



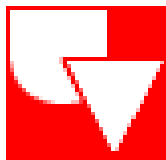
UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

**EXPOSICIÓN A METALES PESADOS Y EL RIESGO DE EVENTOS
PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES EMBARAZADAS.**

Revisión sistemática /Meta-análisis.

Santiago de Cali

2018



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA

Propuesta de investigación

Investigadora

NATALIA RODRIGUEZ LOSADA

Código No. 1303901

Director de Tesis

FABIAN MENDEZ PAZ MD PhD

Co-Director

Herney Andrés García Perdomo MD MSc EdD PhD

Santiago de Cali

2017

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Santiago de Cali, Enero 21 del 2019

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme terminar este proyecto, y darme la sabiduría y perseverancia necesaria. A mi esposo Johann por su apoyo, paciencia y amor en todo el proceso, a mi hijo Gabriel por darme más razones para ser cada día mejor, a mis familiares y en general a todos los que de una u otra forma aportaron en mi construcción profesional y personal, a todos infinitas gracias.

A mis directores Fabián Méndez y Herney Andrés García por la guía y el acompañamiento brindado, con mención especial para la profesora Lyda Osorio, que estuvo presente con sus orientaciones con relación a aspectos académicos y personales

Dad gracias en todo, porque ésta es la voluntad de Dios para con vosotros en Cristo Jesús.

(1 Tesalonicenses 5:16-18)

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
2. MARCO TEORICO	7
2.1 Análisis de riesgo para la salud humana	7
2.2 LOS METALES PESADOS Y LA CARACTERIZACION DEL RIESGO	11
3. ESTADO DEL ARTE	17
4. MODELO TEÓRICO	21
5. OBJETIVOS	23
6. METODOLOGÍA	24
6.1 Tipo de estudio	24
6.2 Tipos de estudios incluidos	24
6.3 Criterios de Inclusión	25
6.4 Criterios de Exclusión	25
6.5 Variables	25
6.6 Métodos de búsqueda	26
6.7 Selección de Estudios	28
6.8 Proceso de recolección de datos	29
6.9 Riesgo de sesgo	29
7. ANÁLISIS DE LOS DATOS	31
7.1 Análisis Estadístico	31
7.2 Evaluación de la heterogeneidad	31
7.3 Análisis de subgrupos	32
7.4 Evaluación del sesgo de publicación	32
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
9. RESULTADOS	34
9.1 Selección de los estudios	34
9.2 Características de los estudios incluidos	36
9.3 Características de los estudios excluidos	54
9.4 Riesgo de sesgo dentro los estudios	55
9.6 Análisis descriptivo de los estudios incluidos	58
9.6.1 Malformaciones o defectos congénitos	58
9.6.2 Aborto espontáneo	62
9.6.3 Bajo peso al nacer	63

9.6.4 Pequeño para la edad gestacional	65
9.6.5 Peso al nacer	68
10. Análisis Cuántitativo (Meta-análisis)	72
10.1 Malformaciones o defectos congénitos	72
10.3 Bajo peso al nacer	74
10.4 Pequeño para la edad gestacional	75
11. Discusión	76
11.1 Discusión del metaanálisis concentración del metal en el tejido de la madre	76
11. 1. 1. Resumen de los principales hallazgos	76
11.1.2 Malformaciones o defectos congénitos: Defectos del tubo neural	77
11. 1. 3 Bajo peso al nacer	77
11.1. 4 Pequeño para la edad gestacional	79
11.2 Discusión de la metodología	81
11.2.1 Estrategia de búsqueda	81
11.2.2 Evaluación de las fuentes de sesgo	81
11.2.3 Evaluación de la heterogeneidad	82
11.2.4 Evaluación del Sesgo de publicación	84
12. Limitaciones del estudio	84
13. Investigación futura	85
13. Conclusiones	86
14. REFERENCIAS	88
ANEXOS	106
Anexo 1	106
Anexo 2	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Esquema Evaluación del riesgo	8
Figura 2. Modelo de Riesgos Totales.....	21
Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.....	35
figura 4. riesgo de sesgo dentro de los estudios	56
Ilustración 5. riesgo de sesgo entre los estudios.....	58
Figura 6. Meta-análisis cadmio-defectos del tubo neural	73
figura 7. meta-análisis mercurio-defectos del tubo neural	73
Ilustración 8. meta-análisis: plomo-defectos del tubo neural.....	73
figura 9. meta-análisis: cadmio-bajo peso al nacer	75
Figura 10. meta-análisis: plomo-bajo peso al nacer	75
Figura 11. Meta-análisis: cadmio- pequeño para la edad gestacional.....	75
Figura 12. meta-análisis: plomo-pequeño para la edad gestacional	76

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. características de los estudios con la variable defectos congénitos ----- 36

Tabla 2. características de los estudios relacionados con la variable aborto espontaneo ----- 41

Tabla 3. características de los estudios relacionados con la variable bajo peso al nacer ----- 42

Tabla 4. características de los estudios relacionados con la variable pequeño para la edad gestacional ----- 45

Tabla 5. características de los estudios sobre la variable peso al nacer ----- 49

RESUMEN

OBJETIVO Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis para examinar la exposición a metales pesados y el riesgo de desarrollar eventos perinatales adversos en mujeres embarazadas.

MATERIALES Y METODOS Se realizó la búsqueda de estudios en las bases de datos de MEDLINE a través de OVID, EMBASE y CENTRAL, teniendo en cuenta trabajos desde su inicio hasta febrero de 2018, además de otras fuentes electrónicas como Springer Link y Science Direct. Se incluyeron los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión que se plantearon en el protocolo.

RESULTADOS Se identificaron 6095 estudios, de los cuales se incluyeron 53 en la revisión sistemática. De los 53 artículos 42 se incluyeron en el análisis cualitativo y 11 en el análisis cuantitativo. Se encontró una asociación a la exposición de Mercurio (3 estudios: OR= 2.9; 95% CI: 1.7,-5.0) y plomo (2 estudios: OR= 1.2; 95% CI: 0,7-2.2) con el incremento de riesgo de presentar defectos del tubo neural, de Cadmio (2 estudios: OR= 1.50; 95% CI: 1.2,-1.9) y plomo (2 estudios: OR= 1.8; 95% CI: 1.3,2.2) con Pequeño para la edad gestacional y cadmio (3 estudios: OR= 1.1; 95% CI: 1.0,1.2) y plomo(3 estudios: OR= 1.1; 95% CI: 0.9,1.3) con la variable Bajo peso al nacer.

CONCLUSIONES La exposición a este tipo de contaminantes continúa siendo un gran problema a nivel mundial, por lo que se requiere que este tipo de estudios no solo incluyan mediciones referentes a las concentraciones de los metales en los

tejidos de las madres, sino también que se documenten las vías de exposición para medir la variación en el riesgo asociado a la ocurrencia de los eventos perinatales.

Palabras clave: metales pesados, cadmio, mercurio, arsénico, plomo, eventos perinatales, meta-análisis, revisión sistemática.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la creciente contaminación en los diferentes ecosistemas mundiales, las poblaciones se ven cada vez más expuestas a un mayor número de contaminantes químicos en concentraciones cada vez más peligrosas para la salud.

Dentro de estos contaminantes se encuentran los metales, algunos de ellos como el Cobre, Magnesio, Níquel, y Zinc son micronutrientes esenciales para las plantas y microorganismos, mientras que muchos otros como el Cadmio, Cromo, Plomo, Cobalto y el Uranio tienen un umbral límite a partir del cual son perjudiciales. (1)

Los metales pesados son peligrosos porque tienden a bioacumularse, es decir aumentan su concentración dentro de un organismo biológico con el paso del tiempo, en comparación con la concentración en el medio ambiente. Específicamente, los compuestos se acumulan en los seres vivos en cualquier momento que se toman y almacenan más rápido de lo que se descomponen (metabolizan) o son excretados.

Es por lo anterior que la exposición a largo plazo a los metales pesados puede conducir, mediante su acumulación, al progreso lento de procesos degenerativos físicos, musculares y neurológicos parecidos a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, la distrofia muscular y la esclerosis múltiple. Las alergias no son infrecuentes y el repetido contacto a largo plazo con algunos metales o sus compuestos puede incluso causar cáncer. (2)

Otro de los problemas asociados a la exposición a estos compuestos son los relacionados con la salud reproductiva, metales como Arsénico, Cadmio, Plomo y Mercurio interactúan con el sistema endocrino u hormonal produciendo eventos adversos al nacer. Esta problemática se manifiesta de manera más evidente en los países de menores recursos debido a las pobres condiciones en los ambientes de trabajo y la vivienda por estructuras construidas en lugares con acceso a agua y aire contaminados, y por la exposición a materiales y alimentos contaminados como el pescado.

Lo anterior se evidencia en países como Nigeria, donde se ha encontrado un aumento de la incidencia en un 41.6% en abortos relacionada con niveles de plomo en sangre mayores a 25µg/dL, y de 9,5% cuando las madres tenían niveles mayores a 85 µg/dl de Cadmio (3)

El arsénico es uno de los metales pesados que se han reportado que cruza la placenta de la madre y que puede producir abortos (4). En algunos países como Bangladesh se ha reportado que los individuos expuestos a concentraciones mayores de 50 µg/L tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo y muerte neonatal. (5)

Hasta aquí los diferentes estudios y revisiones que se han realizado pretenden medir las correlaciones entre la exposición a los niveles del metal pesado y la

incidencia a ciertos eventos perinatales. Es importante resaltar, sin embargo, que en muchas de las investigaciones se dan resultados que difieren de comunidad a comunidad y no se especifican otras variables como el tipo de exposición a la cual se sometieron las mujeres en estudio.

Adicionalmente, las investigaciones que estudian la relación entre el riesgo de metales pesados y los eventos perinatales muestran resultados heterogéneos y fragmentados, y no se ha encontrado estudios de meta-análisis donde se involucren metales pesados y este tipo de eventos. Igualmente, es importante entender como la exposición a diferentes niveles de estos metales en la población general impacta la salud fetal y reproductiva, por su relevancia para las políticas de la salud pública.

Es por lo anterior que este trabajo de investigación se propuso realizar un metaanálisis para analizar la asociación entre la exposición a los metales pesados y el riesgo de bajo peso al nacer, aborto espontáneo, malformaciones congénitas y muerte perinatal. Adicionalmente, se analizaron las diferentes vías de exposición del binomio madre-feto con el propósito de determinar cómo varía el riesgo con las condiciones del ambiente.

El propósito de esta investigación es ayudar a comprender qué intervenciones podrían ser más efectivas para prevenir los efectos en la salud materno fetal atribuibles a los metales pesados y aportar a la identificación de las principales brechas de conocimiento en este campo para contribuir a la construcción de una agenda de investigación futura.

Pregunta de Investigación

La revisión sistemática es un diseño de investigación observacional analítico y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias basado en una pregunta de investigación estructurada en la estrategia PICO (Paciente o Población, Intervención, Comparación y resultado) (32), para este estudio esta pregunta se adaptó teniendo en cuenta que este es un trabajo donde se incluyeron estudios analíticos, la pregunta para este análisis fue:

¿Las mujeres embarazadas presentan un mayor riesgo de presentar alguno de los siguientes eventos perinatales: Bajo peso al nacer, muerte perinatal, aborto espontáneo y anomalías congénitas, ¿al estar expuestas a metales pesados como el Cadmio, Plomo, Mercurio o Arsénico?

2. MARCO TEORICO

2.1 Análisis de riesgo para la salud humana

Existe una preocupación creciente sobre los riesgos que implican los contaminantes en el ambiente. Muchas personas expresan su preocupación sobre la presencia de pesticidas y otras sustancias en los alimentos, en el agua, en el aire y en general en el ambiente. Para otros estas preocupaciones son exageradas pues no existe evidencia definitiva sobre los efectos en la salud de muchos de esos contaminantes; entonces ¿Cómo determinamos los potenciales riesgos de los contaminantes en el ambiente? ¿Cómo decidimos qué estrategias deben implementarse para controlar efectivamente la contaminación? La evaluación de riesgo es una herramienta científica diseñada para ayudar a responder estos cuestionamientos. En particular, la evaluación de riesgo es el proceso de estimar la naturaleza y probabilidad de los efectos adversos a la salud en humanos que pueden estar expuestos a químicos contenidos en el ambiente, en el presente o en el futuro. (6) Los métodos científicos usados en la evaluación de riesgo de la salud no pueden ser utilizados para vincular enfermedades con exposiciones pasadas, ni puede ser usado para probar que una sustancia tóxica específica causa una enfermedad en un individuo. (7) Una evaluación de riesgo debe responder a las preguntas sobre: ¿Quién está a riesgo? ¿Cuál es el peligro de interés? ¿De dónde proceden estos peligros? ¿Cómo ocurre la exposición? ¿Qué sucede en el cuerpo humano cuando se expone al peligro y como es modificado por factores como la edad, raza/etnia, genética, etc.? ¿Cuáles son los efectos en la salud? ¿Cuánto tiempo se requiere para que el peligro

ambiental cause un efecto tóxico? Los pasos para realizar una evaluación de riesgo se esquematizan en la figura 1.

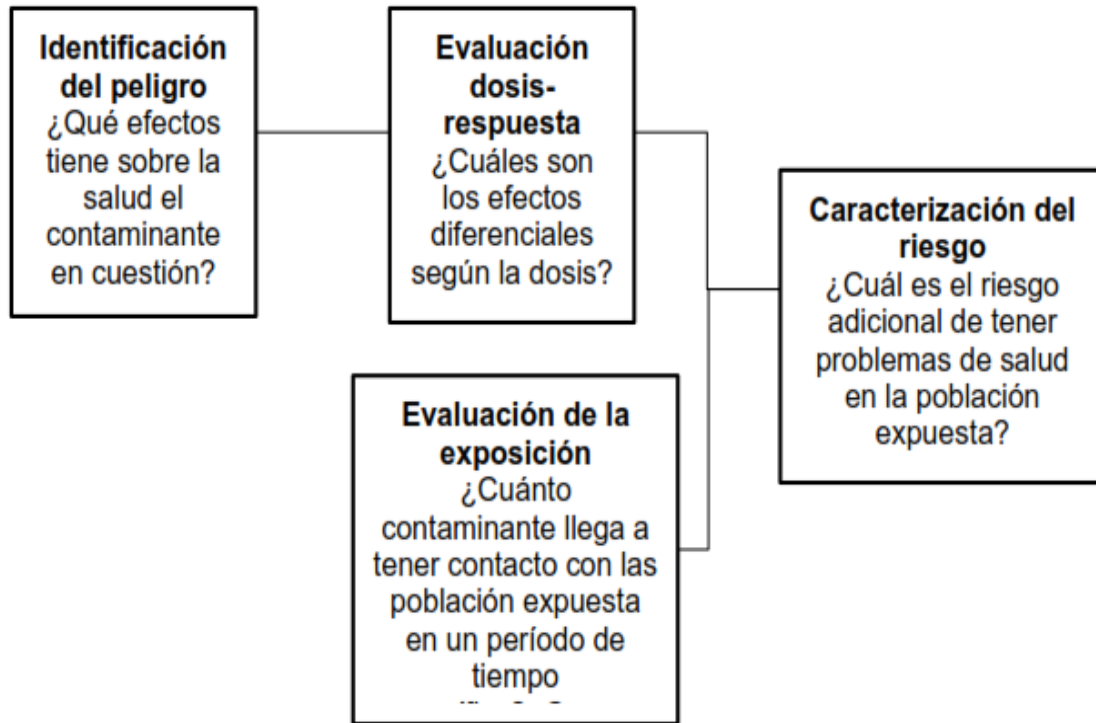


FIGURA 1- ESQUEMA EVALUACIÓN DEL RIESGO

Identificación del peligro

Evalúa si un estresor ambiental tiene un potencial efecto en la salud humana y bajo qué circunstancias ocurre el daño a la salud. En este paso se determina qué tipo de efectos tiene la sustancia química en la salud a través de la revisión de estudios de sus efectos en humanos o en animales de laboratorio. Dependiendo del químico estos efectos pueden incluir enfermedad a corto plazo como dolor de cabeza, náusea, irritación de ojos, nariz y garganta; o enfermedades crónicas como cáncer. También se deben contemplar aspectos diferenciales en la población que los hacen

más vulnerables, mujeres embarazadas y sus fetos en desarrollo, adultos mayores, personas con otras enfermedades (por ejemplo, inmunosuprimidos). La respuesta al tóxico puede variar dependiendo del tiempo de exposición y la cantidad. En este paso es importante identificar las investigaciones que puedan proveer información precisa y actualizada sobre el peligro para la salud humana. La selección de las investigaciones debe basarse en factores como que el estudio haya sido evaluado por pares, que los hallazgos hayan sido validados por otros estudios, y qué especies fueron estudiadas (animales, humanos). Algunos estudios pueden involucrar humanos que han estado expuestos al tóxico (estos son mejores que las pruebas en animales). Los datos en humanos generalmente son más útiles para evaluar los riesgos en la salud asociados a la exposición a químicos en el ambiente. Los estudios epidemiológicos involucran una evaluación estadística de la población para evaluar si existe una asociación entre la exposición a un tóxico y un efecto en la salud. La ventaja de estos estudios es que involucran humanos, mientras que su debilidad radica en que generalmente no se tiene información precisa de la exposición incluyendo la exposición a otro tipo de contaminantes. Cuando no se tienen datos de estudios en humanos se deben usar datos de estudios en animales para hacer inferencias sobre el potencial peligro para la salud humana. Los estudios en animales se pueden diseñar, controlar y desarrollar para evaluar una brecha específica de conocimiento, pero existe incertidumbre sobre la extrapolación de resultados a sujetos humanos. (8)

Caracterización de la exposición

Con la evaluación de la exposición se busca determinar qué tan extensa ha sido la exposición: a que cantidad de contaminante ha estado expuesto; si la exposición ha sido continua o intermitente; y como se exponen las personas (ingesta, contacto dermal, respiración). Esta información combinada con factores como tasa de respiración, consumo de agua y patrones de actividad diaria sirve para estimar la cantidad del tóxico que ingresa en el cuerpo de los expuestos.

Para estimar los niveles de exposición se usan datos de monitoreo de agua, aire, suelo; muestras de sangre y orina humana; o modelos computacionales. Aunque el monitoreo de los contaminantes provee muy buenos datos, se requiere de mucho tiempo, dinero y generalmente está limitado a unos pocos sitios puntuales. Por esta razón generalmente se usan modelos computacionales que se basan en ecuaciones matemáticas para describir cómo se libera el contaminante y para estimar la velocidad y dirección de su movimiento a través del medio circundante. La modelación tiene la ventaja de ser de bajo costo, se requiere menos tiempo y sus resultados pueden ser probados en campo. (7)

Dosis-respuesta

Se realiza para estimar como diferentes concentraciones de un tóxico pueden impactar la probabilidad y severidad de los efectos en salud. La relación dosis-

respuesta es diferente para los tóxicos que producen cáncer comparado con aquellos que producen otros tipos de problemas en la salud.

Caracterización del riesgo

El último paso de la evaluación de riesgo agrega la información desarrollada en los pasos anteriores para estimar el riesgo de los efectos en la salud en una población expuesta. En esta fase se analiza la información generada en las fases de caracterización de la exposición y la evaluación dosis-respuesta para describir el riesgo sobre la salud que se espera ocurra en la población expuesta. Esta información se puede presentar para efectos cancerígenos y no cancerígenos.

2.2 LOS METALES PESADOS Y LA CARACTERIZACION DEL RIESGO

Los metales pesados son un conjunto de metales y metaloides que tienen una densidad atómica mayor de 4 g/cm³, son ambientalmente estables y no son biodegradables, tienden a acumularse en las plantas y animales en todo tipo de ecosistemas. La contaminación por metales es crucial debido a su potencial de toxicidad y su capacidad de bioacumulación y biomagnificación, y a su larga persistencia en el ambiente y organismos, especialmente en humanos. Algunos metales como Fe, Cu, Mn, Ni, y Zn son micronutrientes esenciales para las plantas y microorganismos mientras muchos otros metales como Cd, Cr, Pb, Co y U tienen un umbral límite a partir del cual son perjudiciales (1)

La contaminación ambiental por metales pesados y minerales se puede dar tanto por fuentes naturales como fuentes antropogénicas. Dentro de las fuentes naturales se pueden contar la filtración de elementos de las rocas al agua, actividad volcánica, incendios forestales etc, pero con la rápida industrialización y un estilo de vida consumista las fuentes de contaminación del agua se han incrementado. La contaminación ocurre en ambos niveles tanto en la producción industrial como en el uso de productos. Estos elementos tóxicos entran al cuerpo humano en la mayoría de las veces por comida y agua y en menor medida a través de la inhalación del aire contaminado, uso de cosméticos, drogas y hasta pinturas y juguetes con plomo.

Dentro de los efectos en salud asociados con los metales pesados se cuentan las enfermedades cardiovasculares y esqueléticas, la infertilidad y los efectos de la neurotoxicidad (9)

Los metales pesados son peligrosos porque tienden a bioacumularse. La bioacumulación significa un aumento en la concentración de un producto químico en un organismo biológico a través del tiempo, en comparación con la concentración del producto químico en el medio ambiente. Los compuestos se acumulan en los seres vivos en cualquier momento que se toman y almacenan más rápido de lo que se descomponen (metabolizan)

La identificación de los metales pesados como un peligro potencial para la salud humana se ha presentado en varios estudios, representando diferentes metodologías en cada uno de ellos.

Otro de los factores que ha llevado al aumento de los metales pesados son las diferentes operaciones agrícolas, que en muchas ocasiones lleva a que las fuentes subterráneas de agua se contaminen y sean perjudiciales para las poblaciones que dependen de estas aguas para su consumo (10)

Para caracterizar la exposición se puede usar una encuesta que se enfoque en el tipo de exposición, comportamientos con respecto al tema como tasa de consumo, frecuencia en la exposición y la cantidad de consumo, por ejemplo, si hablamos del agua como medio de exposición.

Las estimaciones de la magnitud, frecuencia y duración de la exposición humana a cada metal potencialmente tóxico en el medio ambiente se reporta como dosis media diaria (ADD) (7), como se muestra en la siguiente ecuación: $ADD = (C \times IR \times EF \times ED) / (BW \times AT)$ donde ADD es la duración de la exposición (mg / kg-día), C es la concentración (mg /l), IR es la velocidad de consumo (l / día), EF es la frecuencia de la exposición (día / año) , ED es la duración de la exposición (año) BW es el peso corporal (kg) ,y AT es el tiempo promedio (día).

Los metales pesados pueden entrar en el cuerpo humano a través de varias vías como la cadena alimentaria, contacto con la piel y la inhalación, siendo la ingesta oral más importante (11), Por lo que para caracterizar la ingesta oral por metales pesados se calcula la Ingesta crónica Diaria (CDI) de acuerdo a la siguiente ecuación (12)

$$CDI = C \times DI \div BW$$

La cuantificación del nivel de riesgo es expresado en términos de si el metal es carcinógeno o no cancerígeno. Los principales factores de riesgo evaluados son el factor de pendiente (SF) para la caracterización del riesgo cancerígeno y la dosis de referencia (DR) para la caracterización del riesgo no cancerígeno (13)

2.3 Relación entre las enfermedades perinatales y la contaminación ambiental por metales pesados

Los metales pesados son definidos como elementos metálicos que tienen una mayor densidad comparados con el agua (14) La exposición en los seres humanos se ha incrementado dramáticamente como resultado de un incremento del uso de estos elementos en la industria, la agricultura, en el hogar y la tecnología. (15)

En los sistemas biológicos, los metales pesados se han reportado para afectar las organelas celulares y algunas enzimas relacionadas con el metabolismo y la reparación del daño celular (16) Los iones metálicos se han encontrado que

interactúan con los componentes de las células como el DNA y las proteínas nucleares, lo que causa daño y cambios conformacionales en el DNA llevando a un cambio en la modulación del ciclo celular. (17)

Los metales que por su alto grado de toxicidad tienen una significancia alta desde la salud pública son el Arsénico, el Cadmio, el Cromo, el Plomo, y el Mercurio, que aún en concentraciones pequeñas causan daños en los órganos del cuerpo (18).

