

Artículo original

Factores asociados a malformaciones congénitas: En un centro de tercer nivel región centro occidental - Colombia (ECLAMC)

Juan José Ospina-Ramírez¹ Castro-David² Mónica Isabel monikcastro david@yahoo.es, Hoyos-Ortiz, Linn Karen³ Montoya-Martínez Juan José⁴ Porras-Hurtado Gloria Liliana⁴

¹Profesor programa de Medicina. Universidad Tecnológica de Pereira ²Universidad de Córdoba. ³ Universidad de Caldas, ⁴Clínica Comfamiliar Risaralda

Fecha de envío: 15/09/2016
Fecha de correcciones 21/05/2017
Fecha de aceptación 30/07/2017
Fecha de publicación 31/08/2017

Resumen: determinar la asociación entre factores sociodemográficos, exposición a teratógenos y enfermedad materna, con la presencia de malformaciones congénitas en un centro de tercer nivel de la región centro occidental de Colombia durante el año 2013.

Métodos: se realizó un estudio analítico tipo casos y controles. Se analizaron variables maternas y del recién nacido, las cuales se presentaron como frecuencias y proporciones y se evaluaron usando las pruebas de Chi² (χ^2) y exacta de Fisher. Para determinar la asociación entre cada variable se calculó el Odds Ratio (OR) crudo, y Odds Ratio (OR^a) ajustado para las variables que presentaron una diferencia estadísticamente significativa, posterior a esto se encontró mediante test de razón de verosimilitud que no habían diferencias importantes entre el modelo completo y el reducido, mostrando entonces valores de un modelo más parsimonioso, con un test de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow 0.19. Resultados:

Las variables sociodemográficas edad y ocupación materna, se hallaron como factor de riesgo para desarrollar malformaciones congénitas OR=7.7 (2.4 - 24.5) y OR=2.01 (1.1-3.7) respectivamente. Además en la historia obstétrica se encontró mayor riesgo al tener ganancia de peso mayor al ideal con OR=3.0^a (1.3-6.7) y una ganancia de peso menor a lo ideal OR= 2.3^a(1.1-4.5) y como factores protectores ser hijo del mismo padre y fácil concepción con OR=0.37^c (0.2-0.8) P=0.007 y OR=0.20^a (0.1-0.7),

Conclusión: la edad mayor de 35 años, trabajar fuera y ganancias de peso mayores o inferiores a lo ideal, fueron los principales factores de riesgo para malformaciones congénitas en este estudio y la fácil concepción se encontró como factor protector para dicha condición del neonato.

Palabras claves: genética, Factor de Riesgo. Epidemiología, Vigilancia

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2018. Todos los derechos reservados *

Risk Factors associated with congenital malformations in a center of high complexity in a coffee region area in Colombia

Abstract

Objective: to determine the association between sociodemographic factors, exposure to teratogens and maternal disease, with the presence of congenital malformations in a third-level center in the central western region of Colombia during the year 2013. Methods: An analytical case-control study was conducted And controls. We analyzed maternal and newborn variables, which were presented as frequencies and proportions and were evaluated using Chi² (χ^2) and Fisher's exact tests. To determine the association between each variable we calculated the Odds Ratio (OR) crude, and Odds Ratio (OR^a) adjusted for the variables that presented a statistically significant difference, after this it was found by test of likelihood ratio that no differences were found Important between the complete and the reduced model, showing values of a more parsimonious model, with a goodness-of-fit test Hosmer-Lemeshow 0.19. Results: sociodemographic variables age and maternal occupation were found to be a risk for developing congenital malformations OR= 7.7 (2.4-24.5) and OR=2.01 (1.13-3.69), respectively. In the obstetric history, greater risk was found to have greater weight gain than the ideal with OR = 3.0^a (1.3-6.7) and a weight gain lower than the ideal OR = 2.3^a (1.1-4.9) and as protective factors being Child of the same father and conceive easy OR = 0.37^c (0.2-0.8) P = 0.007 and OR = 0.20^a (0.1-0.7), Conclusion: Age over 35 years, work outside and A weight gain greater than ideal, or weight gain less than ideal, are major risk factors for congenital malformations found in this study, easy conception is found as a protective factor for congenital malformations.

Key words: genetics, Risk factor, Epidemiology, Surveillance

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2018. All rights reserved *.

