

ARTÍCULO ORIGINAL

1. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Colombia
2. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Docente Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. ORCID: 0000-0001-9351-4868
3. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Medicina Materno Fetal, Docente Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. ORCID: 0000-0001-6383
4. Ingeniera Química, Doctora en Ingeniería Química, Docente Universidad Nacional de Colombia sede Manizales, Manizales, Colombia (QEPD)

El presente manuscrito basa su contenido en los resultados del trabajo de grado de la Dra. Leidy Tatiana Cuadrado para obtener el título como especialista en ginecología y obstetricia de la Universidad de Caldas

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses en la publicación del presente trabajo

Financiación: Esta investigación no recibió ninguna financiación

Recibido: 21 febrero 2023

Aceptado: 12 agosto 2023

Publicación en línea: 30 septiembre 2023

Correspondencia:

Fabian Andrés Ruiz Murcia

📍 Cra. 4 # 24-88. Sede facultad de salud
Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira,
Colombia

✉ fabianandres.ruiz@utp.edu.co

Citar como: Cuadrado-Grisales LT, Ruiz-Murcia FA, Henao-Navarro LD, Aristizabal-Zuluaga BH. Defectos congénitos y exposición prenatal a material particulado en una población colombiana. *Rev peru ginecol obstet.* 2023;69(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2546>

Defectos congénitos y exposición prenatal a material particulado en una población colombiana

Birth defects and prenatal exposure to particulate matter in a Colombian population

Leidy Tatiana Cuadrado-Grisales¹, Fabian Andres Ruiz-Murcia², Leidy Diana Henao-Navarro³, Beatriz Helena Aristizabal-Zuluaga⁴

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v69i2546>

RESUMEN

Introducción. La contaminación atmosférica se asocia a eventos obstétricos adversos. Existe evidencia de asociación entre la exposición a niveles elevados de material particulado menor a 10 micras (PM10) y defectos congénitos. **Objetivo.** Determinar la existencia de asociación entre defectos congénitos y la exposición prenatal de mujeres gestantes a PM10 en una población colombiana. **Métodos.** Estudio retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron casos de madres de recién nacidos con defectos congénitos confirmados posnatalmente y controles sin defectos congénitos. La exposición a emisiones se determinó mediante disgregación temporo-espacial mediante ArcGIS® y georreferenciación mediante gvSIG®, Google Earth® y Google Street View®, usando estimaciones previamente publicadas y validadas para la ciudad. El análisis estadístico se realizó utilizando Jamovi-Stats Open now®. **Resultados.** Se incluyeron un total de 101 pacientes, correspondiendo a 31 casos y 70 controles. Existió un aumento del riesgo de desarrollar defectos congénitos tras la exposición a emisiones de PM10 superiores a 2,23 Ton/año/250 m² (OR: 8,17; IC 95%: 1.61 a 41.46; p = 0,011). **Conclusiones.** Existió relación entre la exposición a niveles elevados de PM10 y aumento en el riesgo de defectos congénitos en la población estudiada. Se sugiere la realización de futuras investigaciones sobre la relación entre contaminación medioambiental y eventos obstétricos adversos. **Palabras clave.** Anomalías congénitas, Material particulado, Contaminación del aire, Contaminación por tráfico vehicular

ABSTRACT

Introduction: Air pollution is associated with adverse obstetric events. There is evidence of an association between exposure to high levels of particulate matter less than 10 microns (PM10) and birth defects. **Objective:** To determine the existence of an association between birth defects and prenatal exposure of pregnant women to PM10 in a Colombian population. **Methods:** Retrospective case-control study. Cases of mothers of newborns with postnatally confirmed congenital defects and controls without congenital defects were included. Emission exposure was determined by temporo-spatial disaggregation using ArcGIS® and georeferencing using gvSIG®, Google Earth® and Google Street View®, using previously published and validated estimates for the city. Statistical analysis was performed using Jamovi-Stats Open now®. **Results:** A total of 101 patients were included, corresponding to 31 cases and 70 controls. There was an increased risk of developing birth defects after exposure to PM10 emissions above 2.23 Ton/year/250m² (OR: 8.17; 95% CI: 1.61 – 41.46; p = 0.011). **Conclusions:** There was a relationship between exposure to high levels of PM10 and increased risk of birth defects in the population studied. Future research on the relationship between environmental contamination and adverse obstetric events is suggested. **Key words:** Congenital abnormalities, Particulate matter, Air pollution, Traffic-related pollution.