Las mujeres en estado de embarazo son más vulnerables a los efectos adversos de la exposición a las sustancias tóxicas en el ambiente, sobre todo el impacto que tiene sobre el feto, (19) Aunque la placenta puede actuar como una barrera selectiva que previene el paso de las sustancias potencialmente tóxicas para el desarrollo del feto, algunos contaminantes medioambientales pueden cruzar la barrera placentaria (20)

Particularmente el arsénico, el cadmio y el plomo pueden incrementar el riesgo a el feto, aún en pocos niveles dentro de la circulación transplacentaria. (21)

Los efectos toxicológicos de los metales pesados pueden alterar los cambios fisiológicos durante el embarazo, la fase crítica de la división fetal y la diferenciación (15), Como un ejemplo la exposición al plomo puede interferir en la acumulación de calcio en el hueso, resultando en un decrecimiento en el crecimiento de los huesos en el feto (17). La exposición a Arsénico durante el embarazo puede contribuir a insuficiencias placentarias, que puede llevar a un retardo en el crecimiento intrauterino por la inducción de estrés oxidativo (18)

La asociación entre las exposiciones prenatales medioambientales y los resultados adversos al Nacimiento se han evaluado durante la última década. En muchos estudios se han asociado la asociación al Arsénico, Cadmio y Plomo fueron asociados con algunos de los parámetros de los recién nacidos como el peso al nacer, la longitud al nacer y la circunferencia de la cabeza, y el incremento de parto pretérmino. (15) (21) (22) La exposición a arsénico durante el embarazo fue también positivamente asociada con aborto (23)

3. ESTADO DEL ARTE

Es bastante reconocido los efectos adversos que tienen los contaminantes medioambientales en el feto y la infancia, ya que son disruptores de los procesos de desarrollo, que tienen en su mayoría consecuencias para toda la vida. Los estresores en el útero y en el desarrollo postnatal temprano, incluidas las exposiciones a los contaminantes ambientales, pueden cambiar la estructura del cuerpo, la fisiología, el metabolismo y la predisposición de los individuos al desarrollo de serias patologías crónicas en la vida (24)

Dentro de las sustancias que se pueden encontrar en el medio ambiente con potencial para perturbar los sistemas de los seres humanos se encuentran las sustancias persistentes, bioacumulativas y organohalógenas que incluyen algunos plaguicidas (fungicidas, herbicidas e insecticidas, la sustancias químicas industriales, productos sintéticos y los metales pesados , muchos de estos son disruptores endocrinos, es decir sustancias que pueden afectar el equilibrio hormonal y por ende las funciones reproductivas

Aparte de ser disruptores endocrinos muchas de estas sustancias también pueden llegar a ser cancerígenas y a producir anomalías congénitas, que son parte de todo el espectro de las variables adversas en el embarazo que se asocian a la exposición de la contaminación medioambiental. Este espectro también incluye muerte fetal, aborto espontáneo, bajo peso al nacer asociado con prematurez o retardo en el crecimiento intrauterino (25)

Desde el 2008 se ha presentado un rápido aumento de estudios enfocados en la relación entre las exposiciones prenatales y postnatales a los contaminantes

ambientales (24).

En el 2014 se encontró en un estudio transversal que el Cadmio encontrado en muestras de sangre del cordón umbilical entre recién nacidos de 1578 mujeres en Arabia Saudita afectó la longitud cráneo-talón, el puntaje Apgar, el peso al nacer y la edad gestacional. Los niveles de mercurio en la placenta influenciaron la circunferencia de la cabeza y el puntaje Apgar (25)

Otro estudio de tipo transversal evaluó la exposición fetal y materna a cadmio, plomo y selenio y su efecto potencial en las variables del recién nacido. Se midieron los niveles de estos tres metales en la sangre de la madre, orina y cordón umbilical en 209 mujeres embarazadas que viven en el este de China. Las concentraciones de Cadmio, plomo y Selenio (Medias geométricas 0.48, 39.50 y 143.53 $\mu\text{g L}^{-1}$) fueron significativamente más altas que las que se encontraron en el cordón umbilical (0.09, 31.62 and 124.61 $\mu\text{g L}^{-1}$). Se encontró una correlación positiva entre las concentraciones de Cadmio en la madre y el peso del recién nacido, pero no se encontró una correlación con la altura del bebé. El selenio se identificó como un nuevo factor que se correlaciona positivamente con el peso al nacer (26)

El agua y el consumo de pescado son también una de las principales vías de exposición de los metales pesados, ya que muchos de estos ecosistemas están contaminados por diferentes sustancias procedentes de la industria, la minería y los desechos orgánicos.

En China se realizó cerca del Río Yangtze en donde se han detectado altas concentraciones de Plomo, mercurio y Cadmio un estudio de tipo transversal colectando muestras del suero del cordón umbilical de 103 madres, encontrándose

altas concentraciones de los siguientes metales (Pb: 76.20 mg L⁻¹, Hg: 21.94 mg L⁻¹, Cd: 6.36 mg L⁻¹). Por cada unidad de incremento en la concentración de Plomo en el suero del cordón umbilical se asoció con un decrecimiento de 0,29 cm en la talla al nacer y 0,22cm en la circunferencia de la cabeza. La exposición a Cadmio no mostró aparentes efectos en las variables medidas al nacer (27)

Otro de los eventos que se han estudiado con relación a los metales pesados son los partos prematuros, abortos espontáneos, infertilidad y anormalidades congénitas que se han documentado en menor medida. En China, específicamente en el condado de Zhenhe se examinaron 1234 residentes que se encontraban en riesgo al vivir cerca de una mina de plomo y zinc, comparándose con 801 controles que viven a 40 km de la mina. Se encontró que los residentes cerca de la mina tenían altos niveles de Cadmio en comparación con los controles. Las tasas de muerte neonatal respectivamente en cada una de las zonas fueron de 89.83/100,000 y 16.74/100,000. Las mujeres jóvenes que residían en las áreas contaminadas mostraron anormalidades menstruales más altas que las que vivían lejos de las minas. La prevalencia en las dificultades en quedar embarazadas, la proporción de partos prematuros y de mortinatos fue mayor en las áreas contaminadas (28)

Las malformaciones congénitas se han investigado en menor medida. En algunos estudios se han encontrado resultados pocos concluyentes con relación a los defectos del tubo neural y el plomo relacionado con el suministro de agua. En Italia se reportó una asociación positiva entre la contaminación por plomo emitido de las fábricas de cerámica y la prevalencia de anomalías cardiovasculares y músculo

esqueléticas (29)

Con relación a estudios locales se han encontrado muy pocos con el objetivo de investigar las concentraciones de contaminantes relacionadas con las diferentes variables al nacer de los neonatos y las complicaciones en el embarazo. Uno de los estudios se llevó a cabo con dos clúster de Sirenomelia y Cyclopia encontrados en la ciudad de Cali Colombia, donde se encontró que cuatro de los ocho casos encontrados se encontraban cercanos a una zona bastante contaminada y los otros cuatro casos a lo largo del Río Cauca, aunque las mediciones de metales pesados realizados en el cabello de las madres fueron inconsistentes (30)

Lo anterior evidencia la importancia de la realización de este metaanálisis para observar cuáles son las concentraciones generales a las cuales se encuentra el riesgo potencial ya que todos los estudios encuentran diferentes concentraciones y metodologías, que en ocasiones no muestran evidencia directa con los eventos.

4. MODELO TEÓRICO

Establecer la relación entre un agente en particular o contaminante con un objetivo en particular requiere de un conocimiento de cinco componentes particulares que están unidos como una cadena de la fuente al efecto el cual puede ser visto en el modelo de riesgo totales (31) (Figura 2).

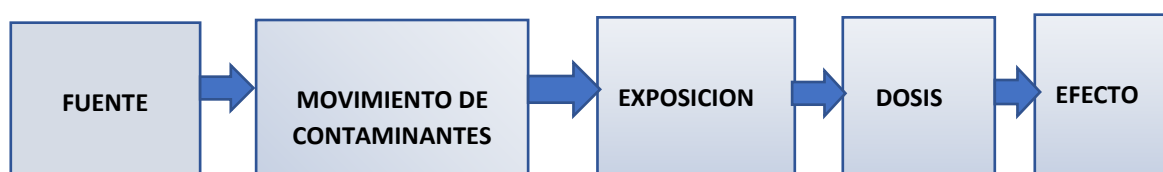


FIGURA 2. MODELO DE RIESGOS TOTALES

Esta investigación se centró en el constructo relacionado con la “exposición” el cual se define como el contacto entre un agente y un receptor, “Agente” entendido como un elemento químico, físico o biológico que puede causar efectos adversos a un receptor al exponerse a éste, en este caso son los metales pesados en el ambiente.

En el modelo El curso que hace un “agente” desde la “fuente” al “receptor” se denomina “vía de exposición”, y la forma como un “agente” entra en un “receptor” después del contacto es la “ruta de exposición”.

Esta investigación también tuvo en cuenta las diferentes dosis o concentraciones evaluadas en cada una de las investigaciones y cómo estas influyen en el efecto final que en este caso son el bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional,

muerte perinatal, aborto espontáneo y anomalías congénitas en mujeres embarazadas.

Es importante resaltar que en este modelo cada uno de los componentes está asociado a los otros y es dependiente del anterior a este, esta asociación es llamada la ruta de exposición donde el resultado de cada componente es el punto de partida del otro, y que para realizar una caracterización completa del riesgo es necesario que todos los componentes del modelo sean estudiados, ya que no se puede llegar a un control de la fuente y la exposición recibida por el sujeto.

Por lo anterior este trabajo permitirá identificar cuáles son las vías de exposición que más afectan a la población en estudio y en qué concentraciones se pueden estar presentando las alteraciones prenatales, lo que ayudará a centrar futuras investigaciones.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el riesgo de eventos adversos perinatales (i.e.; pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer, muerte perinatal, aborto espontáneo y anomalías congénitas) en mujeres embarazadas atribuible a la exposición a metales pesados

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las concentraciones de los metales pesados en los diferentes tejidos de las mujeres embarazadas a las cuales se observa el riesgo de desarrollar eventos adversos en el embarazo (bajo peso al nacer, muerte perinatal, aborto espontáneo y anomalías congénitas).
- Analizar las vías de exposición a metales pesados en mujeres embarazadas y la variación en el riesgo asociado a la ocurrencia de efectos perinatales.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo de estudio

Se realizó una revisión sistemática / Meta-análisis. La revisión sistemática es un diseño de investigación observacional analítico y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias basado en una pregunta de investigación estructurada en la estrategia PICO (Paciente o Población, Intervención, Comparación y resultado) (32). Si los investigadores encuentran datos e información clara, entonces es posible realizar un meta-análisis, el cual cuenta con un análisis estadístico. Tanto la revisión sistemática como el meta-análisis son parte esencial de la práctica basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica, seguida de una evaluación explícita y clara de los estudios; analizando críticamente y sintetizando la información con una metodología científica (33); además de la evaluación de la calidad de las pruebas.

6.2 Tipos de estudios incluidos

Los tipos de estudios que se incluyeron fueron analíticos donde se estudiaran los efectos de la exposición a los metales pesados en mujeres embarazadas y los resultados relacionados con los eventos adversos en estudio (Bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, muerte perinatal, aborto espontáneo o anomalías congénitas).

6.3 Criterios de Inclusión

Se incluyeron estudios donde se abordará la relación entre la exposición a metales pesados en mujeres embarazadas entre los 15 y 40 años con los eventos adversos en estudio ((Bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, muerte perinatal, aborto espontáneo o anomalías congénitas), que fueran estudios observacionales analíticos, y estudios originales desde su inicio hasta enero de 2018

6.4 Criterios de Exclusión

Se excluyeron todos los estudios que no incluían los eventos o la exposición de interés, que no estudiaban a la población propuesta, que no eran estudios primarios, también los estudios que no tenían el texto completo o que se encontraban en otro lenguaje que no fuera español o inglés.

6.5 Variables

Los desenlaces que se evaluaron fueron

Bajo peso al nacer: Recién nacidos que nacen con un peso menor a los 2.500 gramos (34)

Pequeño para la edad gestacional: Es el feto con crecimiento fetal menor al esperado, determinado por un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional.

Muerte perinatal: Es la proporción de defunciones perinatales en el total de nacimientos. Los datos de mortinato u óbito se incluyen desde la semana 22 de embarazo cuando se considera la viabilidad fetal hasta los siete (7) días de vida con

las categorías de 22 a 28 semanas, 28 hasta el nacimiento y desde el nacimiento hasta los 7 días de vida. (35)

Aborto espontáneo: es la muerte embrionaria o fetal no inducida o la salida de los productos de la concepción antes de las 22 semanas de gestación (36)

Defectos congénitos: Los defectos congénitos corresponden a defectos identificados durante el embarazo, el nacimiento o en el neonato, con base en la definición de defectos anatómicos estructurales y funcionales. (37)

6.6 Métodos de búsqueda

Se realizó la búsqueda de estudios teniendo en cuenta la combinación de términos Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (Decs), tesauro Emtree y términos libres desde su inicio hasta febrero de 2018, en las siguientes bases de datos:

MEDLINE a través de ovid,

CENTRAL,

EMBASE,

LILACS. Además, se buscó en otras fuentes electrónicas estudios adicionales tales como, Springer Link y Science Direct.

Estrategia de Búsqueda:

Estrategia de búsqueda para Medline a través de OVID

1. (pregnan* adj2 wom*n).mp
2. pregnan*.mp
3. or/
4. exp metals, heavy /
5. (heavy adj2 metal*).mp
6. exp cadmium/
7. cadmiu*.mp
8. exp arsenic/
9. arseni*.mp
10. exp lead/
11. lead.mp
12. exp mercury/
13. mercur*.mp
14. or/
15. exp cohort studies/
16. cohort*.mp
17. exp case-control studies/
18. (case-control adj2 stud*).mp
19. exp cross-sectional studies
20. (cross-sectional adj2 studies*).mp
21. or/
22. 3 AND 14 AND 21

Estrategia de búsqueda en la base de datos Embase:

1. 'pregnant women'/exp
2. (pregnant* NEXT/2 women*):ti,ab
3. or/
4. 'heavy metals'/exp
5. metal*:ti,ab
6. 'cadmium'/exp
7. 'arsenic'/exp
8. 'lead'/exp
9. 'mercury'/exp
10. cadmium:ti,ab
11. arsenic:ti,ab
12. lead:ti,ab
13. mercur*:ti,ab
14. or/
15. 'cohort studies'/exp
16. (coh*rt NEXT/2 stud*):ti,ab

17. 'case-control studies'/exp
18. (case-cont*ol NEXT/2 stud*):ti,ab
19. 'cross-sectional studies'/exp
20. (cross-sectio*al NEXT/2 stud*):ti,ab
21. or/
22. 3 AND 14 AND 21

Estrategia de búsqueda para la base de datos CENTRAL :

1. (pregnan* adj2 wom*n).mp
2. pregnan*.mp
3. or/
4. exp metals, heavy /
5. (heavy adj2 metal*).mp
6. exp cadmium/
7. cadmiu*.mp
8. exp arsenic/
9. arseni*.mp
10. exp lead/
11. lead.mp
12. exp mercury/
13. mercur*.mp
14. or/
15. exp cohort studies
16. cohort*.mp
17. exp case-control studies
18. (case-control adj2 stud*).mp
19. Exp cross-sectional studies
20. (cross-sectional adj2 studies*).mp
21. or/
22. 3 AND 14 AND 21

6.7 Selección de Estudios

Los estudios se recolectaron según los títulos y resúmenes para determinar la posible utilidad de los artículos. Los criterios de elegibilidad se aplicaron a los artículos completos en la selección final.

6.8 Proceso de recolección de datos

Los datos se recogieron utilizando un formato de recolección de datos estandarizado, que contiene: el diseño del estudio, la población, las variables, comparaciones y los resultados finales. Los evaluadores confirmaron el ingreso de datos y comprobaron al menos dos veces los datos para mayor exactitud. Cuando faltaba información se contactó a los autores para obtener datos.

6.9 Riesgo de sesgo

Para evaluar este tipo de estudios (Observacionales) se usó la herramienta **MINORS (38) (Methodological index for non-randomized studies)** la cual permite aplicar los principios de la medicina basada en la evidencia para evaluar la calidad de los datos publicados.

En esta herramienta se tiene en cuenta los siguientes ítems a evaluar (38) :

Puntos metodológicos para los estudios	Puntaje ⁺
1. Un objetivo claramente establecido: la pregunta abordada debe ser precisa y relevante a la luz de la literatura disponible.	
2. Inclusión de pacientes consecutivos: todos los pacientes potencialmente aptos para la inclusión que cumplen los criterios de inclusión han sido incluidos en el estudio durante el período de estudio.	
3. Recolección prospectiva de datos: Los datos se recolectaron según un protocolo establecido antes del comienzo del estudio	
4. Puntos finales apropiados para el objetivo del estudio: explicación inequívoca de los criterios utilizados para evaluar el resultado principal que debería estar de acuerdo con la pregunta abordada en el estudio. Además, los puntos finales deben evaluarse en una intención de tratar.	

5. Evaluación no cegada del punto final del estudio: evaluación ciega de los puntos finales de los objetivos y evaluación doblemente ciega de las conclusiones. De lo contrario, deberían mencionarse las razones para no hacerlo.	
6. Período de seguimiento apropiado para el objetivo del estudio: el seguimiento debe ser lo suficientemente largo para permitir la evaluación de el punto final principal y posibles eventos adversos	
7. Pérdida durante el seguimiento de menos del 5%: todos los pacientes deben incluirse en el seguimiento. De lo contrario, la proporción perdida durante el seguimiento no debe exceder la proporción que experimenta el punto final principal	
8. Cálculo prospectivo del tamaño del estudio: información del tamaño de la diferencia de interés detectable con un cálculo de Intervalo de confianza del 95%, de acuerdo con la incidencia esperada del evento de resultado e información sobre el nivel de significancia estadística y estimaciones de poder al comparar los resultados. Criterios adicionales en el caso del estudio comparativo	
Criterios adicionales en el caso de estudios comparativos:	
9. Un grupo de control adecuado: tener una prueba de diagnóstico estándar de oro o intervención terapéutica reconocida como la óptima intervención de acuerdo con los datos publicados disponibles.	
10. Grupos contemporáneos: el control y el grupo estudiado se deben gestionar durante el mismo período de tiempo (sin comparación histórica)	
11. Equivalencia de referencia de los grupos: los grupos deben ser similares con respecto a los criterios de los criterios de valoración estudiados. Ausencia de factores de confusión que podrían sesgar la interpretación de los resultados	
12. Análisis estadísticos adecuados: si las estadísticas están de acuerdo con el tipo de estudio y el cálculo de confianza, intervalos o riesgo relativo	

+ Cada uno de los puntos se valoró con un puntaje de 0 (No reportado), 1 (Reportado pero inadecuado) o 2 (Reportado y adecuado). El puntaje ideal es 16 para estudios no comparativos y 24 para estudios comparativos.

7. ANÁLISIS DE LOS DATOS

7.1 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se efectuó usando el programa RevMan 13. Las variables de desenlace final se mostraron en términos de razón de oportunidades (OR), y se utilizó el modelo de efectos fijos de acuerdo con la heterogeneidad encontrada en los estudios.

Los resultados se reportaron en diagramas de bosque de los estimados del efecto de los estudios incluidos con un IC95%. Se realizaron análisis de subgrupos según la variable de interés y el tipo de metal.

7.2 Evaluación de la heterogeneidad

La variabilidad en los resultados que se evalúan en los diferentes estudios se conoce como heterogeneidad estadística y es consecuencia de la diversidad metodológica entre los estudios. La heterogeneidad estadística se manifiesta en que los resultados observados son más diferentes entre sí que lo que sería de esperar si se debieran sólo al error aleatorio (azar) ((33)).

En este estudio se evaluó la heterogeneidad entre los resultados mediante la inspección visual de diagramas de bosque para evaluar si los intervalos de confianza se superponen. Posteriormente se realizó la prueba de I^2 . Este estadístico describe el porcentaje de variabilidad de las estimaciones del efecto que se deben a la heterogeneidad en lugar del error de muestreo y evalúa si las diferencias observadas en los resultados son compatibles con el azar. Para la interpretación,

se sugiere que valores de 25%, 50% y 75% en la prueba I^2 corresponden a niveles bajos, medios y altos de heterogeneidad respectivamente (33)).

7.3 Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos se realizan como una forma de investigar resultados heterogéneos o responder preguntas específicas acerca de grupos de pacientes, tipos de intervención o tipos de estudios particulares.

Se planteó realizar un análisis sobre las vías de exposición a las cuáles se exponen las mujeres embarazadas y las variables de interés.

7.4 Evaluación del sesgo de publicación

El sesgo de publicación es una evaluación para identificar sesgo de reporte o publicación usando el diagrama de embudo, el cual se realiza sólo si hay más de 10 estudios que ingresan en el meta-análisis. Un gráfico de embudo es un gráfico sencillo que ilustra acerca de la dispersión de las estimaciones de los efectos de la intervención en estudios individuales contra alguna medida del tamaño o la precisión de cada estudio. (39)

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993: esta investigación se considera sin riesgo debido a que es una revisión sistemática/meta-análisis que son considerados estudios originales pero secundarios, por lo que no se tendrá contacto con pacientes o personas y por lo tanto no se necesitará de consentimiento informado.

Sin embargo, se tuvieron en cuenta la declaración de Helsinki, las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Biomédicas (CIOMS) en colaboración con la OMS, asumiendo para esta investigación:

El cumplimiento de los principios de beneficencia y no maleficencia, autonomía y justicia.

9. RESULTADOS

9.1 Selección de los estudios

Se identificaron 6095 artículos en total, de los cuales se incluyeron 53 en el análisis final (Rahman et al.; Rodosthenis et al.; Sabra et al.; Wang et al.; Wai et al.; Jin et al.; Taylor et al.; Murcia et al.; Taylor et al.; Claus et al.; Romano et al.; Wang et al.; Jin et al.; Taylor et al.; Ebrahim et al.; Liu et al.; Zhang et al.; Karakis et al., Adam et al.; Luo et al.; Xu et al.; Taylor et al.; Rabito et al.; Amarasiriwarden et al.; Johnston et al.; Chen et al.; Remy et al.; Chou et al.; McDermott et al.; Obi et al.; Vejrup et al.; Garcia-Esquinas et al.; Chelchowska et al.; Jin et al.; Ding et al.; Guan et al.; Ugwuja et al.; Chien-Mu et al.; Vigeh et al.; Drouillet-Pinard et al.; Shirai et al.; Ramon et al.; Tian et al.; Rahman et al., Jung-De et al r.; Zentne et al r.; Brender et al.; Wang et al.; Cengiz et al.; Dawson et al.; Zjerler et al.; Bogden et al.;Thomas et al (40–91) tanto en el análisis cualitativo como en el cuantitativo después de la exclusión de los duplicados y los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión. (Figura 3).