Introducción.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las anomalías congénitas (AC) o malformaciones congénitas (MC) son definidas como alteraciones del desarrollo (morfológicos, estructurales, funcionales o moleculares) presentes al nacer, aunque sus manifestaciones pueden ser detectadas posteriormente [1].

Se han reconocido factores modificables, tales como exposiciones farmacológicas [2] factores ambientales, herencia multifactorial, condiciones relacionadas con la madre y el 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 [3, 4] A nivel mundial las (AC) afectan a uno 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 anomalías congénitas [1, 5, 6].

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), el cual es un programa de investigación clínica y epidemiológica que busca 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 [7, 8] 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 [9] 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 La Protección Social Colombiano, la frecuencia de AC se calcula entre el 3 y 7% [10, 11] Según el Instituto Nacional de Salud de Colombia, en Risaralda,

durante el año 2013, se reportó una proporción de incidencia de AC en menores de 1 año de 765,9 X 100.000 habitantes [10, 12].

Durante el año 2013, se presentaron 11.541 nacimientos en Risaralda, de los cuales 19,77% fueron atendidos en el centro de tercer nivel, incluido en la red hospitalaria ECLAMC activa desde el año 2012. De acuerdo a esto, el objetivo de esta investigación consistió en determinar la asociación entre factores sociodemográficos, exposición a teratógenos y enfermedad materna, con presencia de malformaciones congénitas. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases de datos indexadas: SCOPUS, Science Direct, MEDLINE, Cochrane, Scielo. Con las palabras Mesh: ECLAMC, congenital abnormalities, malformation, Risk factor, Demography. No se encontraron estudios publicados que hagan referencia, a determinar factores de riesgo asociados a malformaciones congénitas en la región [11, 13].

Materiales y métodos

Se analizó una base de datos con la información consolidada del “Estudio de Prevención y Detección de Malformaciones Congénitas del Centro de Tercer nivel 2012 – 2015”. Con la información, se realizó un estudio analítico tipo casos y controles, durante el año 2013.

Se incluyeron 104 **casos**, los cuales presentaron una o varias alteraciones morfológicas diagnosticadas clínicamente a cualquier edad pre o postnatal. Para la selección de 104 **controles**, se definieron aquellos recién nacidos vivos no malformados, de igual sexo del niño con malformación, que haya nacido en la misma clínica inmediatamente después de éste o un **Control no siguiente** que naciera primero, a partir de las 8 horas del día siguiente. Como **criterio de exclusión** se tuvieron los mortinatos, los abortos, recién nacidos con peso menor de 500 gramos y los nacimientos extra hospitalarios. Los casos y los controles fueron pareados con una relación 1:1 por sexo.

Se analizaron variables maternas sociodemográficas: Edad (Categorizada en <17 años; 18-34 años y > 35 años), escolaridad, antepasados, malformación familiar, ocupación (trabaja dentro o fuera de la casa) y datos de la historia obstétrica: hijos del mismo padre, fácil concepción, número de embarazos, número de abortos, número de cesáreas, exposición a agentes biológicos, ambientales, medicamentos, ganancia de peso según índice de masa corporal (Categorizado, menor a lo ideal, ideal y mayor a lo ideal) [13, 14] enfermedades agudas y crónicas, Como variables del recién nacido sexo y tipo de anomalía [10].

Las variables, **Ocupación Trabaja Fuera**: docente universitario maestra de escuela, peluquera, cajera, administrador café internet, auxiliar contable, administradora de almacén, operaria maquina plana, asesora de ventas, terminal de transporte, auxiliar odontológica, secretaria y no describe; **Ocupación Trabaja Fuera NO**: ama de casa, **Ganancia de peso**: de acuerdo con las normas establecidas por la Oficina de Promoción de la Salud (IOM) [14], infección cervico-uterina, infección del tracto urinario, corioamnionitis, parto séptico, convulsiones, preeclampsia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo [15]. Se expresaron en frecuencias y proporciones y se compararon usando las pruebas de Chi² (x²) y exacta de Fisher. Para determinar la asociación entre cada variable se calculó el Odds Ratio (OR) crudo, y Odds Ratio (OR^a) ajustado para las variables que presentaron una diferencia estadísticamente significativa, con intervalo de confianza del 95% (IC 95%), usando un modelo de regresión logística múltiple, y para evaluar la bondad de ajuste del modelo final se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow, y se asumió como diferencias estadísticamente significativas un valor de P ≤ 0.05.

