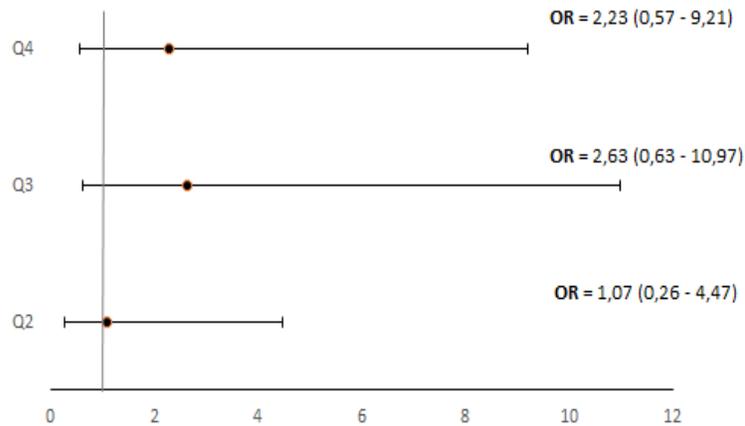
La Tabla 9 revela igual modelo explicativo para la concentración de CO con respecto a los casos de MC, utilizando la segunda definición de exposición y ajustado por las variables previamente descritas. No se encontró asociación entre la exposición de CO emitido en el área de residencia de la madre y la probabilidad de presentar malformaciones congénitas, en el curso de la gestación en los grupos de exposición.

Tabla 9. Análisis Multivariado, modelo de regresión logística utilizando la primera definición de exposición CO. (Q2, Q3 y Q4, Vs Q1).

Variable	P	ORa	Intervalo de confianza 95%	
			Inferior	Superior
Exposición a CO Q1		1		
Exposición a CO Q2	0,922	1,074	0,258	4,469
Exposición a CO Q3	0,187	2,625	0,627	10,996
Exposición a CO Q4	0,244	2,288	0,568	9,212
Contributivo		1		
Subsidiado	0,335	0,504	0,125	2,029
Especial / prepagada	0,084	3,492	0,846	14,423
Estrato bajo		1		
Estrato medio	0,039	0,302	0,097	0,941
Estrato alto	0,479	0,496	0,071	3,461
Primaria		1		
Secundaria	0,735	0,623	0,04	9,654
Técnico	0,895	0,827	0,049	14,073
Profesional	0,843	1,369	0,062	30,385
Sexo fetal masculino	0,963	0,975	0,334	2,844
Edad gestacional > 37 semanas	0,41	0,41	0,049	3,432
Estado civil madre soltera	0,982	1,012	0,377	2,716

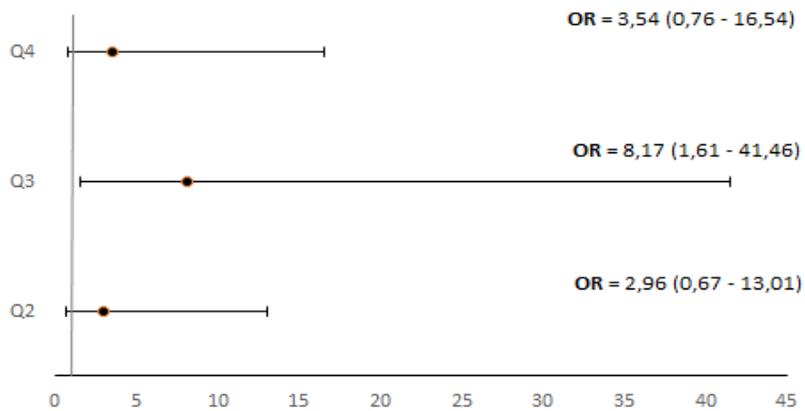
Se presenta modelo multivariado realizado a través de regresión logística, se muestra Odds Ratio ajustado, intervalo de confianza de 95 %. OR ajustado régimen de salud, estrato, escolaridad, sexo fetal, edad gestacional, estado civil de la madre.

En las Figuras 6 y 7 se insinúa una tendencia de aumento del riesgo de malformaciones fetales a medida que aumenta el grado de exposición a CO y PM₁₀; Esta tendencia no es estadísticamente significativa, excepto, al comparar el cuartil tres de exposición con el cuartil uno, donde se evidencia un aumento de riesgo de 7,17 veces de la presencia de malformaciones fetales (OR 8,17, IC 95% 1.61 – 41,46), este resultado pudo ser afectado por el tamaño de la muestra, ya que no tiene la precisión ni la potencia suficientes para determinar una asociación.



