

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**CONTAMINACIÓN DEL AIRE POR MATERIAL
PARTICULADO ATRIBUIBLE A QUEMA DE LEÑA Y SU
IMPACTO EN LA PRESENTACIÓN DE DESÓRDENES
HIPERTENSIVOS Y PREECLAMPSIA EN UNA COHORTE
RETROSPECTIVA DE EMBARAZADAS EN TEMUCO,
CHILE**

MARÍA DE LOS ÁNGELES GATICA EGUIGUREN

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA

PROFESOR GUÍA DE TESIS: DR. PABLO RUIZ RUDOLPH

SANTIAGO, DICIEMBRE 2020

Tabla de contenido

Resumen	5
1 Introducción.....	7
2 Marco teórico.....	10
2.1 Contaminación del aire	10
2.1.1 Material particulado	11
2.2 Contaminación por quema de leña.....	13
2.2.1 Leña como fuente de contaminación atmosférica	13
2.2.2 Trazadores por quema de leña	14
2.3 Contaminación del aire en Chile y quema de leña	15
2.3.1 Contaminación atmosférica en Chile.....	15
2.3.2 Quema de leña como fuente de combustibles en Chile.....	16
2.3.3 Niveles de material particulado en ciudades de Chile.....	17
2.3.4 Situación de Contaminación atmosférica en Temuco y Padre Las Casas	19
2.4 Impacto de la contaminación del aire en la salud	23
2.4.1 Material particulado y sus efectos en salud	25
2.5 Impacto de la contaminación del aire en el embarazo.....	27
2.5.1 Efectos de la contaminación del aire en el feto en gestación	28
2.5.2 Efectos de la contaminación del aire en la mujer gestante.....	28
2.6 Efectos de la contaminación del aire por quema de leña en la salud general y el embarazo	39

2.6.1	Contaminación del aire por quema de leña y sus efectos en la salud general	39
2.6.2	Contaminación del aire por quema de leña y sus efectos en el embarazo	41
2.7	Problematización	42
3	Pregunta de investigación	44
4	Hipótesis	44
5	Objetivos	45
5.1	Objetivo general	45
5.2	Objetivos específicos	45
6	Marco metodológico	46
6.1	Diseño y población	46
6.2	Tamaño de muestra	47
6.3	Variables	47
6.3.1	Variables de respuesta (dependiente): Determinación de los casos de desórdenes hipertensivos y preeclampsia	47
6.3.2	Variable de exposición (independiente): Estimación de exposición a MP _{2,5} y MP _{2,5} atribuible a leña	48
6.3.3	Covariables	50
6.4	Modelos epidemiológicos	50
6.4.1	Modelo causal	50
6.4.2	Modelo estadístico	51
6.5	Consideraciones éticas	52
7	Resultados	53

7.1	Descripción de la población	53
7.2	Descripción de la exposición a la contaminación atmosférica	56
7.3	Modelos epidemiológicos	58
7.3.1	Modelo causal	58
7.3.2	Modelos estadísticos	59
8	Discusión	65
9	Conclusión	71
10	Bibliografía	72
11	Anexo	79
1.1	Anexo 1. Resolución Comité ética científica Servicio Araucanía Sur.	79

Resumen

INTRODUCCIÓN: La contaminación del aire se posiciona como uno de los mayores problemas de salud ambiental a nivel mundial. Existen múltiples estudios que evidencia el impacto de la contaminación del aire sobre la salud, entre estos la presentación de desórdenes hipertensivos durante el embarazo. A nivel nacional, la zona sur presenta importantes problemas por contaminación del aire producto del uso de leña para la calefacción residencial, siendo Temuco una de las ciudades más afectadas. Si bien existe evidencia sobre la contaminación del aire y su efecto en el embarazo, esta es escasa en relación al impacto específico de la contaminación por leña y la presentación de desórdenes hipertensivos en el embarazo. Este estudio complementa los resultados obtenidos por un estudio anterior realizado por el mismo equipo de la Escuela de Salud Pública, en que se analizó la asociación de la contaminación del aire y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia en mujeres residentes en Temuco, Chile, utilizando como indicador el $MP_{2,5}$.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre la exposición a contaminación del aire por $MP_{2,5}$ atribuible a leña (identificada mediante trazadores) durante el embarazo y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia en embarazadas domiciliadas en Temuco y Padre Las Casas.

MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectivo de mujeres embarazadas de las comunas de Temuco y Padre Las Casas entre los años 2009 y 2015, cuyos partos fueron asistidos en el Hospital Regional de Temuco Dr. Hernán Henríquez Aravena. Los antecedentes reproductivos de la población en estudio se obtuvieron a partir de la base electrónica del Servicio de Obstetricia construida a partir

de la historia clínica de la paciente. Mediante modelos de regresión de uso de suelo se estimó la exposición de la población de estudio a $MP_{2,5}$ como masa total y $MP_{2,5}$ atribuible a quema de leña a través de los trazadores potasio soluble y levoglucosano. Se construyó un modelo causal mediante Grafos Acíclicos Dirigidos y se realizaron regresiones logísticas ajustadas para determinar la asociación entre variables de contaminación del aire mediante $MP_{2,5}$ y $MP_{2,5}$ por leña y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia. Se analizó además un modelo de interacción para embarazadas con estudios primarios/sin estudios y no fumadoras.

RESULTADOS: De las 13.596 embarazadas estudiadas, la mayoría correspondió a madres jóvenes de nivel socioeconómico medio. Un 9,5% y 3,4% presentó desórdenes hipertensivos y preeclampsia, respectivamente. En general, no se identifican asociaciones entre la exposición a $MP_{2,5}$ ni trazadores de humo de leña y la presentación de desórdenes hipertensivos durante el embarazo. Se observan asociaciones positivas entre la exposición a $MP_{2,5}$ y trazadores de humo de leña y la presentación de preeclampsia, con ORs que alcanzan cerca de un 50%. Al incorporar las variables de interacción se identifican asociaciones de significancia estadística en embarazadas de menores estudios y no fumadoras, especialmente para la presentación de preeclampsia y la exposición a $MP_{2,5}$, levoglucosano y potasio durante el embarazo completo, el segundo trimestre y las 20 semanas de gestación, con niveles de riesgo que superan el 45% por cada RIC.

CONCLUSIÓN: Este estudio detecta una asociación de riesgo entre la exposición de $MP_{2,5}$ y a $MP_{2,5}$ producto de la quema de leña y la presentación de preeclampsia. Estos resultados son acordes y complementan a los encontrados por investigaciones previas con respecto al rol de la contaminación por quema de leña en salud reproductiva.

1 Introducción

La contaminación del aire ha acompañado al mundo desde su formación. Las primeras fuentes de polución naturales fueron erupciones volcánicas, incendios y tormentas de arena y polvo, sin embargo, el desarrollo de sociedades se acompañó de mayores necesidades de producción y la búsqueda de nuevos recursos naturales y energéticos, desarrollando consigo el problema de la contaminación antropogénica (1). Al día de hoy, la quema de carbón y leña es una de las fuentes más importantes de contaminación atmosférica de zonas urbanas (2), con cerca de 3.000 millones de personas que utilizan combustibles sólidos para la preparación de alimentos o la generación de calor en los hogares (3). Al igual que a nivel mundial, en Chile la leña es un elemento importante para la generación de energía domiciliaria. Donde la combustión de leña residencial es responsable de cerca del 87% del material particulado fino generado ($MP_{2,5}$) en el país (4).

El aire limpio es considerado un requisito básico para la salud y bienestar de las personas (5), sin embargo, el 93% de los niños se encuentra expuesto a un aire clasificado como peligroso para su salud (6), 9 de cada 10 personas se desarrollan en ambientes con altos niveles de contaminación del aire y cada año cerca de 7 millones de personas mueren por esta causa (7). La contaminación del aire se posiciona como uno de los mayores problemas de salud ambiental a nivel mundial (8) y ha sido uno de los impulsores de la preocupación por la generación de sociedades sostenibles capaces de progresar sin comprometer el desarrollo y satisfacción de necesidades de las generaciones actuales y futuras. Frente a esto, a través de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) y la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, los países se han comprometido con la búsqueda de caminos que ayuden a mejorar la vida de las personas. Esta se enmarca en tres elementos fundamentales: el crecimiento económico, la inclusión social y la protección ambiental.

Frente a lo último, las naciones han integrado la problemática de la contaminación y, específicamente, los riesgos de la contaminación del aire en la salud en políticas nacionales, regionales y locales para dar cumplimiento al objetivo de “reducir considerablemente el número de muertes y enfermedades causadas por productos químicos peligrosos y por la polución y contaminación del aire, el agua y el suelo” (9).

La contaminación del aire posee múltiples consecuencias sobre la salud. Es ampliamente conocido que la exposición a la contaminación de aire en etapas tempranas dificulta el desarrollo pulmonar, reduce su función, aumenta el riesgo de la presentación de enfermedades pulmonares crónicas en la edad adulta y predispone a la presentación de enfermedades cardiovasculares a lo largo de la vida (6). Adicionalmente, se ha evidenciado que las características ambientales pueden influenciar sobre la presentación de resultados adversos en el embarazo (10) con consecuencias como nacimientos prematuros y bajo peso al nacer. Más recientemente, estudios han detectado que embarazadas expuestas a contaminación del aire pueden sufrir alteraciones hipertensivas durante el embarazo (11).

Los desórdenes hipertensivos son uno de los problemas más frecuentes durante la gestación (11), afectando a cerca del 10% de las embarazadas de todo el mundo (12). Entre estas alteraciones, la preeclampsia que es una de las condiciones más graves, representando una de las principales causas de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales (13).

A nivel nacional, la zona sur presenta importantes problemas por contaminación del aire producto del uso de leña para la calefacción residencial, siendo Temuco una de las ciudades más afectadas. Por otro lado, si bien existe evidencia sobre la contaminación del aire y su efecto en el embarazo, y en los desórdenes hipertensivos en particular, es escasa en relación al impacto

específico de la contaminación por quema de leña. A nivel nacional un primer acercamiento es el estudio tesis doctoral Medio ambiente y embarazo: un análisis espacial en Temuco, cuyo objetivo, entre otras cosas, es determinar el impacto de la exposición a contaminación atmosférica y la presentación de preeclampsia. Frente a lo señalado, esta tesis busca profundizar la relación entre la contaminación de aire por quema de leña y la presentación de desórdenes hipertensivos en mujeres de las comunas de Temuco y Padre Las Casas, y de esta forma aportar con sustentos científicos que contribuyan a la formulación de políticas energéticas sostenibles en función de la salud de la población del sur de Chile y Temuco.

2 Marco teórico

Para un mejor planteamiento de esta tesis, a continuación, se expone con mayor detalle el problema de la contaminación del aire, con especial énfasis en la quema de leña como fuente. Se continúa con la situación nacional de la contaminación del aire, los impactos de este fenómeno sobre la salud general de la población y en específico durante el embarazo, finalizando con un resumen del problema a abordar en esta tesis.

2.1 Contaminación del aire

La contaminación del aire se caracteriza por ser una mezcla de múltiples contaminantes con diversas características físicas (pueden ser gases o partículas) y químicas, las cuáles pueden variar según su fuente de origen. Entre los diferentes tipos de contaminantes se encuentra el plomo, dióxido de azufre, monóxido de carbono, material particulado, óxido de nitrógeno, ozono troposférico, contaminantes tóxicos (como asbesto, mercurio, dioxinas, otros), compuestos orgánicos volátiles (como bencenos, terpenos, tolueno) y biológicos (como polen, moho) (14). De acuerdo con su formación, los contaminantes pueden ser de tipo primario, los cuales son emitidos directamente desde una fuente, o secundarios, que son formados en la atmósfera a través de transformaciones físicas y químicas a partir de contaminantes precursores. Según su origen, la contaminación del aire puede ser natural o antropogénicas. Entre los primeros se encuentran los compuestos orgánicos volátiles de la vegetación, polen, gases volcánicos y el polvo (14), mientras que entre los segundos, los de mayor importancia provienen de la combustión de vehículos, la generación de calor y energía (plantas de energía, calderas a petróleo y carbón), las instalaciones industriales (fábricas manufactureras, minería y refinerías de petróleo), los vertederos e

incineración de residuos y la preparación de alimentos, calefacción e iluminación residencial en base a combustibles contaminantes (15). Otra forma clasificar los contaminantes del aire es según la forma en que son regulados (14). Un ejemplo de esto es la clasificación utilizada por Estados Unidos, donde se utiliza el concepto de "*Criteria pollutants*", para referirse a un grupo específico de contaminantes (monóxido de carbono, plomo, dióxido de nitrógeno, ozono, material particulado y dióxido de azufre), que se espera se encuentren frecuentemente en ambientes exteriores y que tienen efectos en salud amplios y conocidos, y frente a los cuales la Agencia de Protección Ambiental (EPA por su nombre en inglés) ha desarrollado Estándares nacionales de calidad del aire para proteger la salud de la población (14).

2.1.1 *Material particulado*

Uno de los contaminantes del aire más importantes es el material particulado. Este se compone de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire, que varían en número, tamaño, forma, área de superficie, composición química, solubilidad y origen (16). Su composición puede variar según lugar, temporada, fuente y condiciones meteorológicas y puede ser de origen primario o secundario (14). El material particulado es generalmente clasificado en función de su tamaño, específicamente a través de su diámetro aerodinámico, el cual es determinado por el tamaño, forma y densidad de las partículas. De esta manera se identifica el material particulado grueso (MP₁₀, diámetro entre los 2,5 y 10 μm), material particulado fino (MP_{2,5}, diámetro menor 2,5 μm) y material particulado ultrafino (diámetro menor a 0,1 μm). Las partículas totales suspendidas hacen referencia a prácticamente todas las partículas con hasta cerca los 45 μm de diámetro (14). El material particulado grueso proviene principalmente de la suspensión o re-suspensión de polvo, tierra u otro material originados en caminos, agricultura, minería, tormentas de viento, volcanes, entre otros; e incluye también sales marinas, polen, moho, esporas y otras partes de la planta (16).

Por su parte, el material particulado fino se origina desde emisiones directas de procesos de la combustión, como vehículos operados por gasolina o diésel, la quema de leña, la quema de carbón para la generación de energía y procesos industriales, fundiciones, plantas de cemento, fábricas de papel y acerías. Puede ser también del tipo secundario, como las partículas de sulfato y nitrato, generadas mediante la conversión de emisiones primarias de dióxido de azufre y óxidos de nitrógeno y aerosoles orgánicos secundarios a partir de emisiones de compuestos orgánicos volátiles (16). Las partículas ultrafinas se originan a partir de fuentes relacionadas con la combustión, como el escape de vehículos y las reacciones fotoquímicas atmosféricas. Este último tipo de material particulado es de vida corta (minutos a horas), sin embargo, crecen rápidamente formando partículas más complejas que generalmente permanecen en la categoría de $MP_{2,5}$ (16).

El tamaño de las partículas, además de relacionarse con sus fuentes de origen, determina cómo estas se transportan en la atmósfera y en qué lugar del ambiente y del sistema respiratorio se depositan (14). Dada su mayor capacidad de penetración a nivel pulmonar y su posible paso al torrente sanguíneo, las partículas de mayor interés para la salud son aquellas con un tamaño menor a los $10\ \mu\text{m}$, originadas principalmente de procesos de combustión, algunas actividades industriales y el uso de combustibles sólidos como la leña (15).

A pesar de que se desconocen los umbrales seguros de exposición a material particulado y sus efectos en salud, es importante que, considerando las limitaciones, capacidades y prioridades en salud pública, las normas implementadas se orienten a alcanzar las concentraciones más bajas posibles (5). En el caso de Estados Unidos, la EPA inició sus regulaciones de contaminación del aire utilizando como indicador el material particulado suspendido total, sin embargo, con el pasar del tiempo dichos estándares han sido modificados para establecer regulaciones específicas según el tamaño del material particulado (MP_{10} , $MP_{2,5}$), adoptando cada vez menores niveles (17). Si bien

existen múltiples estudios que relacionan el efecto del material particulado ultrafino en la salud de la población, aún existen áreas donde se necesita profundizar el conocimiento científico (18,19).

2.2 Contaminación por quema de leña

2.2.1 Leña como fuente de contaminación atmosférica

En zonas urbanas, una de las principales fuentes de contaminación del aire son los gases de escape de vehículos y las emisiones de fábricas y centrales eléctricas. Sin embargo, en sectores donde el carbón y leña se permite como fuente de energía, su combustión también constituye uno de los principales agentes de contaminación del aire (2). De acuerdo con antecedentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de 3.000 millones de personas utilizan combustibles sólidos para la cocción de alimentos y la calefacción de las viviendas. Situación que por lo general se asocia con mayores niveles de pobreza, principalmente en países de bajos y medianos ingresos (3).