Los datos recolectados se transcribieron en una base de datos elaborada en Excel 2010, para el análisis bivariado se utilizó el programa Epi-Info versión 7.13d 2014 (CDC).

Consideraciones éticas el presente es un estudio sin riesgo, se solicitó el consentimiento informado de las madres que aceptaron participar en el estudio siguiendo la metodología ECLAM y se contó con el consentimiento institucional.

Resultados

Para el estudio se analizaron 208 reportes (104 Caso y 104 Controles), de los cuales 126 (60.29 %) fueron de sexo femenino y 82 (39.41%) de sexo masculino. De los casos, 61 (58.65 %) fueron de sexo femenino y 43 (41.34 %) de sexo masculino.

Tabla 1. Distribución de malformaciones según sistema afectado tasa por 1000.

CARACTERIS-TICA	CASOS	MENOR	MAYOR	Tasa x 1000
Maxilofacial ^c	41 (19.71%)	37 (35.6 %)	4 (3.84%)	17.8
Osteomuscular ^d	15 (7.21%)	5 (4.81%)	10 (9.61%)	6.6
Circulatorio ^e	4 (1.92%)	1 (0.96%)	3 (2.88%)	1.8
Dermatológico ^f	9 (4.33%)	9 (8.65%)	0	3.95
Genitourinario ^g	13 (6.25%)	0	13 (12.5%)	5.7
Sistema nervioso ^h	3 (1.44%)	0	3 (2.88%)	1.3
Cromosomopatías ⁱ	6 (2.88%)	0	6 (5.77%)	2.6
Gastrointestinales ^j	2 (0.96%)	0	2 (1.92%)	0.9
Sindromico ^k	7 (3.37%)	0	7 (6.36%)	3.1
Metabólico ^l	2 (0.96%)	0	2 (1.92%)	0.9
Respiratorio ^m	2 (0.96%)	0	2 (1.92%)	0.9
TOTAL	104 (50%)	52 (50%)	52 (49.6%)	

Clasificación según CIE-10 **c:** apéndice auricular, trago accesorio, poliotia, apéndice preauricular, fistula auricular bilateral, queilopalatosquis grado 4, paladar hendido a nivel posterior, paladar ojival. **d:** talipes, hipoplasia dedos de mano, clinodacolia bilateral luxación de rótula izquierda **e:** hemangioma grande, tetralogía de Fallot, ectopia cordis, hemangioma plano, malformaciones congénitas cardíacas de cámaras y conexiones inespecíficas. **f:** nevus hiper melanómico, nevus melanocíticos, mancha café con leche en dorso de mano izquierda. **g:** hidronefrosis congénita: diagnóstico prenatal de hidronefrosis macro quistes renales, hidro uréter derecho, atrofia renal derecha, hidronefrosis izquierda, dilatación uréter, testículos no descendido sin especificar; criptorquidia **h:** hidrocefalia congénita, espina bífida, hipoplasia cerebral, dilatación III Y IV ventrículo, megacisterna magna **i:** síndrome de Down. **j:** ano imperforado con fistula vaginal, defectos de la pared abdominal (gastrosquis). **k:** sindrómico **l:** déficit de ornitina transcarboxilasa, error congénito del metabolismo. **m:** respiratorio.

En la tabla 1 se presentan la distribución por anomalías según si esta es mayor 52 (50%) y menor 52 (50%), El sexo de los casos se distribuye 61 (58.65%) para femenino y masculino 43 (41.35%). Se evidencia una distribución de malformaciones según el sistema: Maxilofacial 41(19.71%), Osteomuscular 15 (7.21%), Genitourinario 13 (6.25%), Dermatológico 9 (4.33%), Sindromico 7 (3,37%), Cromosopatías 6 (2.88%), Circulatorio 4 (1.92%), Gastrointestinales 2 (0.96%), Metabólico 2 (0.96%), Respiratorio 2 (0.96%).