Se presenta gráfico de bosque de OR ajustado para la exposición a CO (cuartiles 2, 3 y 4). OR ajustado a través de regresión logística por: régimen de salud, estrato socioeconómico, escolaridad, sexo fetal, edad gestacional, estado civil de la madre.

Figura 5. Tendencia de aumento del riesgo de malformaciones fetales a medida que aumenta el grado de exposición a CO



Se presenta gráfico de bosque de OR ajustado para la exposición a PM10 (cuartiles 2, 3 y 4). OR ajustado a través de regresión logística por: régimen de salud, estrato socioeconómico, escolaridad, sexo fetal, edad gestacional, estado civil de la madre.

Figura 6. Tendencia de aumento del riesgo de malformaciones fetales a medida que aumenta el grado de exposición a CO



8. DISCUSIÓN

En éste estudio se analizó la asociación entre MC y la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM₁₀ y CO, en la ciudad de Manizales, entre julio de 2014 y julio de 2015; a partir de mediciones indirectas tras el modelamiento de datos agregados realizado por Gómez et al. y se describieron las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres participantes. También se obtuvo el patrón espacial de los casos de malformaciones congénitas en Manizales, con base en la residencia habitual de las pacientes, y se analizó la asociación entre las distribuciones espaciales de las emisiones vehiculares de PM₁₀ y CO, y la distribución espacial de las gestantes.

Mediante un enfoque de casos y controles aplicando análisis bivariados, multivariados y tras los diversos cruces realizados, se encontró asociación estadísticamente significativa para la presencia de malformaciones congénitas y estrato socioeconómico, al comparar el estrato bajo (estrato 1 y 2) con el estrato medio (estrato 3 y 4) ($p=0,047$); sin embargo, esta asociación no es directamente interpretable, porque el modelo no fue diseñado para probar tal asociación.

También fue posible observar una asociación con significancia estadística entre la presencia de malformaciones congénitas y el régimen de EPS especial/prepagado ($p: 0,013$); este resultado podría considerarse como un sesgo de diagnóstico, al asumir que el régimen especial/prepagado tiene acceso al servicio de salud de manera más oportuna y con diagnósticos más tempranos que las mujeres de los regímenes subsidiado/contributivo.

En cuanto a la presentación de malformaciones congénitas y la concentración de emisiones de PM₁₀, se insinuó una tendencia al aumento del riesgo en las gestantes que tuvieron mayor exposición, al comparar quienes se encontraban en el cuartil 3



de exposición Vs las del cuartil 1 (OR= 8.17; P= 0.011). Sin embargo, esta tendencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

A pesar de lo anterior, el objetivo principal de la investigación se cumplió, pues se analizó la asociación entre el desarrollo de malformaciones congénitas y la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM₁₀ y CO en la ciudad de Manizales, entre los meses de julio de 2014 y julio de 2015. A su vez, se consiguió describir las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres, madres de productos de la gestación con malformaciones fetales congénitas vivos o muertos, en el periodo de tiempo establecido. Adicionalmente, se obtuvo el patrón espacial de los casos de malformaciones congénitas en Manizales, con base en la residencia habitual de las pacientes, mediante la referenciación geográfica por la plataforma informática Google Maps®. Observándose mayor concentración de casos en la zona céntrica de la ciudad, en relación con la mayor densidad poblacional de gestantes allí ubicadas. Además se efectuó el último objetivo específico del estudio, pues se realizaron análisis descriptivos, bivariados y multivariados entre las distribuciones espaciales de PM₁₀ y CO, y la distribución espacial de mujeres, madres de productos de la gestación con malformaciones fetales congénitas permitiendo el examen de la correlación entre las variables.