Durante la combustión de leña se liberan en el humo una serie de sustancias químicas que varían en tamaño y composición. Algunos compuestos químicos importantes detectados durante la quema de leña son monóxido de carbono (CO), hidrocarburos, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), ácidos carboxílicos, entre otros (20) (Tabla 1). Por lo general, estas partículas son más pequeñas que 1 μm , con mayor proporción en el rango entre 0,15 y 0,4 μm (20).

Tabla 1. Emisión de partículas finas y composición química del humo de leña.

Clase de componente	Concentración
Tasa de emisión de material particulado fino (g/kg de leña quemada)	1,6-9,5
Carbón orgánico (% de peso de masa de partículas finas)	12-101
Carbono elemental (% de peso de masa de partículas finas)	0,65-79
Especies iónicas (% de peso de masa de partículas finas)	0,014-1,7
Especies elementales (% de peso de masa de partículas finas)	0,01-4,0

Fuente: Adaptado de Wood Smoke Health Effects: A Review (20).

2.2.2 *Trazadores por quema de leña*

Si bien la quema de leña es una de las principales fuentes de la contaminación del aire y del material particulado, su contribución específica respecto de otras fuentes puede ser dificultoso. Para esto, la aplicación de trazadores ha sido una herramienta de gran utilidad (21). Los trazadores de humo de leña son elementos, compuestos o gases que provienen de la quema de leña en cantidades o proporciones características. Un trazador ideal debe poseer varias características que incluyen (i) singularidad, es decir que proviene de un solo tipo de fuente; (ii) constancia, donde las condiciones operativas y ambientales en la fuente no afectan el factor de emisión; (iii) inercia, en que el marcador no se pierde entre la fuente y el receptor más o menos que el contaminante de interés, y (iv) que posee una alta precisión de medición, sin embargo, ningún trazador real cumple con cada una de ellas (21). Se han propuesto múltiples trazadores del humo de leña cuyas concentraciones pueden diferir significativamente dependiendo de la especie de árbol de la cual provenga y de otras condiciones, como la temperatura de combustión, que también conducen a variabilidad. Dentro de las especies más utilizadas como trazadores de humo de leña encontramos al cloruro de metilo, cloro, carbono elemental, carbono orgánico, potasio soluble y levoglucosano (21–23).

Como trazador de material particulado proveniente de la quema de leña, el potasio soluble es uno de los principales. Este posee cierta estabilidad entre los distintos tipos de madera, sin embargo, tiene la desventaja de ser también emitido por otras fuentes de contaminación como la cocción de carne, la incineración de desechos, por lo cual no se recomienda como único indicador de quema de leña (23). Otro trazador ampliamente utilizado es el levoglucosano, uno de los compuestos orgánicos más abundantes de las partículas del humo de leña. Este es un anhídrido de azúcar derivado de la pirólisis de la celulosa de la leña, posee gran estabilidad y ha sido ampliamente

utilizado para la estimación de niveles de humo de leña en muestras de material particulado ambiental. Si bien este compuesto se encuentra presente en otros humos de biomasa, puede considerarse un trazador único del humo de leña (20).

2.3 Contaminación del aire en Chile y quema de leña

2.3.1 *Contaminación atmosférica en Chile*

Las particularidades geográficas y meteorológicas de Chile condicionan la concentración de contaminantes en el aire. Las principales ciudades se ubican en valles interiores y zonas costeras. Las primeras se encuentran rodeadas de cordones montañosos que interfieren con la dispersión de los contaminantes, especialmente durante los meses menor temperatura, mientras que las segundas poseen mejores condiciones de ventilación para la dispersión de los contaminantes emitidos. A esto se suma el fenómeno de inversión térmica que limita importantemente la dispersión de contaminantes durante los fríos meses invernales (1).

A pesar de que Chile se ha posicionado como uno de los países más prósperos de la región, siendo el primero de América del Sur en unirse a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), posee serios problemas de contaminación del aire (24). Los elevados niveles de contaminación alcanzados en algunas ciudades del país han impulsado el desarrollo de una serie de normas para el control de la contaminación del aire, que a grandes rasgos siguen la normativa de la EPA. La Ley n° 19.300 sobre Bases Generales del Medio Ambiente (modificada por la Ley N° 20.417/2010), establece dos tipos de normas de calidad ambiental: primarias y secundarias. Las primeras son aquellas cuyo objetivo es proteger la salud de la población dentro del territorio nacional, mientras que las segundas buscan conservar el medio ambiente (25). A su vez, la Ley sobre

Bases Generales del Medio Ambiente (1994), estipula el desarrollo de planes de prevención y descontaminación atmosférica en caso que las normas sean excedidas (26). Para el caso del MP_{2,5}, la normativa nacional establece un límite anual y diario de 20 µg/m³ y de 50 µg/m³ (27), respectivamente. Ambos niveles son superiores a los establecidos por la EPA (19) y OMS (5) (Tabla 2). Actualmente, existen 13 regiones que cuentan con un plan de prevención y descontaminación del aire (28).

Tabla 2. Límites de contaminación atmosférica permitidos por la normativa nacional y OMS.

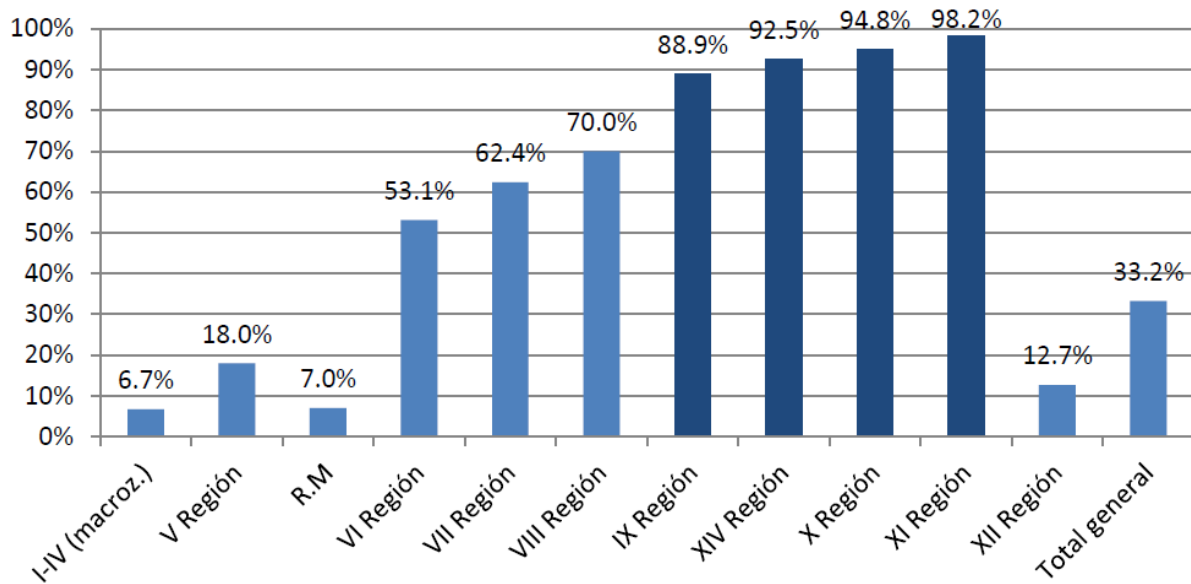
	Límite 24 horas (µg/m ³)	Límite anual (µg/m ³)
Normativa nacional	50	20
EPA	35	12
OMS	25	10

Fuentes: Norma primaria de calidad ambiental para material particulado fino respirable MP_{2,5} (27), *Integrated Science Assessment for Particulate Matter* (19), Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre (5).

2.3.2 Quema de leña como fuente de combustibles en Chile

Junto a las condiciones geográficas y meteorológicas de Chile, los recursos combustibles utilizados en el país influyen también sobre los niveles de contaminación. De acuerdo al informe de Evaluaciones del desempeño ambiental de la OCDE y la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), desde el año 2000 el 32% de la energía primaria utilizada en Chile proviene de fuentes renovables, destacando la biomasa (26). Como muestra la Figura 1, a nivel nacional, cerca de un 33% de los hogares utiliza leña como fuente de energía, situación que aumenta en la medida que se adentra en la zona sur hasta la llegar a la Región de Aysén (XI), donde casi la totalidad de las viviendas declaran consumir leña (29). Si bien este porcentaje es uno de los más altos dentro de la

OCDE y a pesar de que la leña es considerada una energía renovable, su uso es además una preocupación por su negativo impacto en la contaminación del aire y la salud pública del país (28).

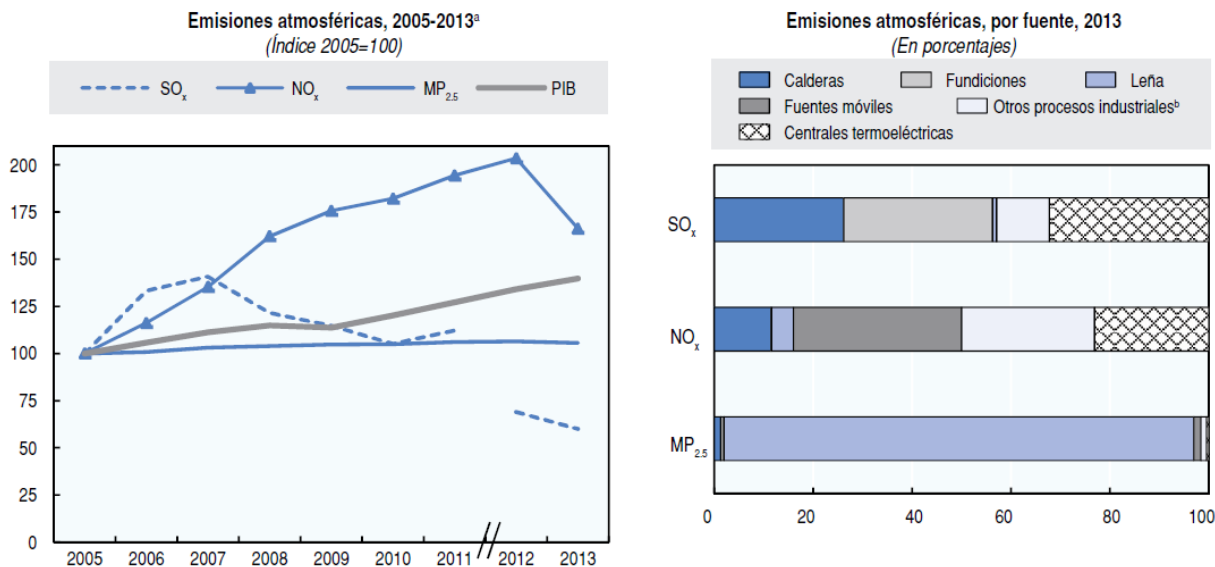


Fuente: Corporación de Desarrollo Tecnológico, Cámara Chile de la Construcción (29).

Figura 1. Uso de leña respecto al total de viviendas residenciales.

2.3.3 Niveles de material particulado en ciudades de Chile

La contaminación del aire afecta a parte importante de la población nacional. En el caso específico del contaminante $MP_{2,5}$, se estima que más de la mitad de la población chilena se encuentra expuesta a niveles superiores a los establecidos por la normativa nacional, con cerca de 4.000 muertes prematuras como consecuencia de enfermedades cardiopulmonares asociadas a una exposición crónica a $MP_{2,5}$ (26). Desde el año 2005, las emisiones de contaminación, en especial el $MP_{2,5}$ y MP_{10} , han aumentado en un 10% (Figura 2). Esta situación se observa especialmente en la zona sur del país, donde producto del uso de leña residencial los niveles de $MP_{2,5}$ experimentaron un aumento del 17% de entre los años 2005 y 2013 (26).



^a Interrupción en la serie temporal de 2012 debido a cambios metodológicos en los formularios de notificación (que afectaron principalmente las emisiones de SO_x producidas por el sector dedicado a la manufactura de metales básicos).

^b Se incluyen las emisiones de la actividad minera.

Fuente: Ministerio del Medio Ambiente (MMA), Segundo reporte del estado del medio ambiente, Santiago, 2015; Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), OECD National Accounts Statistics, 2015.

Fuente: Evaluaciones del desempeño ambiental: Chile 2016 (26).

Figura 2. Emisiones atmosféricas, tendencias y fuentes.

La Figura 3 muestra las concentraciones de MP_{2,5} medidas en diversas estaciones de monitoreo del país para el año 2017. En esta se observa que un número mayoritario de los lugares de medición se encuentra por sobre la normativa nacional, especialmente en la zona sur. Destaca la región de la Araucanía, específicamente las comunas de Temuco y Padre Las Casas (30), donde los problemas de contaminación del aire se deben de manera importante al uso de leña como combustible en los hogares. Mayores detalles de esta situación se abordan en la siguiente sección.



Fuente: Sistema Nacional de Información Ambiental (30).

Figura 3. Promedio trianual de concentraciones de MP_{2,5} en estaciones de monitoreo del país, 2017.

2.3.4 Situación de Contaminación atmosférica en Temuco y Padre Las Casas

Ubicación geográfica. La región de la Araucanía se ubica entre los 37°35' y los 39°37' de latitud sur. Su superficie corresponde a 31.842,30 kilómetros cuadrados, equivalentes al 4,2% del territorio nacional. De acuerdo al censo 2017, la región posee una población de 957.224 habitantes. Sus principales actividades se relacionan a la agricultura, con una menor participación del sector forestal y turismo (31). La Araucanía se divide políticamente en dos provincias: Cautín y Malleco, compuestas por 21 y 11 comunas, respectivamente (31). Sobre sus características geográficas, como relieves posee zonas cordilleranas y planicies entre cordones montañosos y litorales. El clima de la región es predominantemente templado oceánico lluvioso, y algo más seco hacia el norte. La temperatura durante periodos de calor varía entre los 2°C de mínima y 23°C de máxima, disminuyendo

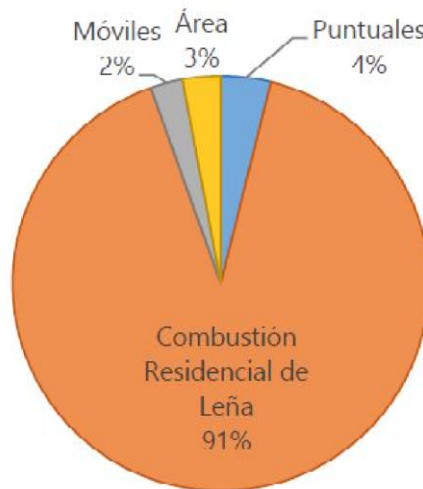
marcadamente en períodos de invierno (32). En el caso particular de Temuco, la ciudad posee un clima mediterráneo de verano cálido (clasificación Köppen-Geiger: csb) (33), con una temperatura media anual de 12,5°C. En la Figura 4 se observa la ubicación geográfica de Temuco y Padre Las Casas, identificadas con los números 16 y 31 respectivamente. Temuco, perteneciente a la provincia de Cautín, es la capital regional de La Araucanía con una población de 282.415 habitantes y una superficie de 464 km². Padre Las Casas, por su parte, perteneciente a la misma provincia y conurbada con la comuna de Temuco, con 76.216 habitantes distribuidos en 400,7 km² (32).



Fuente: Instituto Geográfico Militar (34).
Figura 4. Región de La Araucanía.

Fuentes de contaminación y uso de leña. En Temuco la contaminación del aire se debe a una mezcla de fuentes antropogénicas y naturales. Un estudio publicado el año 2001 identificó que las cuatro principales fuentes de material particulado en la ciudad son emisiones de automóviles, suelos, azufre y emisiones de combustión de madera, lo que explica 93,8% de la varianza total $MP_{2,5}$. Adicionalmente, se calculó que la quema de leña era responsable del 15% de las emisiones de $PM_{2,5}$ (35). El año 2002 una investigación identifica a la combustión móvil y la calefacción de los hogares (que incluye el uso de leña) como las fuentes más importantes de contaminación del aire en Temuco (36). Estudios más recientes corroboran la situación. Para el año 2013 la combustión por quema de leña representó el principal origen de las emisiones de $MP_{2,5}$ (86,1%) en las comunas de Temuco y Padre Las Casas (37), situación que para el año 2017 aumenta a un 91% de $MP_{2,5}$ (Figura 5) (37).