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos (DC) son aquellas alteraciones ocurridas en la formación y desarrollo fetal. Se presentan en cerca del 5% de los nacimientos^(1,2) y pueden afectar diferentes sistemas y órganos, desde alteraciones principalmente estéticas hasta entidades letales o incompatibles con la vida como la agenesia de órganos^(2,3). Son una de las principales causas de mortalidad perinatal y se relaciona con discapacidad, hospitalizaciones prolongadas y procedimientos quirúrgicos, representando un costo importante para el sistema de salud^(4,5).



Entre las etiologías y factores de riesgo destacan las alteraciones genéticas, infecciones, exposición a teratógenos y condiciones ambientales^(1,5,6). La exposición prenatal de las gestantes a emisiones de contaminación ambiental se asocia a diferentes eventos obstétricos adversos, tales como trastornos hipertensivos, peso fetal bajo, parto pretérmino y defectos congénitos. Los agentes que destacan como generadores de estos eventos son el monóxido de carbono, ozono, derivados de azufre o nitrógeno y el material particulado⁽⁷⁻⁹⁾.

El material particulado (PM) es una mezcla de partículas líquidas y sólidas que se encuentran suspendidas en el aire. Está compuesto principalmente por nitratos, sulfatos, derivados de carbono, metales y otros compuestos orgánicos producto de la actividad humana. Se les clasifica en base a su diámetro como menor de 10 micras (PM₁₀), de 2,5 micras (PM_{2,5}) o de 0,1 micras (PM_{0,1})^(9,10). La exposición a concentraciones elevadas de material particulado se relaciona con la aparición de múltiples patologías^(10,11).

Se postula que el PM tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria, produciendo inflamación y radicales libres que generan a su vez alteraciones epigenéticas en la embriogénesis⁽¹¹⁻¹³⁾. Existe evidencia que relaciona el aumento del riesgo de los defectos congénitos con la exposición a niveles elevados de material particulado^(8,9,11).

Se realizó el presente estudio con el objetivo de determinar la existencia de asociación entre el desarrollo de malformaciones congénitas y la exposición prenatal de gestantes a material particulado menor a 10 micras (PM₁₀) de origen vehicular en una población colombiana. La presente publicación se basa en los resultados obtenidos del trabajo de grado de la investigadora principal para acceder al título de especialista en ginecología y obstetricia de la Universidad de Caldas. Datos adicionales pueden ser consultados en el repositorio de la biblioteca de la universidad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio correlacional, retrospectivo de casos y controles que incluyó gestantes residentes en la zona urbana de Manizales, Colombia, con atención de parto en un centro de maternidad de alta complejidad, entre julio de

2014 y junio de 2015. Se consideró como casos a las madres de recién nacidos con diagnóstico posnatal confirmado clínicamente de algún defecto congénito. Los controles correspondieron a los siguientes tres recién nacidos vivos en la institución sin diagnóstico de malformación congénita, con igual condición demográfica. Se excluyeron aquellos sujetos con hallazgos clínicos de infecciones del espectro TORCH, cromosomopatías o exposición a teratógenos, con el fin de restar posibles factores adicionales a la aparición de malformaciones congénitas. Así mismo se excluyeron sujetos con datos incompletos en los registros o cuyo domicilio no pudiese ser correctamente georreferenciado mediante los aplicativos gvSIG®, Google Earth® y Google Street View®. Se recopiló información sociodemográfica, clínica y de georreferenciación del registro de la historia clínica.