Si bien los resultados no son consistentes, esto también ha ocurrido en otros estudios publicados (49-34-50-51), como consecuencia de los diferentes métodos de evaluación de los contaminantes del aire, la diversidad en la clasificación de las anomalías congénitas y los diferentes criterios de inclusión para las bases de datos. Es pertinente aclarar que, la base de la evidencia sobre el efecto de los contaminantes del aire en el riesgo de malformaciones congénitas es baja y las inconsistencias encontradas en la literatura, corresponden a estudios que informan sobre la contaminación del aire y las anomalías congénitas, que se han centrado en anomalías cardíacas o hendiduras orofaciales. Un ejemplo de ello, se evidencia en un metaanálisis (40) realizado en el año 2011, que tras una revisión detallada de



10 estudios epidemiológicos originales que examinaron la asociación entre el riesgo de anomalías congénitas y las concentraciones de contaminantes del aire, no encontró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de otras anomalías cardíacas y hendiduras orofaciales en relación con la exposición a contaminantes del aire diferentes al NO_2 y SO_2 .(40) Otro metaanálisis (41) publicado en el año 2014, abordó la asociación entre las anomalías congénitas y la exposición de las madres a la contaminación del aire durante el embarazo, mediante la combinación de estimaciones de riesgo para una variedad de contaminantes del aire (SO_2 , NO_2 , PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, CO y O_3) y resultados de defectos congénitos, pero tampoco reveló ninguna otra asociación significativa para las anomalías cardíacas y los defectos orales y faciales, lo que es coherente con el metaanálisis anterior publicado.

En este caso, se puede afirmar que en ambas revisiones sistemáticas se encontró una importante heterogeneidad de los estudios revisados, que pueden obedecer a diferencias inherentes entre los entornos de estudio, así como a diferencias en los diseños y métodos de análisis.

En un último metaanálisis publicado en el 2021, tras la revisión de 16 artículos, donde la gran mayoría correspondían a estudios de casos y controles como el presente estudio, los defectos orofaciales y las malformaciones cardíacas fueron las anomalías congénitas notificadas con mayor frecuencia, seguidas de los defectos del sistema neurológico (33). El $\text{PM}_{2.5}$ se asoció con el riesgo de presentar estenosis de la válvula pulmonar con un OR de 1,42 . Se observó además, que el riesgo de desarrollar tetralogía de Fallot estaba asociado con $\text{PM}_{2.5}$ con $\text{OR} = 1,52$. A diferencia de estos estudios, el muestreo de esta investigación estuvo planteado para detectar un riesgo mucho mayor ($\text{OR} > 3.5$); esta baja potencia estadística podría explicar por qué los resultados no alcanzaron la significancia estadística esperada.

Adicionalmente, como se mencionó anteriormente, en estos metaanálisis solamente se estimó un mayor riesgo de algunas combinaciones de malformaciones



congénitas y contaminantes del aire, especialmente, con anomalías cardíacas y hendiduras orofaciales (33), características no compartidas con los hallazgos del presente estudio, dado que se pudo observar que las malformaciones más frecuentes correspondían al sistema genitourinario, difiriendo de los estudios descritos previamente. Este hallazgo podría estar en relación con un sesgo diagnóstico, que a su vez, podría encontrar explicación en las dificultades que presentan las gestantes en el medio local para la realización de un diagnóstico adecuado y definitivo, por ejemplo, la práctica de ecocardiogramas fetales, neurosonografías, entre otros, lo que podría permitir determinar correctamente la presencia de malformaciones específicas y de esta manera no incurrir en un subdiagnóstico.

Por otra parte, cuando se presenta un evento de óbito fetal, es frecuente que las madres no autoricen la realización de un estudio anatomopatológico, quedando estos eventos sin diagnóstico definitivo, por ende sin descartarse por completo la presencia o no de malformación congénita mayor, como causa contribuyente a de muerte. Sumado a lo anterior; en el periodo que se determinó la recolección de la muestra para la realización de este estudio, en el centro hospitalario no existía un programa oficial de notificación de los eventos correspondientes a malformaciones congénitas, que sin duda hubiera permitido una búsqueda activa de estas patologías para consolidar una estadística confiable.

Todo lo anterior, podría explicar los hallazgos en cuanto al tipo de malformaciones más frecuentemente observadas, que difieren con los hallazgos presentados en estudios previos, aclarando que hasta el momento no existen estudios con hallazgos similares. Como se ha mencionado, en esta investigación, se llevó a cabo el análisis de exposición a contaminantes ambientales (PM₁₀ y CO) en la ciudad de Manizales, con base en mediciones indirectas tras el modelamiento de datos agregados realizado por Gómez et al. en el año 2014, constituyendo un punto importante de convergencia con los estudios anteriormente mencionados.