De acuerdo a los informes de actualizaciones de inventario de emisiones en Temuco y Padre Las Casas, para el año 2013 aproximadamente el 85% de las viviendas utilizaba leña para la calefacción y/o cocción de alimentos (37). Sobre la última actualización de este reporte, el año 2017 el porcentaje de uso de leña en las viviendas presentó una leve disminución, con un 82,8% y 72,8% en Temuco y Padre Las Casas, respectivamente (37).



Fuente: Actualización del Inventario de Emisiones Atmosféricas Para las Comunas de Temuco y Padre Las Casas, año Base 2017 (37).

Figura 5. Distribución del inventario de emisiones de MP_{2,5} en Temuco y Padre Las Casas, año 2017.

Contaminación atmosférica en Temuco y Padre Las Casas. De acuerdo a los registros de las estaciones de monitoreo de Temuco y Padre Las Casas, entre los años 2015 y 2018 ambas comunas muestran un alza de los promedios anuales de MP_{2,5} (Tabla 3), todos superiores a los niveles anuales permitidos por la norma nacional (27). De la misma forma, si bien entre los años 2016 y 2017 se observó una mejora respecto al número de días con niveles de MP_{2,5} superiores a la norma (episodios), para el año 2018 se detecta nuevamente un alza (Tabla 4) (38).

Tabla 3. Promedios anuales de registros diarios de MP_{2,5} según estación de monitoreo de Temuco y Padre Las Casas (µg/m³).

Año	Estación Las Encinas	Padre Las Casas II Temuco	Cerro Ñielol	Museo Ferroviario
2015	30,1	43,3	Sin registro	27,2
2016	33,9	49,3	Sin registro	36,5
2017	27,3	40,7	Sin registro	Sin registro
2018	34,1	50,2	21,7067	Sin registro

Fuente: Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire (39).

Tabla 4. Cuadro comparativo entre los años 2016 y 2018 para episodios por MP_{2,5} en Temuco y Padre de las Casas.

Año	N° días alerta (80-109 µg/m ³)	N° días pre-emergencia (110-169 µg/m ³)	N° días emergencia (≥170 µg/m ³)	Total episodios
2016	27	55	28	110
2017	21	27	26	74
2018	35	45	31	111

Fuente: Contaminación Atmosférica en Temuco Resultados de Plan de Descontaminación de Temuco y Padre Las Casas (38).

Es así como producto de los elevados niveles de contaminación del aire en Temuco y Padre Las Casas, el año 2005 ambas comunas son declaradas zona saturada para MP₁₀ (38). Entendiéndose como zona saturada a “aquella en que una o más normas de calidad ambiental se encuentran sobrepasadas” (40). Posteriormente, el año 2010 entra en vigencia un Plan de descontaminación. Sin embargo, la persistencia del problema hace que mediante el Decreto 2 del Ministerio del Medio ambiente (año 2013) ambas comunas sean declaradas como zonas saturadas para MP_{2,5} y se actualice el Plan de descontaminación, incluyendo MP₁₀ y MP_{2,5} (40).

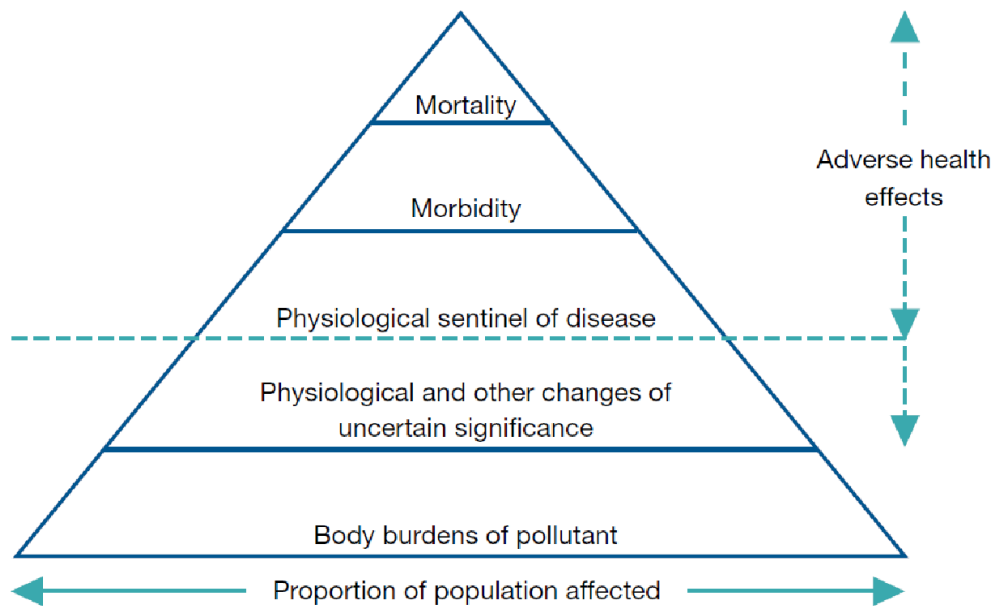
En resumen, como se aprecia en estas secciones (2.1 a 2.3), la contaminación del aire y particularmente la contaminación por quema de leña, es un problema global y nacional, agudizado en la zona sur del país. Temuco es una de las ciudades más afectadas por esta situación, cuyo alto consumo de leña como combustible podría comprometer el desarrollo sostenible y la salud de la población.

2.4 Impacto de la contaminación del aire en la salud

Se sabe que las diferentes composiciones de la contaminación del aire, la dosis, el tiempo y frecuencia de exposición pueden generar efectos adversos en la salud de la población (41). En

términos generales, la respuesta biológica a la exposición de contaminantes se puede representar como una pirámide. En su base se encuentra toda la población expuesta, seguida de un estrato donde se presenta acumulación del contaminante en su cuerpo. Un tercer nivel se compone por un segmento de la población que presenta cambios bioquímicos de significado incierto. El cuarto nivel corresponde a la población que presenta cambios fisiológicos que pueden ser precursores de enfermedad. Hasta aquí llega la etapa subclínica de la exposición. El penúltimo nivel representa a la población expuesta que presenta morbilidad, mientras que la cima se compone de quienes mueren como consecuencia de la exposición a los contaminantes (42) (Figura 6).

A continuación, se entregan antecedentes sobre la exposición a material particulado y sus efectos sobre la salud.

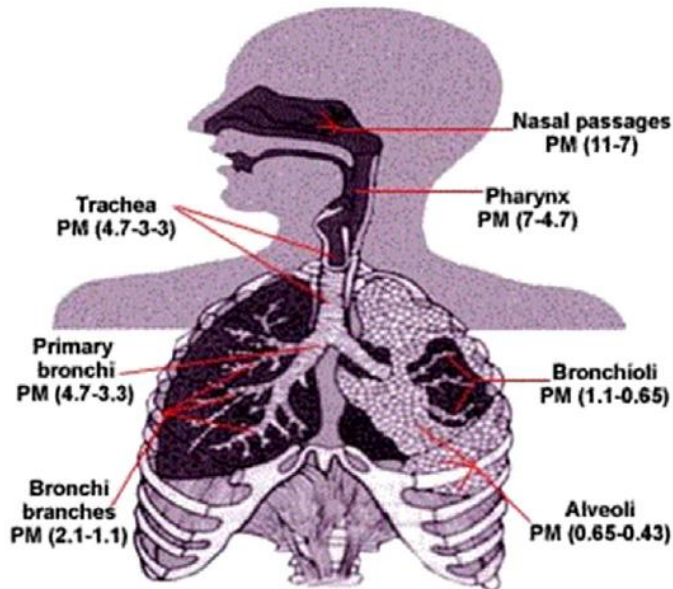


Fuente: Organización Mundial de la Salud (43).

Figura 6. Esquema de respuesta biológica a la exposición de contaminantes.

2.4.1 *Material particulado y sus efectos en salud*

El material particulado es uno de los contaminantes del aire más estudiados respecto a sus efectos sobre la salud. Su capacidad de penetración en el sistema respiratorio y sus consecuencias dependen del tamaño de las partículas inhaladas. El material particulado mayor a 10 μm se asienta rápidamente luego de ser inhalado y tiende a ser depositado en la nariz, tráquea o bronquios. Los cilios y las secreciones mucosas actúan como primera barrera para la mayor parte de las partículas, donde posteriormente el cuerpo reacciona a través de estornudos o tos para su eliminación. Las partículas menores a 10 μm poseen una gran capacidad de penetración, ingresando rápidamente por el sistema respiratorio para dirigirse a los alvéolos. Las partículas de tamaño entre 5 y 10 μm tienden a situarse en el árbol traqueo bronquial, mientras que aquellas entre 1 y 5 μm se depositan en los bronquiolos y alvéolos, donde ocurre el intercambio gaseoso, con eventual paso al torrente sanguíneo. Por su parte, las partículas con un diámetro menor a 1 μm se comportan de manera similar a las partículas finas. Estas pueden penetrar la pared alveolar, pasar más profundamente en el tejido celular y/o al sistema circulatorio (Figura 7) (44).



Fuente: A review on the human health impact of airborne particulate matter (44).

Figura 7. Potencial depósito de partículas contaminantes en el sistema respiratorio.

En adición a lo mencionado, los efectos del material particulado en salud dependen de los tiempos de exposición. Entre los más estudiados se encuentran los efectos de exposiciones de corta duración y su impacto sobre los sistemas respiratorio y cardiovascular. La evidencia científica recalca un aumento de ingresos hospitalarios y visitas a salas de urgencia (45). En el caso de problemas respiratorios, se destaca la exacerbación de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mientras que para el sistema circulatorio se ha encontrado asociación de la exposición a $MP_{2,5}$ y cambios en la función endotelial. Adicionalmente existe evidencia suficiente que señala aumentos en la mortalidad general y por causas específicas asociadas a exposiciones de corta duración. Exposiciones de larga duración resultan en efectos de mayor severidad sobre la salud de las personas (45). Diversos estudios la han asociado a la aparición de asma en niños, disminución de la función pulmonar en adultos y aumentos de la mortalidad por causas respiratorias específicas. De la misma forma, existe evidencia consistente del efecto de la exposición a $MP_{2,5}$ de larga duración y

afecciones del sistema circulatorio (19). Estudios más recientes involucran el efecto de largas exposiciones a $MP_{2,5}$ sobre el sistema nervioso y la presentación de cáncer. Adicionalmente, como se detalla a continuación, en el último tiempo se ha observado que el embarazo es un periodo sensible que también puede verse afectado por la exposición a material particulado (19).

2.5 Impacto de la contaminación del aire en el embarazo

La edad, estado nutricional y otras condiciones fisiológicas o patológicas han sido identificadas como factores de susceptibilidad frente a los efectos adversos de la contaminación del aire sobre la salud de las personas (41). Como uno de estos factores, el embarazo se caracteriza por la inmadurez de los órganos del gestante y por ser una etapa de alto desarrollo proliferativo que hacen que el feto se encuentre altamente susceptible al efecto de componentes ambientales tóxicos, alterando los resultados esperados del embarazo (46). En el caso de la mujer, durante el embarazo existe un incremento del estrés en el sistema cardiovascular y endotelio, condición que la hace más expuesta a presentar desórdenes hipertensivos (11). La evidencia señala que la inhalación de $MP_{2,5}$ gatilla la inflamación sistémica y estrés oxidativo por un aumento de la proteína C reactiva, además de generar daño vascular (19,47), pudiendo generar alteraciones en el embarazo y sus resultados como pequeña edad gestacional, retardo del crecimiento intrauterino, alteraciones de medidas antropométricas (circunferencia de la cabeza, largo), además de diabetes gestacional y desórdenes hipertensivos como preeclampsia (19). Se sugiere que los procesos inflamatorios desencadenados por la exposición a contaminantes del aire son los mismos que hipotéticamente causan preeclampsia (47).

En el último tiempo se ha desarrollado un creciente interés y se ha acumulado evidencia respecto la asociación entre la exposición a contaminación del aire (especialmente NO_2 y $MP_{2,5}$) y la

presentación de resultados adversos en el embarazo, tanto para el gestante, el recién nacido como la madre (11,48,49).

2.5.1 Efectos de la contaminación del aire en el feto en gestación

Entre las consecuencias más estudiadas de la contaminación del aire sobre el feto en gestación destacan el bajo peso al nacer, partos prematuros y la muerte fetal y neonatal (44). La exposición a contaminantes del aire como ozono, NO₂, CO se asocia a una reducción del peso del neonato (50). Se ha evidenciado la relación entre la exposición de las madres a CO, NO_x, NO₂, O₃, MP_{2,5}, MP₁₀ y SO₂ durante todo el embarazo y la presentación de parto prematuro y bajo peso al nacer (48). Adicionalmente, la exposición a MP₁₀ y MP_{2,5}, durante la totalidad del embarazo y el primer y tercer trimestre, se ha relacionado a un mayor riesgo de presentar parto prematuro. Junto a esto, el meta-análisis realizado por Saptoka y equipo, que consideró la revisión de 195 estudios, estimó que por cada 10 µg/m³ de exposición a MP_{2,5}, el riesgo de presentar parto prematuro aumentaba en un 15% (46). Asimismo, se han encontrado relaciones importantes entre el bajo peso al nacer y la exposición a altas concentraciones de MP₁₀, MP_{2,5} y partículas totales (50).

2.5.2 Efectos de la contaminación del aire en la mujer gestante

Aunque en menor proporción que en gestantes, existe un aumento en la cantidad de estudios sobre los efectos de la contaminación del aire y sus consecuencias específicas en la madre, con especial atención en la presentación de desórdenes hipertensivos inducidos en el embarazo.

Desórdenes hipertensivos y preeclampsia. El 10% de las mujeres del mundo se ven afectadas por desórdenes hipertensivos durante el embarazo, posicionándose como una de las causas más

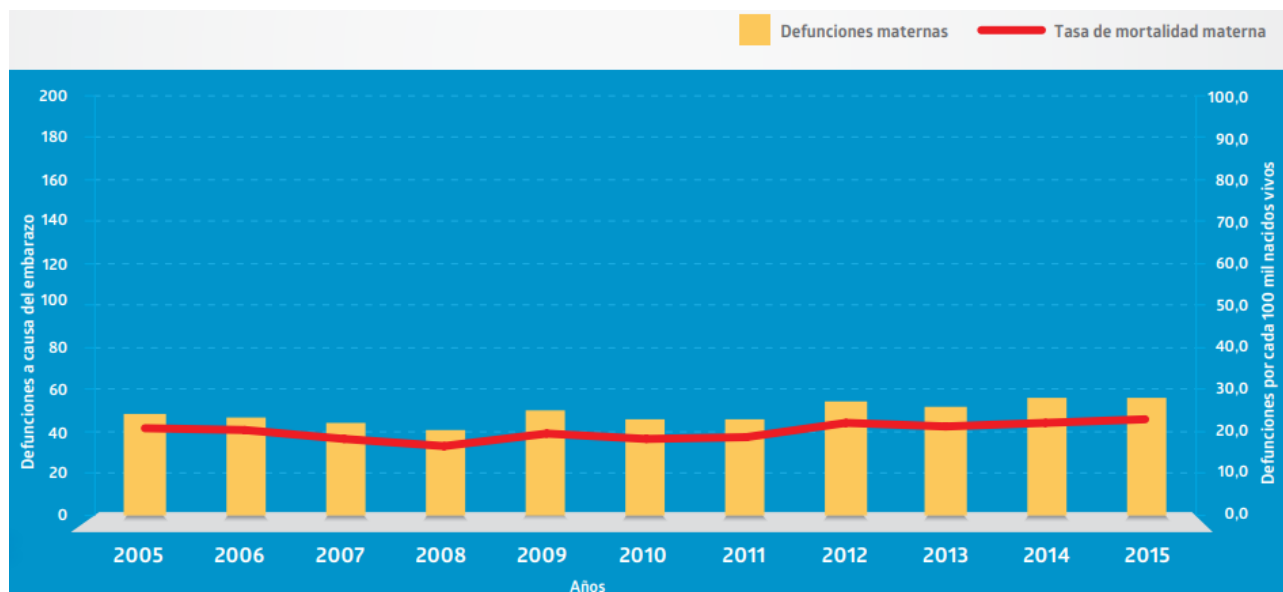
importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatales a nivel global. En América Latina, cerca del 25% de las muertes maternas se asocia a dichos trastornos (12). Los desórdenes hipertensivos comprenden la preeclampsia, la eclampsia, la hipertensión gestacional y la hipertensión crónica (12). La Sociedad Internacional para el Estudio de Hipertensión en Embarazadas (ISSHP por su nombre en inglés), define preeclampsia como “hipertensión *de novo* presente después de 20 semanas de gestación combinada con proteinuria (> 300 mg/día), junto a otras disfunciones de los órganos maternos, como insuficiencia renal, afectación hepática, neurológica o complicaciones hematológicas, disfunción uteroplacentaria o restricción del crecimiento fetal”. Se considera como hipertensión, a dos detecciones con 4 a 6 horas de diferencia, donde la presión sistólica con niveles superiores a los 140 mmHg o con presiones diastólicas superiores a los 90 mmHg (51).