La distribución geográfica de la exposición a PM₁₀ se obtuvo mediante la descripción de resultados publicados por Gómez y col⁽¹⁴⁾, con lo cual se creó una cuadrícula con una definición de 250 x 250 metros mediante el aplicativo ArcGIS®, con la respectiva concentración de PM₁₀ en toneladas por año (Ton/año/250m²). Sobre esta herramienta se georreferenció el domicilio de los sujetos. Se usó dos definiciones para la exposición a PM, tras clasificar la concentración de PM₁₀ en cuartiles: 1- se comparó el cuartil inferior con los superiores (Q1 vs. Q2-Q4) y, 2- se comparó el mayor cuartil con los inferiores (Q4 vs. Q1-Q3).

Los datos obtenidos se incluyeron en un análisis bivariado, calculando el *odds ratio* (OR) correspondiente. Para el análisis multivariado se aplicó un modelo de regresión logística ajustado por estado civil, estrato socioeconómico y escolaridad materna. Se estableció una significancia estadística con valor de $p < 0,05$ y se estimó un intervalo de confianza del 95%. Se utilizó el paquete estadístico de Jamovi-Stats *Open now* (licencia gratuita).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del centro hospitalario y la Universidad de Caldas. Se dirigió por los marcos éticos y legales de investigación en salud en Colombia, donde fue considerado como investigación de bajo riesgo.



RESULTADOS

Se incluyó un total de 101 pacientes, 31 casos y 70 controles (tras exclusión de las pacientes que no cumplían los criterios). El análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y de exposición a PM10 y CO se muestra en la tabla 1. No se encontró diferencias estadísticamente significativas para nivel educativo, estado civil y estrato socioeconómico.

La exposición a material particulado está descrita en la tabla 2. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los casos y controles ($p = 0,99$). En el análisis bivariado, no hubo asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de malformaciones congénitas y exposición a PM10 (tabla 3).

El modelo de regresión logística binomial para la exposición a PM10 (ver tabla 4) ajustado por estado civil, escolaridad y estrato socioeconómico determinó una asociación como factor protector

pertener a los estratos socioeconómicos altos y desarrollar un defecto congénito, presentando una significancia estadística el grupo perteneciente al estrato medio, comparado con estrato bajo (OR: 0,22; IC95%: 0,66 a 0,74; p : 0,15). Se identificó una tendencia de asociación entre presencia de defectos congénitos a medida que aumenta el grado de exposición a PM10; mostrando un aumento de riesgo de 7,17 veces de la presencia de malformaciones fetales (OR: 8,17, IC 95%: 1.61 a 41,46; $p = 0,011$) al exponerse a niveles elevados de PM10 (Q3) versus el cuartil inferior.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio permitieron determinar la asociación existente entre la exposición a emisiones de material particulado menor de 10 micras y el desarrollo de defectos congénitos. Se determinó la exposición a PM10 mediante el uso de la disgregación temporo-espacial a partir de los resultados del estudio realizado por Gómez y col⁽¹⁴⁾, donde mediante técnicas de medición indirecta (conteo vehicular, densidad de tráfico, estimación de emisiones por tipo de vehículo) se determinó la concentración de emisiones en la ciudad de Manizales, Colombia. Estos datos fueron recolectados mediante la determinación de factores de disgregación, realizando conteo vehicular de buses, taxis, camiones, automóviles y motocicletas por hora, teniendo en cuenta el estimado de emisiones según el tipo de vehículo y considerando la proximidad a las vías principales y secundarias. Usando modelos de movimiento de nubes y emisiones fue posible la creación de una cuadrícula de distribución de emisiones vehiculares con una definición de 250 metros cuadrados.

Se evidenció una tendencia en el aumento del riesgo de presentar algún defecto congénito a medida que aumentaba la exposición a PM10. Al comparar el riesgo de las gestantes expuestas a concentraciones del cuartil inferior (Q1) versus los cuartiles con mayor contaminación, se encontró un aumento del riesgo en 1,9 veces respecto al cuartil 2 (Q2), 7,1 veces en el cuartil 3 (Q3) y de 2,5 veces en el cuartil superior (Q4).