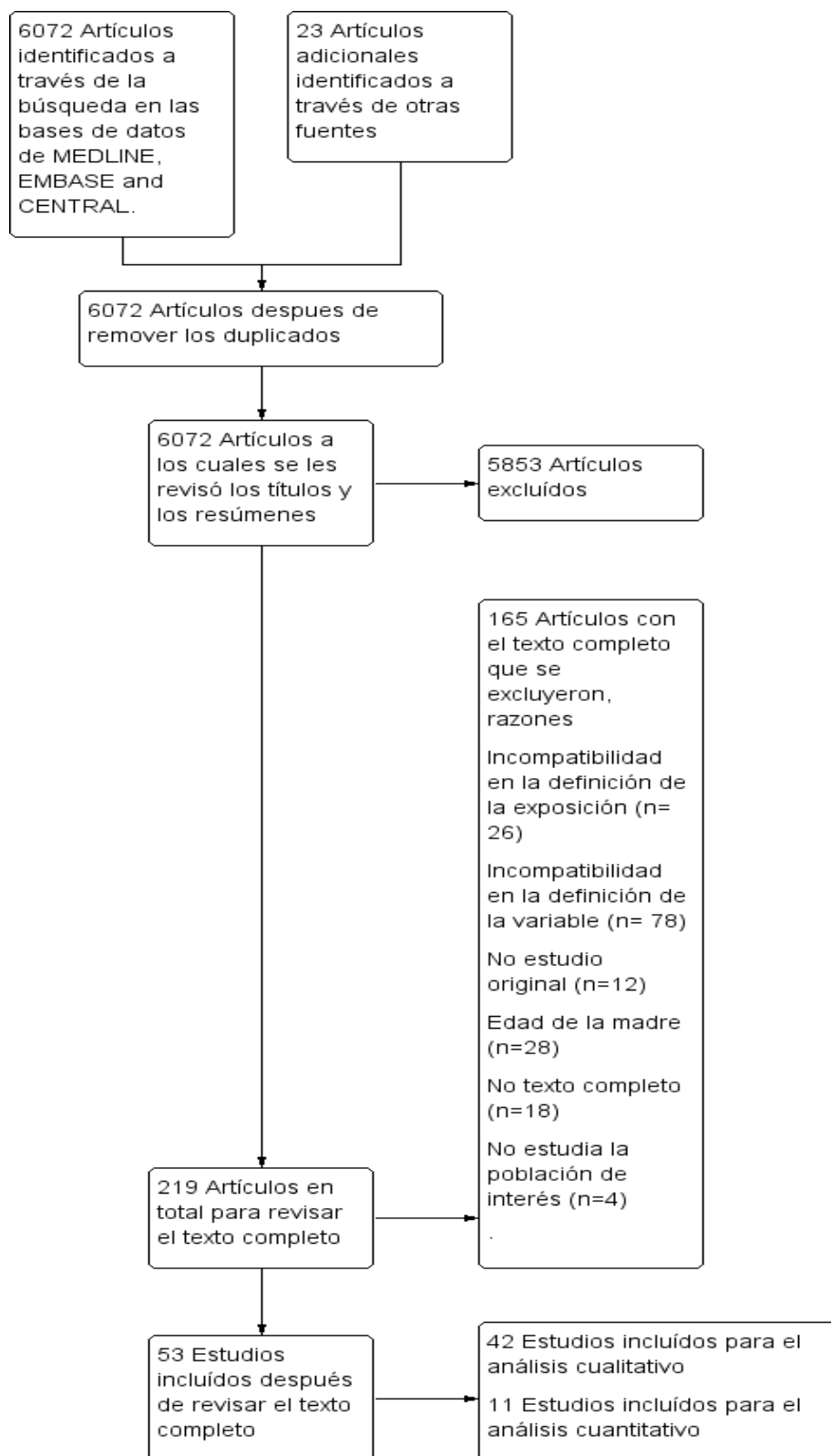


FIGURA 3. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

9.2 Características de los estudios incluidos

De los 53 artículos seleccionados para el análisis final, 42 artículos se incluyeron en el análisis cualitativo y 11 en el análisis cuantitativo.

Se encontraron 8 artículos que evaluaban defectos congénitos (Tabla 1), de estos, cinco estudiaron la variable defectos del tubo neural (85) (66) (80)(82)(83) y tres la enfermedad congénita del corazón(89)(92)(84), todos casos y controles, 4 de ellos se llevaron a cabo en China, uno en Turquía y cuatro en Estados Unidos.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS CON LA VARIABLE DEFECTOS CONGÉNITOS

Autor	Diseño del estudio	Lugar y población en estudio de estudio	Población en la que se midieron los metales	Marcador de la exposición	Media/Me diana	Contraste de la exposición/ Puntos de corte	Medición de la asociación OR/RR/Coe ficiente de correlación	Intervalos		Resultado de interés
Jin L, 2016	Casos y controles	Sistema de vigilancia de defectos del nacimiento o en área rural de Shanxi provincia en el norte de China		Metil-Mercurio en placenta	0.49 ng/gDW	All NTD < 0.32	1	Ref		Defectos del tubo neural
			controles 15-casos 29			0.32-0.53	2.24, OR	0.93	5.4	
			32 casos-13 controles		0.49 ng/gDW	≥ 0.54	2.85 , OR	1.17	6.94	
						Anencephaly				
					0.50 ng/gDW	< 0.32	1	Ref		
						0.32-0.53	2.75 , OR	0.93	8.1	
						≥ 0.54	2.75 , OR	0.9	8.4	
						Spina bifida				
						< 0.32	1	Ref		
						0.32-0.53	1.88 , OR	0.66	5.12	
						≥ 0.54	2.92, OR	1.06	8.03	
			Casos 80 Controles 50	Metil MERCURIO en placenta		0.43 ng/gDW				
				NTD cases			3.64	1.66	7.99	
				Anencephaly			3.88	1.5	10.01	

				Spina bifida			3.46	1.42	8.43	
Jin L, 2013	Casos y controles	China	36 cases of newborns with anencephaly and 44 cases of newborns with spina bifida as case groups and 50 healthy term newborns	MERCURIO en placenta						Defectos del tubo neural
						>1.62 ng/g				
				Casos 25 Controles 10	5.46 ng/g	All NTD	8.80 , OR	3.8	20.36	
				Casos 13 Controles 10	6.51 ng/g	Anencephaly	7.08 , OR	2.68	18.69	
				Casos 32 Controles 10	4.60 ng/g	Spina bifida	10.67 , OR	4.09	27.84	
						> 1.62 ng/g or ≤1.62 ng/g	13.59 , OR	1.84	100.36	
				CADMIO en placenta						
						>5.03 ng/g				
				Caso 54 Control 39	4.54 ng/g	Any NTD	0.14 , OR	0.06	0.31	
				Caso24 Control 39	3.75 ng/g	Anencephaly	0.06 , OR	0.02	0.17	
				Caso20 Control 39	5.19 ng/g	Spina bifida	0.24, OR	0.1	0.58	
						>5.03 ng/g or ≤5.03 ng/g	0.20 , OR	0.05	1.94	
				ARSENICO en placenta		>8.93 ng/g				
				Caso41 Control 26	11.47 ng/g	Any NTD	0.88 , OR	0.43	1.78	
				Caso 22 Control 26	10.42 ng/g	Anencephaly	0.59 , OR	0.25	1.4	
				Caso25 Control 26	12.33 ng/g	Spina bifida	1.22, OR	0.54	2.73	
						>17.21 ng/g				
				Caso 39 Control 24	23.30 ng/g	Any NTD	1.14 , OR	0.56	2.3	
				Caso 18 Control 24	19.30 ng/g	Anencephaly	1.08 , OR	0.46	2.56	
				Caso23	23.04 ng/g	Spina bifida	1.19 , OR			

				Control 24						
Brender JD, 2006	Casos y controles	USA	Caso 56 Control 74	ARSENICO (Orina)	11,1 µg/L, media, ≥38.8 µg/L		0, OR	0	2	Defectos del tubo neural
			Casos 24 Controles 24	CADMIO (Orina)	14,2 µg/L, media, ≥1.24 µg/L		1, OR	0.1	17	
			Casos 103 Controles 19	PLOMO (Sangre)	2,4 µg/L, media, ≥6 µg/L		1.5, OR	0.6	4.3	
			Casos 75 Controles 90	MERCURIO (Orina)	4,2 µg/L, media, ≥5.62 µg/L		1.8, OR	0.8	3.7	
			Casos 31 Controles 61	ARSENICO (Agua)	>10 mg/L >10 mg/L		2	0.1	3.1	
			Casos 31 Controles 61	CADMIO (Agua)	≥5 mg/L ≥5 mg/L		No reportado			
			Casos 31 Controles 61	PLOMO (Agua)	>10 mg/L >10 mg/L		0.8	0.2	2.6	
			Caso 31 Controles 61	MERCURIO (Agua)	>0.36 mg/L >0.36 mg/L		2	0.3	15.2	
Cengiz B, 2004	Casos y controles	Este estudio fue conducido por el departamento de obstetricia y ginecología entre 1999 y el 2000 en Ankara. Turquía	14 casos 14 controles	PLOMO	59.72 µg/L		No muestran los resultados del Mann-Whitney U-test), ni asociaciones entre el resultados y el metal			Defectos del tubo neural
			7 casos		64,83 µg/L, media, Anencephaly					
			5 casos		63,3 µg/L, media, Spina bifida					
Dawson EB, 1999	Casos y controles	Pacientes de la unidad prenatal de la universidad de Texas, USA	, 11 casos 29 controles	PLOMO VS	12 µmol/L	No se muestra correlaciones entre plomo y las NDT directamente, se muestra la dinámica de estos nutrientes en la población con NDT				Defectos del tubo neural
				Folate			-0.3095			
				B12			-0.4388			

				Methionine			-0.3791			
				Calcium			0.334			
Jin X, 2016	Casos y controles	China	339 cases and 333 controls se reclutaron de cuatro diferentes hospitales de niños en China desde febrero de 2010 a Octubre de 2011	ARSENICO (En cabello)						Enfermedad congénita del corazón
					74.00 ng/g	≤62.03 ng/g	Ref			
			Controles 89 Casos 79			62.03–85.85 ng/g	2.34	1.46	3.76	
			Controles 72 casos 96			85.85–117.75 ng/g	3.61	2.23	5.83	
			Controles 51 Casos 117			≥117.80 ng/g	5.62	3.43	9.24	
				CADMIO (En cabello)	11.40 ng/g					
						≤7.23 ng/g	Ref			
			Controles 89 Casos 79			7.23–12.95 ng/g	1.09	0.69	1.7	
			Controles 85 Casos 83			12.95–25.85 ng/g	1.06	0.67	1.67	
			Controles 63 Casos 104			≥25.85 ng/g	1.96	1.24	3.09	
Liu Z, 2015	Casos y controles	China	316 cases and 348 controls de hospitales materno infantiles en China	PLOMO en cabello	Mean: 760 ng/g	Mean: 760 ng/g	3.07	2	4.72	Enfermedad congénita del corazón
						Low (<400 ng/g)	1	Ref		
						Medium(400–840 ng/g)	1.99	1.34	2.97	
						High (≥840 ng/g)	2.68	1.79	4.01	
ZJERLER, 88	Casos y controles	USA	Casos 31 Controles 100	ARSENICO, drinking water		>0.0008 mg/L, detection limit	0.98	0.59	1.64	
			Casos 21 Controles 53	PLOMO		>0.001 mg/L	1.13	0.6	2.14	
			Casos 125 controles 279	MERCURIO		>0.0002 mg/L	1.15	0.85	1.56	

Dentro de los estudios relacionados con la variable defectos del tubo neural se puede encontrar el de Jin 2013, el cual estudio la asociación entre esta variable y las concentraciones de mercurio, cadmio, arsénico y plomo en placenta, en el 2016 Jin estudio esta misma relación, pero con la forma orgánica del mercurio (Metil-Mercurio) y Mercurio total.

Brender 2006 por otro lado midió las concentraciones de metales tanto en agua como en orina, Cengiz 2004, solo mide plomo, pero no presenta las asociaciones encontradas solo menciona en su estudio la concentración media encontrada de estos metales en los casos estudiados y Dawson 1999 estudia la asociación entre plomo y ciertos nutrientes en los casos con NDT.

Para la variable defectos congénitos del corazón, Brender 2016 estudió su relación con el arsénico, cadmio, plomo y mercurio en orina. Zjerler 1988 estudió la exposición a arsénico en agua y su relación con esta variable y finalmente Cengiz en el 2004 solo evidenció la concentración media de plomo en los casos estudiados.

Para la variable aborto espontáneo se encontraron dos estudios (45)(71) que evaluaron este resultado en Plomo y cadmio (Tabla 2). El primero de ellos lo realizó Adam 2015, el cual fue un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos, el segundo fue un estudio de casos y controles realizado por Vigeh 2010 en Irán. También se reportó un artículo(77) que estudió la variable Pérdida neonatal como Pérdida fetal temprana (Pérdida del feto dentro de las 28 semanas de embarazo) y Pérdida fetal tardía (Nacimiento de un feto muerto después de las 28

semanas de gestación) realizado en Suecia, que comparó el resultado de interés con las concentraciones de Arsénico en agua.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA VARIABLE ABORTO ESPONTANEO

Autor	Diseño del estudio	Lugar de estudio	Población en estudio	Marcador de la exposición	Media/ Mediana	Contraste de la exposición /Puntos de corte	Medición de la asociación OR/RR/Coefficiente de correlación	Intervalos		Resultado de interés
K.M. Adam, 2015	casos y controles	USA	97 Mujeres como caso 40 controles	Plomo en sangre	12.33 µg/dl, media	No lo delimitan	0.039, Pearson C	No se muestran		Aborto espontáneo con edad gestacional ≤ 20 semanas
				Cadmio en sangre	2.047 µg/dl, media		0.098			
Vigeh M, 2010	Cohorte	Irán	15 casos de aborto espontáneo 336 controles	Plomo en sangre	3.74 µg/dl, Media	0.54, Logaritmo del nivel de plomo en sangre	0.331, OR	0.011	10,10	Aborto espontáneo con edad gestacional ≤ 20 semanas
Rahman, 2007	Cohorte	29,134 Mujeres incluídas, 850 muertes neonatales Suecia		Arsénico en agua (80% de las mujeres embarazadas consumieron agua con concentraciones mayores a 10 µg/l)	239 µg/liter					Pérdida neonatal: Pérdida fetal temprana Early fetal loss, Pérdida fetal tardía
			Pérdida fetal 464 No total de embarazos 5612			<1 Ref µg/dL	1, RR			
			Pérdida fetal 453 No total de embarazos 5602			1–16,6 µg/dL	0.98 RR	0.86,	1.11	
			Pérdida fetal 488 No total de embarazos 5611			16,7–27,6 µg/dL	1.05 RR	0.93,	1.20	
			Pérdida fetal 528 No total de embarazos 5606			27,7–40,8 µg/dL	1.14 RR	1.01,	1.30	
			Pérdida fetal 511 No total de embarazos 5607			≥40,9 µg/dL	1.10 RR	0.97,	1.25	

Para bajo peso se encontraron 10 estudios (74)(88)(56)(48)(51)(60)(61)(78)(86) de los cuales 2 fueron casos y controles, 7 estudios de cohorte, y 1 estudio transversal, dos de los estudios fueron realizados en China, 1 en Myanmar, tres en Reino Unido, uno en Taiwán y tres en Estados Unidos. Las mediciones de los metales se realizaron en sangre, orina y cordón umbilical, solo McDermott 2014, realizó mediciones en tierra. Todos los estudios a excepción de Bogden 1978, reportaron las asociaciones encontradas (OR, RR) (Tabla 3).

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA VARIABLE BAJO PESO AL NACER

Autor	Diseño del estudio	Lugar de estudio	Población en estudio	Marcador de la exposición	Media/ Mediana	Contraste de la exposición /Puntos de corte	Medición de la asociación OR/RR/Coefficiente de correlación	Intervalo		Resultado de interés
Wai K, 2017	Cohorte	419 mujeres de los pueblos de Kyaunggone y Kyonpyaw - Myanmar	Casos 26 Controles 393	Arsenico en orina	74.2 µg/g creatinine (Mediana)		0.99, OR	0.99	1.00	Bajo peso al nacer
			Casos 26 Controles 393	cadmio en orina	0.9 µg/g creatinine (Mediana)		1.10 , OR	1.0	1.21	
			Casos 26 Controles 393	Plomo en orina	1.8 µg/g creatinine (Mediana)		0.76 , OR	0.57	1.03	
Zhang B, 2015	Casos y controles	China	Participantes derivados de la cohorte de Hubei-Tongji	Plomo en orina	10.60 µg Pb/g Mediana ajustada por creatinina en orina	< 5,4 ug/l	1.0	Ref		Bajo peso al nacer pretérmino
			Casos 33 Controles 102			5,4-11,67 ug/l	1.85	0.91	3.73	
			Casos 47			≥ 11,67 ug/l	2.96	1.49	5.87	

			Controles 102							
Taylor CM; 2016	Cohorte	Reino Unido	1223 mujeres	Cadmio en sangre	0.15 Media	0.14 – 0.21 (µg/L)	Ref			Bajo peso al nacer
			1336 mujeres		0.30	0.22 – 0.44 (µg/L)	1.36, OR	0.66	2.80	
			1269 mujeres		1.22	0.45 – 6.30 (µg/L)	0.93 , OR	0.46 .	1.89	
Taylor CM,2016	Cohorte	4044 Nacimient os vivos Reino Unido	Total 2692 para el cálculo del OH para estos tres tertiles (No especifican la población con la cual realizaron cada uno de los cálculos)	Mercurio en sangre	2.07 ug /l (Media)					Bajo peso al nacer
						Tertile1 (No especifican los valores)	Ref			
						Tertile2 (No especifican los valores)	1.73 , OR	0.93 ,	3.24)	
						Tertile3 (No especifican los valores)	1.46 , OR	0.74	2.89	
					All 2.07 µg/l		-4.15, Regresión lineal	-20. 49,	12.20	
					Fish Eaters2.2 1 µg/l		-3.28	-21. 04,	14.48	
					Non-fish eaters1.5 2 µg/l		-57.00	-11 2.51 ,	-1.49	
				PLOMO en sangre	34 µg/L		-9.93	-20. 27,	0.41	
							-62.7, regresión lineal	- 107. 0	- 18.4	
Taylor CM, 2015	Cohorte	Reino Unido	4285 muejres embarazad as	Plomo en sangre	3.67 ug dl (Media)					Bajo peso al nacer
			346 casos 3654 total			<50 µg/L	Ref			
			74 casos 615 total			≥50 µg/L	1.37	0.86	2.18	

							-13.23, Regresión lineal	- 23.75	-2.70	
Johnston JE; 2014	Cohorte	USA	354 mujeres Total 1027	Cadmio en sangre		0.29–0.49 µg/L	1.13	0.73	1.76	Bajo peso al nacer
			330 mujeres Total 1027			≥0.50 µg/L	1.07	0.67	1.73	
Chou WC, 2014	Transver sal	Taiwan	11 mujeres con neonato con bajo peso	Arsenico en orina	78.2 µ/dl (Media)	>0.38 µ/g	1.04 (RR)	0.68	1.59	Bajo peso al nacer
			10 mujeres con neonato con bajo peso			≤0.38 µ/g	1.0 ,RR			
							0.17, Regresión lineal	- 0.12	- 0.45	
McDermo tt, 2014	Cohorte retrospe ctiva	USA	1146 casos 8774 controles	Arsenico (Medicione s en tierra)						Bajo peso al nacer
					3.47 mg /kg, media	3.47 mg /kg	1.04	1.02 ,	1.07	
				Plomo(Med iciones en tierra)	85.45 mg /kg	85.45 mg /kg	1.00	1.00 ,	1.00	
				Mercury (Medicione s en tierra)	0.09 mg /kg	0.09 mg /kg	0.87	0.70	1.07	
Jung-Der Wang, 2006	Estudio de cohortes	China	1611 nacimiento s elegibles	Plomo en sangre	10.1 µg/dl (Media)					Bajo peso al nacer
			Casos 55 Total 1371			<10(µg/dL)	1.0	Ref		
			Casos 11 Total 141			10-19 µg/dL	2.22	1.06	4.26	
			Casos 6 Total 99			≥20µg/dL	1.83	0.67	4.20	
Bogden JD,78	Casos y controles	USA, 150 nacimiento s en el hospital de Newark Martland,	Casos 25 Controles 50	Plomo en sangre	16.2 µg/mL, media		No se reportan			Bajo peso al nacer

		New Jersey								
			Casos 25 Controles 50	Plomo en Cordón	13.8 µg/mL					

Para la variable Pequeño para la edad gestacional (41)(52)(63)(59)(51)(62)(75)(54)(87) se incluyeron nueve estudios, de los cuales siete son estudios de cohorte, uno de casos y controles y un estudio transversal. Dos de los estudios se realizaron en China, dos España, y el resto en México, Noruega, Estados Unidos, Canadá y Bélgica. (Tabla 4). Rodosthenis 2017, Johnston 2014, Vejrup, 2013 y Ramon 2009 evaluaron adicionalmente la variable Peso al nacer. Todos los autores midieron y calcularon asociaciones entre los metales y las concentraciones en sangre de la madre, cordón umbilical y orina, solo Vejrup 2013 estudio la exposición a Mercurio a través de la dieta.