Son escasos los manejos para el control de la preeclampsia, donde el único tratamiento definitivo es la interrupción del embarazo. Demoras en su tratamiento son paralelos a la progresión del problema, derivando en insuficiencia placentaria y disfunción orgánica materna, con mayor riesgo de mortalidad materna y perinatal. Una de las principales consecuencias de la preeclampsia es la eclampsia, caracterizado por la presentación de episodios convulsivos generalizados; condición que afecta entre el 5 y 8% de las embarazadas con preeclampsia en países desarrollados (12). Además, entre el 10 y 20% de los casos severos de preeclampsia presentan el Síndrome HELLP (12), caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, disfunción hepática y trombocitopenia, con o sin proteinuria o hipertensión severa; con un rápido deterioro de la condición materna (51).

La patogenia de preeclampsia aún no es del todo conocida. Se sabe que existe relación con alteraciones de la placenta al comienzo del embarazo, con posterior inflamación generalizada y daño endotelial progresivo (12); se asocia también fuertemente a variantes genéticas involucradas

en trombofilia, inflamación, estrés oxidativo y el sistema renina angiotensina (51). Se han identificado una serie de factores de riesgo para la presentación de preeclampsia, considerándose como de alto riesgo aquellas mujeres con episodios de preeclampsia en embarazos anteriores o hipertensión en el mismo, enfermedades crónicas del riñón, hipertensión, diabetes tipo 1 o 2 y desórdenes autoinmunes (51), obesidad, nuliparidad, embarazo adolescente y estados, como la gestación de gemelos, que causan hiperplacentación (12), historial familiar de preeclampsia, largos períodos de tiempo entre embarazos y síndrome antifosfolípido (52).

Situación nacional de desórdenes hipertensivos en el embarazo. Para el año 1960, la mortalidad materna en Chile era de 299 defunciones por cada 100.000 nacidos vivos, donde el aborto era la primera causa de muerte. Posteriormente, el avance social, económico y, principalmente, sanitario del país se vio reflejado en la positiva evolución de dicho indicador, con una reducción de 50% entre los años 1990 y 2000 (53). En los años siguientes (2005 a 2015), Chile alcanzó una tasa de mortalidad materna que varió entre 16,5 y 22,8 defunciones por cada 100.000 nacidos vivos (Figura 8) (54).



Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE) (54).

Figura 8. Tasa de mortalidad materna en Chile, años 2005 y 2015.

De acuerdo al Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS), entre los años 2000 y 2011, la muerte por edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y el puerperio, se ubicó entre el primer y segundo lugar de las causas de mortalidad materna a nivel nacional. Esto con la excepción del año 2003, en que dichas causas ocuparon el cuarto lugar (Figura 5) (55).

Tabla 5. Número de defunciones y tasa de mortalidad materna en Chile por Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y el puerperio, años 2000-2011.

Año	N° defunciones	Tasa de mortalidad*	Año	N° defunciones	Tasa de mortalidad*
2000	12	4,6	2006	12	4,9
2001	15	5,8	2007	9	3,7
2002	13	5,2	2008	11	4,4
2003	4	1,6	2009	11	4,3
2004	8	3,3	2010	7	2,8
2005	10	4,1	2011	14	5,6

*Por 100.000 nacidos vivos corregidos.

Fuente: Adaptado de Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) (55).

Efectos de la contaminación del aire en la presentación de desórdenes hipertensivos en el embarazo. La Tabla 6 presenta un resumen de evidencia que asocian la presentación de desórdenes hipertensivos del embarazo con contaminación del aire. Una de las primeras publicaciones en asociar la exposición a contaminación del aire y su efecto en la presión arterial en mujeres embarazadas, es la realizada en los Países bajos entre los años 2001 y 2005. En esta se relaciona la contaminación por MP₁₀ y NO₂ principalmente vinculada al tráfico, observándose que la exposición a MP₁₀ se asociaba a un aumento de la presión arterial durante el embarazo (OR=1,72, IC 95% 1,12 – 2,63 por cada aumento en 10 µg/m³ de MP₁₀,) y con ello un aumento en el riesgo de presentar hipertensión inducida por el embarazo (56). Luego, un estudio realizado en Serbia entre los años 2004 y 2008, no identifica asociación entre la exposición a humo negro (“*black smoke*”), SO₂ y plomo y la presentación de desórdenes hipertensivos (57). Otra investigación europea publicada el año 2015, encuentra una asociación significativa entre la exposición a NOx y la exposición a tránsito vehicular durante el primer trimestre de embarazo y el riesgo de presentar desórdenes hipertensivos (58).

En Estados Unidos se han llevado a cabo múltiples estudios que asocian la contaminación del aire y su efecto sobre la presentación de desórdenes hipertensivos en el embarazo. En Los Ángeles, entre los años 1999-2008, cerca de 300 mujeres embarazadas participaron de un estudio de caso y control para estimar por trimestre la relación gestacional entre la exposición a MP₁₀, MP_{2,5}, NO₂, CO, O₃ y la presentación de desórdenes hipertensivos. Los resultados indicaron una mayor asociación entre la contaminación ambiental, específicamente para MP_{2,5} y CO, y la presentación de hipertensión durante el primer trimestre de embarazo de mujeres normopeso (59). De la misma forma, un estudio de cohorte retrospectivo realizado entre los años 1999 y 2004, identifica un mayor

riesgo de exposición a $MP_{2,5}$ durante el período completo de gestación y cada trimestre y la presentación de desórdenes hipertensivos (60).

Al igual que lo expuesto en los resultados anteriores, una investigación aplicada entre los años 2004 y 2005 en Florida, Estados Unidos, muestra que la exposición a diversos contaminantes del aire durante el periodo de gestación completo incrementa el riesgo de presentar desórdenes hipertensivos por cada aumento del rango intercuartílico (RIC): OR $NO_2=1,21$ (IC 95% 1,09 – 1,35), OR $MP_{2,5}=1,24$ (IC 95% 1,08 – 1,43), OR $SO_2=1,13$ (IC 95% 1,01 – 1,25), OR $CO=1,12$ (IC 95% 1,03 – 1,22). Se identifican, además, resultados similares para el primer y segundo trimestre, donde la exposición a NO_2 , SO_2 y CO , y $MP_{2,5}$, respectivamente, aumenta el riesgo de desarrollar desórdenes hipertensivos durante las primeras etapas del embarazo (61). Un estudio realizado en el mismo estado entre los años 2005 y 2007, identificó una asociación entre la presentación de desórdenes hipertensivos y la exposición a O_3 durante el primer trimestre, segundo y primero y segundo trimestre de embarazo (62). Al contrario de los resultados anteriores, una investigación realizada entre los años 2008 y 2010 en Nueva York, identifican una asociación positiva entre la exposición durante el embarazo a $MP_{2,5}$ y NO_2 y la presentación de hipertensión gestacional durante el primer y segundo semestre (OR $MP_{2,5}= 1,4$, IC 95% 1,2-1,5; OR $NO_2=1,2$, IC 95% 1,2-1,3), sin embargo, al ajustar por hospital, no se detecta asociación alguna (47). A pesar de esto, más recientemente, otro estudio realizado en Nueva York, Estados Unidos, entre los años 2008 y 2013, se identifica una asociación significativa entre la exposición en temporada de invierno a material particulado acumulado, material particulado ultra fino y Delta-C y la presentación de desórdenes hipertensivos (63).

En Japón, un estudio realizado entre los años 2005 y 2010 se detecta asociación significativa entre el segundo, tercer, cuarto y quinto quintil de exposición a O_3 durante el primer trimestre y la

presentación de desórdenes hipertensivos, sin embargo, no detecta asociación respecto al resto de los contaminantes evaluados (material particulado suspendido NO₂, SO₂) (64). El año 2019, Yang *et al*, a través de su estudio de cohorte realizado en China (2014), evidencia resultados que indican que una exposición a MP_{2,5} y O₃ aumentan el riesgo de presentar hipertensión gestacional (65). Otro estudio realizado durante el 2016 en China, detecta una asociación significativa entre la exposición a O₃ durante el tercer mes (OR=1,31, IC 95% 1,07-1,60) y segundo mes (OR=1,25, IC 95% 1,02-1,51) antes del embarazo y el noveno mes de embarazo (OR=1,24, IC 95% 1,01-1,53) y la presentación de desórdenes hipertensivos (66). Una investigación más reciente, identifica una asociación significativa entre la exposición a MP_{2,5} durante el primer trimestre y la presentación desórdenes hipertensivos (RR=3,89 IC 95% 1,45–10,43) (67).

Tabla 6. Resumen de evidencia estudios que asocian desórdenes hipertensivos del embarazo con contaminación del aire.

Referencia	Lugar	Período de observación	Diseño de estudio	Exposición	Población (n)	Resultados principales
Van den Hooven <i>et al</i> , 2011 (56)	Países bajos	2001-2005	Cohorte prospectiva	MP ₁₀ , NO ₂	7.006	Asociación positiva de la exposición a MP ₁₀ durante el embarazo y la presentación de desórdenes hipertensivos OR=1,12 (IC 95% 1,12-2,63) por cada 10 µg/m ³ .
Stanković <i>et al</i> , 2012 (57)	Serbia	2004-2008	Cohorte retrospectivo	Humo negro, SO ₂ , plomo	654	Sin asociación.
Mobasher <i>et al</i> , 2013 (59)	Estados Unidos	1999-2008	Caso control retrospectivo	MP ₁₀ , MP _{2,5} , NO ₂ , CO, O ₃	298	Asociación positiva de la exposición a MP _{2,5} durante el primer trimestre y la presentación de desórdenes hipertensivos (OR= 3,94, IC 95% 1,82-8,55) por cada 7 µg/m ³ .
Xu <i>et al</i> , 2014 (61)	Estados Unidos	2004-2005	Cohorte	NO ₂ , SO ₂ , O ₃ , CO, MP _{2,5}	22.041	Asociación positiva entre la exposición a MP _{2,5} durante el segundo trimestre y todo el embarazo y la presentación de desórdenes hipertensivos OR=1,28 (IC 95% 1,13-1,46), OR= 1,24 (IC 95% 1,08-1,43) por cada RIC, respectivamente.
Savitz <i>et al</i> , 2015 (47)	Nueva York, Estados Unidos	2008-2010	Cohorte	PM _{2,5} , NO ₂	268.601	Sin asociación.

Referencia	Lugar	Período de observación	Diseño de estudio	Exposición	Población (n)	Resultados principales
Olsson <i>et al</i> , 2015 (58)	Estocolmo, Suecia	1997-2006	Cohorte	NOx, tránsito vehicular (media diaria frente al hogar)	100.190	Por cada aumento en 10 µg/m ³ de exposición a NOx, durante el primer trimestre, el riesgo de presentar desórdenes hipertensivos aumenta en un 17% (IC 95% 1,10-1,26). Asociación positiva entre la exposición a tránsito vehicular frente a la residencia durante el primer trimestre y la presentación de desórdenes hipertensivos (OR=1,02, IC 95% 1,00-1,03).
Michikawa <i>et al</i> , 2015 (64)	Japón	2005-2010	Cohorte	Material particulado suspendido, NO ₂ , SO ₂ , O ₃	36.620	Asociación significativa entre el segundo, tercer, cuarto y quinto quintil de la exposición a O ₃ (en relación al quintil 1) durante el primer trimestre y la presentación de desórdenes hipertensivos (OR Q2=1,24, IC 95% 1,07-1,43; OR Q3=1,35, IC 95% 1,17-1,56; OR Q4=1,26, IC 95% 1,08-1,47; OR Q5=1,20, IC 95% 1,01-1,42), por cada 10 ppb No se detecta asociación para los demás contaminantes.
Hu <i>et al</i> , 2017 (62)	Florida, Estados Unidos	2005-2007	Cohorte retrospectivo	O ₃	655.529	Asociación significativa entre la presentación de desórdenes hipertensivos y la exposición lineal de O ₃ (por cada 5 ppb) durante el primer trimestre (OR=1,04, IC 95% 1,03-1,06), segundo trimestre (OR=1,03, IC 95% 1,02-1,04) y primer y segundo trimestre (OR=1,07, IC 95% 1,05-1,08).
Xue <i>et al</i> , 2018 (60)	Estados Unidos	1999-2004	Cohorte retrospectivo	PM _{2,5} , PM ₁₀	17.669.703	Asociación significativa entre la exposición a PM _{2,5} durante el periodo completo de gestación (OR=1,10, IC 95% 1,08-1,12) y cada uno de los trimestres (OR primer trimestre=1,04, IC 95% 1,03-1,06; OR segundo trimestre=1,06, IC 95% 1,05-1,07; OR tercer trimestre=1,04, IC 95% 1,03-1,05) y el riesgo de presentar desórdenes hipertensivos, por cada 5 µg/m ³ .
Yang <i>et al</i> , 2019 (65)	China	2014	Cohorte	PM _{2,5} , O ₃	38.115	Asociación positiva entre la exposición a PM _{2,5} (OR=1,14 IC 95% 1,09-1,20) y O ₃ (OR=1,05 IC 95% 1,02-1,07) y la presentación de hipertensión gestacional. Exposición evaluada por cada 10µg/m ³ .
W. Cao <i>et al</i> , 2020 (66)	Guangzhou, China	2016	Cohorte	O ₃	4.378	Asociación positiva entre la exposición a O ₃ durante el tercer (OR=1,31, IC 95% 1,07-1,60) y segundo mes OR=1,25, IC 95% 1,02-1,51) antes del embarazo y el noveno mes de embarazo (OR = 1,24, IC 95% 1,01-1,53) y la presentación de desórdenes hipertensivos. Asociación medida por cada 10µg/m ³ .

Referencia	Lugar	Período de observación	Diseño de estudio	Exposición	Población (n)	Resultados principales
Assibey-Mensah <i>et al</i> , 2020 (63)	Nueva York, Estados Unidos	2009-2013	Cohorte retrospectivo	Material particulado acumulado, PM _{2,5} , Material particulado ultra fino, Carbón negro, and Delta-C	16.637	Asociación significativa entre la presentación de desórdenes hipertensivos y la exposición de material particulado acumulado (OR=1,04 IC 95% 1,00-1,08) y material particulado ultra fino (OR=1,01; IC 95% 1,00-1,03) , en el sexto mes de embarazo y Delta-C (OR=1,21, IC 95% 1,01-1,45) en el séptimo mes de embarazo, por cada aumento del RIC.
Su, et al 2020 (67)	Shanghai First, China	2014-2015	Cohorte retrospectivo	MP _{2,5}	8.776	Asociación significativa entre la presentación de desórdenes hipertensivos y la exposición a MP _{2,5} durante el primer trimestre de gestación (RR=3,89 IC 95% 1,45–10,43). Asociación medida por cada 10µg/m ³ .

Efectos de la contaminación del aire en la presentación de preeclampsia. En el caso específico de la relación de la contaminación del aire y preeclampsia, existe bastante evidencia de una asociación positiva entre ambos (Tabla 7). Un estudio realizado entre los años 2000 y 2005 en Barcelona, encuentra asociaciones positivas entre el riesgo de preeclampsia y la exposición a contaminantes del aire (NO₂, NO_x y material particulado), con una mayor fuerza de asociación para material particulado fino durante el primer y tercer semestre de gestación (68). De la misma forma, una investigación realizada en Suecia (2000-2009), al comparar el cuarto con el primer cuartil de exposición, se detecta una asociación significativa entre la exposición de carbón negro y NO_x durante el periodo completo y primer, segundo y tercer trimestre de gestación y la presentación de preeclampsia. Se evidencian, además, asociaciones positivas entre el MP₁₀ y MP_{2,5} y la presentación de preeclampsia en las distintas ventanas de exposición (69). Otro estudio de cohorte retrospectiva realizado en Shenshen al sur de China, durante los años 2005 y 2012, identificó una asociación positiva entre el incremento del riesgo de preeclampsia y la exposición a MP₁₀ y NO₂ durante el

primer y segundo trimestre y la totalidad del embarazo, con mayor fuerza durante las estaciones de otoño e invierno en comparación a verano (70).