En el desarrollo de la investigación se usaron estaciones de monitoreo de rutina, como base para la evaluación de la exposición; las direcciones residenciales solo representan exposiciones cerca del hogar, no en otras situaciones, que se cree contribuyen de manera importante a la exposición personal, como el lugar de trabajo, los desplazamientos y las fuentes de contaminación del aire interior (40). Es preciso reconocer que esto constituye una desventaja del estudio, dado que este tipo de medición podría ser una fuente de error de clasificación, al no realizarse mediciones de exposición de los niveles de material particulado y monóxido de carbono en cada paciente (caso y control), las cuales permitirían estimar tanto la “dosis de exposición” como la “dosis absorbida”; ambas importantes para determinar si un agente ambiental realmente provoca un daño en la salud de un individuo (42), y en este caso, determinar si existe asociación entre la exposición a contaminantes ambientales y la presencia de las malformaciones congénitas.

Es claro que la heterogeneidad en el uso de indicadores ambientales y en la medición individual a la exposición ambiental se relacionan con el grado de desarrollo socioeconómico, político y estadístico en los distintos países (43); lo ideal sería contar con mediciones individuales o en microambientes específicos, pero las dificultades y el precio que conlleva medir distintos contaminantes simultáneamente, por tiempos prolongados y a nivel poblacional, justifican el uso de variables proxy en los estudios de evaluación de riesgos ambientales, sobre todo si se trata de una primera etapa de análisis exploratorio (44) .

Cabe mencionar, que aunque los resultados no mostraron la significancia estadística esperada, esta investigación es de gran valor académico, ya que no hay ningún estudio a nivel local ni nacional, acerca de este tema tan relevante en la actualidad mundial, respecto a la exposición prenatal de mujeres gestantes a emisiones vehiculares de PM_{10} y CO y la asociación con malformaciones congénitas. Este primer acercamiento al estudio de las consecuencias de la contaminación ambiental específicamente la exposición a material particulado y CO en la salud materno- perinatal, abre el camino para diseñar nuevas investigaciones



que permitan establecer relaciones de causalidad e implementar estrategias de salud pública, que de igual manera contribuyan para el fortalecimiento de los programas de notificación y que favorezcan a las mujeres gestantes de la región y el país.

9. LIMITACIONES

El limitado tamaño de la muestra, la cual tuvo un cálculo basado en un OR mayor ($OR: \geq 3.5$) que el rango establecido para otros estudios;(40-41-44). De este modo, el muestreo no fue alcanzado, probablemente porque la fuente de datos pertenecía a una sola institución de salud, lo que abrió la posibilidad a posibles sesgos de selección o confusión, aspecto que en este caso no representaría la población general y no permitiría observar el comportamiento total de la exposición a PM_{10} y CO sobre las malformaciones, al no haber tenido la precisión y potencia suficiente para determinar una asociación.

Es posible que esto también incurra en aumento de la posibilidad de error de la clasificación de la exposición, teniendo en cuenta que en este estudio la medición a la exposición de contaminantes (PM_{10} y CO) fue indirecta, ya que al realizar mediciones individuales de PM_{10} y CO en las gestantes o directamente en la sangre de cordón de los recién nacidos, los resultados podrían ser significativos. Sin embargo, por la dificultad en cuanto a costos operacionales y la naturaleza del estudio, no fue posible realizar este tipo de mediciones.



10. CONCLUSIONES

A pesar de obtener resultados inconsistentes para la asociación entre exposición materna a PM₁₀ y CO y Malformaciones Congénitas, este estudio permitió una aproximación inicial a esta problemática en el contexto local, más allá de que los resultados estadísticos no fueran significativos, debido a los aspectos metodológicos mencionados, logrando aportar información relevante.

En los resultados observados, se insinuó una tendencia al aumento del riesgo en las gestantes que tuvieron mayor exposición a PM₁₀, sin embargo esta tendencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa, quizás por la falta de potencia del estudio, determinada por el tamaño de la muestra, considerado como el factor más influyente para los resultados mencionados al no permitir observar el comportamiento total de la exposición a PM₁₀ y CO sobre las MC.