TABLA 4. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA VARIABLE PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

Autor	Diseño del estudio	Lugar de estudio	Población en estudio	Marcador de la exposición	Media/Mediana	Contraste de la exposición/Puntos de corte	Medición de la asociación OR/RR/Coefficiente de correlación	Intervalo		Resultado de interés
Rodosthenis, 2017	Cohorte	México 944 madres-infantes que participaron en la cohorte PROGRESS	33 casos 196 controles	Plomo en sangre	3.7, media en la población total	<1.93 µg/dl	1			Pequeño para la edad gestacional
			41 casos 190 controles			1.93–2.79 µg/dl	1.3, OH	0.79	2.15	
			Casos 43 Controles 186			2.80–4.53	1.37, OR	0.83	2.25	
			Casos 48 Controles 180			>4.53 µg/dl	1.62, OR	0.99	2.65	

							-0.06 regresión lineal	-0.13,	0.003	Peso al nacer
Sally Sabra, 2017	Casos y controles	España	33 casos							Pequeño para la edad gestaciona l
				Cd, maternal serum	0.05 µg/dL, mediana					
				Hg, maternal serum	0.5µg/dL, mediana					
				Pb, maternal serum	3.2µg/dL, mediana					
				As, maternal serum	1.4µg/dL, mediana					
				Cd, fetal serum	1.36 µg/dL, mediana					
				Hg, fetal serum	0.9 µg/dL, mediana	Por el incremento del mercurio del suero fetal en 0.7 ug/dL	0.5, OR	0.25	1.04	
				Pb, fetal serum	3.9 µg/dL, mediana					
				As,fetal serum	1.0 µg/dL, mediana					
				Cd, placenta	0.004µg/dL, mediana					
				Hg, placenta	0.007µg/dL, mediana					
				Pb, placenta	0.006µg/dL, mediana					
				As, placenta	0.009µg/dL, mediana					
Wang H, 2017	Cohorte	China	4358 mujeres embarazadas de la cohorte Anhui, 2009	Plomo, suero materno						Pequeño para la edad gestaciona l
			Casos 1042 Total de nacimientos 65		1.50 µg/dl, media	1.18 µg/dl	1	Ref		
			Casos 1041 Total de nacimientos 91		1.43 µg/dl; mediana	1.18–1.70 µg/dl	1.45, OR	1.04	2.02	
			Casos 1041 Total de nacimientos 105			≥ 1.71 µg/dl	1.69 OR	1.22	2.34	
Wang H, 2016	Cohorte	China	3254 mujeres embarazadas de la cohorte Anhui, 2009	Cadmio en suero materno	0.79 µg/L, mediana					Pequeño para la edad gestaciona l
			Casos 184 Total de nacidos 2440			< 1.06 µg/L	1.0 OR	Ref		
			Casos 86 Total de nacidos 814			≥ 1.06 µg/L	1.43 OR	1.09	1.88	
Johnston JE; 2014	Cohorte	USA	1,027 participants	CADMIO en sangre	0.46 µ/L, media	0.29–0.49 µ/L	0.99 OR	0.63,	1.55	Pequeño para la edad

										gestaciona I
			70 casos		0.40µ/L, mediana	high: ≥0.50 µ/L	1.72 OR	1.1	2.68	
			43 casos			≤ 0.28 µg/L	Ref			Peso al nacer
						medium (0.29– 0.49 µg/L)	-63.0, Regresión			
						high: ≥0.50 µg/l).	-79.7			
Kristine Vejrup,201 3	Cohorte	Noruega	56988 pares de madre- hijo	Mercurio (Dieta)	1,45 µ/day, mediana					Pequeño para la edad gestaciona I
			Casos 12606 Total 62 941			0,06–0,08 mg/kg BW (Body weight) per week	Ref			
			Casos 12573 Total 62 941		Daily Hg exposure of 0.02µg/kg BW, mediana	0,08–0,13 mg/kg BW per week	1.05 OR	0.96	1.14	
			Casos 12584 Total 62 941		weekly Hg exposure of 0.15 mg/kg BW, mediana	0,13–0,18 mg/kg BW per week	1.0	0.91	1.09	
			Casos 12602 Total 62 941			0.18-0,25 mg/kg BW per week	1.0	0.91	1.09	
			Casos 12576 Total 62 941			0.25-2.29 mg/kg BW per week	1.19	1.08	1.3	
			Casos 12576 Total 62 941			(0,25–2,29) µg/kg	-34, Regresión	-46	-22	Peso al nacer
			Casos 12602 Total 62 941			(0,18–0,25) µg/kg	-10	-22	1	
			Casos 12584 Total 62 941			(0,13– 0,18)µg/kg	-1	-12	10	
			Casos 12573 Total 62 941			(0.08– 0,13)µg/kg	-2	-13	9	
			Casos 12606 Total 62 941			(0,06–0,08)	Refe			
Ramon R, 2009	Cohorte	España	554 infantes	Mercurio en cordón	9.4 µg/L ,media geométrica					Pequeño para la edad gestaciona I
			138 muestras			Quartile 1 (No muestra las cantidades)	1			
			138muestras			Quartile 2	1.0	0.4	2.7	
			145 muestras			Quartile 3	1.5	0.6	3.9	
			133 muestras			Quartile 4	1.5	0.5	4.3	
						Quartile 1				
						Quartile 2	-100.3, regresion lineal	-200.2,	- 20.5	Peso al nacer
						Quartile 3	- 276.7	-179.2	25.8	
						Quartile 4	-2143.7	- 251.8,	- 35.6	

Remy S, 2014	Transversal	Bélgica	183 parejas-madre-recién nacidos	Plomo en cordón	0.56 µg/L					Pequeño para la edad gestacional
			Casos 14 Total 178				1.38 OR	1.11	1.71	
						0.99 µg/L (Por un incremento de As en el rango intercuartilico el riesgo de SGA aumenta 38%)	-47, regresión	-78	-16	Peso al nacer
Thomas, 2015	prospective cohort study	Canadá	1835 parejas de madre-hijo	Plomo en sangre	0.59µg/L, mediana					
			Casos 35 Total 744 nacimientos			<0.52 µg/dL	Ref			
			Casos 57 Total 862 nacimientos			0.52–1.04 µg/dL	1.33, RR	0.88	1.99	
			Casos 14 Total 229 nacimientos			>1.04 µg/dL	1.19, RR	0.65	2.18	
				Mercurio en sangre	0.64µg/L, mediana					
			Casos 59 Total 1086 nacimientos			<0.8µg/dL	Ref			
			Casos 23 Total 479 nacimientos			0.8-1.6µg/dL	0.89	0.55	1.42	
			Casos 24 Total 270 nacimientos			>1.6µg/dL	1.56	1.04	2.58	
				Cadmio en sangre	0.2µg/L, mediana					
			Casos 31 Total 593 nacimientos			<0.15µg/dL	Ref			
			Casos 44 Total 804 nacimientos			0.15-0.3µg/dL	1	0.64	1.56	
			Casos 31 Total 438 nacimientos			>0.3µg/dL	1.26	0.78	2.04	
				Arsénico en sangre	0.75µg/L mediana					
			Casos 30 Total 498 nacimientos			0.525µg/dL	Ref			
			Casos 42 Total 818 nacimientos			0.525 – 1.05µg/dL	0.85	0.54	1.34	
			Casos 34 Total 519 nacimientos			1.05µg/dL	1.08	0.68	1.74	

El peso al nacer fue de las variables más ampliamente estudiadas encontrando 31 artículos (19,40,41,46,47,51,54,55,58,60,62,64,65,67,68,72,75,76,79,81,91,93–96), de los cuales trece fueron estudios de cohortes, dos casos y controles, y diez estudios transversales, Uno de los estudios se realizó en Bangladesh, otro en Brasil, cinco en China, tres en España, siete en Estados Unidos, y uno en cada uno de los siguientes países Francia, Irán, Japón, Nigeria, Polonia, México, Noruega y Bélgica. Solo Rahman 2017 y Vejrup 2013, estudiaron la variable teniendo en cuenta las concentraciones del metal en agua (Arsénico) y dieta (Mercurio) respectivamente. (Tabla 4)

TABLA 5. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS SOBRE LA VARIABLE PESO AL NACER

Autor	Diseño del estudio	Lugar de estudio	Población en estudio	Marcador de la exposición	Media/ Mediana	Contraste de la exposición/ Puntos de corte	Medición de la asociación OR/RR/Coe ficiente de correlación	Intervalos		Resultado de interés
Rahman M, 2017	Cohorte longitudinal	Bangladesh	arsenic in drinking water (n=1182) and maternal toenails (n=1104)	Drinking water ARSENIC,	2.2 µg/L					PESO AL NACER
			718 muestras			< LOD – < 10 µg/L	Ref			
			202 muestras			10 – < 50 µg/L	–115.4, Regresión lineal	–178.8	–52.0	
			333 muestras			50–1400 µg/L	–80.1	–137.7,	–22.6	
				Toenail ARSENIC, µg/g	1.2 µg/g					
			544 muestras			< LOD – < 1.2 µg/L	REF			
			216 muestras			1.2 – < 2.3 µg/L	–76.2, Regresión lineal	–139.4,	–13.0	
			333 muestras			2.3–46.5 µg/L	–4.7	–59.4,	50.0	
Murcia M, 2016	Cohorte I	España	Población tomada de la cohorte INMA 3344 nacimientos de	Mercurio, cordón	8.2 µg/L					

			una muestra de 3355							
			No se especifica la población para cada cuartil			5.0 µg/L–o8.5 µg/L	-0.8 , Regresión lineal	-51.0,	49.4	
						8.5 µg/L–15.0 µg/L	-10.1	- 63.6,	43.4	
						8.5 µg/L–15.0 µg/L	-49.1	-134.0,	35.7	
Birgit Claus,2016	Transversal	USA	Sujetos de la cohorte MATCH Población total 662 parejas mamá-recién nacido	Maternal blood ARSENIC	1.4 µg/L					
			Casos 32			quartile 1: < 0.97 µg/l	ref			
			Casos 120			quartile 2: ≥ 0.97 to < 1.4 µg/l	-20.0, semiparametric regressions	(-124.7,	84.8)	
			Casos 118			quartile 3: ≥ 1.4 to < 2.3 µg/l	-78.4	(-182.4,	25.7)	
			Casos 115			quartile 4: ≥ 2.3 µg/l	-142.5	(-252.9,	-32.2)	
				Cord blood arsenic	2.4µg/L					
			Casos 32			quartile 1: < 1.8 µg/l	Ref			
			Casos 120			quartile 2: ≥ 1.8 to < 2.4 µg/l	78.5	(-28.8,	185.8)	
			Casos 118			quartile 3: ≥ 2.4 to < 3.4 µg/l	-4.5	(-110.1,	101.0)	
			Casos 115			quartile 4: ≥ 3.4 µg/l	-34.6	(-146.1,	76.9)	
Romano ME, 2016	Transversal	USA		Cadmio en orina	0.31 µg/g					
			125 muestras Población total 396			Lo w (<0.29 µg/g)	ref			
			119 muestras Población total 396			Medium (0.29–0.42 µg/g)	-29, Regresión lineal multivariada	-130,	73	
			105 muestras Población total 396			High (≥0.43 µg/g)	-12	-120,	95	
Ebrahim K,2015	Transversal	Irán	341 mujeres embarazadas	Cadmio en sangre-fumadoras	13.4 µg/l		No se muestran			

				Cadmio en no fumadoras	780 ng/l					
Yiwen Luo, 2017	Transversal	USA	275 Parejas madre- recién nacido	CADMIO		Moderado	-125.97 , coeficiente de regresión			
						Alto	-382.74			
				≤30 años	0.025 µg/dL, Mediana					
				30-35	0.02					
				>35	0.023					
			275 Parejas madre- recién nacido	PLOMO		Moderado	-68.42			
						Alto	-120.42			
				≤30 años	0.345					
				30-35	0.299					
				>35	0.517					
			275 Parejas madre- recién nacido	ARSENICO		Moderado	-366.5			
						Alto	72.82			
				≤30 años	0.043					
				30-35	0.044					
				>35	0.044					
Xu X, 2015	Casos y controles	China Mujeres embarazadas de un pueblo de reciclaje de desperdicios electrónicos.	251 parejas de madre- recién nacidos.	CADMIO, placenta	0,0955 (µg/g)		-0.185, regresión	No los muestran		
Rabito FA, 2014	Cohortes	USA	97 mujeres con muestra para plomo para el segundo trimestre	PLOMO en sangre	4,2 µg/L	No lo mencionan	-43.21, regresión	-88.6	2.18	
Amarasiriwardena C, 2014	Cohort	USA	Población total 949	PLOMO en sangre	1.2 ug/dL, media					
			No se especifica la población para cada cuartil			Quartile 1 6,5 µg/L	Ref			
						Quartile2 9,6 µg/L	-17 , regresión	-98	63	
						Quartile 3 12,7 µg/L	-15	-95	64)	
						Quartile 4 20.2 µg/L	-47	-128,	35	
Chen Z, 2014	Cohort	USA	50 parejas de madre- hijo	Mercurio, plasma	0.32 µg/L	No se muestran	0.372, regresión	No se muestran		
				Mercurio, cordón	0.21 µg/L		- 0.273			

				Mother RBCs	2.35 µg/L		- 0.200			
				Cord RBCs	3.58 µg/L		- 0.191			
OBI, 2014	Transversal	Nigeria	119 mujeres embarazadas	plomo Cord blood	47.5 µg/l		-0.028			
				Plomo Maternal blood	61.9 µg/l		-0.048			
Garcia-Esquinas E, 2013	Cohorte	España	145 madre-padre-hijos	PLOMO						
			114 muestras	Umbilical cord blood ug/L	14.09					
			140 muestras	Peripheral blood ug/L	19.8					
			No especifican la población para los puntos de corte			<=13.8 µg/L	Ref			
						>13.9 µg/L	123	-37.9,	284	
				MERCURIO						
			108 muestras	Umbilical cord blood ug/L	6.72					
			140 muestras	Peripheral blood ug/L	3.9					
			No especifican la población para los puntos de corte			<=7.7 µg/L	Ref			
						>7.8 µg/L	22.1	-148	192	
				CADMIO						
			114 muestras	Umbilical cord blood ug/L	0.27					
			140 muestras	Peripheral blood ug/L	0.53					
			No especifican la población para los puntos de corte			<=0.29 µg/L	Ref			
						>0.30 µg/L	-152	-311	7.42	
Chelchowska M, 2013	Casos y controles	Polonia	150 pacientes	Plomo, Maternal plasma	2.3 µg/l					
				Whole blood	2,0 µg/l					
							r=-0.38	No se muestra n		
							r=-0.27			

Ding G, 2013	Cohortes	China	258 muestras	Mercurio en sangre materna	0.91ug/L		0.48	- 303.27	304.24	
			258 muestras	En cordón	1,6ug/L		-19.82	308.69,	269.06	
Guan H, 2012	Transversal	China	125 pares de madres e hijos	Arsenico, materno	6.91 µg/l, media		-0.19, regresión	No se muestra n		
				Cordon	5.41 ug/l, media					
Chien-Mu Lin, 2010	Cohorte retrospectiva	Taiwan	321 parejas madre-hijo	CADMIO en sangre , media	1.11 (ug/L)					
			402 parejas madre-hijo	CADMIO Cord blood, media	0.71 (ug/L)					
			467 nacidos vivos-	sangre			-0.26 , regresión	- 2.03	1.52	
				Cordón			0.03	- 1.01	1.08	
Drouillet-Pinard P, 2010	Cohorte	Francia		MERCURIO en cabello	0.52 ug/g, mediana					
			151 mujeres				79.80 , regresión			
Shirai, Sayaka, 2010	Transversal	Japon	78 pregnant women in Tokyo during 2007 and 2008	CADMIO en orina	0.976 µg/g creatinina, media aritmetica		-0.241 ,regresiónβ			
Tian LL, 2009	Estudio de cohortes	China	106 niños fueron seguidos	CADMIO en cord blood	0.60 ug/L, mediana		-2.05 Regresión lineal (t)			
				PLOMO	43.6 ug/L, mediana		-0.85 ,			
Zentner LE, 2006	Estudio transversal	Brasil	55 parejas madre-recién nacido	PLOMO Umbilical cord blood	39 ug/l, media		-0,04 pearson correlation			
Wang C, 2004	Estudio transversal	Cina	89 pregnant and 105 non-pregnant women included in the study.	Plomo cordón	69.0 ug/L, media		0.6805, regresión lineal			

9.3 Características de los estudios excluidos

En la primera etapa de evaluación de estudios, éstos se excluyeron valorando los títulos y los resúmenes, que éstos contuvieran las exposiciones de interés y que se refirieran a los eventos que se evaluaban en este estudio o que se refirieran a variables estudiadas en mujeres embarazadas. En esta primera parte de los 6072 artículos recolectados se excluyeron 5853 después de la evaluación de los títulos y resúmenes.

De la anterior evaluación quedaron como resultado 219 artículos, disponibles para evaluación del texto completo. En esta segunda parte se excluyeron 78 estudios principalmente porque no se evaluaban los eventos de interés (Bajo peso al nacer, Pequeño para la edad gestacional, Muerte perinatal, Aborto espontáneo y Anomalías congénitas), 28 estudios por que la variable de exposición de interés no se tomaba en cuenta en el estudio (El metal que se estaba evaluando o sustancia química), 12 estudios no eran estudios originales, sino que eran resúmenes de los hallazgos de otros trabajos, 28 estudios porque no cumplían con la edad de la madre planteada en el estudio, 18 estudios porque no se encontró el texto completo o presentaban otro idioma diferente al inglés o español y 4 estudios que no estudiaban la población de interés (Ver Tabla 5 (Anexos))

9.4 Riesgo de sesgo dentro los estudios

Uno de los puntos que representó mayor riesgo de sesgo dentro de los estudios fue la toma de datos de manera no prospectiva, que no se cumplió en la mayoría de los estudios por ser diseños de casos y controles (66,80,82–85,89,92), al igual que el cálculo de la muestra, el cual se realizó de manera no prospectiva.

En otros estudios diferentes a casos y controles no se encontró claridad en la forma como se calculó el tamaño de muestra (3,41,46,54,64,68,69,71,72,76,97). También se presentaron estudios donde los grupos arrojaron diferencias significativas en los grupos de comparación (3,43,73,74,80,85,89,92) y en otros este punto no se clarificaba y no se mostraba en el estudio (48,90,94).

La pérdida de seguimiento no fue clara en algunos de los estudios (61,91,98), mientras que en otros presentó un porcentaje de más del 5% (46,47,53,59). (Figura 4)

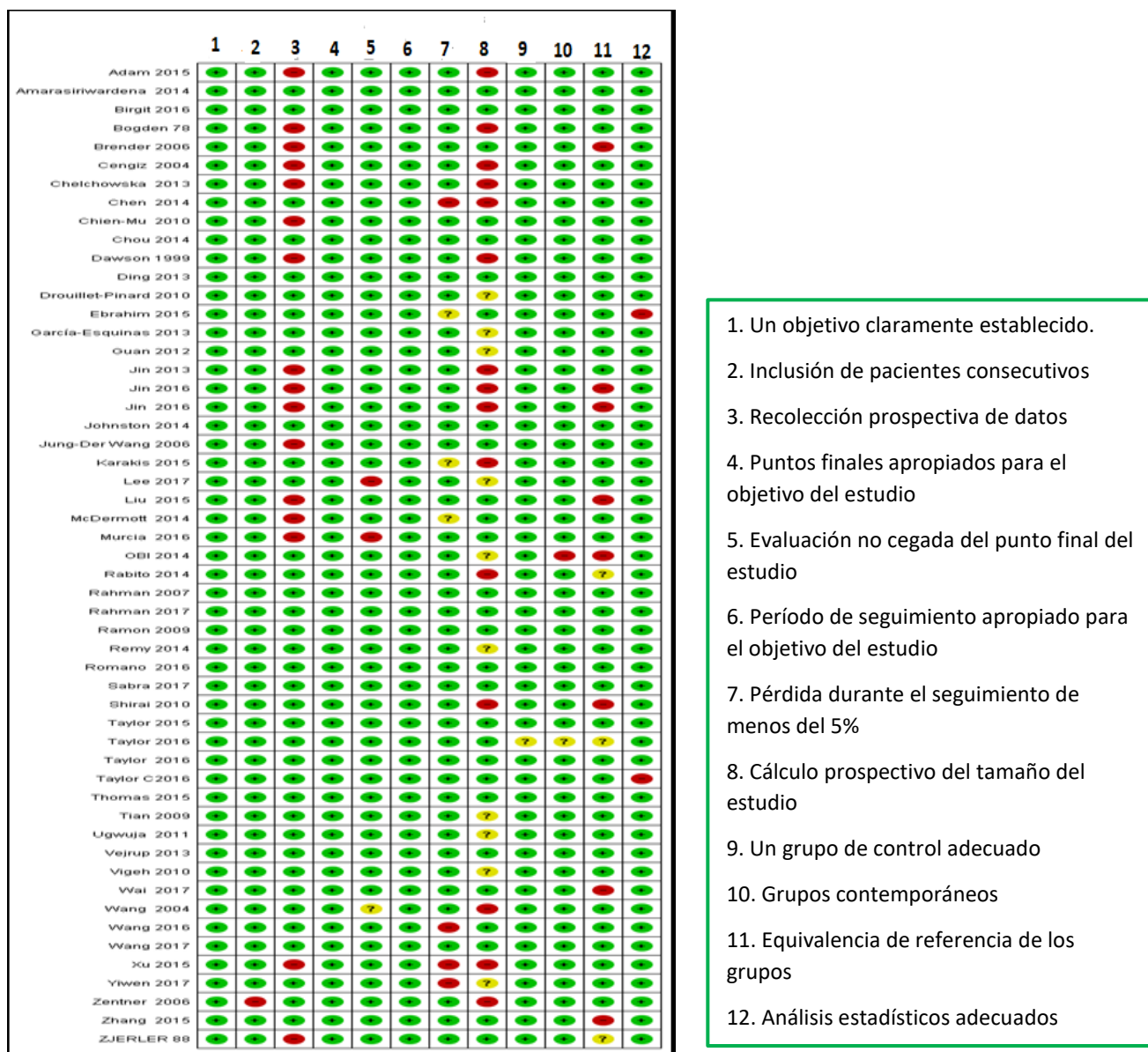


FIGURA 4. RIESGO DE SESGO DENTRO DE LOS ESTUDIOS

9.5 Riesgo de sesgo entre los estudios

Al evaluar el riesgo de sesgo entre los estudios se encontró que todos los estudios presentaban un objetivo claro, y una explicación inequívoca de los criterios que se utilizaron para evaluar el resultado principal, los cuales tenían que estar en

concordancia con la pregunta que se buscaba abordar en el estudio (Endpoints appropriate to the aim of the study). Finalmente el tiempo de seguimiento apropiado para el estudio también se cumplió en la mayoría de los trabajos evaluados. (Figura 5)

El sesgo de inclusión consecutiva de pacientes y un adecuado análisis estadístico presentaron bajo riesgo de introducir sesgo en la mayoría de los estudios, aunque en un porcentaje muy bajo, algunos de los trabajos evaluados no cumplieron con estos dos ítems de manera acertada, presentando alto riesgo de introducción de sesgo. (Figura 5)

Los puntos sobre la evaluación ciega de los puntos finales del estudio, tener un adecuado grupo control y que los grupos en comparación fueran contemporáneos, se cumplieron en la mayoría de los estudios por lo que presentaron bajo riesgo de sesgo, sólo un porcentaje muy poco de los estudios presentó un alto riesgo de sesgo y de riesgo no claro, ya que no se lograron visualizar en el documento.

La pérdida de seguimiento de más del 5% y la equivalencia de las características de los grupos en comparación, en la gran mayoría de los artículos presentaron una calificación de bajo riesgo de sesgo, seguido por un porcentaje menor de trabajos con alto riesgo y bajo riesgo en estos ítems.

Por último un poco más del 25% de los artículos presentó en alto riesgo de sesgo el ítem sobre el cálculo prospectivo del tamaño de muestra y la recolección prospectiva de los datos, evidenciándose que en estos casos la toma de los datos y el cálculo de muestra se realizaron de manera retrospectiva, adicionalmente en menos del 25% de las investigaciones, como se muestra en la figura 5 se presentó

un riesgo de sesgo no claro en el cálculo de la muestra, por no presentarse los datos en los artículos.