En la Tabla 2 se muestran los OR crudos de las características sociodemográfica, historia obstétrica de los casos y controles, el mayor riesgo, se encontró en los grupos de madres mayores de 35 años, OR 6.32 (95%IC 2.1-26) $p < 0.05$ con una diferencia estadísticamente significativa; En cuanto a la escolaridad, malformación familiar y antepasados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En relación con la ocupación de la madre y si esta trabaja fuera de la casa, se encontró un riesgo de 2.01 veces mas, para desarrollar malformaciones congénitas.

Respecto a las variables relacionadas con la historia obstétrica, se encontraron como factores protectores, ser hijo del mismo padre, concebir fácil, con un OR 0.37 (0.2-0.9) y OR 0.24 (0.06-0.7) $p < 0.05$, respectivamente; Con relación al número de embarazos, número de abortos, número de cesáreas, exposiciones ya sea a agentes biológicos, medicamentos o ambientales, enfermedades agudas y enfermedades crónicas, los resultados no son estadísticamente significativos para desarrollar malformaciones congénitas [10, 11, 15]

Tabla 2. Factores de Riesgo relacionados con las características sociodemográficas de la historia materna, historia obstétrica de los casos y controles, OR crudo.

CARACTERISTICAS		CASOS		CONTROL		OR	IC 95%	Valor P ^b
	CATEGORIAS	No	%	No	%			
EDAD MATERNA	> 35	21	20.19	4	3.81	6.32	2.08-26	0.0003
Ocupación								
	Trabaja Fuera (Fuera del hogar) ^c	58	59.18	40	40.82	2.01	1.11-3.64	0.012
	Hijos del mismo Padre	77	74.04	92	87.62	0.37	0.16-0.82	0.007
	Concibe Fácil	86	82.69	99	95.19	0.24	0.06-0.71	0.004
EXPOSICIONES								
Ganancia de peso según IMC ^d	Si era ideal	23	36.51	40	63.49	1.00		

b. Prueba χ^2 c. Ocupación Trabaja Fuera

De acuerdo a la ganancia de peso con relación al índice de masa corporal (IMC)(7), al inicio del embarazo (10) se encontró que 23 casos (36.51%) y 40 controles (63.49%), se hallan dentro del peso esperado al final del embarazo. Dentro del grupo de madres que presentaron una ganancia de peso menor a lo ideal 39 casos (51.32%) y 37 controles (48.68%), del grupo que presento una ganancia de peso mayor a lo ideal 29 (55.67%), fueron casos y 23 (44.23%), eran controles.

Tabla 3. Análisis multivariado de factores independientes asociados a malformaciones congénitas.

CATEGORIAS	OR ^c crudo	IC 95%	OR ^a ajustado	95%
<i>CARACTERÍSTICAS sociodemográficas de la historia materna</i>				
EDAD MATERNA	> 35	6.32 (2.08 - 26)	7.7	(2.4 - 24.5)
Ocupación				
	Trabaja Fuera	2.04 (1.13-3.69)	1.44	(0.75-2.77)
	Hijos del mismo Padre	0.37 (0.16-0.82)	0.48	(0.21-1.10)
	Concibe Fácil	0.24 (0.06-0.71)	0.20	(0.06-0.6)
Ganancia de peso según IMC				
	Ideal	1	1	
	> a lo ideal	1.9 (0.9-3.6)	3.0	(1.3-6.7)
	< a lo ideal	1.3 (0.68-2.34)	2.3	(1.1-4.9)

OR crudos ^a OR ajustados

Se presentan los Odds Ratio crudos (OR^c) y Odds Ratio (OR^a) ajustados, con factores independientes y los asociados con malformación congénita, variables como categorías de la edad materna, si los hijos son del mismo padre, concibe fácil, ganancia de peso, continúan siendo estadísticamente significativos, usando un

modelo de regresión logístico múltiple. Las variables que quedaron en el modelo final de regresión, se muestran en la tabla 3 y corresponden a las evaluadas dentro del mejor modelo.