La presente investigación es de gran valor y la primera en considerar este tema relacionado con contaminante específicos (PM₁₀ y CO) en el contexto local; sin embargo; se requiere la realización de más estudios regionales y nacionales, que evalúen la asociación entre exposición a emisiones vehiculares (PM₁₀ y CO) y la presencia de MC, empleando medidas de exposición individual, muestras más grandes y con mayor potencia, con el fin de encontrar resultados que permitan implementar adecuadas estrategias de salud pública y deriven en el fortalecimiento de los programas de vigilancia de este evento.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Seabrook JA, Smith A, Clark AF, Gilliland JA. Geospatial analyses of adverse birth outcomes in Southwestern Ontario: Examining the impact of environmental factors. *Environ Res.* [Internet]. 2019 May; 18–26. Disponible en: <http://DOI: 10.1016/j.envres.2018.12.068>
2. Avila Mellizo GA, Rozo-Gutierrez N, Forero-Motta DA. Análisis de los defectos congénitos en Colombia, 2015-2017. *Rev la Univ Ind Santander Salud.* [Internet]. 2019; 51(3):200–6. Disponible en: <http://doi.org/10.18273/revsal.v51n3-2019003>.
3. Ospina Ramirez JJ, Castro David MI, Hoyos Ortiz LK, Montoya Martinez JJ, Porras Hurtado GL. Factores asociados a malformaciones congénitas: En un centro de tercer nivel región centro occidental - Colombia (ECLAMC). *Rev Médica Risaralda.* [Internet]. 2018;24(1):15. Disponible en: <http://DOI: https://doi.org/10.225 17/25395203.9317>
4. Zarante I, Franco L, López C, Fernández N. Frequencies of congenital malformations: assessment and prognosis of 52,744 births in three cities of Colombia. *Biomedica.* [Internet]. 2010;30(1):65–71. Disponible en: <http://doi.org/10.7705/biomedica.v30i1.154>
5. Organización Mundial de la Salud. (2010). 63 Asamblea Mundial De La Salud. Resoluciones y decisiones.11.7. Defectos Congénitos. [Internet]. 2010;11.7. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-sp.pdf. [Internet]. 2010;1–4. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R17-sp.pdf?ua=1&ua=1&ua=1
6. Misnaza SP, Roncancio CP, Peña IC, Prieto FE. Áreas de alta mortalidad perinatal debida a anomalías congénitas: Análisis de estadísticas vitales, Colombia, 1999-2008. *Biomedica.* [Internet]. 2016;36(3):359–67. Disponible en: <http://doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2867>
7. Organización Mundial de la Salud.(2009). Reunión 126.^a Resoluciones y decisiones.4.7.Defectos Congénitos. [Internet]. 2009;4.7. Disponible en: http:// https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_10-sp.pdf. Punto 4.7:1–7.
8. Ministerio de ambiente y desarrollo sostenible. Resolución N° 22542. [Internet]. 1 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.minambiente.gov.co/asuntos-ambientales-sectorial-y-urbana/contaminacion-atmosferica/>
9. The state of global air is a collaboration between the Health Effects Institute and the Institute for Health Metrics and Evaluation's Global Burden of Disease



Project. 2019. Heal Eff Institute [Internet]. 2019;24. Disponible en: www.stateofglobalair.org

10. Ministerio de ambiente, vivienda y desarrollo territorial. Resolución N° 909 de 5 de junio de 2008. COLOMBIA. D Of No 47051. [Internet]. 2008;1–36. Disponible en: https://archivo.minambiente.gov.co/images/normativa/Otros/Autos/2008/auto_3051_061008.pdf
11. Arteaga Botero G. Análisis de indicadores de densidad en el municipio de Manizales, Colombia. Rev Ciudad Estados y Política. [Internet]. 2015;2(1):43–53. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revcep/article/view/49429>
12. Rojas NY, Acevedo H, Aristiz BH. Relative impact of on-road vehicular and point-source industrial emissions of air pollutants in a medium-sized Andean city. [Internet]. 2017; 152. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.12.048>
13. Mora CZ, Alberto C, Villa G, Mario C. Boletín de calidad del aire de Manizales año 2017. [Internet]. 2017; 1–11. Disponible en: <http://cdiac.manizales.unal.edu.co>
14. Gómez CD, González CM, Osses M, Aristizábal BH. Spatial and temporal disaggregation of the on-road vehicle emission inventory in a medium-sized Andean city. Comparison of GIS-based top-down methodologies. Atmos Environ [Internet]. 2018;179:142–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.01.049>
15. Issn LA. Diagnóstico y control de material particulado: partículas suspendidas totales y fracción respirable Pm₁₀. Luna Azul. 2012;(34):195–213. Luna Azul [Internet]. 2012 June [cited 2022 May 17]; (34): 195-213. Disponible en:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-24742012000100012&lng=en.
16. Caracterización de la contaminación atmosférica en Colombia. Univ los Andes [Internet]. 2013;35. Disponible en: <https://prosperityfund.uniandes.edu.co/site/wpcontent/uploads/Caracterización-de-la-contaminación-atmosférica-en-Colombia.pdf>
17. Palmer J, Von Rueden K. Carbon Monoxide Poisoning and Pregnancy: Critical nursing interventions. J Emerg Nurs [Internet]. 2015;41(6):479–83. Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jen.2015.07.013>
18. Choe SA, Kauderer S, Eliot MN, Glazer KB, Kingsley SL, Carlson L, et al. Air pollution, land use, and complications of pregnancy. Sci Total Environ