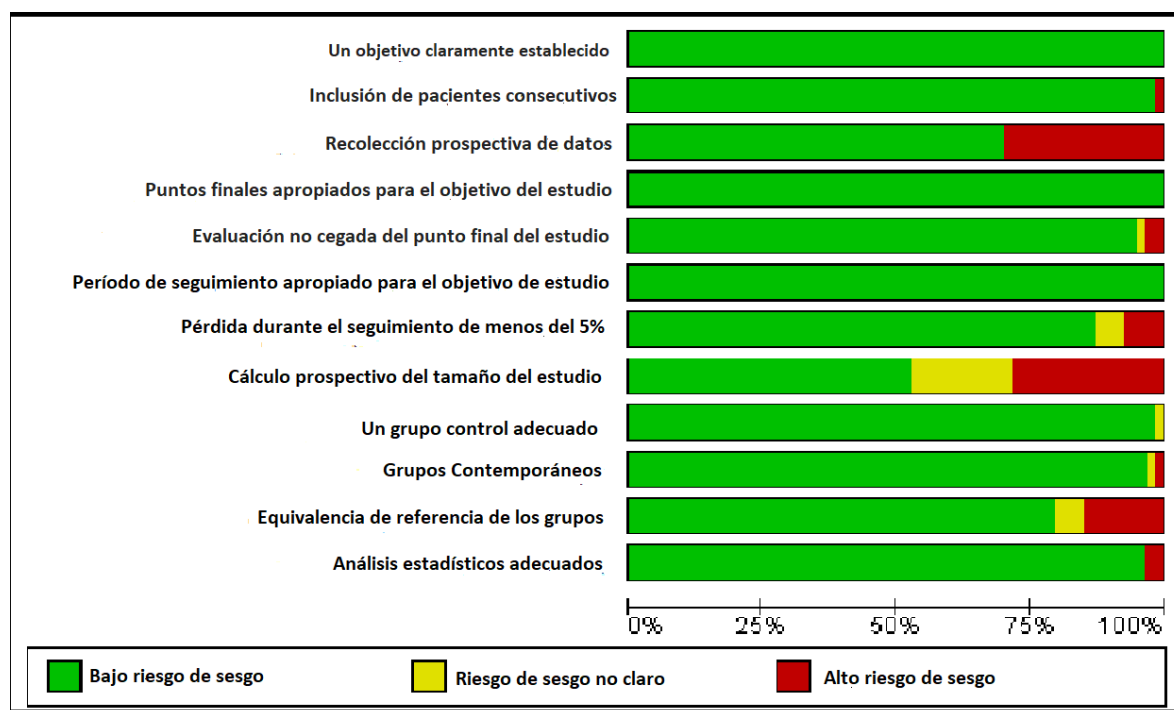


FIGURA 5. RIESGO DE SESGO ENTRE LOS ESTUDIOS

9.6 Análisis descriptivo de los estudios incluidos

9.6.1 Malformaciones o defectos congénitos

Defectos del tubo neural

Jin en el 2013, midió mercurio, cadmio y arsénico en 50 controles y 80 casos con Defectos del tubo neural. Para Mercurio encontró un OH de 11.92 de en los individuos que habían sido expuestos a una cantidad mayor de 1.6 ng/g de mercurio en placenta, y de 13.59 cuando se hacía el ajuste por los factores de confusión (Que incluía las semanas de gestación) y los otros tres metales en estudio. Para Cadmio

medido en placenta, Jin 2013 halló que a concentraciones mayores a 5.03 ng/g en placenta no se presenta la ocurrencia del evento (OR= 0.1). Adicionalmente la asociación a este elemento disminuyó al ajustar por la edad gestacional y los factores de confusión (OR 0.32), adicionalmente se ajustó por los otros tres metales en estudio, disminuyendo aún más la asociación (OR 0.20; 95% CI 0.05–1.94). En este trabajo la edad gestacional fue el factor de confusión más importante. Para plomo y Arsénico no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de los caso y controles.

En 2016 Jin realizó los mismos análisis teniendo en cuenta la forma orgánica, el metilmercurio, encontrando asociaciones a concentraciones mayores a 0.32 ng/g (OR= 2.24) (29 casos y 15 controles) y para concentraciones ≥ 0.54 ng/g de metilmercurio un OR de 2.8, para 13 controles y 32 casos. La asociación global para todos los casos (80) y controles (50) presentó un OR de 3.2 (95% CI, 1.66–7.99) después de ajustar por potenciales confusores, como historia previa de defectos al nacimiento y las semanas gestacionales. Los datos de este estudio mostraron que la asociación que Jin encontró en su trabajo de 2013 para mercurio, puede ser atribuida al Metilmercurio. Sería importante en futuras investigaciones, estudiar la relación entre la deficiencia de folato y la exposición de Mercurio y el riesgo de presentar Defectos en el tubo neural, ya que este puede representar un factor de confusión.

Brender, 2006 midió las concentraciones de Mercurio en 75 casos y 90 controles tanto en orina como en agua encontrando que con concentraciones ≥ 5.6 µg/L en la orina se presentaba un OR de 1.8, (0.8–3.7) aunque la relación no fue significativa.

Para Cadmio encontró en los 24 casos y 24 controles, que en concentraciones ≥ 1.2 $\mu\text{g/L}$ en orina no se presentó asociación entre las variables ($\text{OR} = 1$), al igual que para Arsénico. Para Plomo medido en 103 casos y 119 controles se presentó un OR de 1.8, sin ser significativo [$\text{IC } 95\%: 0.6-4.3$], para concentraciones mayores o iguales a 6 $\mu\text{g/L}$ y para agua se encontró un OR de 0.8 con concentraciones mayores a 10 mg/L [$\text{IC } 95\%: 0.2-2.6$].

Para las mediciones en agua las asociaciones encontradas para arsénico (concentraciones mayores de 10 mg/L $\text{OR} = 2$ [$\text{IC } 95\%: 0.1-3.1$]) y mercurio no fueron significativas (Concentraciones > 0.4 mg/L OR de 2 (0.3–15.2)), estas asociaciones fueron ajustadas por el ingreso y la región de estudio.

Aunque este estudio fue primero que los realizados por Jin, muchos de los resultados concuerdan con relación a las asociaciones encontradas, encontrando principalmente una asociación positiva con mercurio, aunque Brender intentó en su trabajo realizar un acercamiento al análisis de las vías de exposición, mostrando las asociaciones a la exposición a agua, las potenciales exposiciones ocupacionales diferenciadas por el padre o madre y si la dirección de la concepción estaba entre las dos millas continuas a una empresa con emisiones de aire con Metales Pesados. Es necesario que al realizar este tipo de estudios se caracterice las vías de exposición, ya que esto permitirá formular acciones de Salud Pública eficaces para la población evaluada.

Enfermedad congénita del corazón

Jin 2016 midió el Arsénico en Cabello encontrando un OR de 2.3 ($\text{IC } 95\%: 1.5-3.8$) para concentraciones mínimas de 62.0 y 85.8 ng/g ($\text{OR} = 2.3$). Para Cadmio

encontró un OR de 1.96 (IC 95%: 1,9-3,1) a concentraciones mayores o iguales a 25.8 ng/g en cabello de la madre. Todos los modelos en este estudio fueron ajustados por edad de la madre, edad gestacional, ácido fólico, índice de masa corporal, fumar por parte del padre y embarazos previos de la madre. Dentro de las limitaciones de este estudio fue la evidencia de que los casos habían sido más propensos a estar expuestos a químicos como pesticidas, insecticidas, herbicidas, fertilizantes químicos y solventes orgánicos, lo que podría indicar que muchos de los casos pueden ser el resultado de una exposición diferencial a diferentes agentes químicos.

Liu Z, 2015 encontró un OR de 1.99 (IC 95%: 1,3-2,9) a concentraciones que empiezan desde el rango de 400 a 840 ng/g de Plomo en cabello de la madre. Los modelos se ajustaron por la edad de la madre, edad gestacional, ácido fólico, si los padres fuman, embarazos previos de la madre e índice de masa corporal. Sería importante caracterizar las vías de exposición en estudios futuros, ya que no se presenta ninguna caracterización de la exposición en el trabajo, lo que también permitirá conocer si hay otras sustancias que puedan estar relacionadas con la variable de interés.

Por último, Zjerler en 1988, fue el único que midió concentraciones de metales en agua. Para la exposición de Arsénico en agua, no encontró ninguna relación. Para Plomo en agua halló un OR de 1.1 (IC 95%: 0.60-2,14) asociado a concentraciones mayores de Plomo de 0.001 mg/L, que fue el límite mínimo detectado. La falta de asociaciones y de la poca detección de los contaminantes se pueden explicar ya que ellos se basaron en la información del agua que supuestamente tomaron las

madres de las muestras de los sitios de abastecimiento del agua pública, composición que puede ser muy diferente de la del agua directo de la casa de las madres. Además, la cantidad de agua consumida fue accedida por medio de la pregunta de cuantas tazas de café consume al día, lo que puede no reflejar la cantidad de agua tomada al día.

9.6.2 Aborto espontáneo

Para esta variable se admitieron dos trabajos que definen la variable como Aborto espontáneo con edad gestacional ≤ 20 semanas.

Adam 2015, estudio las correlaciones entre las variables y no encontró ninguna correlación entre el evento con Plomo en sangre (Coeficiente de Pearson= 0.039, $p=0.0702$) y Cadmio (Coeficiente de Pearson= 0.098 $p=0.339$). En este mismo trabajo se encontró una media de plomo en sangre en las mujeres que presentaron el aborto de 12.33 $\mu\text{g/dl}$ en comparación con el grupo control 5.86 $\mu\text{g/dl}$.

Aunque no se encontró una correlación con los niveles de plomo, hubiera sido interesante haber podido conocer las vías de exposición a las cuales debieron de haber estado expuestos los casos por el alto nivel de concentración que se encontró. Además, pudo ser interesante la realización de un análisis de causalidad que mostrara otro de tipo de relaciones más allá de lo descriptivo.

Vigeh, 2010 realizó un estudio de cohortes en donde encontró un OR de 0.331, este resultado pudo haberse dado por las concentraciones evaluadas encontradas en este estudio, las cuales fueron menores a las dadas en otros trabajos.

9.6.3 Bajo peso al nacer

Bogden en 1978 que fue de las primeras investigaciones reportadas en trabajar esta variable relacionada con plomo, no presentó en su trabajo medidas de asociación, solo las concentraciones medias en sangre en las madres que reportaron un recién nacido con bajo peso al nacer y que fueron incluidas en el estudio, encontrándose una concentración media en sangre de este elemento en los casos de 16.2 $\mu\text{g/mL}$ y en los controles de 15.3. $\mu\text{g/mL}$. En cordón se encontró en los casos concentraciones de 13.8 $\mu\text{g/mL}$ y para los controles de 13.1 $\mu\text{g/mL}$, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos. Teniéndose en cuenta que el bajo peso puede presentarse por causas multifactoriales, es posible que los casos estuvieran expuestos a otro tipo de factores como la falta de cuidado prenatal, lo que pudo influir en el resultado final, además en este trabajo encontraron falta de otros materiales como Calcio en los casos, lo que pudo ser uno de los factores en el bajo peso.

Zhang 2015 encontró un OR de 1.8 para los niveles de plomo en orina de la madre en el rango de 5,4-11,7 $\mu\text{g/L}$; mientras que con concentraciones $\geq 11,7 \mu\text{g/L}$ de plomo en orina, encontró un OR de 2,96, un incremento de casi tres veces el riesgo de tener un recién nacido con bajo peso a este nivel de concentración, por lo que sería importante caracterizar la exposición en estos casos, pero en el estudio no se realiza este tipo de análisis. Los OR fueron ajustados por la edad gestacional, el ingreso familiar, el índice de masa, paridad, fumador pasivo e hipertensión durante el embarazo.

Es importante resaltar que en este trabajo las mediciones se realizaron al final del embarazo, lo que puede no estar reflejando la carga del plomo durante el embarazo. Este trabajo tampoco presentó las diferencias entre infantes nacidos a tiempo, con los nacidos pretérmino, aún que incluyo en los casos niños pretérmino. Finalmente, no se incluyó el estatus nutricional de la madre, que afecta el desarrollo del feto.

Taylor en 2015 encontró un OR de 1,37 (IC 95%: 0.9-2.2) (Ajustado por tamaño de la madre, educación de la madre, paridad, no. de cigarrillos por día, sexo del bebe, y edad gestacional) en el grupo de las madres que presentaban una concentración mayor o igual a 50 µg/L de plomo en sangre, lo que difiere del trabajo de Zhang en donde a concentraciones $\geq 11,7$ ug/l el OH era casi tres veces, estos hallazgos se pudieron presentar en el sentido que Taylor midió los niveles de plomo en una población mucho más grande (4285 mujeres), además las muestras se tomaron a una edad gestacional de más o menos 11 semanas y se ajustó también por la edad gestacional, lo que no se realizó en el trabajo previo. Adicionalmente se encontró un decrecimiento en el peso al nacer en 13.2 gramos por un incremento de 1 ug/dl de plomo en sangre.

Jung-Der Wang 2006, encontró un RR de 2,2 (IC 95%: 1.1-4.3) para el rango de Plomo en sangre de 100 a 190 µg/L.

En el estudio de Taylor 2016 se encontró un OR de 1.4 (IC 95%: 0,7-2.8) en las madres con concentraciones entre 0.2 y 0.4µg/L de Cadmio en sangre, pero no se encontró asociación al aumentar las concentraciones a 0.45 µg/L, en este mismo estudio se encontró una reducción de 133 gr en el peso al nacer por cada incremento de 1 µg/L en Cadmio en sangre y asociaciones entre las madres

fumadoras y las variables antropométricas que se midieron en el estudio (Peso al nacer, circunferencia de la cabeza).

Johnston 2014, encontró un OR de 1,1 en el grupo de madres que tenían rangos de concentración de Cadmio en sangre de 0.3 a 0.5 $\mu\text{g/L}$, la asociación no fue estadísticamente significativa (IC 95%: 0,73-1.76) lo que concuerda con lo encontrado por Taylor 2016, para el siguiente tercil ($\geq 0.50 \mu\text{g/L}$) la asociación no fue significativa OR: 1.07 (IC 95%:0.67-1.73).

Para Arsénico Chou 2014 encontró un RR de 1.04 (IC 95%: 0.7-1.6) para las concentraciones de este metal en orina a concentraciones mayores de $>0.4 \mu\text{g}$ (La cantidad está ajustada a gr de creatinina en orina). Las concentraciones fueron tomadas en el tercer trimestre de embarazo. Este resultado se pudo haber presentado por la poca muestra (11 mujeres con neonato con bajo peso y 10 mujeres con neonato con bajo peso), ya que el principal objetivo de este estudio era acceder al daño de la metilación del ADN por parte de arsénico y su efecto en el estatus del recién nacido.

Finalmente, McDermott 2014 fue el único que midió arsénico, plomo y mercurio en tierra sin encontrar ninguna asociación significativa.

9.6.4 Pequeño para la edad gestacional

Johnston 2014 midió el Cadmio en sangre encontrando un OR de 1.7 (IC 95%: 1.1-2.7) en concentraciones mayores o iguales a $0.50 \mu\text{g/L}$, en concentraciones menores no se presentó una relación significativa. Es importante mencionar que este resultado refleja también que hay una alta porción atribuible a otras variables

socioeconómicas propias de la población en estudio, como la edad materna, educación, historia previa de embarazos. Esto se enuncia en el trabajo cuando para las mujeres menores de veinte es frecuente tener un bebé PEG 2.78 veces más comparadas con las mujeres mayores de 35. Las mujeres de raza negra tuvieron 4.86 más veces el riesgo de tener un hijo PEG que el otro grupo de mujeres blancas. Las mujeres sin seguro de salud presentaron 2.66 veces más riesgo de presentar un infante con PEG que las que tenían seguro médico. Con respecto a la caracterización de la exposición no se midieron los niveles ambientales o dietarios que son dos fuentes importantes de la exposición a Cadmio, principalmente en la cohorte no fumadora, ya que en las madres con elevadas concentraciones de nicotina había 1.92 veces de presentar un niño con PEG.

Thomas, 2015 encontró una asociación positiva ($RR=1,3$) con Cadmio a una concentración mayor de $3 \mu\text{g/L}$, la relación no fue estadísticamente significativa ($0,8-2,0$), también encontró un RR de $1,6$ ($IC\ 95\%: 1.0- 2.6$) para concentraciones mayores a $16 \mu\text{g/L}$ de mercurio en sangre, y un RR de $1,1$ para concentraciones mayores de $10,5 \mu\text{g/L}$ ($IC\ 95\%: 0.7- 1.7$) de Arsénico en sangre, igualmente para Plomo calculó un RR de $1,3$ ($IC\ 95\%: 0.9- 1.9$) en el rango de concentración de $5,2$ a $10,4 \mu\text{g/L}$. Hay que mencionar que estas asociaciones pueden estar dadas ya que la concentración media de plomo (0.59 mg/dL) y arsénico (0.75 mg/L) fue menor en este trabajo que la reportada para la población general de Canadá, lo que pudo influir en los resultados poco significantes para plomo y arsénico. Adicionalmente la población estudiada en su mayoría era de raza blanca, que no fumaban y de un

estatus socioeconómico alto, lo que pudo sesgar los resultados por el estilo de vida y los hábitos alimenticios.

Los resultados se ajustaron por efecto de fumar y paridad, solo el análisis de la exposición a Cadmio no se ajustó por el efecto de fumar.

Wang 2016 midió Cadmio en el suero materno encontrando a concentraciones mayores o iguales a 1.1 µg/L un OR de 1,4 (IC 95%: 1.1- 1.9). Los factores de confusión por los cuales se ajustó fue la edad de la madre, porcentaje de masa corporal antes del embarazo, ingresos y el tiempo en el cual se colectó el suero materno. La concentración media fue de 0.89 mg/L.

Wang, 2017 encontró un OR de 1.4 (IC 95%: 1.0-2.0) para concentraciones dentro del rango de 11.8 a 17.0 µg/l de plomo en suero materno y un OR de 1.7 (IC 95%: 1.2- 2.3) para concentraciones $\geq$ a 17,1 µg/l. No se encontró relación entre el riesgo de PEG y otros factores como la edad materna, número de embarazos anteriores, los ingresos mensuales y el tiempo en el cual se colectó el suero. En este trabajo también se investigó la diferencia en riesgo de PEG entre niños y niñas y se concluyó que la exposición de plomo durante la gestación eleva el riesgo de PEG en niñas, pero no en niños, además se encontró mayor riesgo para las exposiciones a este elemento en el primer trimestre y no en el segundo trimestre.

Rodosthenis encontró un OR de 1,3 a un rango de 19,3–27,9 µg/l de Plomo en sangre materna (IC 95%: 0.8- 2.1) en una cohorte de la ciudad de México.

Consistente con otros trabajos se observó que a más nivel en la concentración de plomo el Odd Ratio se incrementa lo que sugiere una relación dosis-respuesta.

9.6.5 Peso al nacer

Tian 2009 encontró que los niveles de cadmio en la sangre mayores o iguales a 0.6 ug/L eran negativamente asociados con el peso del neonato ($t=-2.8$, $p<0.05$). Este resultado se mantuvo después de ajustar por los potenciales factores de confusión.

En este estudio no se midió la historia ocupacional de exposición al cadmio ni la exposición de la madre al cigarrillo, lo que en este tipo de trabajos es fundamental cuando se trata de la exposición a Cadmio. En el trabajo, aunque se asume que la exposición es ambiental, no se realizan mediciones de este tipo en el trabajo. El presente estudio ajustó por edad de la madre, gravedad, semanas de gestación, educación de la madre e ingresos per cápita al año.

Sayaka 2010, encontró que a bajos niveles de cadmio en Orina 0.98 $\mu\text{g/g}$, se presentó un efecto negativo en el peso ($r = -0.271$, $p < 0.05$). En este estudio se evidenció que las concentraciones medidas en las madres fumadoras fueron un poco más altas que en las no fumadoras, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, lo que pudo haberse dado por qué esta clasificación se accedió a través de un cuestionario que no consiguió establecer con certeza como fue la exposición de Cadmio por fumar en estos dos grupos. No se tuvo encuentra los datos socioeconómicos o la toma de alcohol en los sujetos dentro del estudio.

Lin 2010 que fue otro de los estudios que se incluyeron en esta revisión, también encontró que un incremento en el cadmio en sangre del cordón se asoció con un decrecimiento en el peso al nacer.

Chen 2014, encontró una correlación entre Mercurio de 0.4, con este metal en Plasma cuya media fue de 0.3 µg/L. En los demás estudios que estudiaron la relación entre Mercurio y peso al nacer no se encontraron correlaciones significantes. En este trabajo las muestras de sangre maternas y las del cordón fueron tomadas al nacer en un rango dentro de los 6 a 39 meses, lo que en este trabajo pudo tener un impacto en las relaciones obtenidas entre las concentraciones de este elemento y las correlaciones encontradas. Es importante mencionar que en este trabajo la media geométrica de las concentraciones de Mercurio en la categoría de parto pretérmino fue más alta para aquellos que se encontraban en la categoría de parto a tiempo y las medias de las concentraciones de Mercurio para aquellos en la categoría de bajo peso fue mayor que aquella para los que estaban en la categoría de peso normal, lo que evidencia que el parto pretérmino impacta en el peso del recién nacido y puede ser impactado por la exposición a mercurio.

Guan 2012, en su análisis multivariado, encontró que a concentraciones de arsénico en sangre de la madre mayores a 5.3 µg/l los recién nacidos presentaban en promedio 0.22 kg menos de peso al ser comparados con los recién nacidos de las madres con concentraciones de este metal menor o igual a 5.3 µg/l. En este estudio también se observó una correlación positiva entre las concentraciones de Arsénico en sangre de la madre y el cordón umbilical, aunque las concentraciones de éste fueron menores en el cordón, lo que sugiere que la placenta puede prevenir de que

parte del arsénico de la madre entre al cuerpo del feto, lo que ha sido reportado por otras investigaciones, (100). También encontraron que la función de protección de la placenta puede disminuir con un incremento de la exposición materna al arsénico.

Claus 2016 también encontró que las concentraciones de arsénico en sangre de la madre pueden influir en el peso del recién nacido, en este caso a concentraciones mayores o iguales a 2.3 µg/l, se asocia significativamente a un descenso del peso del recién nacido ($\beta = -142.5$; 95% CI: $-252.9, -32.2$).

Rahman 2017, fue de los pocos autores incluidos en esta revisión que estudio los efectos metal de el arsénico tanto en agua, como en la uña del dedo del pie de las madres, encontrando que entre los recién nacidos con pesos menores a 2300 g (percentil 10), una unidad de incremento en el logaritmo de arsénico en agua fue asociado con un decrecimiento de 19,7 g, este dato fue mediado por la edad gestacional, mientras que los recién nacidos con un peso mayor a 3250 g (Percentil 90), con la misma exposición el cambio en el peso fue de -10.9 g. Para las concentraciones de Arsénico encontradas en el dedo del pie se hallaron asociaciones similares. Este trabajo a diferencia de los trabajos anteriores aplicó un acercamiento en la determinación de la exposición a arsénico y el bajo peso en relación con el acortamiento de la gestación y el retardo en el crecimiento intrauterino y si la susceptibilidad a la exposición a arsénico varía según la talla al nacer, lo que se confirmó con los resultados anteriores. La asociación negativa entre arsénico, vía el acortamiento de la edad gestacional fue observada entre todos los

infantes sin importar las tallas al nacer, mientras que la asociación entre arsénico y peso al nacer analizado sin la edad gestacional fue observada solamente entre los recién nacidos más pequeños, y solo para la exposición a arsénico en agua, lo que pudo haberse dado ya que los más pequeños son los que han sido más afectados por la exposición a este metal.

Con respecto al plomo, Chelchowska 2013 encontró una correlación negativa entre el peso al nacer y los niveles de este elemento en el plasma ($r=-0.4$; $p<0.001$) y en sangre de las madres ($r=-0.3$; $p<0.001$), las concentraciones de plomo en este trabajo fueron significativamente más altas en el grupo de mujeres que fumaba (2.3 $\mu\text{g/l}$, mediana en plasma y 20 $\mu\text{g/l}$ en sangre) que el grupo que no fumaba (0.5 $\mu\text{g/l}$, mediana en plasma, 13,3 $\mu\text{g/l}$ en sangre). Adicionalmente los niños en el grupo de las madres que fumaban eran 300–400 g más pequeños que el grupo que no fumaba.

Amarasiriwardena 2014, estudió también la exposición a plomo, pero su variación es que su estudio lo realizó teniendo en cuenta diferentes cuartiles de plomo según las concentraciones encontradas en las muestras de sangre de las madres. Dentro de los resultados se observó una diferencia de -47 gramos (95% CI: -128, 35) entre el cuartil más alto y el más bajo, aunque no se presentó significancia estadística ($p = 0.27$). La concentración media de plomo para el primer cuartil fue de 6,5 $\mu\text{g/L}$ y para el cuartil número cuatro de 20.2 $\mu\text{g/L}$. Estos resultados poco significativos se pudieron presentar ya que este trabajo estaba diseñado para evaluar asociaciones a niveles pequeños de plomo en sangre, pero igualmente es importante notar que a estos niveles también se puede estar afectando el feto en su desarrollo normal.