Junto a lo anterior, hay investigaciones que se han enfocado en la identificación de fuentes específicas de contaminación y su relación con la presentación de preeclampsia. Uno de estos es la investigación realizada en una cohorte prospectiva con 72.745 mujeres embarazadas residentes en Dinamarca, utilizando como indicador de contaminación NO_2 , se observó una relación positiva a la presentación de preeclampsia y desórdenes hipertensivos; donde, por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de exposición a NO_2 , se detectó un aumento del 7% durante el primer trimestre de embarazo (71). Otra investigación realizada en Barcelona entre los años 2001 y 2005, cerca de 3.800 mujeres estudiadas mostraron un mayor riesgo de preeclampsia asociado con la exposición a MP_{10} relacionado al tráfico durante la totalidad del embarazo. De manera específica, durante esta misma ventana de exposición, se detectó un aumento del riesgo de preeclampsia en un 44% (IC 95% 7% - 94%), 80% (IC 95% 4% - 211%) y 51% frente al aumento del RIC de exposición a MP_{10} proveniente de polvo de frenos de vehículos, fuentes combinadas de tráfico y polvo de carretera (incluido polvo de frenos), respectivamente (72). Adicionalmente, un estudio realizado en Suiza (2011), donde se investigó la contaminación del aire relacionada al tráfico, se observó una asociación significativa entre aquellos casos de preeclampsia de desarrollo tardío en relación a los de desarrollo temprano (73). Más recientemente, un estudio ejecutado en Nueva York, Estados Unidos, donde se buscó identificar la asociación entre la exposición a contaminantes provenientes del tráfico y quema de leña, detecta que por cada RIC de carbón negro, Delta-C (como indicador de combustión de leña) y $\text{PM}_{2,5}$ durante el primer mes de embarazo existe un aumento del riesgo de preeclampsia temprana (primer a tercer mes de embarazo) en un 39% (IC 95% 1,03-1,87), 41% (95% IC 1,00-1,99) y 35% (IC 95% 1,08-1,68), respectivamente. Lo mismo ocurre entre la exposición a $\text{PM}_{2,5}$ durante los meses 2, 3, 4 y 5 de

embarazo y la presentación de preeclampsia tardía. Adicionalmente, los resultados del mismo estudio evidencian una asociación positiva por cada aumento del RIC de la concentración de Delta-C durante el séptimo mes de gestación (OR=1,28, IC 95% 1,06-1,54) y la presentación de preeclampsia (74).

Tabla 7. Resumen de evidencia estudios que asocian preeclampsia con contaminación del aire.

Referencia	Lugar	Período de observación	Diseño de estudio	Exposición	Población (n)	Resultados principales
Dadvand <i>et al</i> , 2013 (68)	Barcelona	2000-2005	Cohorte	MP ₁₀ , MP _{2,5-10} , PM _{2,5} , NO ₂ , NO _x	8.398	Asociación positiva entre la exposición a PM _{2,5} durante todo el período del embarazo y el tercer trimestre y la presentación de preeclampsia (asociación medida por RIC, OR= 1,32 IC 95% 1,02, 1,71 y OR= 1,51 IC 95% 1,13, 2,01, respectivamente).
Dadvand <i>et al</i> , 2014 (72)	Barcelona	2003-2005	Cohorte	MP ₁₀ , MP _{2,5}	3.182	Asociación entre el riesgo de presentar preeclampsia y la exposición a MP ₁₀ durante todo el embarazo, OR=1,8 (IC 95% 1,04-3,11), por cada RIC.
Wu <i>et al</i> , 2016 (73)	Suiza	2011	Caso control	NO ₂ , MP _{2,5} , MP ₁₀ , SO ₂ , CO (medido a través de la densidad de los caminos)	50	Relación significativa entre la ocurrencia de preeclampsia tardía y la exposición a caminos de mayor radio (p<0,05).
Pedersen <i>et al</i> , 2017 (71)	Dinamarca	1996-2002	Cohorte	NO ₂	72.745	Asociación positiva entre la exposición a NO ₂ durante el primer trimestre y la presentación de preeclampsia OR=1,07 (IC 95% 1,01-1,14), por cada 10 µg/m ³ .
Wang <i>et al</i> , 2018 (70)	China	2005-2012	Cohorte retrospectivo	MP ₁₀ , SO ₂ , NO ₂	1.028.559	Gradiente positiva del aumento del riesgo de preeclampsia al aumentar cuartiles de exposición a MP ₁₀ y SO ₂ durante el primer y segundo trimestre y todo el embarazo (IC 95%).
Mandakh <i>et al</i> , 2020 (69)	Suecia	2000-2009	Cohorte	Carbono negro, PM ₁₀ , PM _{2,5} , NO _x	43.688	Se destacan aquellos resultados comparativos entre el cuartil superior e inferior, encontrándose una asociación positiva con la presentación de preeclampsia para: <ul style="list-style-type: none"> - La exposición a carbón negro y NO_x en todas las ventanas de exposición. - La exposición a MP_{2,5} total durante el periodo completo de gestación y el tercer trimestre. - La exposición a MP₁₀ total durante el periodo completo de gestación y el primer y segundo trimestre.

Referencia	Lugar	Período de observación	Diseño de estudio	Exposición	Población (n)	Resultados principales
Assibey-Mensah <i>et al</i> , 2020 (74)	Estados Unidos	2009 –2013	Cohorte retrospectivo	PM _{2,5} , Delta-C, Carbono negro	16.116	Asociación positiva por cada aumento de RIC de PM _{2,5} , Delta-C y Carbón negro en el mes 1 de gestación y la presentación de preeclampsia de inicio temprano OR=1,35 (IC 95% 1,08-1,68), OR=1,41 (95% IC 1,00-1,99), OR=1,39 (IC 95% 1,03-1,87), respectivamente. Asociación positiva por cada aumento de RIC de PM _{2,5} , en los meses 1, 2, 3, 4 y 5 de gestación y la presentación de preeclampsia de inicio tardío OR=1,35 (IC 95% 1,08-1,68), OR=1,51 (IC 95% 1,23-1,86), OR=1,25 (95% IC 1,06-1,46), OR=1,19 (IC 95% 1,03-1,37), OR=1,19 (IC 95% 1,00-1,43), respectivamente. Asociación positiva del aumento de Delta-C durante el mes 7 de gestación y el riesgo de preeclampsia, OR= 1,28 (IC 95% 1,06–1,54), por cada RIC.

2.6 Efectos de la contaminación del aire por quema de leña en la salud general y el embarazo

La composición del material particulado es compleja y varía dependiendo de su fuente de origen (75). Si bien existe consistencia sobre los resultados en salud producto de la exposición a material particulado, aún no se cuenta con suficiente evidencia que permita diferenciar satisfactoriamente los efectos que los distintos compuestos químicos o fuentes del material particulado pudieran tener en la salud (75,76). Conocer estas diferencias contribuiría a la orientación de programas y políticas públicas hacia aquellas fuentes con mayor impacto en la salud de la población (68,75).

2.6.1 Contaminación del aire por quema de leña y sus efectos en la salud general

La contaminación del aire por quema de leña es considerada una fuente dañina para la salud (20). En términos generales, se han observado diferencias entre la exposición de corta (horas, días) y larga (meses, años) duración a humo de leña y las consecuencias en la salud de las personas (Tabla

8) (77). Como efectos en la salud en niños estudios han encontrado relación entre la exposición a ambientes donde se utiliza leña como combustible para la calefacción de hogares y la presentación de sibilancias, tos, alteraciones del sueño y una mayor posibilidad de presentar infecciones del sistema respiratorio bajo (20) además de la inflamación de las vías respiratoria, la presentación de asma, neumonía (77) y una caída importante en su función pulmonar respecto a los que no lo estaban (20). En el caso de adultos, si bien poseen una mayor resistencia a los efectos de la contaminación por humo de leña (77), su exposición ha sido asociada a la falta de aliento, dolor de garganta, opresión en el pecho, flema (20), ojos irritados, dolor de cabeza y síntomas de alergia. Aquellas personas con problemas cardiacos o respiratorios expuestas a humo de leña pueden presentar un empeoramiento de su sintomatología ya existente, como enfisema, neumonía y bronquitis (77). Al igual que en niños e infantes, los adultos mayores son un grupo de mayor riesgo a la exposición a contaminación por quema de leña, especialmente si estos ya poseen problemas de salud (77).

Como ejemplos de estudios específicos, una investigación realizada en Australia identificó una asociación significativa entre la exposición a MP_{10} producto de incendios forestales o la quema de vegetación y el incremento del número de admisiones hospitalarias por enfermedades respiratorias totales, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y asma en adultos (78). En Chile, un estudio realizado por Prieto-Parra y colaboradores (2017), donde evalúa las distintas fuentes de $MP_{2,5}$ y la presentación de síntomas respiratorios en niños con y sin asma, identifica que la quema de leña tiene una asociación significativa en ambos grupos de menores (79). Más recientemente, una revisión sistemática realizada en África Subsahariana, donde la población se ve altamente expuesta al humo por quema de leña, parte de los resultados identificaron una asociación

significativa con un aumento de la presión sanguínea, cáncer esofágico, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad en menores de 5 años (80).

Tabla 8. Efectos a corto y largo plazo en la salud por exposición a humo por quema de leña.

Efectos a corto plazo	Efectos a largo plazo
Irritación de los ojos, garganta, senos nasales y pulmones	Enfermedades pulmonares crónicas y enfisema
Dolor de cabeza	Cambios estructurales y químicos en los pulmones
Reducción de la funcionalidad pulmonar	Cáncer
Inflamación de los pulmones	
Aumento del riesgo de enfermedades en el sistema respiratorio bajo	
Aumento de la severidad o frecuencia de síntomas respiratorios en personas con problemas pulmonares como: asma, enfisema, neumonía, bronquitis	
Riesgo de ataque al corazón y derrame cerebral	

Fuente: Department of Ecology, State of Washington (77).

2.6.2 Contaminación del aire por quema de leña y sus efectos en el embarazo

Investigaciones sobre la exposición a humo por quema de leña y su efecto sobre la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia en embarazadas son escasas. El primer estudio que se acerca a esta problemática es el de Agrawal y Yamamoto, quienes mediante un análisis transversal relacionan la exposición al humo intradomiciliario por quema de biomasa y combustibles sólidos y la presentación de síntomas de preeclampsia/eclampsia en mujeres embarazadas. Si bien la asociación es realizada de manera indirecta (a través de una encuesta sobre el uso de combustibles en el hogar), los resultados del estudio mostraron un aumento en el riesgo de aquellas mujeres expuestas a dicho contaminante (OR ajustado= 2,21; IC 95% 1,26 – 3,87) (81). Tal como se muestra en el punto 2.5.2, en el último periodo dos nuevas investigaciones realizadas en Nueva York, Estados Unidos, detectaron asociación positiva entre la exposición a humo de leña

(medida a través del compuesto Delta-C) y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia, respectivamente. Sobre el primero, se identifica que por cada aumento del RIC de Delta-C durante el séptimo mes de embarazo, el riesgo de presentar desórdenes hipertensivos aumenta en un 21% (IC 95% 1,01-1,45) (63). El segundo señala una asociación positiva entre la exposición de combustión de leña durante el primer mes de embarazo y el riesgo de preeclampsia temprana (OR=1,41, 95% IC 1,00-1,99, por cada aumento del RIC). Lo mismo ocurre durante el séptimo mes de gestación y la presentación de preeclampsia tardía (OR=1,28, IC 95% 1,06-1,54). A pesar de los hallazgos, los investigadores concluyen que son necesarios estudios adicionales que complementen estos resultados (74).

2.7 Problematización

En base a lo detallado en este segmento, existen estudios donde se ha encontrado relación entre la exposición a $MP_{2,5}$ en embarazadas y la presentación de desórdenes hipertensivos (11). Sin embargo, son pocas las investigaciones que diferencian las fuentes de contaminación y su efecto sobre la preeclampsia en embarazadas (72), destacando algunos estudios centrados en marcadores del tráfico en zonas urbanas. Adicionalmente, si bien existen investigaciones donde se relaciona el efecto del humo por quema de leña y resultados del embarazo, estos son enfocados en el efecto en neonatos, como el bajo peso al nacer (82) y aquellos asociados con hipertensión o preeclampsia en embarazadas son escasos y con algunas debilidades como la medición indirecta del tipo de contaminante y el tipo de diseño de estudio empleado (81). La importancia de la quema de leña como fuente de contaminación del aire, hace necesario determinar estrategias que permitan realizar una asociación directa entre esta y sus efectos en salud (20). A nivel nacional, parte importante de la población se ve expuesta a altos niveles de contaminación del aire (26), que, en el caso particular de Temuco, proviene en su mayoría de la quema de leña a nivel domiciliario (37). Un

estudio anterior, realizado por el mismo equipo de la Escuela de Salud Pública, analizó la asociación de la contaminación del aire y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia en mujeres residentes en Temuco, Chile, utilizando como indicador el $MP_{2,5}$ como masa total (83). Dicho lo anterior, el presente trabajo busca confirmar y complementar dicha asociación utilizando trazadores específicos de quema de leña.

3 Pregunta de investigación

¿Existe una relación entre la contaminación del aire por $MP_{2,5}$ atribuible a leña, identificada mediante trazadores específicos, y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia en embarazadas en las comunas de Temuco y Padre las Casas, Chile?

4 Hipótesis

Existe evidencia que asocia la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia en embarazadas y la exposición a material particulado. Junto a esto, se sabe que la composición del material particulado varía según sus diversas fuentes y en sus efectos tóxicos sobre la salud. Al mismo tiempo, se conoce que la composición del humo de leña difiere al de otras fuentes de contaminación del aire y que la exposición a este contaminante posee múltiples efectos sobre la salud de la población. Por otra parte, los niveles de $MP_{2,5}$ existentes en Temuco y Padre Las Casas se atribuyen principalmente a la quema de leña a nivel domiciliario. Por lo tanto, es de esperarse que la exposición a contaminación del aire por $MP_{2,5}$ atribuible a leña (reconocido por trazados específicos) durante el embarazo incremente el riesgo de presentar desórdenes hipertensivos y preeclampsia, y en una magnitud mayor a la encontrada para $MP_{2,5}$ como masa a la fecha.

5 Objetivos

5.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre la exposición a contaminación del aire por $MP_{2,5}$ atribuible a leña (identificada mediante trazadores) durante el embarazo y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia en embarazadas domiciliadas en Temuco y Padre Las Casas.

5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar socio-demográficamente una cohorte de embarazadas domiciliadas en las comunas de Temuco y Padre Las Casas.
- Estimar la exposición de embarazadas a la contaminación del aire por $MP_{2,5}$ como masa total y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia.
- Estimar el riesgo de exposición a contaminación del aire por $MP_{2,5}$ atribuible a quema de leña mediante trazadores específicos durante el embarazo y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia.
- Comparar el riesgo de los efectos de $MP_{2,5}$ atribuible a leña con los efectos del $MP_{2,5}$ como masa total sobre la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia.

6 Marco metodológico

El presente capítulo describe la metodología a emplear. Se detalla el tipo de estudio, la población participante, las variables, métodos de recolección de información y los métodos estadísticos empleados. Este trabajo forma parte de un estudio mayor denominado *“Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile”* (DPI20140093) CONICYT- Research Council UK, que fue realizado en el período 2015 – 2019, como una colaboración conjunta entre la Universidad de Chile, Universidad de Birmingham, Universidad de la Frontera y Universidad Andrés Bello, cuyo investigador principal en Chile es el Dr. Pablo Ruiz Rudolph. La tesista se incorporó al proyecto durante el trabajo de análisis de datos.

6.1 Diseño y población

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de mujeres embarazadas de las comunas de Temuco y Padre Las Casas de la Región de la Araucanía, entre los años 2009 y 2015. Dado que el evento ocurrió previo al inicio del estudio, este tipo de diseño entrega la ventaja de poder reconstruir la experiencia en el tiempo del grupo de mujeres observadas, a partir de registros disponibles a la fecha de estudio (84). Los criterios de selección de las participantes fueron los siguientes: embarazadas con 20 o más semanas de gestación domiciliadas en las comunas de Temuco y Padre Las Casas, cuyos partos fueran atendidos en el Hospital Regional de Temuco Dr. Hernán Henríquez Aravena entre los años 2009 y 2015, que contaran con registros de información completos. Los antecedentes reproductivos de la población en estudio se obtuvieron a partir de la base electrónica del Servicio de Obstetricia, validada por el Departamento Gestión de la Información

y Epidemiología del Servicio de Salud Araucanía Sur, construida a partir de la historia clínica de la paciente.