Estos resultados coinciden con otros trabajos publicados donde se halló asociación entre las variables estudiadas. Por ejemplo, Yu y colaboradores encontraron asociación entre la exposición a PM10 y aumento del riesgo para desarro-

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.

Variable		Casos n (%)	Controles n (%)	Total n (%)	X ²	p
Estado civil	Madre soltera	15 (48)	37 (53)	52 (51)	0,17	0,68
	Convive con pareja	16 (51)	33 (47)	49 (48)		
Escolaridad	Primaria	1 (3)	2 (3)	3 (3)	1,54	0,68
	Secundaria	12 (39)	33 (47)	45 (44)		
	Técnico	10 (32)	24 (34)	34 (34)		
	Profesional	8 (26)	11 (16)	19 (19)		
Estrato	Bajo (1,2)	18 (58)	27 (38,6)	45 (44)	4,21	0,12
	Medio (3,4)	10 (32)	38 (54,3)	48 (47)		
	Alto (5,6)	3 (10)	5 (7,1)	8 (8)		

Se representa en frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra. Valor de p . Prueba χ^2 .

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN EN CUARTILES DE LA EXPOSICIÓN A EMISIONES VEHICULARES DE PM10.

Variable		Casos n (%)	Controles n (%)	Total n (%)	X ²	p
PM10 (cuartiles)	Q1 (0,41 Ton/año/250 m ²)	5 (16)	21 (30)	26 (25)	3,37	0,33
	Q2 (0,95 Ton/año/250 m ²)	8 (25)	18 (25)	26 (25)		
	Q3 (2,23 Ton/año/250 m ²)	10 (32)	13 (18)	23 (23)		
	Q4 (7,98 Ton/año/250 m ²)	8 (25)	18 (25)	26 (26)		

Se representa en frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra. Valor de p . Prueba χ^2 . Se aplica prueba de Shapiro Wilk $p < 0,001$ (distribución no normal)



TABLA 3. ANÁLISIS BIVARIADO.

Variable	Casos	Controles	OR	p	IC 95%	
	n (%)	n (%)				
PMIO (cuartiles)	Q1 (0,41 Ton/año/250 m ²)	5 (16)	21 (30)	Referencia		
	Q2 (0,95 Ton/año/250 m ²)	8 (25)	18 (25)	1,86	0,34	0,5 a 6,7
	Q3 (2,23 Ton/año/250 m ²)	10 (32)	13 (18)	3,23	0,07	0,9 a 11,6
	Q4 (7,98 Ton/año/250 m ²)	8 (25)	18 (25)	1,86	0,34	0,5 a 6,7
Expuesto a PMIO	No (menos de 7,98 Ton/año/250 m ²)	23 (74)	52 (74)	Referencia		
	Si (7,98 o más Ton/año/250 m ²)	8 (25)	18 (25)	1,01	0,99	0,4 a 2,6
Expuesto a PMIO	No (menos de 0,41 Ton/año/250 m ²)	5 (16)	21 (30)	Referencia		
	Si (0,41 o más Ton/año/250 m ²)	26 (83)	49 (70)	2,22	0,14	0,7 a 6,6

Se representa en frecuencias absolutas y relativas para casos, controles y para el total de la muestra. El valor de p de la prueba de χ^2 para comparación entre casos y controles, OR e IC95%

TABLA 4. ANÁLISIS MULTIVARIADO MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE DEFECTOS CONGÉNITOS Y EXPOSICIÓN A PMIO EN EL LUGAR DE RESIDENCIA DE LA MADRE (Q2, Q3, Q4 vs. Q1).