En el modelo de Rabito 2014 se observó que cada unidad de incremento de las concentraciones de plomo en la sangre materna en el segundo trimestre resultó en un decrecimiento de 43 gramos en el peso al nacer, este trabajo al igual que el de Amarasiriwardena 2014 evaluó cantidades más pequeñas de plomo que en otros trabajos. La media geométrica de plomo en sangre fue 4.3 gr/L, lo que nos muestra que a pequeñas cantidades de exposición a este metal se puede ver afectado el desarrollo del feto.

Finalmente, Taylor 2016 encontró que por una unidad en el cambio de las concentraciones de Plomo en sangre había un decrecimiento de 11 g en el peso al nacer, la media fue de 34 µg/l.

10. Análisis Cuántitativo (Meta-análisis)

10.1 Malformaciones o defectos congénitos

Defectos del tubo neural

Para Cadmio se incluyeron dos estudios en el meta-análisis (66,80) que evidenciaron un OR de 0,31 (IC95% 0.1-1.0) y una I^2 del 27% (Figura 6). En el caso de Mercurio tres estudios se tuvieron en cuenta para el meta-análisis (66,80,89), obteniendo un OR de 2,9 (IC95% 1.7-5.0) y una I^2 del 49% (Figura 7).

Finalmente para el Plomo se incluyeron dos estudios en el meta-análisis (66,80), con un OR de 1.26 (IC95% 0.7-2.2) y una I^2 del 0%, (Figura 8).

En el caso de Arsénico no se encontraron estudios con resultados que permitieran realizar el meta-análisis, y de los estudios referentes a la exposición medio ambiental solo se encontró un solo estudio (80), por lo que no se realizó un meta-análisis de este punto.

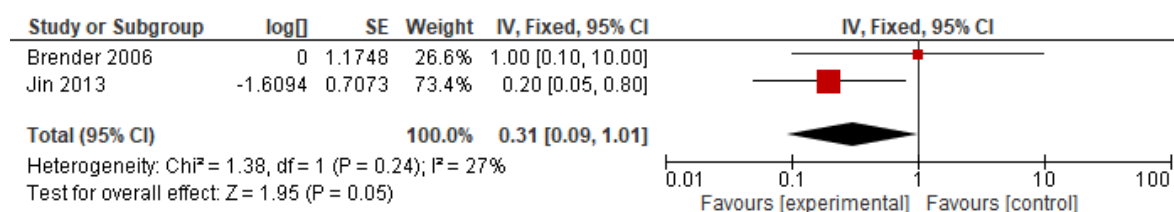


FIGURA 6. META-ANÁLISIS CADMIO-DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

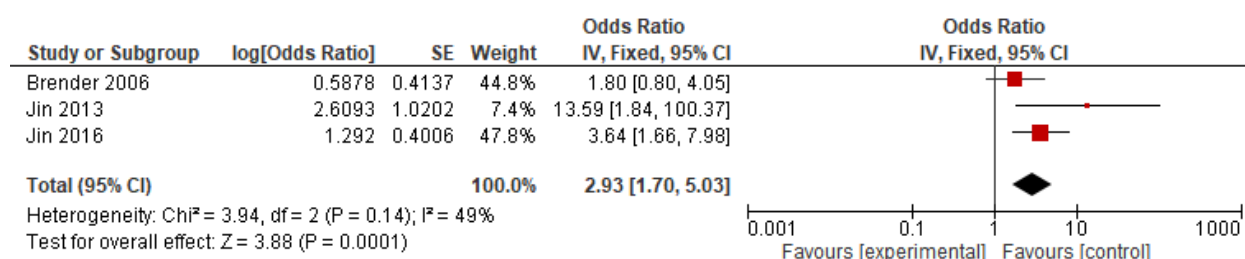


FIGURA 7. META-ANÁLISIS MERCURIO-DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

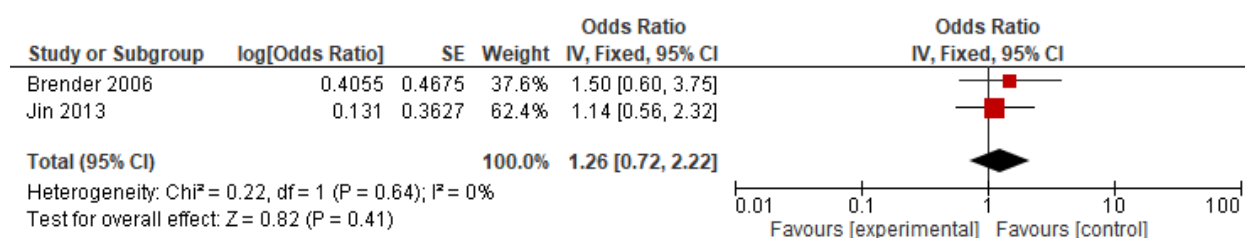


FIGURA 8. META-ANÁLISIS: PLOMO-DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Enfermedad congénita del corazón

No se encontraron suficientes estudios que permitieran realizar el metaanálisis para cada uno de los metales en estudio.

10. 2 Aborto espontáneo

No se realizó meta-análisis para esta variable ya que para Plomo se encontraron dos estudios (45)(71) pero, Adam, 2015 no reportó Odds Ratio y para Arsénico (77) y Cadmio (45) solo se reportó un estudio respectivamente.

10.3 Bajo peso al nacer

Para Cadmio se incluyeron tres estudios en el meta-análisis (51) (74) (88) que evidenciaron un OR de 1.1 (IC95% 1.0-1.2), una I^2 del 0% (Figura 9). Con Arsénico no fue posible la realización del meta-análisis ya que solo se reportaron dos estudios y uno de ellos reportó las asociaciones en términos de RR, y no se encontraron los suficientes datos para realizar la conversión a OR e intervalos de confianza. En el caso de Plomo se realizó el meta-análisis con cuatro estudios (43,48,74,78) los cuales tuvieron un OR de 1.1 (IC95% 0.9-1.3), con una I^2 del 88% ($P=0.28$) (Figura 10). Para el Mercurio solo se reportó un estudio por lo que no se realizó meta-análisis.

Para los Metales medidos en el ambiente solo se reportó un estudio por lo que no se realizó el análisis.

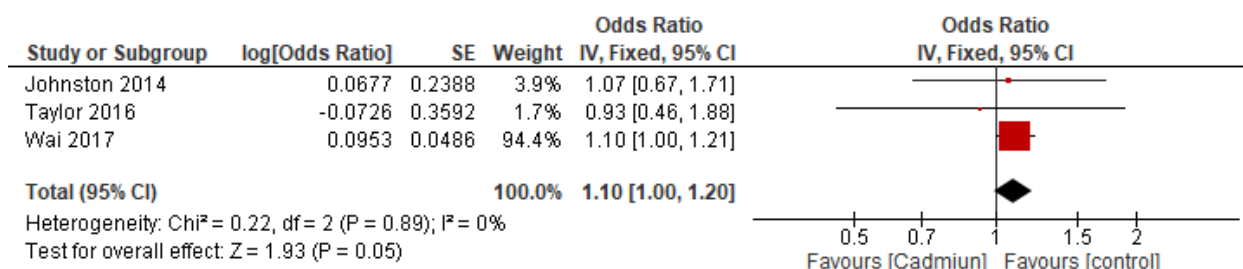


FIGURA 9. META-ANÁLISIS: CADMIO-BAJO PESO AL NACER

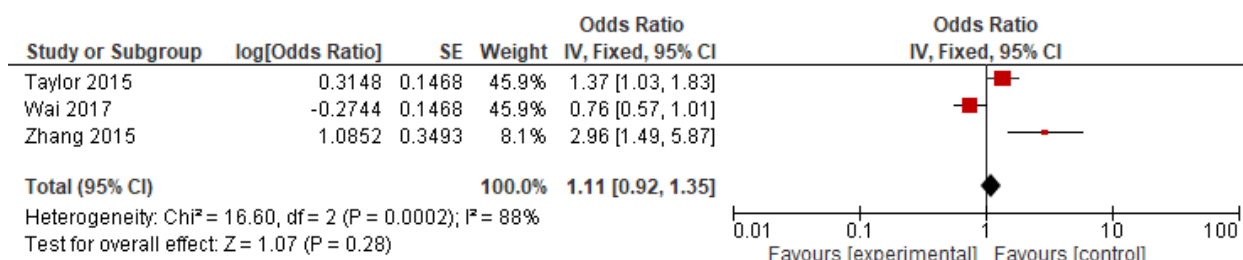


FIGURA 10. META-ANÁLISIS: PLOMO-BAJO PESO AL NACER

10.4 Pequeño para la edad gestacional

Para la exposición a cadmio se incluyeron dos estudios en el meta-análisis (51)(59), los cuales presentaron un OH de 1.5 (1.2-1.9), con una I^2 del 0% (Figura 11). Para Plomo se incluyeron dos estudios (41)(63) que reportaron un OR de 1.7 (IC95% 1.3-2.2), con una I^2 del 0% (Figura 12).

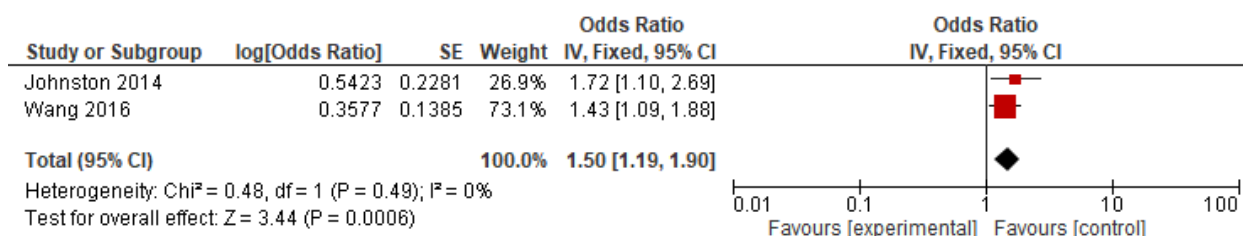


FIGURA 11. META-ANÁLISIS: CADMIO- PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

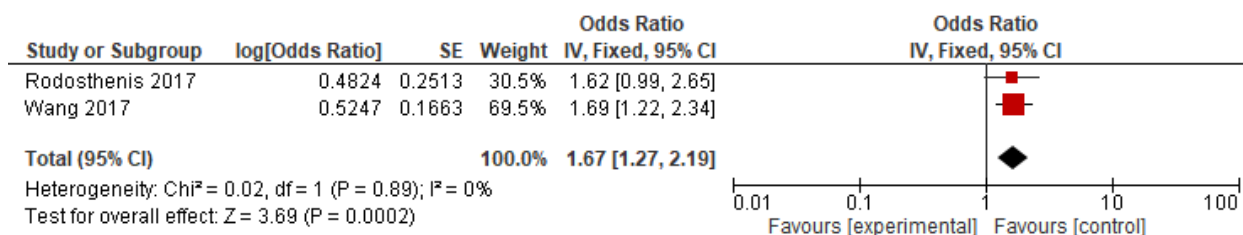


FIGURA 12. META-ANÁLISIS: PLOMO-PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

11. Discusión

11.1 Discusión del metaanálisis concentración del metal en el tejido de la madre

11. 1. 1. Resumen de los principales hallazgos

Para la variable malformaciones o defectos congénitos se incluyeron dos estudios para cadmio (66,80) que evidenciaron un OR de 0,3 (IC95% 0.1-1.0), en el caso de mercurio tres estudios se tuvieron en cuenta para el análisis (66,80,89), obteniendo un OR de 2,9 (IC95% 1.7-5.0) y finalmente para el plomo se incluyeron dos estudios (66,80), con un OR de 1.3 (IC95% 0.7-2.2).

En el caso de bajo peso al nacer se incluyeron tres estudios para Cadmio (51)(56)(74) que evidenciaron un OH de 1.10 (IC95% 1.0-1.2) y una I^2 del 0%. Con Arsénico no se realizó ya que solo se reportaron dos estudios y uno de ellos presentó sus estudios en RR, y no se encontraron los suficientes datos para realizar la conversión a OR e intervalos de confianza. En el caso de Plomo se realizó el cálculo con tres estudios (43,48,74,78) los cuales tuvieron un OR de 1.1 (IC95% 1.0-1.2), con una I^2 del 83%.

Para la exposición a cadmio se incluyeron dos estudios (51)(59), los cuales presentaron un OR de 1.5 (1.2-1.9), con una I^2 del 0%. Para Plomo se incluyeron dos estudios (41)(63) que reportaron un OR de 1.7 (IC95% 1.3-2.2), con una I^2 del 0%.

11.1.2 Malformaciones o defectos congénitos: Defectos del tubo neural

En el caso de los defectos del tubo neural se obtuvo que la exposición a Mercurio presentó el mayor riesgo de presentar el evento de interés, seguido por Plomo. El Cadmio no presentó asociación, lo que pudiera explicarse por el momento de la gestación en la cual se tomaron las muestras en cada uno de los trabajos incluidos. Jin 2013 tomó las muestras al final del embarazo y Brender 2006 un año después de la concepción, donde los hábitos y la exposición a estos metales pudieron cambiar. Adicionalmente ya se ha encontrado en estudios previos que las concentraciones de este elemento en sangre y placenta se afectan por el período en el embarazo donde se toman las muestras. (101) Estos resultados también apuntan a que se deben de tomar medidas de salud Pública, no solamente las que ya se tienen como la ingesta de ácido fólico, sino también de prevenir las fuentes de exposición de las madres a estos metales, especialmente a mercurio y Plomo, los cuales han mostrado estar asociado a la ocurrencia de estos eventos en los recién nacidos.

11. 1. 3 Bajo peso al nacer

Para Bajo peso, tanto en cadmio como en plomo se encontraron asociaciones positivas en los meta-análisis realizados; para cadmio se confirman los hallazgos

encontrados en diferentes estudios donde este elemento es asociado al bajo peso (99)(102)(103).

De los tres estudios Johnston 2014 incluyó en su mayoría mujeres de raza negra-no hispanas, lo que puede ser fuente de sesgo ya que no se puede extrapolar los resultados para el resto de la población. Además, no se muestra información sobre la dieta o de la exposición ambiental al cadmio; teniendo en cuenta que, de la población incluida en este estudio, solo el 16.4% eran fumadoras activas o habían presentado historia previa de fumar, lo que ayudaría a diseñar intervenciones apropiadas de Salud pública.

Wai 2017, de los tres metales que midió, cadmio fue el único que presentó una asociación positiva, aunque el estatus de ser fumador no mostró ninguna asociación positiva, por lo que se infiere que en su mayoría la exposición al cadmio proviene de la dieta en esta población. En Myanmar donde se realizó el estudio, el arroz es uno de los componentes principales de la dieta de la población, de donde se presume proviene la mayor fuente de exposición al elemento, aunque esta es una de las falencias del estudio, ya que no se mide la relación entre el elemento y la dieta.

Taylor 2016 no mostró relación entre el cadmio y el bajo peso al nacer, pero si mostró en su trabajo una reducción de 133 g en el peso al nacer, este estudio tuvo en cuenta las mujeres fumadoras y ajustó por las madres que tenían parejas fumadoras.

En el caso del plomo, Zhang 2015, aunque fue el trabajo que mostró las asociaciones más fuertes, no presentó en su trabajo las concentraciones a las

cuales se presenta el bajo peso en la población en estudio, ni caracteriza las rutas de exposición y el estado de nutrición de las mujeres incluidas en el estudio. Teniendo en cuenta que esta investigación fue llevada a cabo en China en una población cercana al río Yangtze en la provincia de Hubei, donde varios estudios han reportado una concentración creciente de Plomo en el agua de consumo de los pobladores.

Por otro lado, Wai 2017 midió el plomo en orina, pero no encontró una relación significativa con la variable de interés, lo que se puede explicar por la poca concentración de este metal en la población de estudio $1.8 \mu\text{g/g}$ (Mediana) en orina, y el tiempo en el que se midió, aunque en este último aspecto no se presenta claridad en el estudio.

Teniendo en cuenta que el plomo y el cadmio presentaron una asociación positiva en el meta-análisis para bajo peso, sería importante caracterizar las rutas de exposición a estos elementos en las poblaciones con mayores susceptibilidades de estarlo. En el caso del Cadmio se evidenció que en los trabajos donde se presentó la asociación, la fuente de exposición principal no fue el cigarrillo, sino en el caso del trabajo de Wai 2017, la dieta fue el factor principal de exposición.

11.1. 4 Pequeño para la edad gestacional

En el meta-análisis general para esta variable se observa que tanto para Plomo como para cadmio se encontró asociaciones significativas, en ninguno de los trabajos incluidos se realizan caracterizaciones sobre las rutas de exposición, lo que ayudaría a focalizar las estrategias de prevención en salud pública, esto se

evidencia en trabajos como el de Wang 2016 que no incluyó mujeres fumadoras en su estudio, por lo que se concluye que la ruta de exposición al Cadmio se dio por otro tipo de fuente, ya sea por la dieta o la ambiental.

Igualmente es necesario que se continúen con los estudios relacionados a medir no solamente de manera aislada el efecto de la exposición a cada uno de los contaminantes sino también la interacción con otros factores como micronutrientes y el estado de salud de la madre, ya que en algunos casos solo se ajusta por la edad de la madre, la educación y la historia de embarazos.

Es importante también describir que el momento del embarazo en el cual se tomen las muestras biológicas pueden afectar los resultados, como lo mostraron los trabajos de Wang 2016, 2017, y Johnston 2014, en donde las concentraciones medidas de Cadmio en la mitad de la edad gestacional y no al principio final fueron las que mostraron asociaciones.

Para Plomo Rodosthenis 2017 también encontró asociaciones con las concentraciones medidas en el segundo trimestre, además de encontrar asociaciones con concentraciones menores de lo que se ha hallado en otros estudios (78)(104), lo que visualiza que este elemento es bastante disruptor del crecimiento del feto.

11.2 Discusión de la metodología

11.2.1 Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda de los diferentes estudios fue realizada de manera completa de acuerdo a las recomendaciones de la Colaboración Cochrane (33), incluyendo las bases de datos relevantes para el diseño del estudio.

En particular, las búsquedas se realizaron para cada una de las bases de datos de acuerdo a las recomendaciones internacionales de generación de secuencias de búsqueda incluyendo términos MeSH, Emtree, Decs y versión libre (105)

11.2.2 Evaluación de las fuentes de sesgo

La evaluación de la selección de los estudios desde el inicio fue realizada por dos evaluadores, con un grado de acuerdo muy superior al esperado, de tal manera que las diferencias de criterio entre evaluadores se subsanaron con la discusión teórica de los diferentes elementos, en ningún momento hubo necesidad de recurrir a un tercer evaluador.

Sin embargo, hasta ahora la herramienta de riesgo de sesgo MINORS (38), (Methodological index for non-randomized studies) es la mejor y más consistente herramienta que tenemos para evaluar este tipo de estudios (Observacionales) la cual permite aplicar los principios de la medicina basada en la evidencia para evaluar la calidad de los datos publicados.

Dentro de los ítems que se presentaron y que podrían llevar a presentar sesgos entre los estudios fue la toma retrospectiva de los datos y el cálculo de muestra

retrospectiva (Figura 5) en algunos de los estudios, debido en algunos casos a que el diseño empleado fue de casos y controles.

En otros estudios se evidenció que los grupos no eran similares con respecto a los criterios de valoración que se estaban estudiando lo que puede introducir sesgos.

Jin 2016 y Xu 2015 fueron los trabajos que más presentaron riesgo de introducir sesgo en sus investigaciones, Jin 2016 presentó un alto riesgo de presentar sesgo con respecto al proceso del Cálculo del tamaño de muestra, al igual que la manera como se tomaron los datos, por ser un diseño de casos y controles, además los grupos en comparación presentaban diferencias en cuanto a los criterios de valoración estudiados, los casos y controles fueron significativamente diferentes en la edad materna, la edad gestacional, además de que los casos fueron más susceptibles de haber sido expuestos a químicos. Xu 2015 también presentó alto riesgo de introducción de sesgo en el cálculo del tamaño de muestra, la toma de datos y la pérdida de seguimiento, la cual fue más del 5%.

En el resto de los estudios presentó bajo riesgo de introducción de sesgo al evaluar cada una de las investigaciones con la herramienta MINORS (Figura 4).

11.2.3 Evaluación de la heterogeneidad

El meta-análisis entre la variable defectos del tubo neural y el mercurio fue uno de los análisis que más obtuvo mayor heterogeneidad 49%, la cual puede estar dada por la diferencia en los tejidos de los cuales se tomaron las muestras, Brender 2006 tomo muestras en orina y Jin tanto en su trabajo del 2013 y 2016 tomó muestras del metal en placenta, los cuales obtuvieron también las asociaciones más fuertes. Jin

2013 también tuvo mucho menos muestra poblacional comparado con los otros dos trabajos.

Otro de los factores que pueden estar afectando la heterogeneidad es el ajuste por factores apropiados que puedan introducir sesgos a la relación, en el caso de esta variable, los tres autores ajustaron por diferentes variables.

Para Cadmio se obtuvo una heterogeneidad del 27%, esta reducción puede estar dada ya que en este meta-análisis, no se incluyó el trabajo de Jin 2016, el cual junto con Brender 2006 eran los trabajos con más peso en el análisis.

Para el meta-análisis realizado para bajo peso se obtuvo una heterogeneidad alta del 88% para Plomo, lo cual como se mencionó para la anterior variable, se puede explicar por el hecho de que los autores evalúan de manera diferente la exposición, los puntos de corte referentes a la concentración del metal que cada autor toma como referencia para evaluar el riesgo son diferentes, al igual que los diseños metodológicos.

Para Cadmio se obtuvo una heterogeneidad del 0%, en este caso los tres trabajos incluidos fueron estudios de cohortes, y en el caso de la evaluación de la exposición, Johnston 2014 midió la exposición en sangre al igual que Taylor 2016, Wai 2017 fue el único que midió el metal en orina.

Finalmente, la variable Pequeño para la edad gestacional tampoco presentó heterogeneidad estadística.

La evaluación de la heterogeneidad en este tipo de trabajos, teniendo en cuenta que son pocos los meta-análisis que se han referido a este tema (19)(106), se tiene que

la heterogeneidad observada se debe principalmente a la diferencia en las metodologías que se usan para evaluar la exposición y los posibles factores de confusión que se tuvieron en cuenta en cada uno de los estudios para realizar el ajuste estadístico.

Otra de las diferencias que puede explicar la heterogeneidad observada es la diferencia en la respuesta a la exposición en las poblaciones estudiadas para cada una de las variables en estudio.

11.2.4 Evaluación del Sesgo de publicación

No se realizó evaluación del sesgo de publicación porque no se incluyó más de 10 artículos en los meta-análisis realizados, ya que esta prueba estadística pierde poder con menos estudios de los mencionados.

12. Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones que se presentaron en esta investigación, son los aspectos relacionados con respecto al riesgo de sesgo entre los estudios, lo que puede estar sesgando los resultados individuales y por consiguiente los resultados de este meta-análisis.

La Heterogeneidad encontrada pudo afectarse en este trabajo, no solamente porque se incluyeron muy pocos estudios en cada uno de los meta-análisis que se realizaron, sino también, por las diferentes metodologías usadas en los trabajos incluidos: como la forma en la cual se evaluó la exposición (Orina, sangre, placenta),

los factores por los cuales se ajustaron y la diferencia en la respuesta a la exposición en las poblaciones estudiadas para cada una de las variables en estudio.