6.2 Tamaño de muestra

Se utilizó el tamaño de muestra calculado para el estudio mayor del cual este trabajo forma parte. Por su respuesta dicotómica, el tamaño de muestra fue calculado utilizando un modelo de regresión logístico que asocia preeclampsia y $MP_{2,5}$ como resultado principal considerando los siguientes supuestos:

- a) Media $MP_{2,5}$ de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y desviación estándar de $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
- b) Prevalencia de 1%.
- c) Asociación esperada: OR de 1,5 para $16,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $MP_{2,5}$.
- d) Poder de 80%.

El tamaño de muestra se calculó utilizando PROC POWER en el software estadístico SAS 9.3 (Cary, NC), resultando en un tamaño muestral estimado de 6.170 observaciones. Número inferior al analizado en este estudio.

6.3 Variables

6.3.1 *Variables de respuesta (dependiente): Determinación de los casos de desórdenes hipertensivos y preeclampsia*

Las variables principales de interés fueron la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia durante el embarazo. Tal como señala la Sociedad Internacional para el Estudio de

Hipertensión en Embarazadas, se considera como preeclampsia a un aumento de la presión sanguínea ($\geq 140/90$ mm Hg), acompañada con proteinuria (>300 mg/día) después de las 20 semanas de gestación, en mujeres previamente normotensas (51), obtenida de la historia clínica validada por una matrona. Los casos de hipertensión fueron obtenidos a partir de la ficha clínica incluyendo cualquiera de los siguientes diagnósticos: preeclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica, hipertensión crónica en asociación a preeclampsia.

6.3.2 Variable de exposición (independiente): Estimación de exposición a $MP_{2,5}$ y $MP_{2,5}$ atribuible a leña

La exposición a $MP_{2,5}$ se realizó utilizando un modelo de regresión de uso de suelo (RUS), basado en el protocolo de estudio ESCAPE (84, 85), el cual también fue utilizado para la exposición a $MP_{2,5}$ atribuible a leña. Este modelo es capaz de generar información de exposición en el tiempo y el espacio considerando factores temporales y espaciales como variables de entrada. Para estimar exposiciones, el modelo considera variables temporales, como la contaminación atmosférica medida en un sitio central y, como variables espaciales, variables del entorno de la residencia de la madre durante el embarazo. A continuación, se describe brevemente la formulación de un modelo RUS general y el desarrollado para Temuco y Padre Las Casas.

Los modelos RUS se basan en la combinación del monitoreo de contaminación del aire en una serie de lugares más la información usada por sistemas de información geográfica (SIG), lo cual le permite potencialmente predecir variaciones espaciales. Esta característica les entrega la posibilidad de ser posteriormente aplicados en lugares donde no se dispone de mediciones para el estudio. Su éxito se basa en la calidad del monitoreo, el uso de datos predictores y la metodología

para el desarrollo, validación y aplicación del modelo. Como predictores espaciales generalmente se utilizan el tráfico, la población, el uso de suelo, antecedentes topográficos, entre otros (87).

Para el estudio marco, el modelo RUS se desarrolló a partir de mediciones de contaminación atmosférica obtenidos en una campaña de medición de contaminantes en 40 sitios mediante muestreo fijo en las comunas de Temuco y Padre Las Casas durante un año (2017-2018), repitiendo las mediciones de tal manera de incluir la variabilidad estacional de las variables de interés. La selección de los sitios para la toma de muestra fue realizada maximizando la variación de variables espaciales potencialmente explicativas. Las muestras de $MP_{2,5}$ fueron recolectadas cada dos semanas utilizando Impactadores de Harvard (filtros de teflón de 10Lpm), posteriormente analizados para masa, potasio soluble y levoglucosano en el laboratorio Elizabeth Stone de la Universidad de Iowa.

Empleando las variables predictoras, se construyó un modelo RUS de regresión lineal múltiple para la predicción de las concentraciones de los contaminantes medidos (88). Las variables predictoras del modelo se obtuvieron desde bases de datos de los SIG de Temuco, considerando: uso de suelo, topografía de elevación de modelos digitales, densidad de población y hogares, vías incluyendo tipo de camino, longitud y distancia a los caminos y características del tráfico; adicionalmente se incluyeron mediciones de $MP_{2,5}$ de la Estación Las Encinas. El modelo final obtuvo un alto rendimiento con un $R^2 > 80\%$. Usando este modelo y la información espacial y temporal para cada mujer, se estimó la exposición durante cada semana de embarazo y a partir de esto las 5 ventanas de exposición: primeras 20 semanas de embarazo, cada trimestre del embarazo y toda la gestación, para cada uno de los contaminantes.

6.3.3 Covariables

A partir del registro clínico de las pacientes disponible en el hospital regional de Temuco Dr. Hernán Henríquez Aravena, se obtuvo información socio-demográfica, antecedentes no patológicos y antecedentes mórbidos de las mujeres en estudio. Esto, además del historial obstétrico previo, y otros antecedentes de la madre. Los datos se recogieron a partir de las fichas clínicas de las pacientes, el cual incluyó el proceso de digitalización de las mismas por parte del equipo (89).

Tabla 9. Tipo de variables incluidas en el diseño y su operacionalización*.

Variable	Tipo	Operacionalización
Preeclampsia	Nominal	Sí-No
Hipertensión gestacional	Nominal	Sí-No
MP _{2,5}	Continua	µg/m ³
Potasio	Continua	µg/m ³
Levogluosano	Continua	µg/m ³
Residencia	Nominal	Temuco – Padre Las Casas
Ocupación	Nominal	Estudiante - Dueña de casa – Otro
Fecha de nacimiento	Discreta	Día – mes - año
Estado civil	Nominal	Soltera – en pareja
Años de estudio (educación)	Discreta	0, ..., n
Seguro de salud	Nominal	Público – Privado
Diabetes	Nominal	Sí-No
Hipertensión arterial	Nominal	Sí-No
Consumo de alcohol	Nominal	Sí-No
Consumo de drogas	Nominal	Sí-No
Tabaquismo materno	Nominal	Sí-No
Peso antes del embarazo	Continua	Kg
Partos previos	Discreta	0, ..., n
Fecha última menstruación	Discreta	Día – mes – año
Abortos espontáneos	Discreta	0, ..., n
IMC	Continua	Kg/cm ²
Número de controles prenatales	Discreta	0, ..., n
Proteinuria	Continua	mg/día
Muerte materna	Nominal	Sí – No

*Esta tabla incluye también las variables de respuesta y exposición.

6.4 Modelos epidemiológicos

6.4.1 Modelo causal

Para una mejor comprensión de la vinculación y relación entre las variables de respuesta y exposición se construyó un Grafo Acíclico Dirigido (GAD). Metodología que también permite

identificar el grupo mínimo de factores de confusión para su incorporación en el análisis posterior (90). Algunos confusores descritos por la literatura son edad de la madre, nivel educacional, peso previo al embarazo, consumo de alcohol, condición de fumadora (56).

6.4.2 *Modelo estadístico*

Primero, se realizó una inspección de la base de datos disponible para la identificación de datos anómalos, perdidos y duplicados, sin ser necesario realizar modificaciones. Se continuó con un análisis descriptivo de variables continuas y categóricas. Para las primeras se aplicó el cálculo de promedios, medianas, rangos intercuartílicos, mientras que para las segundas se utilizaron porcentajes y frecuencias. Posteriormente, se observaron asociaciones bivariadas mediante regresiones lineales simples y logísticas en el caso de variables continuas y categóricas, respectivamente.

Para determinar la asociación entre las variables de contaminación del aire mediante $MP_{2,5}$ y por humo de leña, a través de los trazadores potasio soluble y levoglucosano, y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia se aplicaron modelos de regresión logística (91). Todos los modelos se aplicaron para la evaluación de los desenlaces a las 20 semanas de embarazo, por cada trimestre de embarazo y en la totalidad del periodo de gestación. Se aplicaron 2 tipos modelos. En primera instancia se construyeron modelos bivariados (i) para estimar el impacto de la exposición a contaminación del aire en la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia en embarazadas. Posteriormente, se utilizaron modelos multivariados (ii) ajustados por las variables confusoras obtenidas a partir del GAD, las variables de interacción analizadas y las covariables que a partir de análisis bivariados fueran significativas. Las variables fueron evaluadas de manera independiente para desórdenes hipertensivos y Preeclampsia. Se evaluaron como posibles variables

de interacción el nivel socioeconómico, el nivel de educación y el consumo de tabaco (92,93), las cuales se consideraron significativas cuando el factor de interacción presentara un valor $p < 0,05$. Los resultados son presentados como Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%, expresados para un incremento equivalente a un RIC del contaminante. Para evaluar la bondad de ajuste de los modelos se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow, la cual compara las frecuencias de los eventos esperados en relación a los observados, de tal forma de identificar si el modelo representa un buen ajuste a los datos. Para su interpretación se consideró una significancia del 5%, donde valores por con un $p > 0,05$ indican un modelo adecuado (94). Según la hipótesis de trabajo se exploró con más detalle si las asociaciones para trazadores de quema de leña se diferencian a los encontrados para el $MP_{2,5}$ como masa total. Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico R.

6.5 Consideraciones éticas

El protocolo de investigación del proyecto mayor que enmarca este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur (Anexo 1).

7 Resultados

7.1 Descripción de la población

De un total de 23.175 nacimientos registrados en el Hospital Dr. Hernán Henríquez entre los años 2009 y 2015, 13.596 mujeres cumplieron con los criterios de selección (Figura 9).

La Tabla 10 muestra la caracterización de la población estudiada. La población se trató principalmente de embarazadas jóvenes. La mayor proporción de mujeres era residente de la comuna de Temuco, de nivel socioeconómico medio, con estudios secundarios completos, sin empleo y en pareja. Como antecedentes de salud, el promedio de índice de masa corporal (IMC) supera los estándares de sobrepeso establecidos por la OMS¹. Un menor porcentaje de la población estudiada señaló ser fumadora, la mayor parte de las mujeres no presentó diabetes pre-gestacional ni hipertensión, mientras que solo algunas embarazadas presentaron diabetes gestacional. La concepción fue levemente menor en la estación de invierno. Una proporción importante de las mujeres obtuvo un nivel de adecuación al cuidado prenatal adecuado o superior. Sobre la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia, los niveles obtenidos son similares a los declarados a nivel mundial (10%) (12) y en Chile, cuya prevalencia varía entre un 7 y 10% (95,96).

¹ Sobrepeso: IMC igual o superior a 25 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

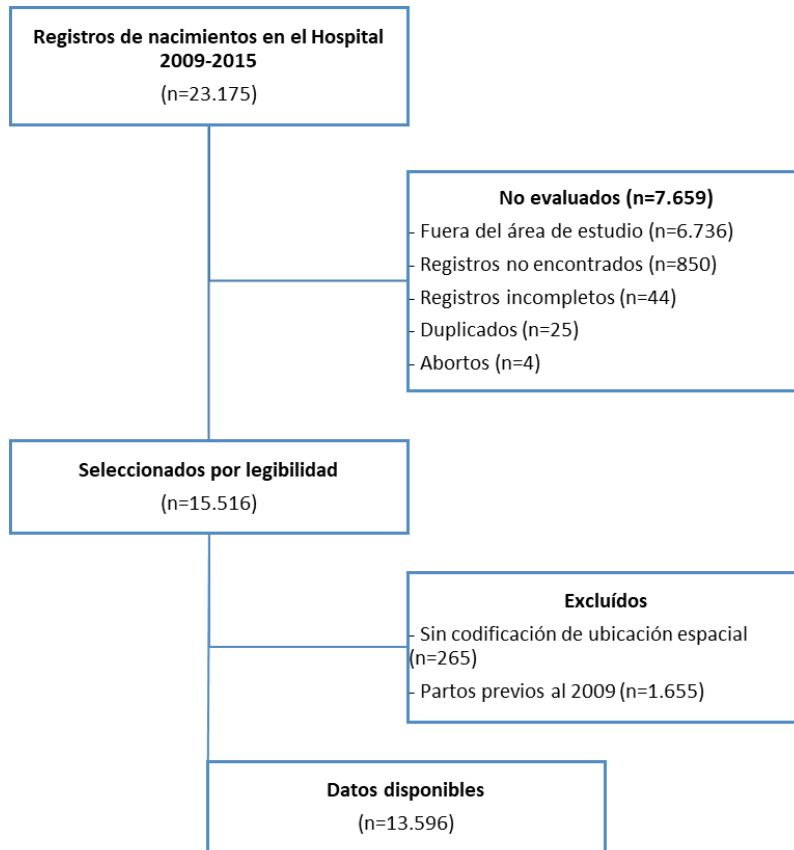


Figura 9. Diagrama de flujo de estudio de cohorte de nacimientos en Hospital Dr. Hernán Henríquez.

Tabla 10. Caracterización de las mujeres estudiadas.

Variable	Frecuencia (%)
Todas las participantes	13.596 (100)
Antecedentes individuales	
Edad (media, desviación estándar)	25,7 (6,8)
Antecedentes demográficos	
Comuna de residencia	
Temuco	11.281 (83,0)
Padre Las Casas	2.315 (17,0)
Nivel socioeconómico	
Alto	1.503 (13,0)
Medio alto	2.419 (20,9)
Medio bajo	5.813 (50,3)
Bajo	1.820 (15,8)
Estudios	
Superior	2.653 (19,6)
Secundario	6.422 (47,3)
Ninguno o primario	4.489 (33,1)
Condición de empleo, empleada	3.965 (29,6)
Estado civil, en pareja	8.399 (70,4)
Previsión de salud	
Pública	12.297 (90,4)
Privada	1.294 (9,5)
Antecedentes de salud	
IMC (media, desviación estándar)	26,4 (5,1)
Fumadora de tabaco	807 (5,9)
Diabetes pre gestacional	89 (0,7)
Hipertensión	254 (1,9)
Antecedentes obstétricos	
Paridad (nuliparidad)	6.390 (47,0)
Embarazos múltiples	317 (2,3)
Antecedentes del embarazo	
Temporada de concepción	
Invierno	6.518 (47,9)
Verano	7.077 (52,1)
Año de concepción	
2009	2.171 (16,0)
2010	2.170 (16,0)
2011	2.158 (15,9)
2012	2.064 (15,2)
2013	2.280 (16,8)
2014	2.174 (16,0)
2015	578 (4,3)
Adecuación a cuidado prenatal	
Más adecuada	8.143 (66,7)
Adecuada	2.111 (17,3)
Intermedia	532 (4,4)
Inadecuada	1.424 (11,7)
Diabetes gestacional	902 (6,6)
Desórdenes hipertensivos	1.294 (9,5)
Preeclampsia	466 (3,4)

7.2 Descripción de la exposición a la contaminación atmosférica

La Figura 10 muestra los promedios mensuales de los niveles de $MP_{2,5}$ diarios identificados por la estación de monitoreo Las Encinas en la comuna de Temuco entre los años 2009 y 2015 (39). Se observa que los niveles de contaminación ciclan aumentando durante los meses fríos del año, alcanzando los mayores niveles durante junio y julio, en que se superan los límites permitidos por la normativa nacional. Por su parte, la Tabla 11 muestra los niveles de exposición por cada una de las ventanas de exposición a los contaminantes evaluados: $MP_{2,5}$ del sitio centra, $MP_{2,5}$ obtenido a partir de la aplicación del modelo de uso de suelo ($MP_{2,5}$ RUS), levoglucosano y potasio. Sobre la exposición a $MP_{2,5}$ para cada ventana de exposición, el percentil 25 supera los niveles anuales de exposición recomendados por la OMS ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (5). Lo mismo ocurre a partir del percentil 50 (mediana) y la normativa nacional de exposición anual ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (27). Las ventanas de exposición de menor duración poseen mayores concentraciones y variabilidad de los contaminantes, posiblemente acentuado por los efectos estacionales (Figura 10). Al comparar las concentraciones de $MP_{2,5}$ sitio central y $MP_{2,5}$ RUS, los segundos presentan mayor tendencia central y variabilidad, posiblemente por incorporar la variabilidad espacial.