[Internet]. 2018;645:1057–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitoenv.2018.07.237>

19. Margulies JL. Acute carbon monoxide poisoning during pregnancy. *Am J Emerg Med* [Internet]. 1986;4(6):516–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757\(86\)80008-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-6757(86)80008-0)
20. Organización Mundial de la Salud. 68.a Asamblea Mundial De La Salud. Resoluciones y decisiones., [Internet]. 2015;1–3. 2015;1–3. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_2015_REC1-sp.pdfhttp://www.who.int/nutrition/topics/WHA65.6_resolution_sp.pdf
21. Organización Mundial de la Salud. 69 Asamblea Mundial De La Salud. Resoluciones y decisiones.13, 5.Salud y Medio Ambiente. [Internet]. 2016;1.5. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69-REC1/A69_2016_REC1-sp.pdf. 2016;1–13.
22. OMS 69.a Asamblea Mundial de la Salud. [Internet]. 2016;23–8. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69-REC1/A69_2016_REC1-sp.pdf
23. Contaminación por partículas suspendidas totales en las comunas 6 y 7 de Cali, Colombia. Un modelo estadístico para la evaluación de la calidad del aire. *Ing Recur Nat y del Ambient.* [Internet]. 2004;1(2):17–21. Disponible en: <https://www.redalyc.org › pdf › 231117829003>
24. Bedoya J, Martínez E. Calidad del aire en el valle de aburrá Antioquia-Colombia. *DYNA.* [Internet]. 2009;76(158):7–15. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0012-73532009000200001&lng=en&tlng=es.
25. Escobar DA, Martínez S, Moncada CA. Relación entre PM₁₀ y condiciones de accesibilidad territorial urbana en Manizales (Colombia). *Inf Tecnol.* [Internet]. 2016;27(6):273–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642016000600027>.
26. Instituto Nacional de Salud. Defectos Congénitos, Colombia 2018. [Internet]. 2019;1–19. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DEFECTOS CONGÉNITOS_2018.pdf
27. Monsalve AM, Londoño IC, Ocampo J, Cruz DF, Saldarriaga W, Isaza C. Distribución geográfica en Cali, Colombia, de malformaciones congénitas hospital universitario del Valle, marzo de 2004-febrero de 2005. *Colomb Med.* [Internet]. 2007;38(1):47–51. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342007000100012&lng=en.

- 
28. Durán P, Liascovich R, Barbero P, Bidondo MP, Groisman B, Serruya S, et al. Sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en América Latina y el Caribe: presente y futuro. *Rev Panam Salud Pública*. [Internet]. 2019;43:1. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.44>
 29. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kušec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res* [Internet]. 2018;167:144–59. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.07.008>
 30. Hwang BF, Jaakkola JJK. Ozone and other air pollutants and the risk of oral clefts. Vol. 116, *Environmental Health Perspectives*. [Internet]. 2008. p. 1411–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1289/ehp.11311>
 32. Generar números aleatorios [Internet]. Generar numeros aleatorios.com. 2022. Disponible en: <http://www.generarnumerosaleatorios.com/>
 33. Ravindra K, Chanana N, Mor S. Exposure to air pollutants and risk of congenital anomalies: A systematic review and metaanalysis. *Sci Total Environ* [Internet]. 2021;765:142772. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142772>
 34. Šrám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A review of the literature. *Environ Health Perspect*. [Internet]. 2005;113(4):375–82. Disponible en: <https://DOI: 10.1289/ehp.6362>
 35. Glinianaia S V., Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health: A systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology*. [Internet]. 2004;15(1):36–45. Disponible en: <http://DOI: 10.1097/01.ede.0000101023.41844.ac>
 36. Sierra M, Rumbo J, Salazar A, Sarmiento K, Suarez F, Zarante I. Perinatal mortality associated with congenital defects of the central nervous system in Colombia, 2005–2014. *J Community Genet*. [Internet]. 2019;10(4):515–21. Disponible en: <http://DOI: 10.1007/s12687-019-00414-x>
 37. World Health Statistics - Monitoring Health for the Sdgs. World Health Organization. [Internet]. 2016;1.121. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en
 38. Centers for Disease Control and Prevention. Data & statistics on birth defects. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_09.pdf
 39. Christianson A, Howson CP, Modell B. *Executiv E Summary March of Dimes*