Variable	OR*	p	IC 95%	
PMIO (cuartiles)	Q1 (0,41 Ton/año/250 m ²)	Referencia		
	Q2 (0,95 Ton/año/250 m ²)	2,95	0,15	0,67 a 13
	Q3 (2,23 Ton/año/250 m ²)	8,16	0,01**	19,2 a 41,4
	Q4 (7,98 Ton/año/250 m ²)	3,541	0,11	0,75 a 16
Estrato socioeconómico	Bajo	Referencia		
	Medio	0,22	0,015	0,66 a 0,74
	Alto	0,46	0,43	0,66 a 3,2
Escolaridad	Primaria	Referencia		
	Secundaria	0,79	0,87	0,04 a 13,7
	Técnico	0,99	0,99	0,05 a 18,5
	Profesional	2,06	0,66	0,078 a 54,7
Estado civil	Convive con pareja	Referencia		
	Madre soltera	1,25	0,66	0,45 - 3,5

Modelo multivariado mediante regresión logística, IC95%

* Ajustado por estrato socioeconómico, escolaridad y estado civil

** Hallazgos estadísticamente significativos

llo de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y queilopalatosquisis⁽¹⁵⁾. De igual manera, en un trabajo publicado en 2021, Sun y su grupo de trabajo determinaron que la exposición a niveles elevados de PM10 entre la semana 4 y 14 de gestación se asoció a defectos congénitos⁽¹⁶⁾, brindando evidencia que apoya la teoría de la intervención deletérea del PM10 en la embriogénesis^(7,8,11-13). Este estudio contrasta con el reporte de Narváez y col, en el que, utilizando el mismo estimado de concentración de emisiones vehiculares para la ciudad de Manizales, no identificó asociación entre la exposición de mujeres gestantes a concentraciones elevadas de PM10 y monóxido de carbono con el desarrollo de alteraciones obstétricas (preeclampsia)⁽¹⁷⁾.

Nuestro estudio evidenció la asociación entre nivel económico bajo y la presencia de defectos congénitos, con resultados estadísticamente significativos al comparar gestantes que habi-

tan en zonas con mayor índice de pobreza (OR 0,22; IC95%: 0,66 a 0,74; p: 0.015). Esto coincide con múltiples reportes que identifican la pobreza como factor de riesgo relacionado a defectos congénitos^(1,2,4,5,26).

La principal debilidad del presente trabajo radica en la determinación del cálculo de la exposición a PM10 con el uso de las mediciones indirectas realizados por Gómez⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, no se puede afirmar de forma precisa la concentración de PM10 en cada domicilio ni la cantidad inhalada o absorbida por lo sujetos de investigación^(11,18). Al no contar con el análisis químico del PM10 emitido en la ciudad, no es posible determinar el impacto de cada compuesto en la embriogénesis⁽¹⁸⁾. Además, en el presente estudio solo se estimaron las emisiones de origen vehicular, sin incluir otras fuentes como las emisiones industriales y fuentes naturales como causantes de malformaciones fetales^(9,10,18-22).



Estos resultados son de difícil comparación o extrapolación con estudios similares, dado que la mayoría de estudios utilizan mediciones móviles o fijas de calidad del aire, donde la concentración está estimada en microgramos por metro cúbico ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), medida no equiparable ni comparable con la usada en nuestro trabajo, puesto que esta se refiere al comportamiento en la dilución y transporte en el aire. Mientras tanto, la unidad usada en este estudio ($\text{Ton}/\text{año}/250\text{m}^2$) se refiere a la producción de PM10 durante un periodo y un área determinados^(18,19); futuros estudios deberían realizarse considerando ambas medidas y su impacto.

El limitado tamaño de la muestra se debió a la baja incidencia de defectos congénitos en la institución seleccionada, generando la alta varianza en los datos y la no obtención de más resultados estadísticamente significativos. Por ello se recomienda la realización de estudios donde el universo muestral sea mayor con el fin de disminuir sesgos estadísticos. Sin embargo, se utilizaron estrategias con el fin de disminuir el impacto de sesgos en la selección de los controles, al incluir al recién nacido inmediatamente después del caso. Esto evita sesgos de selección o conveniencia, metodología frecuentemente utilizada para la selección muestral de entidades de baja prevalencia como anomalías congénitas, incluida y validada en estudios de vigilancia epidemiología como el ECLAMC (estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas)⁽²⁷⁾.