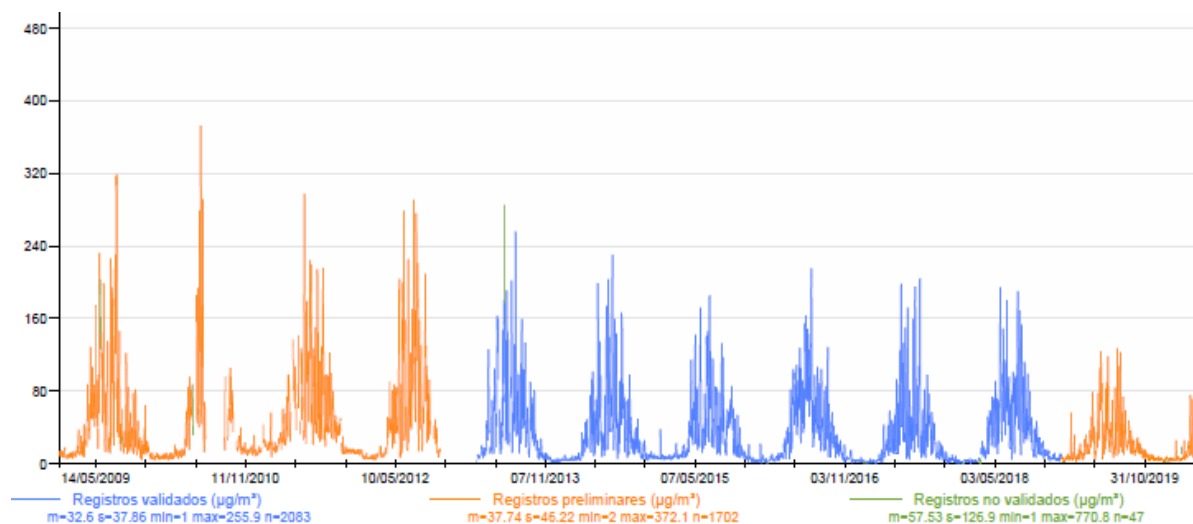


Figura 10. Promedios mensuales de registro diario de MP_{2,5} entre los años 2009 y 2015, estación de monitoreo Las Encinas, Temuco.

Fuente: Sistema de Información Nacional del Medio Ambiente, Ministerio del Medio Ambiente (39).

Tabla 11. Niveles de exposición a MP_{2,5}, levoglucosano y potasio soluble según ventana de exposición en el embarazo.

Variable	N	Mín	Máx	Mediana (DE)	p5	p25	p75	pP95	RIC
MP_{2,5} sitio central									
Embarazo completo	13.595	6,71	77,40	38,53 (10,84)	21,67	31,80	48,61	57,94	16,81
Primer trimestre	13.595	4,25	103,89	32,03 (28,20)	7,24	13,39	64,43	89,00	51,05
Segundo trimestre	13.595	4,25	103,89	37,49 (27,98)	7,20	15,28	63,91	89,01	48,63
Tercer trimestre	13.533	3,35	140,30	34,16 (26,73)	7,31	13,92	65,50	87,11	46,58
20 semanas	13.595	5,22	85,18	39,22 (23,38)	8,85	18,02	59,00	81,70	40,98
MP_{2,5} RUS									
Embarazo completo	13.578	9,75	138,70	58,79 (20,43)	30,58	45,42	74,09	97,21	28,67
Primer trimestre	13.578	4,01	228,98	48,57 (45,31)	9,60	20,44	95,91	143,16	75,47
Segundo trimestre	13.578	3,76	223,25	53,66 (45,16)	9,68	21,91	97,16	145,14	75,25
Tercer trimestre	13.516	4,11	268,40	50,04 (43,09)	9,78	20,82	90,89	139,04	70,08
20 semanas	13.578	5,58	192,58	57,32 (38,12)	13,04	27,47	89,01	129,95	61,54
Levoglucosano RUS									
Embarazo completo	13.578	0,04	4,83	1,13 (0,69)	0,37	0,74	1,65	2,57	0,91
Primer trimestre	13.578	0,01	10,79	0,66 (1,48)	0,03	0,13	2,04	4,27	1,91
Segundo trimestre	13.578	0,01	10,71	0,79 (1,46)	0,03	0,15	2,09	4,29	1,94
Tercer trimestre	13.516	0,01	9,70	0,70 (1,36)	0,03	0,14	1,87	3,96	1,73
20 semanas	13.578	0,01	8,50	0,97 (1,23)	0,06	0,26	2,00	3,73	1,74
Potasio RUS									
Embarazo completo	13.578	0,14	2,48	0,78 (0,28)	0,41	0,61	0,99	1,30	0,38
Primer trimestre	13.578	0,04	3,97	0,64 (0,62)	0,12	0,26	1,30	1,95	1,04
Segundo trimestre	13.578	0,05	3,67	0,71 (0,62)	0,12	0,28	1,31	1,96	1,03
Tercer trimestre	13.516	0,05	4,12	0,66 (0,59)	0,13	0,27	1,23	1,88	0,96
20 semanas	13.578	0,06	3,33	0,77 (0,52)	0,16	0,36	1,20	1,74	0,84

N: Número de observaciones, Min: Mínimo, Máx: Máximo, DE: Desviación estándar, P: Percentil, RIC: Rango intercuartílico, RUS: Regresión uso de suelo.

7.3 Modelos epidemiológicos

7.3.1 Modelo causal

La Figura 11 muestra el GAD construido con el propósito de comprender de mejor manera las relaciones causales entre la exposición a $MP_{2,5}$ por quema de leña y la presentación de desórdenes hipertensivos durante el embarazo y preeclampsia. En color rojo se observa la variable de exposición y en verde la variable de respuesta. En blanco se observan variables no disponibles (no medidas). En gris, azul y amarillo, se muestran los ancestros de las variables de exposición, de respuesta y comunes, respectivamente. Como set mínimo de ajuste se identifica el nivel socioeconómico.

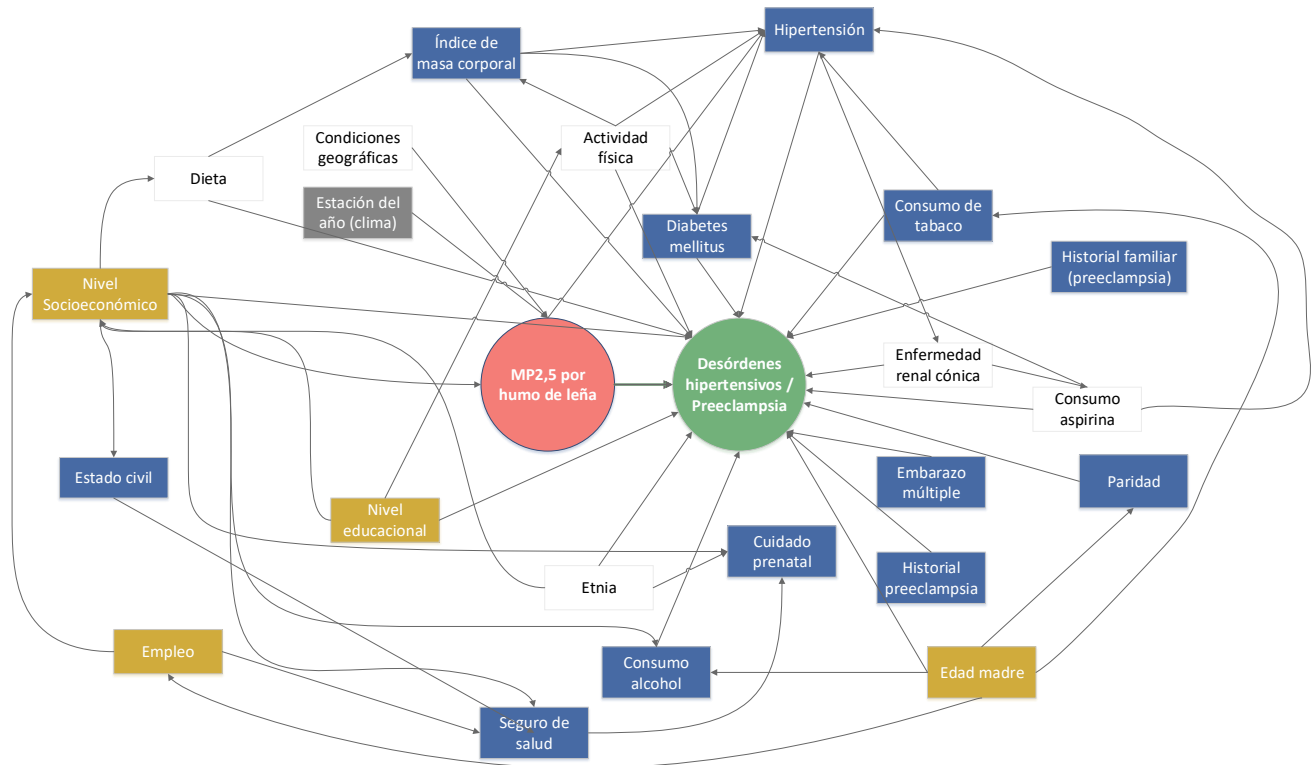


Figura 11. Grafo acíclico dirigido ara el efecto de $MP_{2,5}$ en la presentación de desórdenes hipertensivos durante el embarazo y preeclampsia.

7.3.2 Modelos estadísticos

La Tabla 12 muestra la asociación bivariada entre cada covariable estudiada y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia. Se identifica una asociación significativa de riesgo entre edad de la madre, mujeres gestantes con empleo y estudios secundarios y superiores (en relación a estudios primarios). En cuanto a antecedentes de salud, el IMC pre gestacional, la presentación de diabetes pre gestacional y la hipertensión se relacionan significativamente con la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia. La condición de fumadora de tabaco se identifica como una asociación significativa de tipo protector a la presentación de preeclampsia. El año de concepción y la diabetes gestacional presenta una asociación significativa de riesgo solo para la presentación de desórdenes hipertensivos. La concepción en invierno y algunos meses del año presentan asociación significativa protectora con la presentación de preeclampsia. Se observa además mayor riesgo de preeclampsia bajo un cuidado prenatal adecuado en relación a uno adecuado plus. Madres nulíparas y con embazos múltiples poseen mayor riesgo de presentar desórdenes hipertensivos y preeclampsia.

La Tabla 13 muestra la relación estadística entre la exposición a $MP_{2,5}$ y marcadores por quema de leña y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia. En el caso de desórdenes hipertensivos, se identifica escasa asociación, mientras que en el caso de preeclampsia, se observan algunas asociaciones que incluso alcanzan significancia estadística, de las cuales algunas son de tipo protector. Lo último, posiblemente debido a confusión por la falta de ajuste por otras variables.

Tabla 12. Análisis bivariado entre covariables y desórdenes hipertensivos y preeclampsia.

Covariable	Desórdenes hipertensivo			Preeclampsia		
	OR (IC 95%)	Valor p	Valor p de ANOVA*	OR (IC 95%)	Valor p	Valor p de ANOVA*
Antecedentes individuales						
Edad madre (años)	1,02 (1,01 – 1,03)	<0,01	--	1,02 (1,01 – 1,03)	<0,01	--
Antecedentes demográficos						
Comuna, Temuco	0,99 (0,85 – 1,16)	0,92	0,92	1,03 (0,80 – 1,31)	0,84	0,84
Nivel socioeconómico						
Alto	Referencia		0,86	Referencia		0,98
Medio alto	0,94 (0,76 – 1,16)	0,55	--	0,94 (0,66 – 1,32)	0,71	--
Medio bajo	0,94 (0,78 – 1,14)	0,55	--	0,95 (0,70 – 1,29)	0,75	--
Bajo	0,90 (0,72 – 1,14)	0,39	--	0,94 (0,65 – 1,36)	0,76	--
Estudios						
Ninguno o primario	Referencia		<0,01	Referencia		<0,01
Secundario	1,37 (1,17 - 1,61)	<0,01	--	1,61 (1,25 – 2,06)	<0,01	--
Superior	1,16 (1,02 – 1,33)	0,03	--	1,09 (0,87 – 1,35)	0,47	--
Condición de empleo						
No empleada	Referencia		0,01	Referencia		0,01
Empleada	1,21 (1,07 – 1,38)	<0,01	--	1,38 (1,12 – 1,70)	<0,01	--
Estudiante	1,04 (0,89 – 1,22)	0,62	--	1,21 (0,94 – 1,55)	0,14	--
Estado civil, Madre soltera	1,02 (0,9 – 1,14)	0,78	0,78	0,95 (0,78 – 1,15)	0,60	0,60
Antecedentes de salud						
IMC pre gestación	1,09 (1,08 – 1,10)	<0,01	--	1,08 (1,06 – 1,10)	<0,01	--
Fumadora de tabaco	0,81 (0,63 – 1,05)	0,12	0,11	0,51 (0,31 – 0,87)	0,01	0,01
Diabetes pre gestacional	2,60 (1,56 – 4,34)	<0,01	<0,01	3,21 (1,60 – 6,44)	<0,01	<0,01
Hipertensión	2,77 (2,04 – 3,74)	<0,01	<0,01	3,50 (2,32 – 5,27)	<0,01	<0,01
Antecedentes de embarazo						
Temporada de Concepción, Invierno	0,95 (0,85 – 1,06)	0,37	0,37	0,82 (0,68 – 0,99)	0,03	0,03
Mes de concepción						
Enero	Referencia		0,13	Referencia		0,03
Febrero	0,93 (0,72 – 1,21)	0,59	--	0,59 (0,38 – 0,90)	0,02	--
Marzo	0,87 (0,68 – 1,13)	0,31	--	0,81 (0,56 – 1,19)	0,29	--
Abril	0,82 (0,62 – 1,07)	0,14	--	0,59 (0,38 – 0,91)	0,02	--
Mayo	0,77 (0,59 – 1,02)	0,06	--	0,59 (0,38 – 0,91)	0,02	--
Junio	0,68 (0,52 – 0,91)	0,01	--	0,45 (0,28 – 0,72)	<0,01	--
Julio	0,85 (0,65 – 1,11)	0,23	--	0,67 (0,44 – 1,01)	0,06	--
Agosto	1,09 (0,84 – 1,41)	0,52	--	0,72 (0,48 – 1,10)	0,13	--
Septiembre	0,99 (0,76 – 1,29)	0,96	--	0,86 (0,58 – 1,28)	0,46	--
Octubre	0,89 (0,68 – 1,17)	0,41	--	0,60 (0,39 – 0,93)	0,02	--
Noviembre	0,81 (0,62 – 1,07)	0,14	--	0,76 (0,5 – 1,14)	0,19	--
Diciembre	0,92 (0,71 – 1,18)	0,50	--	0,90 (0,62 – 1,31)	0,59	--
Año de concepción						
2009	Referencia		<0,01	Referencia		0,78
2010	0,77 (0,63 – 0,93)	0,01	--	1,10 (0,8 – 1,52)	0,56	--
2011	0,74 (0,61 – 0,90)	<0,01	--	0,93 (0,67 – 1,31)	0,69	--
2012	0,59 (0,48 – 0,72)	<0,01	--	0,98 (0,7 – 1,37)	0,90	--
2013	0,61 (0,5 – 0,74)	<0,01	--	1,02 (0,73 – 1,41)	0,91	--
2014	0,83 (0,69 – 1,00)	0,05	--	1,20 (0,87 – 1,65)	0,26	--
2015	0,72 (0,53 – 0,99)	0,04	--	0,94 (0,55 – 1,58)	0,81	--
Adecuación al cuidado prenatal						
Adecuado plus	Referencia		0,18	Referencia		0,01
Adecuado	1,19 (1,01 - 1,41)	0,04	--	1,59 (1,22 – 2,09)	<0,01	--
Intermedio	1,19 (0,88 – 1,60)	0,27	--	1,12 (0,79 - 1,60)	0,53	--
Inadecuado	1,07 (0,88 – 1,31)	0,51	--	1,56 (0,96 - 2,52)	0,07	--
Diabetes gestacional	1,32 (1,07 – 1,63)	0,01	0,01	1,26 (0,9 – 1,77)	0,18	0,19
Nuliparidad	1,52 (1,35 – 1,70)	<0,01	<0,01	1,75 (1,45 – 2,11)	<0,01	<0,01
Embarazos múltiples	1,55 (1,12 – 2,14)	0,01	0,01	2,16 (1,38 – 3,36)	<0,01	<0,01

*Valor p de análisis ANOVA para el nivel.

Tabla 13. Análisis bivariado entre MP_{2,5}, levoglucosano y potasio soluble por cada RIC y desórdenes hipertensivos y preeclampsia.