Discusión

El mayor número de las madres se encuentran en el grupo de 18 a 35 años; porque este es el grupo donde las mujeres tienen más partos en la población general [16]. La prevalencia de cromosomopatías, es mayor en mujeres mayores de 35 años [17] La edad avanzada se asocia con mayor frecuencia a patología gestacional [10], no obstante, con relación al número de embarazos, de abortos, de cesáreas, exposiciones ya sea a agentes biológicos, medicamentos o ambientales, los resultados no son estadísticamente significativos para desarrollar malformaciones congénitas. Esto hace parte de la iniciativa de ampliar aún más la muestra para siguientes estudios, dado que la exposición a medicamentos como los estabilizadores del estado de ánimo a dosis más altas, antipsicóticos entre otros, durante el embarazo aumenta la probabilidad de que los bebés sufran alteraciones pulmonares[18]. Algunos fármacos han demostrado ser teratogénicos incluyendo, los antagonistas del ácido fólico, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antidepresivos, los anticonvulsivos, los derivados de la cumarina y retinoides incluyendo isotretinoína [19].

Se observa el riesgo de que la mujer gestante tiene al trabajar fuera del hogar. Si bien existen publicaciones que han relacionado la exposición laboral de mujeres en edad fértil a diferentes agentes, en este caso no se encontró asociación con un agente característico ya sea biológico farmacológico u otro, para desarrollar algunas afecciones congénitas. Como lo afirmado por julio Nazer et. al, en general, las

mujeres que trabajan fuera de su casa tienen mayor riesgo de abortos y MC, especialmente aquellas que trabajan en hospitales, escuelas e industrias químicas [15]. En el estudio se identificaron las siguientes ocupaciones: docencia universitaria, maestra de escuela, peluquera, cajera, administrador café internet, auxiliar contable, administradora de almacén, operaria maquina plana, asesora de ventas, terminal de transporte, auxiliar odontológica, secretaria [20, 21].

La ganancia de peso superior a lo ideal demostró ser un factor de riesgo con un OR: 3.0^a (1.3-6.7), lo cual evidencia y coincide nuestro estudio, con lo reportado por Watkins y Col. quienes encontraron que las mujeres con sobrepeso, tenían más probabilidades de tener bebés con múltiples anomalías OR: 1,9 (IC95% 1.1-3.4) [14, 22, 23]. Tanto el IMC previo al embarazo como el aumento de peso gestacional tienen un impacto en la formación de MC, particularmente en la población obesa [22]. Con una adecuada consulta preconcepcional se podría modificar el IMC antes del embarazo, llevando a una gestación saludable, evitando el exceso de ganancia de peso según el IMC de la madre durante el embarazo y todos los riesgos que esto conlleva [14]. Además, el aumento de peso materno durante el embarazo se asocia independientemente con complicaciones infecciosas después del parto, lo que demuestra la necesidad de un seguimiento más estrecho de la ganancia de peso materno durante el embarazo [1, 10, 14]. En el grupo de los casos se evidencia un mayor porcentaje de enfermedades agudas, en comparación con los controles, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa para desarrollar malformaciones en el presente estudio.

Si bien las infecciones agudas como Influenza, Hepatitis E, virus Herpes simple, Malaria, Listeriosis, Sarampión, Viruela, Varicela Coccidioidomycosis, muestran evidencia para desarrollar alteraciones genéticas, al activar el sistema inmunológico de la madre o el feto, produciendo un inadecuado desarrollo neurológico a largo plazo u otras secuelas [23-25]. En esta cohorte, no hay una diferencia estadísticamente significativa tanto para enfermedades crónicas como agudas, lo que indica que se debe aumentar el tamaño muestral y mejorar la descripción y manejo adecuada de las infecciones agudas durante la gestación [26].

No se encuentran asociaciones fuertes con los datos sobre exposición a agentes biológicos, químicos, medicamentos u otros. Se espera que con el cambio de las fichas de notificación 2014 SIVIGILA que en el punto 5.14 incluye, la exposición a agentes teratógenos: físico químicos, biológicos, medicamentos, y el trimestre de exposición; se pueda mejorar el análisis, ya que en la ficha del 2013 SIVIGILA no se encuentran bien especificados.