Los resultados de este trabajo permiten inferir una posible relación entre el grado de contaminación asociado a las emisiones vehiculares del PM10 al que se exponen las gestantes en un área determinada y el aumento en la frecuencia de aparición de malformaciones congénitas.

CONCLUSIONES

Se encontró relación entre la exposición a niveles elevados de PM10 y el aumento en el riesgo de defectos congénitos en la población estudiada, resultado que coincide con lo hallado en la literatura, siendo uno de los primeros que aborda este tema en la región.

Es necesaria la realización de futuras investigaciones encaminadas en precisar esta y otras asociaciones entre contaminación medioambiental y eventos obstétricos adversos.

AGRADECIMIENTOS

El presente no hubiese podido llevarse a cabo sin el apoyo del profesor Nelson Enrique Arias Ortiz, docente de la Universidad de Caldas, a quien ofrecemos sinceros agradecimientos. Este trabajo es dedicado a la memoria de la profesora Beatriz Helena Aristizábal Zuluaga, cuyo aporte a la ciencia y educación de la región merece ser reconocido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Birth defects. [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects> [Accessed: 02 January 2022]
2. Dolk H, Leke AZ, Whitfield P, Moore R, Karnell K, Barišić I, et al. Global birth defects app: An innovative tool for describing and coding congenital anomalies at birth in low resource settings. *Birth Defects Res.* 2021 Aug 15;113(14):1057-73. doi: 10.1002/bdr2.1898
3. Áskeldsótíir B, Conroy S, Rempel G. From diagnosis to birth: parents' experience when expecting a child with congenital anomaly. *Adv Neonatal Care.* 2008;8(6):348-54. doi: 10.1097/01.ANC.0000342768.94734.23
4. Saldarriaga-Gil W, Ruiz-Murcia FA, Fandiño-Losada A, Cruz-Perea ME, Isaza de Lourido C. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital anomalies diagnosable by prenatal ultrasound in patients in neonatal intensive care units of Cali, Colombia. *Colomb Med.* 2014;45(1):32-8. PMID: 24970957; PMCID: PMC4045225
5. Zarante I, Carreño-Martínez AC, Ibañez LM, Gracia G, Blandón E, Pérez G, et al. Description and results of birth defects surveillance and follow-up programs in Bogotá and Cali, Colombia, 2002-2019. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021 Sep;187(3):312-21. doi: 10.1002/ajmg.c.31880
6. Saldarriaga W, García-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Mar;212(3):330.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.011
7. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mullooli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health: A systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology.* 2004;15(1):36-45. doi: 10.1097/01.ede.0000101023.41844.ac
8. Gehring U, Casas M, Brunekreef B, Bergström A, Bonde JP, Botton J, et al. Environmental exposure assessment in European birth cohorts: results from the ENRIECO project. *Environ Health.* 2013;12:1-14. doi: 10.1186/1476-069X-12-8
9. World Health Organization. Health effects of particulate matter: policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia. [Internet] Geneva: WHO; 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344854> [Accessed: 02 February 2022]
10. World Health Organization. Ambient (outdoor) air pollution. [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-outdoor-air-quality>