La poca información encontrada con respecto a las vías de exposición en los estudios llevó a que no se cumpliera el objetivo específico número 2, el cual planteaba analizar las vías de exposición a metales pesados en mujeres embarazadas y la variación en el riesgo asociado a la ocurrencia de efectos perinatales.

13. Investigación futura

Es importante tener en cuenta en investigaciones futuras no solo los aspectos cuantitativos, los puntos de corte a los cuales se pueden llegar a presentar las diferentes asociaciones, sino también los aspectos que pueden llegar a confundir la relación, aunque en la mayoría de los estudios se ajustó por el estatus socioeconómico, pero solo uno considero el acceso y utilización al cuidado prenatal que es muy importante cuando se trata de las variables en estudio.

Es fundamental que también se caracterice la exposición en términos de cuan extensa ha sido, no solo a que cantidad de metal, si no, si esta ha sido continua o intermitente; y a su vez, cómo se exponen las personas (ingesta, contacto dermal, respiración). En otras palabras, analizar las vías de exposición a metales pesados en las mujeres embarazadas, para medir la variación en el riesgo asociado a la ocurrencia de efectos perinatales, ya que esto es lo que permitirá que se realicen intervenciones significativas en salud, en las poblaciones en estudios y que se trasladen estos conocimientos a otras poblaciones que no tienen los recursos para

realizar este tipo de estudios.

Es importante que la variable peso sea estudiada teniendo en cuenta la edad gestacional, como varia en los bebés nacidos a término o no, y cómo la exposición afecta el crecimiento fetal, ya que en muchos de los estudios estas variables se estudian de manera individual, por lo que se han encontrado muchos resultados variados.

13. Conclusiones

- Para la variable defectos del tubo neural los metales que presentaron asociación fueron el mercurio y el plomo. Para bajo peso con cadmio y plomo, y para la variable pequeño para la edad gestacional con cadmio y plomo.
- Para la relación Plomo y Bajo peso al nacer se observó asociaciones positivas con concentraciones de este metal encontradas en los tejidos de la madre a partir los 5 µg/L. Para Cadmio se observaron exposiciones mayores a 0,22 µg/L en sangre, a la cual se dio el riesgo de presentar el evento.
- Para Mercurio y Defectos del tubo neural se encontró asociaciones con concentraciones en orina mayores o iguales a 5.6 µg/L, en placenta mayores de 1.62 ng/g, y para metilmercurio en placenta desde 0,3 ng/g.
- Para Plomo y defectos del tubo neural las concentraciones que presentaron asociaciones fueron mayores de 6 µg/L y 17,2 ng/g en sangre y placenta respectivamente.
- La concentración mínima de Cadmio y plomo a las cuales se presentó el riesgo de presentar el evento pequeño para la edad gestacional fueron 0,5 µg/L y 11,8 µg/L respectivamente.

- Dentro de los aspectos en el diseño de los estudios que presentaron un riesgo mayor de sesgo (Figura 5), fueron la forma en la que se tomaron los datos, que en algunos se realizó de manera retrospectiva, en especial en los trabajos de casos y controles. En otros no se encontró claridad en la forma estadística en cómo se calculó el tamaño de muestra y en algunos los grupos de comparación arrojaban diferencias significativas.
- Los meta-análisis que presentaron mayor heterogeneidad fueron dados por las variables defectos del tubo neural con mercurio y bajo peso al nacer con plomo.
- La heterogeneidad obtenida se puede explicar por las diferencias en las metodologías para evaluar la exposición, los diferentes trabajos midieron la exposición en orina, sangre y placenta, lo que nos habla de la exposición y los posibles factores de confusión que se tuvieron en cuenta en cada uno de los estudios para realizar el ajuste estadístico

14. REFERENCIAS

1. Achary MS, Panigrahi S, Satpathy KK, Prabhu RK, Panigrahy RC. Health risk assessment and seasonal distribution of dissolved trace metals in surface waters of Kalpakkam, southwest coast of Bay of Bengal. *Reg Stud Mar Sci* [Internet]. 2016 Jul [cited 2017 May 4];6(6):1. Achary MS, Panigrahi S, Satpathy KK, Prabhu RK,. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352485516300421>
2. Sarria-Villa R, Ocampo-Duque W, Páez M, Schuhmacher M. Presence of PAHs in water and sediments of the Colombian Cauca River during heavy rain episodes, and implications for risk assessment. *Sci Total Environ* [Internet]. 2016;540:455–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.020>
3. OBI E, ORISAKWE OE, OKAFOR C, IGWEBE A, EBENEKE J, AFONNE OJ, et al. Towards Prenatal Biomonitoring in Eastern Nigeria: Assessing Lead Levels and Anthropometric Parameters of Newborns. *J UOEH* [Internet]. 2014 [cited 2017 May 11];36(3):159–70. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/juoeh/36.159?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
4. World Health Organization. ADVERSE HEALTH EFFECTS OF HEAVY METALS IN CHILDREN METALS IN CHILDREN. In 2011 [cited 2017 May 9]. Available from: http://www.who.int/ceh/capacity/heavy_metals.pdf
5. RahmanA, KumarathasanP, GomesJ. Infant and mother related outcomes from exposure to metals with endocrine disrupting properties during pregnancy. *Sci Total Environ* [Internet]. 2016 [cited 2017 May 11];569570:1022–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.134>
6. US EPA O. Human Health Risk Assessment. [cited 2018 Jan 18]; Available from: <https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>

7. Davis G, Hickox WH, Denton J. California Environmental Protection Agency Office of Environmental Health Hazard Assessment Office of Environmental Health Hazard Assessment A Guide to Health Risk Assessment. [cited 2017 Jun 27]; Available from: <http://www.oehha.ca.gov>
8. Davis G, Hickox WH, Denton J. California Environmental Protection Agency Office of Environmental Health Hazard Assessment Office of Environmental Health Hazard Assessment A Guide to Health Risk Assessment. [cited 2018 Jan 18]; Available from: <http://www.oehha.ca.gov>
9. Guidelines for Drinking-water Quality THIRD EDITION INCORPORATING THE FIRST AND SECOND ADDENDA Volume 1 Recommendations Geneva 2008 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. [cited 2018 Jan 18]; Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf
10. Wongsasuluk P, Chotpantarat S, Siri Wong W, Robson M. Heavy metal contamination and human health risk assessment in drinking water from shallow groundwater wells in an agricultural area in Ubon Ratchathani province, Thailand. Environ Geochem Health [Internet]. 2014 Feb 16 [cited 2018 Jan 18];36(1):169–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771812>
11. ATSDR - Toxicological Profile: Arsenic [Internet]. [cited 2018 Jan 18]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/TP.asp?id=22&tid=3>
12. Assessment UENC for E. GUIDELINES FOR EXPOSURE ASSESSMENT. [cited 2018 Jan 18]; Available from: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recorddisplay.cfm?deid=15263>
13. Bortey-Sam N, Nakayama SMM, Ikenaka Y, Akoto O, Baidoo E, Mizukawa H, et al. Health risk assessment of heavy metals and metalloid in drinking water from communities near gold mines in Tarkwa , Ghana. [cited 2018 Jan 18]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Osei_Akoto3/publication/277782410_He

alth_risk_assessment_of_heavy_metals_and_metalloid_in_drinking_water_from_communities_near_gold_mines_in_Tarkwa_Ghana/links/55b606c908aec0e5f436d3af/Health-risk-assessment-of-heavy-metals-and-metalloid-in-drinking-water-from-communities-near-gold-mines-in-Tarkwa-Ghana.pdf

14. Fergusson JE. The heavy elements : chemistry, environmental impact and health effects [Internet]. Pergamon Press; 1990 [cited 2017 May 12]. 614 p. Available from: <https://catalog.hathitrust.org/Record/002172263>
15. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Rabah A. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 May 12];217(2–3):205–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735463>
16. Wang S, Shi X. Molecular mechanisms of metal toxicity and carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2001 [cited 2017 May 12];222(1/2):3–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1023/A:1017918013293>
17. Potula V, Kaye W. Report from the CDC. Is Lead Exposure a Risk Factor for Bone Loss? *J Women's Heal* [Internet]. 2005 Jul [cited 2018 Jan 18];14(6):461–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16114996>
18. Vahter ME. Interactions between arsenic-induced toxicity and nutrition in early life. *J Nutr* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Jan 18];137(12):2798–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029502>
19. Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. Arsenic Exposure and Hypertension: A Systematic Review. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Jan 18];123(5):412–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626053>
20. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG, et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2018 Jan

18];45(3):1121–6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166449>

21. Sun H, Chen W, Wang D, Jin Y, Chen X, Xu Y. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes. *Chemosphere* [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 May 12];108:33–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24875909>
22. Croen LA, Todoroff K, Shaw GM. Maternal Exposure to Nitrate from Drinking Water and Diet and Risk for Neural Tube Defects. 2001;153(4):325–31.
23. Rahman A, Persson L-Å, Nermell B, El Arifeen S, Ekström E-C, Smith AH, et al. Arsenic Exposure and Risk of Spontaneous Abortion, Stillbirth, and Infant Mortality. *Epidemiology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2018 Jan 18];21(6):797–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864889>
24. Casas M, Chevrier C, Hond E Den, Fernandez MF, Pierik F, Philippat C, et al. Exposure to brominated flame retardants, perfluorinated compounds, phthalates and phenols in European birth cohorts: ENRIECO evaluation, first human biomonitoring results, and recommendations. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2013 Jun [cited 2017 May 12];216(3):230–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795704>
25. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Rabah A. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Jan 18];217(2–3):205–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735463>
26. Sun H, Chen W, Wang D, Jin Y, Chen X, Xu Y. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes. *Chemosphere* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Jan 18];108:33–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24875909>
27. Tang M, Xu C, Lin N, Liu K, Zhang Y, Yu X, et al. Lead, mercury, and cadmium in umbilical cord serum and birth outcomes in Chinese fish

- consumers. *Chemosphere* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 May 12];148:270–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26812370>
28. Wang X, Tian J. Health Risks Related to Residential Exposure to Cadmium in Zhenhe County, China. *Arch Environ Heal An Int J* [Internet]. 2004 Jun [cited 2017 May 12];59(6):324–30. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3200/AEOH.59.6.324-330>
 29. Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull*. 2003;68:25–45.
 30. Castilla EE, Mastroiacovo P, López-Camelo JS, Saldarriaga W, Isaza C, Orioli IM. Sirenomelia and cyclopia cluster in Cali, Colombia. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2008 Oct 15 [cited 2017 May 12];146A(20):2626–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798307>
 31. Ott W.R. Exposure analysis: A receptor-oriented science [Internet]. 2007 [cited 2017 May 16]. Available from: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/1065004
 32. A° Sánchez Sánchez Enrique Aguinaga Ontoso Fernando Navarro Mateu J. Introducción a la Atención Sanitaria basada en la evidencia. [cited 2018 Jan 18]; Available from: http://www.achc.org.co/hospital360/propuesta/Sincronizacion/Entornos_favorables/Atencion_Basada_en_la_evidencia.pdf
 33. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. [cited 2017 May 17]; Available from: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
 34. UNICEF - Progreso para la Infancia - Bajo peso al nacer [Internet]. [cited 2018 Jan 19]. Available from: https://www.unicef.org/spanish/progressforchildren/2006n4/index_lowbirthweight.html
 35. WHO | International Classification of Diseases. WHO [Internet]. 2017 [cited

2018 Jan 19]; Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

36. Aborto espontáneo - Ginecología y obstetricia - Manual Merck versión para profesionales [Internet]. [cited 2018 Jan 19]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/es-us/professional/ginecología-y-obstetricia/anomalías-del-embarazo/aborto-espontáneo>
37. OMS | Anomalías congénitas. WHO [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 19]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
38. Arem K, Lim S, Mile E, Ini N, Amien D, Orestier F, et al. METHODOLOGICAL INDEX FOR NON-RANDOMIZED STUDIES (MINORS): DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A NEW INSTRUMENT. ANZ J Surg [Internet]. 2003 [cited 2018 Feb 2];73:712–6. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/7e7a/9b49fdb68b62ebc7d6952b9272243258ceb1.pdf>
39. Higgins J GS. Cochrane handbook for Www.cochranehandbook., reviews of interventions version 5.1.0. 2011;
40. Rahman ML, Valeri L, Kile ML, Mazumdar M, Mostofa G, Qamruzzaman Q, et al. Investigating causal relation between prenatal arsenic exposure and birthweight_ Are smaller infants more susceptible? Environ Int [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 30];108:32–40. Available from: https://ac.els-cdn.com/bd.univalle.edu.co/S0160412017301940/1-s2.0-S0160412017301940-main.pdf?_tid=7a343884-da3d-4d2d-93cc-4716b4540cc1&acdnat=1530376568_a80735625e38d6b31d1cf25df4e101f1
41. Rodosthenous RS, Burris HH, Svensson K, Amarasiriwardena CJ, Cantoral A, Schnaas L, et al. Prenatal Lead Exposure and Fetal Growth: Smaller Infants Have Heightened Susceptibility HHS Public Access. Env Int [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 23];99:228–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5285303/pdf/nihms835482.pdf>
42. Liu Z, Yu Y, Li X, Wu A, Mu M, Li N, et al. Maternal lead exposure and risk of

congenital heart defects occurrence in offspring. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Jun 15];51:1–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623814002913>

43. Zhang #1 B, Xia W, Li Y, Bassig BA, Zhou A, Wang Y, et al. Prenatal exposure to lead in relation to risk of preterm low birth weight: a matched case-control study in China HHS Public Access. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2015 [cited 2018 May 30];57:190–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843791/pdf/nihms-705658.pdf>
44. Karakis I, Landau D, Yitshak-Sade M, HersHKovitz R, Rotenberg M, Sarov B, et al. Exposure to metals and congenital anomalies: A biomonitoring study of pregnant Bedouin-Arab women. *Sci Total Environ* [Internet]. 2015;517:106–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.056>
45. Adam KM, Abdaltam SA, Noreldeen AM, Alseed WA. Relationship between Maternal Blood Lead , Cadmium , and Zinc Levels and Spontaneous Abortion in Sudanese Women. *Public Heal Res* [Internet]. 2015;5(6):171–6. Available from: <http://www.sapub.org/global/showpaperpdf.aspx?doi=10.5923/j.phr.20150506.01>
46. Luo Y, Mccullough LE, Tzeng J-Y, Darrah T, Vengosh A, Maguire RL, et al. Maternal blood cadmium, lead and arsenic levels, nutrient combinations, and offspring birthweight. [cited 2018 Jun 2]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402649/pdf/12889_2017_Article_4225.pdf
47. Xu X, Chiung YM, Lu F, Qiu S, Ji M, Huo X. Associations of cadmium, bisphenol A and polychlorinated biphenyl co-exposure in utero with placental gene expression and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2015 [cited 2018 May 30];52:62–70. Available from: https://ac.els-cdn.com/S0890623815000167/1-s2.0-S0890623815000167-main.pdf?_tid=e741f877-9b15-453b-8676-

e6637e173d9a&acdnat=1527682969_3a96ff6f58a3f406d0db9aa38ea67d8c

48. Taylor C, Golding J, Emond A. Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. [cited 2018 May 30]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322474/pdf/bjo0122-0322.pdf>
49. Rabito FA, Kocak M, Werthmann DW, Tylavsky FA, Palmer CD, Parsons PJ. Changes in low levels of lead over the course of pregnancy and the association with birth outcomes. *Reprod Toxicol*. 2014;
50. Perkins M, Wright RO, Amarasiriwardena CJ, Jayawardene I, Rifas-Shiman SL, Oken E. Very Low Maternal Lead Level in Pregnancy and Birth Outcomes in an Eastern Massachusetts Population. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2014 [cited 2018 May 30];24(12):915–9. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4254591/pdf/nihms-631117.pdf>
51. Johnston JE, Valentiner E, Maxson P, Miranda ML, Fry RC. Maternal Cadmium Levels during Pregnancy Associated with Lower Birth Weight in Infants in a North Carolina Cohort. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2018 May 30];9(10). Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186854/pdf/pone.0109661.pdf>
52. Sabra S, Malmqvist E, Saborit A, Gratac6 S E, Gomez Roig MD. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. [cited 2018 May 29]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630121/pdf/pone.0185645.pdf>
53. Chen Z, Myers R, Wei T, Bind E, Kassim P, Wang G, et al. Placental transfer and concentrations of cadmium, mercury, lead, and selenium in mothers, newborns, and young children. *J Expo Sci Env Epidemiol* [Internet]. 2014

[cited 2018 May 30];2426(5):537–44. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329243/pdf/nihms-661411.pdf>

54. Remy S, Govarts E, Bruckers L, Paulussen M, Wens B, Hond E Den, et al. Expression of the sFLT1 Gene in Cord Blood Cells Is Associated to Maternal Arsenic Exposure and Decreased Birth Weight. 2014 [cited 2018 Jun 12]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963915/pdf/pone.0092677.pdf>
55. Murcia M, Ballester F, Enning AM, Iñiguez C, Valvi D, Basterrechea M, et al. Prenatal mercury exposure and birth outcomes. 2016 [cited 2018 May 29]; Available from: [https://ac.els-cdn.com.bd.univalle.edu.co/S0013935116302857/1-s2.0-S0013935116302857-main.pdf?_tid=0b41b0e0-c23b-4201-908c-b6402dfea74f&acdnat=1527621910_d42d4501b7d3aeca4d4e091e7450b4c3](https://ac.els-cdn.com/bd.univalle.edu.co/S0013935116302857/1-s2.0-S0013935116302857-main.pdf?_tid=0b41b0e0-c23b-4201-908c-b6402dfea74f&acdnat=1527621910_d42d4501b7d3aeca4d4e091e7450b4c3)
56. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Blood mercury levels and fish consumption in pregnancy: Risks and benefits for birth outcomes in a prospective observational birth cohort. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 29];219:513–20. Available from: https://ac.els-cdn.com/S1438463916300463/1-s2.0-S1438463916300463-main.pdf?_tid=66b4d7fb-3fb8-4244-8cf5-c0e285cb92f6&acdnat=1527623336_a42069b8a7c127c423de9713c19f02f0
57. Environmental metals exposure and birth outcomes Exposure Assessment. [cited 2018 Jun 15]; Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/124/8/ehp.1510070.alt.pdf>
58. Maternal body burden of cadmium and offspring size at birth. [cited 2018 May 29]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866807/pdf/nihms767967.pdf>

59. Wang H, Liu L, Hu Y-F, Hao J-H, Chen Y-H, Su P-Y, et al. Maternal serum cadmium level during pregnancy and its association with small for gestational age infants: a population-based birth cohort study. 2016 [cited 2018 Jun 11]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4776171/pdf/srep22631.pdf>
60. Chou W-C, Chung Y-T, Chen H-Y, Wang C-J, Ying T-H, Chuang C-Y, et al. Maternal Arsenic Exposure and DNA Damage Biomarkers, and the Associations with Birth Outcomes in a General Population from Taiwan. 2014 [cited 2018 Jun 12]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928045/pdf/pone.0086398.pdf>
61. Mcdermott S, Bao W, Aelion CM, Cai B, Lawson AB. Does the metal content in soil around a pregnant woman's home increase the risk of low birth weight for her infant? HHS Public Access. Env Geochem Heal [Internet]. 2014 [cited 2018 May 30];36(6):1191–7. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663686/pdf/nihms737662.pdf>
62. Vejrup K, Brantsaeter AL, Knutsen HK, Magnus P, Alexander J, Kvaalem HE, et al. Prenatal mercury exposure and infant birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Public Health Nutr [Internet]. [cited 2018 May 30];17(9):2071–80. Available from:
https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/78018582E5A04D76DEF3FD1A85D025C4/S1368980013002619a.pdf/prenatal_mercury_exposure_and_infant_birth_weight_in_the_norwegian_mother_and_child_cohort_study.pdf
63. Wang H, Li J, Hao J-H, Chen Y-H, Liu L, Yu Z, et al. High serum lead concentration in the first trimester is associated with an elevated risk of small-for-gestational-age infants. Toxicol Appl Pharmacol [Internet]. 2017 [cited 2018 May 29];332:75–80. Available from: <https://ac.els-cdn.com/bd.univalle.edu.co/S0041008X17303174/1-s2.0->

S0041008X17303174-main.pdf?_tid=ddd007-ba60-43de-96b8-82da7a90ed6f&acdnat=1527616528_3b54d9bda33536da458fd37491c3dcfc

64. García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Fernández-Navarro P, Fernández MA, De Paz C, María Pérez-Meixeira A, et al. Lead, mercury and cadmium in umbilical cord blood and its association with parental epidemiological variables and birth factors. [cited 2018 May 31]; Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2458-13-841>
65. Chelchowska M, Ambroszkiewicz J, Jablonka-Salach K, Gajewska J, Maciejewski TM, Bulska E, et al. Tobacco Smoke Exposure During Pregnancy Increases Maternal Blood Lead Levels Affecting Neonate Birth Weight. 2013 [cited 2018 May 31]; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12011-013-9775-8.pdf>
66. Jin L, Zhang L, Li Z, Liu J-M, Ye R, Ren A. Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2013 [cited 2018 May 31];35:25–31. Available from: https://ac.els-cdn.com/bd.univalle.edu.co/S0890623812003188/1-s2.0-S0890623812003188-main.pdf?_tid=6102d744-3f87-428c-8cfb-b582ceb4ffc4&acdnat=1527782152_2a273769f85b707c880e69a69c7e65ea
67. Ding G, Cui C, Chen L, Gao Y, Zhou Y, Shi R, et al. Prenatal low-level mercury exposure and neonatal anthropometry in rural northern China. *Chemosphere* [Internet]. 2013 Aug [cited 2018 Jun 15];92(9):1085–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653513001392>
68. Guan H, Piao F, Zhang X, Li X, Li Q, Xu L, et al. Prenatal Exposure to Arsenic and Its Effects on Fetal Development in the General Population of Dalian. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2012 Oct 28 [cited 2018 Jun 7];149(1):10–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12011-012-9396-7>

69. Ugwuja E, Ejikeme B, Obuna J. Impacts of Elevated Prenatal Blood Lead on Trace Element Status and Pregnancy Outcomes in Occupationally Non-exposed Women. *www.theijoem.com* Number [Internet]. 2011 [cited 2018 Jun 13];2(3). Available from:
<https://pdfs.semanticscholar.org/52ca/8bdce2bbe091c91b4be98fa8d55bdf77db43.pdf>
70. Lin C-M, Doyle P, Wang D, Hwang Y-H, Chen P-C. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occup Environ Med* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2018 Jun 7];68(9):641–6. Available from:
<http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.2010.059758>
71. Vige M, Yokoyama K, Kitamura F, Afshinrokh M, Beygi A, Niroomanesh S. Early Pregnancy Blood Lead and Spontaneous Abortion. *Women Health* [Internet]. 2010 Dec 16 [cited 2018 Jun 7];50(8):756–66. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03630242.2010.532760>
72. Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Goua V, et al. Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the “EDEN mother – child” cohort. 2018 [cited 2018 Jun 13]; Available from:
https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/7917A40F1877AC4C9DE2242E952EB698/S0007114510001947a.pdf/prenatal_mercury_contamination_relationship_with_maternal_seafood_consumption_during_pregnancy_and_fetal_growth_in_the_eden_mother_child_cohort
73. Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size. *J Environ Sci Heal Part A* [Internet]. 2010 Aug 12 [cited 2018 Jan 18];45(11):1468–74. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20694885>
74. Wai K, Mar O, Kosaka S, Umemura M, Watanabe C. Prenatal Heavy Metal Exposure and Adverse Birth Outcomes in Myanmar: A Birth-Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017 Nov 3 [cited 2018 Jul 31];14(11):1339. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099808>