Executiv E Summary March of Dimes. march Dimes Birth Defects Found. [Internet]. 2006; Disponible en: <http://doi: 10.1186/s40985-017-0058-3>

40. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* [Internet]. 2011;119(5):598–606. Disponible en: <http://DOI: 10.1289/ehp.1002946>
41. Chen EKC, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* [Internet]. 2014;11(8):7642–68. Disponible en: <http://DOI: 10.3390/ijerph110807642>
42. Vergara R. C. Health Perspectives E. Noticias de salud ambiental ehp-spm. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2012. *Rev Ethika+*. 54(2):329. Disponible en : <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10623845012>
43. Quiroga R. Indicadores ambientales y de desarrollo sostenible: avances y perspectivas para América Latina y el Caribe [Internet]. Publicación de las Naciones Unidas. [Internet]. 2007. 227 p. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/5498/S0700589_es.pdf?sequence=1&isAllowed=y
44. Cordioli M, Ranzi A, De Leo GA, Lauriola P. A review of exposure assessment methods in epidemiological studies on incinerators. *J Environ Public Health.* [Internet]. 2013;2013. Disponible en: <http://DOI: 10.1155/2013/129470>
45. Arias-Ortiz NE. Estudios Epidemiológicos En Áreas Pequeñas: Herramientas Para Analizar La Contaminación Ambiental Y Sus Efectos En Salud a Escala Local. *Luna Azul.* [Internet]. 2015; (42):341–61. Disponible en: <https://doi.org/10.17151/luaz.2016.42.20>.
46. Nuckols JR, Ward MH, Jarup L. Using geographic information systems for exposure assessment in environmental epidemiology studies. *Environ Health Perspect.* [Internet]. 2004;112(9):1007–15. Disponible en: <https://DOI: 10.1289/ehp.6738>
47. Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, Morgan GG. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia. *PLoS One.* [Internet]. 2009 Apr 30;4(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005408>
48. Salavati N, Strak M, Burgerhof JGM, de Walle HEK, Erwich JJHM, Bakker MK. The association of air pollution with congenital anomalies: An exploratory study in the northern Netherlands. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2018; 221(7):1061–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.07.008>

- 
49. Kihal-Talantikite W, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. Systematic literature review of reproductive outcome associated with residential proximity to polluted sites. Vol. 16, *International Journal of Health Geographics*. BioMed Central; [Internet]. 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12942-017-0091-y>
 50. Seabrook JA, Smith A, Clark AF, Gilliland JA. Geospatial analyses of adverse birth outcomes in Southwestern Ontario: Examining the impact of environmental factors. *Environ Res* [Internet]. 2019;172(December 2018):18–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.068>
 51. Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull*. [Internet]. 2003; 68:25–45. Disponible en: <https://DOI:10.1093/bmb/ldg024>
 52. Luo ZC, Liu JM, Fraser WD. Large prospective birth cohort studies on environmental contaminants and child health - Goals, challenges, limitations and needs. *Med Hypotheses* [Internet]. 2010;74(2):318–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.08.044>
 53. Hernández Calleja A. Agentes biológicos: planificación de la medición. *Inst Nac Segur e Hig en el Trab*. [Internet]. 2001;1–11. Disponible en: www.insst.es/documents/94886/326775/ntp_608.pdf/a283f0f3-3529-42cf-b9f5-f73d91c11081
 54. Kessler R. Herramientas para medir las exposiciones ambientales personales. *Salud pública Méx* [Internet]. 2012; 54(6), 644-662. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-3634201200060001. *Salud Publica Mex*. 2012;54(2):178–87.
 55. De Nazelle A, Nieuwenhuijsen MJ, Antó JM, Brauer M, Briggs D, Braun-Fahrlander C, et al. Improving health through policies that promote active travel: A review of evidence to support integrated health impact assessment. *Environ Int* [Internet]. 2011;37(4):766–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2011.02.003>