- door)-air-quality-and-health [Accessed Feb 5, 2023]
11. Gómez-Gallego DM, Hernández JC, Mendivil-de la Ossa JA. Efectos adversos de la exposición prenatal al material particulado del aire sobre el feto y el recién nacido. *Iatreia*. 2022;35(3):278-96. doi: 10.17533/10.17533/udea.iatreia.148
 12. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM; Saenen ND, Gyseñaers W, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 2019;10(1):3866. doi: 10.1038/s41467-019-11654-3
 13. Liu N, Miyashita L, Mcphail G, Thangaratnam S, Grigg J. Late Breaking Abstract - Do inhaled carbonaceous particles translocate from the lung to the placenta? *Eur Respir J*. 2018;52(suppl 62). doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA360
 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*. 2018;179:142-55. doi: 10.1016/j.atmosenv.2018.01.049
 15. Yu G, Chen Y, Tang J, Lin Z, Zheng F, Zheng C, et al. Meta-analyses of maternal exposure to atmospheric particulate matter and risk of congenital anomalies in offspring. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Oct;28(40):55869-87. doi: 10.1007/s11356-021-16200-7
 16. Sun S, Zhang Q, Sui X, Ding L, Liu J, Yang M, et al. Associations between air pollution exposure and birth defects: a time series analysis. *Environ Geochem Health*. 2021 Nov;43(11):4379-94. doi: 10.1007/s10653-021-00886-2
 17. Narváez-Enríquez NE, Henao-Navarro LD, Ruiz-Murcia FA, Aristizábal-Zuluaga BH. Exposición prenatal al monóxido de carbono y material particulado y su asociación con preeclampsia, en Colombia. *Ginecol Obstet México*. 2022;90(09):715-25. doi: 10.24245/gom.v90i9.7886
 18. Arias-Ortiz NE. Estudios epidemiológicos en áreas pequeñas: Herramientas para analizar la contaminación ambiental y sus efectos en salud a escala local. *Luna Azul*. 2016 (42):341-61. doi: 10.17151/luaz.2016.42.20
 19. Ruiz-Rudolph P, Arias N, Pardo S, Meyer M, Mesías S, Galleguillos C, et al. Impact of large industrial emission sources on mortality and morbidity in Chile: A small-areas study. *Environ Int*. 2016;92-93:130-8. doi: 10.1016/j.envint.2016.03.036
 20. Arias-Ortiz NE, Ruiz-Rudolph P. Potential thyroid carcinogens in atmospheric emissions from industrial facilities in Manizales, a midsize Andean city in Colombia. *Atmos Pollut Res*. 2017;8(6):1058-68. doi: 10.1016/j.apr.2017.03.012
 21. Williams SN, Lowe DR, Stoiber RE, Gemmill JB, Connor CB. Eruption of the Nevado del Ruiz volcano, Colombia, on 13 November 1985: gas flux and fluid geochemistry. *Science*. 1986;233(4767):964-7. doi: 10.1126/science.233.4767.964
 22. Vargas CA, Koulakov I, Jaupart C, Gladkov V, Gomez E, El Khrepy S, et al. Breathing of the Nevado del Ruiz volcano reservoir, Colombia, inferred from repeated seismic tomography. *Sci Rep*. 2017 Apr 10;7:46094. doi: 10.1038/srep46094
 23. Ordoñez M, Laverde C, Battaglia M. The new lava dome growth of Nevado del Ruiz (2015-2021). *J Volcanol Geotherm Res*. 2022;430:107626. doi:10.1016/j.jvolgeores.2022.107626
 24. Saffon I, Costa Y, Betancur J. Calidad del aire y su relación con enfermedades respiratorias en la ciudad de Manizales. *Naturaleza y Sociedad. Desafíos Medioambientales*. 2022;2:129-44. doi: 10.53010/nys2.06
 25. Finkelman RB, Centeno JA, Selinus O. The emerging Medical and Geological Association. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2005;116:155-65. PMID: 16555612; PMCID: PMC1473139
 26. Ruiz-Murcia FA, Fandiño-Losada A, Ramirez-Cheyne J, Isaiza C, Saldarriaga-Gil W. Inequidades en el diagnóstico de anomalías congénitas mayores en recién nacidos en Cali, Colombia. *Rev chil obstet ginecol*. 2014;79(6):481-8. doi: 10.4067/S0717-75262014000600005
 27. Castilla EE, Orioli IM; ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community genetics*. 2004;7(2-3):76-94. <https://doi.org/10.1159/000080776>