75. Ramoń R, Ballester F, Aguinagalde X, Amurrio A, Vioque J, Lacasana M, et al. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain 1–3. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 [cited 2018 Jun 13];90:1047–55. Available from:
https://watermark.silverchair.com/1047.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAaMwggGfBgkqhkiG9w0BBwaggGQMIIIBjAIBADCCAYUGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMm-0xhH9tAuZMHEKoAgEQgIIBVpoUYaEXmzOzHS-tg05tGI2dK14O9ZTnuVEJVJJHuOlhbBp7K5yLq4Jb08D7SLiwxCEb0l_Uy5AGXjPTXdZIIso1P7TLMLLsqgvuGxwxEqYEXmYy4YkDU_0ng_ycSmx2zCH3fSrX7Ojhdc_TH_5YG4q_REDUREqv8ObuhMABoEiQVlcY5GqENmimxfcUsFY5Tm8e-3t9Mh7Awpea_IGRom5yok7a0v8Q6Qv9p4VgW9ADyYssG8fhdKaakyUE8FSpmy6qZYzan0vyUOv7xnMyWIWTb8yKdpHLDPNwJEWqM6looUc_Nh-ESZDXZBzjPXD4yEhTKtL-f-LMNF4RfaGHYP4pXqNoFlbytu1ypgBYrL_7jbkHhEpER-dXMc-lwGCqmyapFNeV3AYeXYIlb8wX_TK1a2f45a-yi6pYDMhLEdW4oVUSZHENiR0KPXqUzEcxbDydXqvOQ
76. Tian L-L, Zhao Y-C, Wang X-C, Gu J-L, Sun Z-J, Zhang Y-L, et al. Effects of Gestational Cadmium Exposure on Pregnancy Outcome and Development in the Offspring at Age 4.5 Years. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2009 Dec 30 [cited 2018 Jun 7];132(1–3):51–9. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s12011-009-8391-0>
77. Rahman A, Vahter M, Ekstrom E-C, Rahman M, Golam Mustafa AHM, Wahed MA, et al. Association of Arsenic Exposure during Pregnancy with Fetal Loss and Infant Death: A Cohort Study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2007 [cited 2018 May 31];165(12):1389–96. Available from:
<https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm025>

78. Chen P-C, Pan I-J, Wang J-D. Parental exposure to lead and small for gestational age births. *Am J Ind Med* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Jul 31];49(6):417–22. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16586408>
79. Zentner LEA, Rondó PHC, Mastroeni SSBS. Lead Contamination and Anthropometry of the Newborn Baby. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2006 Jan 9 [cited 2018 Jul 31];52(5):369–71. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16554339>
80. Brender JD, Suarez L, Felkner M, Gilani Z, Stinchcomb D, Moody K, et al. Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring. *Environ Res* [Internet]. 2006 May [cited 2018 Jul 31];101(1):132–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16171797>
81. Wang C, Huang L, Zhou X, Xu G, Shi Q. Blood lead levels of both mothers and their newborn infants in the middle part of China. *Int J Hyg Environ Heal* [Internet]. 2004 [cited 2018 Jun 1];207:431–6. Available from:
<http://www.elsevier.de/intjhyg>
82. Cengiz B, Söylemez F, Öztürk E, Çavdar AO. Serum Zinc, Selenium, Copper, and Lead Levels in Women with Second-Trimester Induced Abortion Resulting from Neural Tube Defects: A Preliminary Study. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2004 [cited 2018 Jun 7];97(3):225–36. Available from:
<http://link.springer.com/10.1385/BTER:97:3:225>
83. Dawson E, Evans D, Harris W, Van Hook J. Amniotic Fluid B₁₂, Calcium, and Lead Levels Associated with Neural Tube Defects. *Am J Perinatol* [Internet]. 1999 Mar 4 [cited 2018 Jul 31];16(07):373–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10614706>
84. ZIERLER S, THEODORE M, COHEN A, ROTHMAN KJ. Chemical Quality of Maternal Drinking Water and Congenital Heart Disease. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1988 [cited 2018 Jun 15];17(3):589–94. Available from:

<https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/17.3.589>

85. Jin L, Liu M, Zhang L, Li Z, Yu J, Liu J, et al. Exposure of methyl mercury in utero and the risk of neural tube defects in a Chinese population. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Jul 31];61:131–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049578>
86. Bogden JD, Thind IS, Loria DB, Caterini H. Maternal and cord blood metal concentrations and low birth weight—a case-control study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1978 Jul 1 [cited 2018 Jun 7];31(7):1181–7. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/31/7/1181/4650384>
87. Thomas S, Arbuckle TE, Fisher M, Fraser WD, Ettinger A, King W. Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: The MIREC study. *Environ Res* [Internet]. 2015 [cited 2018 May 30];140:430–9. Available from: https://ac.els-cdn.com/S0013935115001413/1-s2.0-S0013935115001413-main.pdf?_tid=3588aac7-c69f-4bf0-86f6-fd3f6fe230be&acdnat=1527681710_e75d91aed6d49bd60a14a63bbd474eaa
88. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Moderate Prenatal Cadmium Exposure and Adverse Birth Outcomes: a Role for Sex-Specific Differences? [cited 2018 May 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111596/pdf/PPE-30-603.pdf>
89. Jin X, Tian X, Liu Z, Hu H, Li X, Deng Y, et al. Maternal exposure to arsenic and cadmium and the risk of congenital heart defects in offspring. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 29];59:109–16. Available from: https://ac.els-cdn.com/bd.univalle.edu.co/S0890623815300599/1-s2.0-S0890623815300599-main.pdf?_tid=0d862a81-3780-4d3a-8a56-26bbd1d218cc&acdnat=1527632500_1fbdc93a0f424ea84167b3ad5e36b7b1
90. Taylor CM, Tilling K, Golding J, Emond AM. Low level lead exposure and pregnancy outcomes in an observational birth cohort study: dose–response relationships. *BMC Res Notes* [Internet]. 2012 [cited 2018 May 29];9.

Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893212/pdf/13104_2016_Article_2092.pdf

91. Ebrahim K, Ashtarinezhad A. The association of amniotic fluid cadmium levels with the risk of preeclampsia, prematurity and low birth weight. *Iran J Neonatol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 15];6(2):1–6. Available from: http://ijn.mums.ac.ir/pdf_4482_69adfaef92e5bb9d317bd7f560acdf36.html
92. Liu Z, Yu Y, Li X, Wu A, Mu M, Li N, et al. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Jun 16];51:1–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623814002913>
93. Henn BC, Ettinger AS, Hopkins MR, Jim R, Amarasiriwardena C, Christiani DC, et al. Prenatal Arsenic Exposure and Birth Outcomes among a Population Residing near a Mining-Related Superfund Site. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 Feb 9 [cited 2018 Jul 31];124(8):1308–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859631>
94. Rabito FA, Kocak M, Werthmann DW, Tylavsky FA, Palmer CD, Parsons PJ. Changes in low levels of lead over the course of pregnancy and the association with birth outcomes. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2014 [cited 2018 May 30];50:138–44. Available from: https://ac.els-cdn.com/bd.univalle.edu.co/S0890623814002597/1-s2.0-S0890623814002597-main.pdf?_tid=a611ef6b-9f01-400c-9127-68906fcd130&acdnat=1527687752_51acbc8169be4cd109d55f32f746e8d6
95. Perkins MPH M, Wright RO, Amarasiriwardena CJ, Jayawardene I, Rifas-Shiman MPH SL, Oken E. Very low maternal lead level in pregnancy and birth outcomes in an eastern Massachusetts population. 2014 [cited 2018 Jun 12]; Available from: https://ac.els-cdn.com/bd.univalle.edu.co/S1047279714004128/1-s2.0-S1047279714004128-main.pdf?_tid=b39b64ec-d4b4-4279-a3e2-3c44ebb74dfe&acdnat=1528819342_b8515d61b7094abf1b70bee21159ea5

d

96. OBI E, ORISAKWE OE, OKAFOR C, IGWEBE A, EBENEKE J, AFONNE OJ, et al. Towards Prenatal Biomonitoring in Eastern Nigeria: Assessing Lead Levels and Anthropometric Parameters of Newborns. J UOEH [Internet]. 2014 [cited 2018 Jun 16];36(3):159–70. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/juoeh/36.159?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
97. Choi R, Sun J, Yoo H, Kim S, Cho YY, Kim HJ, et al. A Prospective Study of Serum Trace Elements in Healthy Korean Pregnant Women. 2016 [cited 2018 May 29];8:82–2. Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
98. Karakis I, Landau D, Yitshak-Sade M, HersHKovitz R, Rotenberg M, Sarov B, et al. Exposure to metals and congenital anomalies: A biomonitoring study of pregnant Bedouin-Arab women. Sci Total Environ [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Jun 15];517:106–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969715001990>
99. Nishijo M, Nakagawa H, Honda R, Tanebe K, Saito S, Teranishi H, et al. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. Occup Environ Med [Internet]. 2002 Jun [cited 2018 Sep 1];59(6):394–6; discussion 397. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040115>
100. Xu L, Yokoyama K, Tian Y, Piao F-Y, Kitamura F, Kida H, et al. Decrease in birth weight and gestational age by arsenic among the newborn in Shanghai, China. Nihon Koshu Eisei Zasshi [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Jan 14];58(2):89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21473424>
101. Petersburg S, Kantola M, Purkunen R, Krok -P, Tooming A, Juravskaja ? J, et al. Accumulation of Cadmium, Zinc, and Copper in Maternal Blood and Developmental Placental Tissue: Differences between Finland, Estonia, and St. Petersburg. Environ Res Sect A [Internet]. 2000 [cited 2018 Aug 26];83.

Available from: https://ac.els-cdn.com/bd.univalle.edu.co/S0013935199940434/1-s2.0-S0013935199940434-main.pdf?_tid=a6db701e-fe92-4544-845e-d89e905a1c7f&acdnat=1535322063_e395ec4de2e424d113e16fb2c21bdcd4

102. Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani JD, Bottai M, et al. Maternal Cadmium Exposure during Pregnancy and Size at Birth: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 Aug 23 [cited 2018 Sep 1];120(2):284–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862444>
103. Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size. *J Environ Sci Heal Part A* [Internet]. 2010 Aug 12 [cited 2018 Jun 15];45(11):1468–74. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10934529.2010.500942>
104. Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol* [Internet]. 2006 Mar 2 [cited 2018 Sep 16];26(3):154–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16453008>
105. Golder S, McIntosh HM, Duffy S, Glanville J. Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in medline and embase. *Health Info Libr J* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2018 Sep 2];23(1):3–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-1842.2006.00634.x>
106. Lalita N. Abhyankar, Miranda R. Jones, Eliseo Guallar, Ana Navas-Acien. Arsenic Exposure and Hypertension: A Systematic Review. [cited 2018 Nov 21]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1103988>

ANEXOS

Anexo 1

Tabla 1. Estudios excluidos con lectura de texto completo

Autor	Razón de la exclusión
Ballester F, 2018	Incompatibilidad con los resultados de interés
Rahman M.L., 2018	Incompatibilidad con los resultados de interés (Parto pretérmino)
<u>Lin PD, 2017</u>	Incompatibilidad con la exposición de interés
Zhao R; 2017	Edad de la madre
<u>Huang S, 2017</u>	Incompatibilidad con la exposición de interés
Rimbaud D, 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Alves AC; 2017.	Incompatibilidad con los resultados de interés
Li J; 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Liu X; 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Susko ML; 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Kim B.-M, 2017	No estudio original
Aziz S, 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo correlaciones entre metales y meconio)
van Wijngaarden E, 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Fatmi Z, 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Nicolle-Mir L, 2017	En espera de resultados (Full text)
Cassidy-Bushrow AE; 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
<u>Criswell R, 2017</u>	Incompatibilidad con la exposición de interés
Pirini F; 2017	Incompatibilidad con la exposición de interés
Rager JE; 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Gascon M; 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Shih YH, 2017	Edad de la madre
<u>Renzetti S, 2017</u>	Incompatibilidad con los resultados de interés
Cheng L, 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
Amadi, 2017	Estudio no original (Review)
Wei Y, 2017	Incompatibilidad con los resultados de interés
RahmanA, 2016	Estudio no original (Review)
Gilbert-Diamond D, 2016	Incompatibilidad con la exposición de interés
Mello S, 2016	Incompatibilidad con la exposición de interés
<u>Rihwa Choi, 2016</u>	Incompatibilidad con la exposición de interés
Wrzesniak M; 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Wang H; 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés

Motta IS, 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Ren LH, 016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Nakayama S, 2016	Estudio no original (Review)
Brender JD, 2016	Estudio no original (Review)
Pfadenhauer LM, 2016	Estudio no original (Review)
Bedir Findik R, 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Tolunay HE; 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Kile ML; 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Bloom MS; 2016	Edad de la madre
Xia W; 2016	Incompatibilidad con la exposición de interés
Liu K; 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Wells EM; 2016	No estudia la población de interés
Lygre G.B, 2016	Incompatibilidad con la exposición de interés (Amalgaman fillings)
Yang J, 2016	Edad de la madre
Jiang M, 2016	Incompatibilidad con la exposición de interés
Yang J, 2016	Edad de la madre
Togawa K, 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Laine, 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Karita K, 2016	Estudio no original
Everson TM, 2016	Incompatibilidad con los resultados de interés
Drobna Z, 2016	Incompatibilidad con la exposición de interés
Cynthia K, 2016	Incompatibilidad con la exposición de interés
<u>Pawlas N, 2015</u>	Incompatibilidad con los resultados de interés
Velasco López I., 2015	En espera de resultados (Full text: NO se encontró en la web)
Velasco López I., 2015	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo se miden concentraciones de metales sin asociar a los resultados de interés)
Shah-Kulkarni S, 2015	Incompatibilidad con la exposición de interés (No mide niveles de metales, asocia con second hand smoke)
O'Donnell B., 2015	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo correlaciones de Plomo en madre-cordón)
Rollin HB; 2015	Edad de la madre
Bermudez L; 2015	Incompatibilidad con la exposición de interés
Davis MA; 2015	Incompatibilidad con los resultados de interés
<u>Xiaobin Hu, 2015</u>	Incompatibilidad con los resultados de interés
Neamtiu I; 2015	Incompatibilidad con los resultados de interés
Laine JE, 2015	Incompatibilidad con los resultados de interés
Rojas D; 2015	Incompatibilidad con los resultados de interés
Quansah, 2015	Estudio no original (Meta-análisis)
Zheng, 2014	Incompatibilidad con los resultados de interés (no se especifican de manera definida las variables a estudiar)
Hong YC, 2014	Incompatibilidad con la exposición de interés

Iman Al-Saleh, 2014	Edad de la madre
Bloom MS; 2014	Edad de la madre
Bashore CJ; 2014	Edad de la madre
Reddy YS; 2014	Incompatibilidad con los resultados de interés
Jia X, 2014	En espera de resultados (Chinese)
Hu H; 2014	Incompatibilidad con la exposición de interés
Piasek M; 2014	Incompatibilidad con los resultados de interés
Dallaire R; 2014	Edad de la madre
Davis MA; 2014	Incompatibilidad con los resultados de interés
Sun H; 2014	Edad de la madre
Al-Saleh I, 2014	Edad de la madre
Paredes Alpaca RI; 2013	En espera de resultados (Italian)
Liu K.-s, 2013	Incompatibilidad con los resultados de interés (Duration of pregnancy)
Yarotskaya E, 2013	Estudio no original (Review)
Beniova SN, 2013	Incompatibilidad con los resultados de interés
Liu KS, 2013	En espera de resultados
Fei DL; 2013	Incompatibilidad con los resultados de interés
Marques RC; 2013	Edad de la madre
P. Ikeh-Tawari, 2013	Edad de la madre
Liu KS, 2013	Incompatibilidad con los resultados de interés
Turker G; 2013	Incompatibilidad con la exposición de interés
Ajayi OO; 2012	Incompatibilidad con los resultados de interés
Menai M; 2012	Edad de la madre
Kippler M; 2012	Edad de la madre
Kippler M., 2012	Edad de la madre
Ahmed S; 2012	Incompatibilidad con los resultados de interés
Saha KK; 2012	Incompatibilidad con los resultados de interés
Kippler M, 2012	Edad de la madre
Wu J; 2011	Incompatibilidad con los resultados de interés
Kim BM;2011	Incompatibilidad con los resultados de interés (Estudian el peso solo hasta el año)
Ellen M. Wells,2011	Edad de la madre
Cace IB, 2011	Incompatibilidad con los resultados de interés (size of a newborn's cerebellum)
Cantonwine D, 2010	Incompatibilidad con los resultados de interés (Longitud de la gestación)
Moghaddamm Banaem L, 2010	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo correlaciones in maternal and umbilical cord blood)
Sohel N; 2010	Incompatibilidad con la exposición de interés (no miden concentraciones de metales)
Rahman A; 2010	Edad de la madre

Marie Lynn Miranda, 2010	Incompatibilidad con los resultados de interés
M.S. Bloom, 2010	Estudio no original (Review)
Vigeh M, 2010	Incompatibilidad con los resultados de interés (Ruptura prematura de membranas)
Zhu M, 2010	Edad de la madre
Hamadani JD, 2010	Incompatibilidad con los resultados de interés (Desarrollo del niño hasta los 18 meses de vida)
Raqib R; 2009	Incompatibilidad con los resultados de interés (Inmunidad)
Horvat M., 2009	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo medición de la exposición de mercurio)
A.M. Ronco, 2009	No estudia la población de interés (Ratas)
Rahman A; 2009	Edad de la madre
Azayo MM; 2009	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo muestra concentraciones)
Rastogi S; 2007	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo muestra concentraciones)
H. Lamadrid-Figueroa, 2007	Edad de la madre
Unuvar E., 2007	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo correlación entre Mercury levels in cord blood and meconium)
Hsu C.-S., 2007	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo mide concentraciones de mercurio en peces)
Xue F; 2007	Incompatibilidad con los resultados de interés (Parto pretérmino)
Gomolka E; 2006	En espera de resultados (Polish)
Davidson PW; 2006	Estudio no original (Review)
Chen PC; 2006	En espera de resultados
Faikoglu R, 2006	En espera de resultados
Hozyaszk KK; 2005	En espera de resultados (Polish)
Hujoel PP; 2005	Incompatibilidad con la exposición de interés(Riesgo de dientes con amalgamas)
Milton AH, 2005	Edad de la madre y Incompatibilidad con los resultados de interés
Gomolka E; 2004	En espera de resultados (Polish)
Itai Y; 2004	No full text
Hopenhayn C; 2003	Edad de la madre
Dolk, 2003	No mide las exposiciones de interés
Huang LS; 2003.	Incompatibilidad con los resultados de interés
Yang, 2003	Incompatibilidad con la exposición de interés (No miden niveles de arsénico en agua)
Mitreski A; 2003	Incompatibilidad con la exposición de interés (Cobre)
Sowers M; 2002	Edad de la madre
Kaul PP; 2002	En espera de resultados
Grandjean P, 2001	Incompatibilidad con la exposición de interés
Steuerwald U; 2000	Incompatibilidad con los resultados de interés (Neurologic function)
I. Hertz-Picciotto, 2000	Estudio no original (Review)
Bush PG; 2000	Incompatibilidad con los resultados de interés (Morfología de la placenta)
Macdonell JE; 2000	Edad de la madre

Gahnz G, 1999	Incompatibilidad con la exposición de interés (Cobre)
Torres-Sanchez LE, 1999	Incompatibilidad con los resultados de interés (Preterm birth)
Borja-Aburto VH, 1999	Edad de la madre
othenberg SJ; 1999	Incompatibilidad con los resultados de interés (Circunferencia de la cabeza)
Seidler A., 1999	Incompatibilidad con la exposición de interés (Mide la exposición por medio de cuestionario)
Gulson BL; 1999	Incompatibilidad con los resultados de interés (No se muestran los efectos)
Gerhard, 1998	Incompatibilidad con los resultados de interés (Mide factores hormonales e inmunológicos)
Bielits'ka EM, 1997	Incompatibilidad con los resultados de interés
Philion JJ; 1997	Incompatibilidad con los resultados de interés
Recknor JC; 1997	No estudia la población de interés (Ratas)
Min YI; 1996	En espera de resultados
Rothenberg SJ; 1996	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo mide las concentraciones de plomo)
Pietrzyk JJ; 1996	En espera de resultados
Phuapradit W; 1994	Incompatibilidad con los resultados de interés (Solo concentraciones de plomo)
Aschengrau A; 1993	Incompatibilidad con los resultados de interés
Fuentes-Aguilar L; 1993	Incompatibilidad con los resultados de interés
Sallmen M; 1992	No estudia la población de interés (Padre)
B. Marinov, 1992	En espera de resultados (Full text: NO se encontró en la web)
Meyer J; 1992	En espera de resultados (Full text)
Berlin M; 1992	En espera de resultados (Full text)
Baghurst PA; 1991	Incompatibilidad con los resultados de interés
Greene T; 1991	Incompatibilidad con los resultados de interés (El peso se mide en la edad preescolar)
Lim H.H., 1985	Incompatibilidad con la exposición de interés (Solo mide las concentraciones de plomo)
Vimpani G; 1985	En espera de resultados (Resultados incompletos)
Ernhart CB, 1986	Incompatibilidad con los resultados de interés
Bogden JD; 1978	Incompatibilidad con los resultados de interés (solo mide correlaciones entre sangre de la madre y sangre en el cordón)

Anexo 2

Aval definitivo comité de ética- Facultad de salud



ACTA DE APROBACIÓN N° 013 - 018

Proyecto: "EXPOSICIÓN A METALES PESADOS Y EL RIESGO DE EVENTOS PERINATALES (BAJO PESO AL NACER, MUERTE PERINATAL, ABORTO ESPONTÁNEO Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS) EN MUJERES EMBARAZADAS"

Sometido por: FABIAN MÉNDEZ PAZ / HERNEY ANDRÉS GARCÍA PERDOMO / NATALIA RODRÍGUEZ LOSADA

Código Interno: 105 - 018 Fecha en que fue sometido: 07 09 2018

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- | | |
|---|---|
| ☒ Resumen del proyecto | ☒ Protocolo de investigación |
| ☐ Formato de consentimiento informado | ☒ Instrumento de recolección de datos |
| ☐ Folleto del investigador (si aplica) | ☒ Cartas de las instituciones participantes |
| ☐ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica) | |

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo**:

☒ SIN RIESGO ☐ RIESGO MÍNIMO ☐ RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO

4. Que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
5. La forma de obtener el consentimiento informado de los participantes en el estudio es adecuada.
6. Este proyecto será **revisado nuevamente** en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
7. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
8. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
 - a. Lesiones a sujetos humanos.



- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
9. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de **1 año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
10. El **investigador principal** deberá informar al Comité:
- Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente (Anexo 1).
 - Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma:

Fecha: 17 08 2018

Nombre:

MARIA FLORENCIA VELASCO DE MARTINEZ

Capacidad representativa:

PRESIDENTA

Teléfono: 5185677

CERTIFICACIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE

Por medio de la presente, certifico que la Facultad de Salud de la Universidad del Valle aprueba el proyecto arriba mencionado y respeta los principios, políticas y procedimientos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la reglamentación vigente en investigación de la Universidad del Valle.

Firma:

Nombre:

WILMAR SALDARRIAGA GIL

Fecha: 2018

Capacidad representativa:

VICEDECANO DE LA FACULTAD DE SALUD

Teléfono: 5185680