Los factores de riesgo de la madre asociados con malformaciones congénitas están ligados con los factores sociodemográficos, la edad mayor de 35 años, para desarrollar malformaciones congénitas al realizar los OR ajustados continúa evidenciando un valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo. Existe la necesidad de un seguimiento más estrecho de la ganancia de peso materno en el embarazo. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa para las enfermedades crónicas y agudas de la madre lo cual pudo estar relacionado con el tamaño de la muestra y con el período de tiempo del estudio.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal asistencial de la Clínica Comfamiliar Pereira-Risaralda.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. World Health Organization. WHO. 63 Asamblea Mundial De La Salud. Punto 11.7 del orden del día DEFECTOS CONGENITOS. 2010.
2. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L, Lockwood C: The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009, 114(3):703-713.
3. DeSilva M, Munoz FM, McMillan M, Kawai AT, Marshall H, Macartney KK, Joshi J, Onoko M, Rose AE, Dolk H et al: Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2016, 34(49):6015-6026.
4. Teratology in the 20th century Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicology and Teratology* 2003, 25:131-282.
5. Epidemiological methods to assess the correlation between industrial contaminants and rates of congenital anomalies. *Mutation Research* 2001, 489:123-145.
6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID et al: The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility* 2017.
7. Fernandez N, Perez J, Monterrey P, Poletta FA, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Zarante I: ECLAMC Study: Prevalence patterns of hypospadias in South America: Multi-national analysis over a 24-year period. *Int Braz J Urol* 2017, 43(2):325-334.
8. Woodhouse C, Lopez Camelo J, Wehby GL: A comparative analysis of prenatal care and fetal growth in eight South American countries. *PLoS One* 2014, 9(3):e91292.
9. O JNHLC: Malformaciones congénitas en Chile y Latino América-Una visión epidemiológica del ECLAMC del periodo 1995-2008. *Rev Med Chile* 2011.
10. Republica de Colombia. Ministerio de Salud. Sistema general de seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica Detección de anomalías congénitas del recién nacido. 2013, 3.
11. Porras-Hurtado GL, Leon-Castaneda OM, Molano-Hurtado J, Quiceno SL, Pachajoa H, Montoya JJ: [Prevalence of birth defects in Risaralda, 2010-2013]. *Biomedica* 2016, 36(4):556-563.
12. Olivares Castro RD, Robledo Ramírez MM, García Gutiérrez LA, Echeverri Restrepo V, Jaramillo Mejía JM: Prevalencia de malformaciones congénitas de miembro superior detectadas en consulta externa de un hospital de tercer nivel en el departamento del Quindío. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología* 2016, 30(3):107-111.
13. Republica de Colombia. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de salud. PRO Defectos Congenitos. PRO-R02.044. 2014.
14. Yaktine KMRAL: Institute of medicine of the national academies. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Guidelines Food and Nutrition Board on Children, Youth, and Families. The National Academies Press. WEIGHT GAIN DURING PREGNANCY.; 2001.
15. CORTÉS F: PREVENCIÓN PRIMARIA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS. *Clin Condes* 2007, 18(4):338 - 343.
16. King HA: New Zealand. Wellington, Ministry of Health. The future shape of primary health care. www.moh.govt.nz/primarycare.html. 2000.
17. Oneda B, Rauch A: Microarrays in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017, 42:53-63.
18. Payne JL: Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Psychiatr Clin North Am* 2017, 40(2):217-238.

19. Pearlstein T: Depression during Pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015, 29(5):754-764.
20. Benítez-Leite S MM, Acosta M.: Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. *Pediatr* 2007, 34(2):111-121.
21. Maria A de vicente abad CDA: España. Ministerio de trabajo e inmigracion. Instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo. Sintesis evidencia cientifica trabajadoras embarazadas 2000-2010. Departamento de investigacion e informacion 2012.
22. Margaret L. Watkins BSARMAHLDBCAM: Maternal Obesity and Risk for Birth Defects. *PEDIATRICS* 2003, 111(5).
23. Athena P. Kourtis DJJ, Jennifer S. Read,: Pregnancy and Infection. *N Engl J Med* 2014, 370:2211-2218.
24. Shannon K. Murphya AMF, Seth D. Maxwella, Lauren B. Alloya, Lauren Zimmermannb, Nickilou Y. Krigbaumb, Barbara A. Cohnb, Deborah A.G. Drabicka, Lauren M. Ellman: Maternal infection and stress during pregnancy and depressive symptoms in adolescent offspring. *Psychiatry Research* 2017(257):102-110.
25. Glaser AP, Schaeffer AJ: Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am* 2015, 42(4):547-560.
26. Tellapragada C, Eshwara VK, Bhat P, Kamath A, Aletty S, Mukhopadhyay C: Screening of vulvovaginal infections during pregnancy in resource constrained settings: Implications on preterm delivery. *J Infect Public Health* 2017, 10(4):431-437.