Ventana de exposición	Desórdenes hipertensivos		Preeclampsia	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
MP_{2,5} sitio central				
Embarazo completo	0,99 (0,91 – 1,08)	0,84	1,04 (0,90 – 1,20)	0,57
Primer trimestre	0,90 (0,81 – 1,00)	0,05	0,77 (0,64 – 0,91)	<0,01
Segundo trimestre	1,02 (0,93 – 1,13)	0,64	1,10 (0,94 – 1,29)	0,25
Tercer trimestre	1,07 (0,97 – 1,18)	0,20	1,23 (1,05 – 1,45)	0,01
20 semanas	0,94 (0,85 – 1,04)	0,21	0,85 (0,72 – 1,00)	0,05
MP_{2,5} RUS				
Embarazo completo	0,95 (0,88 – 1,04)	0,24	0,99 (0,87 – 1,13)	0,89
Primer trimestre	0,90 (0,82 – 0,99)	0,03	0,77 (0,65 – 0,90)	<0,01
Segundo trimestre	0,99 (0,90– 1,09)	0,91	1,06 (0,91 – 1,23)	0,47
Tercer trimestre	1,03 (0,94 – 1,13)	0,59	1,18 (1,01 – 1,36)	0,03
20 semanas	0,97 (0,90 – 1,05)	0,50	0,84 (0,72 – 0,97)	0,02
Levoglucosano RUS				
Embarazo completo	1,00 (0,93 – 1,07)	0,93	0,95 (0,84 – 1,08)	0,43
Primer trimestre	0,95 (0,88 – 1,02)	0,16	0,83 (0,73- 0,95)	0,01
Segundo trimestre	1,03 (0,96 – 1,11)	0,40	1,02 (0,91 – 1,15)	0,75
Tercer trimestre	1,02 (0,95 – 1,09)	0,67	1,07 (0,95 – 1,19)	0,25
20 semanas	0,97 (0,90 – 1,05)	0,50	0,86 (0,75 – 0,98)	0,02
Potasio RUS				
Embarazo completo	0,96 (0,88 – 1,04)	0,28	1,02 (0,89 – 1,17)	0,76
Primer trimestre	0,90 (0,82 – 0,98)	0,02	0,78 (0,66 – 0,91)	<0,01
Segundo trimestre	1,00 (0,91 – 1,09)	0,97	1,09 (0,94 – 1,26)	0,26
Tercer trimestre	1,04(0,94 – 1,14)	0,46	1,21 (1,04 – 1,41)	0,02
20 semanas	0,92 (0,84 – 1,01)	0,08	0,86 (0,74 – 0,99)	0,04

Los resultados del análisis multivariado se muestran en las siguientes tablas. La Tabla 14 (modelo A), muestra los resultados de modelos ajustados por la variable obtenida a partir del GAD y las variables cuyo análisis bivariado fue significativo (Tabla 12). La Tabla 15 representa estos mismos modelos considerando además las variables de interacción significativas (modelo B desórdenes hipertensivos: estudios; modelo B preeclampsia: fumadora de tabaco y estudios). Los OR señalados en el modelo B desórdenes hipertensivos corresponden a la población de embarazadas con educación primaria/sin estudios (n=4.489), mientras que el modelo B

preeclampsia representa a la población de embarazadas no fumadoras y con educación primaria/sin estudios (n=4.003). Todos los modelos poseen un adecuado ajuste.

En relación al modelo A, no se identifican asociaciones entre la exposición a $MP_{2,5}$ ni trazadores de humo de leña y la presentación de desórdenes hipertensivos durante el embarazo. Para preeclampsia, en general, la ventana de exposición de mayor riesgo corresponde a las 20 semanas de gestación, seguida del primer y segundo trimestre. Al comparar los resultados de $MP_{2,5}$ sitio central y $MP_{2,5}$ RUS, si bien no se detectan mayores diferencias, en el caso de los segundos se observa una reducción de los intervalos de confianza, con mayores valores de significancia, que puede deberse al mejor ajuste dado el uso de un modelo espacial. En general, las asociaciones son positivas, con ORs que alcanzan cerca de un 50%. Al considerar los trazadores, las tendencias en las asociaciones se mantienen, y en muchos casos tanto la magnitud de asociación como el ajuste aumenta, particularmente para levoglucosano durante el primer trimestre y las 20 semanas de gestación.

En los modelos B, en que se reportan los riesgos para mujeres de menores estudios y no fumadoras, se comienzan a observar asociaciones mayoritariamente positivas entre la exposición a $MP_{2,5}$, levoglucosano y potasio soluble y la presentación de desórdenes hipertensivos, aunque pocos casos alcanzan la significancia estadística. En el caso de preeclampsia, las ventanas de exposición embarazo completo, segundo trimestre y 20 semanas de gestación se repiten como las de mayor asociación entre los distintos contaminantes evaluados. Al comparar $MP_{2,5}$ sitio central y $MP_{2,5}$ RUS, si bien en ambos se observan asociaciones, estas son más acentuadas y con mayor significancia para el segundo. Respecto a $MP_{2,5}$, levoglucosano y potasio, las ventanas de exposición embarazo completo, segundo trimestre, 20 semanas de gestación se mantienen como las de mayor magnitud y significancia, con valores de ORs importantes que varían entre 1,45 y 2,15.

Tabla 14. Odds ratio para desórdenes hipertensivos y preeclampsia durante el embarazo por cada RIC de MP_{2,5}, levoglucosano y potasio soluble (modelo A).

Ventana de exposición	Desórdenes hipertensivos*		Preeclampsia**	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
MP_{2,5} sitio central				
Embarazo completo	0,97 (0,85 – 1,10)	0,61	1,11 (0,81 – 1,52)	0,50
Trimestre 1	0,91 (0,80 – 1,04)	0,19	1,47 (0,72 – 2,99)	0,29
Trimestre 2	1,00 (0,89 – 1,14)	0,96	1,39 (0,77 – 2,53)	0,28
Trimestre 3	1,03 (0,91 – 1,17)	0,63	0,77 (0,43 – 1,36)	0,36
Semana 20	0,94 (0,83 – 1,07)	0,35	1,74 (0,91 – 3,34)	0,10
MP_{2,5} RUS				
Embarazo completo	0,94 (0,84 – 1,06)	0,33	1,15 (0,90 – 1,46)	0,26
Trimestre 1	0,91 (0,81 – 1,03)	0,14	1,24 (0,75 – 2,06)	0,41
Trimestre 2	0,99 (0,88 – 1,12)	0,84	1,44 (0,92 – 2,26)	0,11
Trimestre 3	1,01 (0,90 – 1,14)	0,87	0,96 (0,62 – 1,47)	0,84
Semana 20	0,93 (0,83 – 1,05)	0,24	1,44 (0,91 – 2,26)	0,12
Levoglucosano RUS				
Embarazo completo	0,95 (0,84 – 1,06)	0,36	1,20 (0,98 – 1,46)	0,08
Trimestre 1	0,91 (0,80 – 1,02)	0,11	1,41 (1,06 – 1,88)	0,02
Trimestre 2	0,99 (0,88 – 1,11)	0,86	1,23 (0,95 – 1,61)	0,12
Trimestre 3	1,02 (0,90 – 1,15)	0,79	0,93 (0,71 – 1,21)	0,60
Semana 20	0,93 (0,83 – 1,04)	0,21	1,49 (1,11 – 2,00)	0,01
Potasio RUS				
Embarazo completo	0,95 (0,84 – 1,06)	0,36	1,15 (0,90 – 1,46)	0,25
Trimestre 1	0,91 (0,80 – 1,02)	0,11	1,22 (0,75 – 1,99)	0,42
Trimestre 2	0,99 (0,88 – 1,11)	0,86	1,44 (0,94 – 2,21)	0,09
Trimestre 3	1,02 (0,90 – 1,15)	0,79	0,97 (0,62 – 1,51)	0,88
Semana 20	0,93 (0,83 – 1,04)	0,21	1,41 (0,93 – 2,16)	0,11

*Ajustado por edad de la madre, estudios, empleo, nivel socioeconómico, índice de masa corporal, diabetes pre gestacional, hipertensión, diabetes gestacional, nuliparidad, embarazos múltiples, año concepción.

**Ajustado por edad de la madre, estudios, empleo, nivel socioeconómico, condición fumadora de la madre, índice de masa corporal, diabetes pre gestacional, hipertensión, adecuación al cuidado prenatal, nuliparidad, embarazos múltiples, mes de concepción.

Tabla 15. Odds ratio para desórdenes hipertensivos y preeclampsia durante el embarazo por cada RIC de MP_{2,5}, levoglucosano y potasio soluble (modelo B).

Ventana de exposición	Desórdenes hipertensivos*		Preeclampsia**	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
MP_{2,5} sitio central				
Embarazo completo	1,20 (0,97 – 1,49)	0,10	1,50 (0,96 – 2,34)	0,07
Trimestre 1	0,93 (0,73 – 1,19)	0,58	1,49 (0,67 – 3,33)	0,33
Trimestre 2	1,21 (0,97 – 1,50)	0,09	1,94 (0,99 – 3,78)	0,05
Trimestre 3	1,12 (0,89 – 1,40)	0,33	0,81 (0,42- 1,56)	0,53
Semana 20	1,04 (0,83 – 1,32)	0,71	2,15 (1,03 – 4,49)	0,04
MP_{2,5} RUS				
Embarazo completo	1,16 (0,96 – 1,40)	0,13	1,61 (1,13 – 2,29)	0,01
Trimestre 1	0,94 (0,75 – 1,17)	0,58	1,31 (0,72 – 2,40)	0,38
Trimestre 2	1,19 (0,96 – 1,46)	0,11	2,01 (1,20 – 3,37)	0,01
Trimestre 3	1,13 (0,92 – 1,39)	0,25	1,09 (0,64 – 1,83)	0,75
Semana 20	1,03 (0,84 – 1,28)	0,76	1,79 (1,05 – 3,06)	0,03
Levoglucosano RUS				
Embarazo completo	1,22 (1,02 – 1,45)	0,03	1,63 (1,21 – 2,20)	<0,01
Trimestre 1	1,03 (0,87 – 1,21)	0,77	1,60 (1,11 – 2,30)	0,01
Trimestre 2	1,17 (1,00 – 1,37)	0,04	1,59 (1,16 – 2,18)	<0,01
Trimestre 3	1,06 (0,91 – 1,24)	0,43	0,95 (0,67 – 1,34)	0,76
Semana 20	1,11 (0,93 – 1,33)	0,24	1,96 (1,35 – 2,83)	<0,01
Potasio RUS				
Embarazo completo	1,11 (0,92 – 1,35)	0,28	1,45 (1,01 – 2,07)	0,04
Trimestre 1	0,92 (0,74 – 1,14)	0,46	1,24 (0,69 – 2,23)	0,46
Trimestre 2	1,15 (0,94 – 1,41)	0,17	1,87 (1,14 – 3,06)	0,01
Trimestre 3	1,11 (0,89 – 1,38)	0,37	1,03 (0,60 – 1,79)	0,90
Semana 20	1,01 (0,82 – 1,23)	0,95	1,64 (1,00 – 2,70)	0,05

*Ajustado por edad de la madre, estudios, empleo, nivel socioeconómico, índice de masa corporal, diabetes pre gestacional, hipertensión, diabetes gestacional, nuliparidad, embarazos múltiples, año concepción. Variable de interacción: Estudios.

**Ajustado por edad de la madre, estudios, empleo, nivel socioeconómico, condición fumadora de la madre, índice de masa corporal, diabetes pre gestacional, hipertensión, adecuación al cuidado prenatal, nuliparidad, embarazos múltiples, mes de concepción. Variables de interacción: Consumo de tabaco, Estudios.

8 Discusión

Este estudio buscó determinar la asociación entre la exposición a contaminación del aire por $MP_{2,5}$ atribuible a leña durante el embarazo y la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia. Se identificaron asociaciones de significancia estadística, especialmente para la presentación de preeclampsia y la exposición a $MP_{2,5}$, levoglucosano y potasio soluble durante el embarazo completo, el segundo trimestre y las 20 semanas de gestación.

Desde el punto de vista metodológico se han incorporado como parte del análisis las mediciones de $MP_{2,5}$ de sitio central Las Encinas y aquellas obtenidas a partir del modelo RUS. En el análisis descriptivo se observa que los niveles de exposición obtenidos a partir del modelo RUS muestran mayor magnitud y variabilidad, lo cual podría estar explicado por la incorporación de variables no solo temporales (como lo son las obtenidas para el sitio central), sino que también de tipo espacial (87), entregando un mayor nivel de precisión de los niveles de exposición en referencia al domicilio de cada una de las mujeres de la muestra. Si bien los niveles de riesgo entre ambas mediciones no son marcadas, los valores de $MP_{2,5}$ RUS muestran intervalos de confianza más acotados y con significancias mayores, lo que podría ser indicativo de una mejor representación de los niveles de exposición.

El modelo de regresión logística A identifica principalmente asociaciones positivas, donde solo algunas son significativas. Al comparar los resultados con el modelo B, se observa que el riesgo de presentar preeclampsia frente a la exposición de $MP_{2,5}$, levoglucosano y potasio soluble aumenta en los grupos de mujeres de menor educación y no fumadoras, señalando que, al incorporar variables de interacción dentro de los modelos logísticos multivariados, es posible identificar más

ventanas de exposición consideradas como de riesgos y diferencias importantes de los niveles de riesgo entre estratos.

Los resultados muestran que la exposición a $MP_{2,5}$, levoglucosano y potasio soluble durante el segundo trimestre y las 20 semanas de gestación aumentan el riesgo de presentación de preeclampsia. Período que coincide con el proceso de placentación. Si bien aún la evidencia no es concluyente, múltiples estudios apuntan hacia que la exposición a $MP_{2,5}$ aumenta el riesgo de presentar hipertensión (19). Junto a esto, durante el embarazo las mujeres presentan cambios vasculares que las podrían hacer más vulnerables a los efectos adversos del $MP_{2,5}$ (67). De esta forma, se ha observado que la inhalación de $MP_{2,5}$ puede dirigir a un proceso de estrés oxidativo e inflamación sistémica, derivando también en un estrés oxidativo e inflamación de la placenta. Adicionalmente, estudios experimentales han señalado que la placenta parece ser un órgano muy sensible a los efectos del $MP_{2,5}$. Entre las consecuencias observadas se encuentra la alteración de la vascularidad de la placenta, una disfunción endotelial y perjudicar la implantación y disminuir el diámetro de los vasos sanguíneos maternos (19). Efectos que podrían afectar en la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia.

Los valores de riesgo frente a la exposición de $MP_{2,5}$ y los trazadores de leña y la presentación de preeclampsia son similares, lo cual se condice con que la quema de leña la principal fuente de contaminación en Temuco (37). Por otro lado, estos resultados señalan que tanto la exposición a MP total como la exposición a humo de leña presentan toxicidad ante la presentación de preeclampsia, sin una diferencia notoria entre ambos niveles de toxicidad.

De acuerdo a los resultados del modelo de regresión logística, la falta de asociación entre la exposición a $MP_{2,5}$ y la presentación de desórdenes hipertensivos durante el embarazo se condice

con un estudio de cohorte realizado en Nueva York entre los años 2008 y 2010. Sin embargo, estudios previos sí han detectado asociaciones positivas. Mobasher *et al*, 2013 (59) identifica una asociación positiva de la exposición a $MP_{2,5}$ durante el primer trimestre (OR= 3,94 (C 95% 1,82-8,55), mientras que Xu *et al*, 2014 (61), detecta asociaciones positivas durante el segundo trimestre (OR=1,28, IC 95% 1,13-1,46) y el período completo del embarazo (OR= 1,24 (IC 95% 1,08-1,43). De la misma forma, Xue y colaboradores, 2018 (60) evidencian asociaciones entre el período completo de exposición (OR=1,10, IC 95% 1,08-1,12) y cada uno de los trimestres (OR primer trimestre=1,04, IC 95%1,03-1,06; OR segundo trimestre=1,06, IC 95% 1,05-1,07; OR tercer trimestre=1,04, IC 95% 1,03-1,05), mientras que Yang *et al*, 2020 encuentra asociación entre la exposición a $MP_{2,5}$ y la presentación de desórdenes hipertensivos en el embarazo (OR=1,14 IC 95% 1,09-1,20) (65). Lo mencionado puede ser indicativo de que la exposición a humo de leña puede ser menos tóxico frente a la presentación de desórdenes hipertensivos.

En el caso de preeclampsia, estudios previos respaldan la asociación entre la exposición $MP_{2,5}$ y su presentación durante el período completo de embarazo y el tercer trimestre (68, 69) y la exposición durante el primer mes de gestación y la aparición de preeclampsia temprana y la exposición en los meses 2, 3, 4 y 5 de embarazo y la presentación de preeclampsia tardía (74). Sin embargo, con la excepción del último, no hay investigaciones que hayan evidenciado la exposición a $MP_{2,5}$ a las 20 semanas ni el primer y segundo trimestre de gestación y la presentación de preeclampsia. Al comparar el nivel de riesgo de preeclampsia durante el período completo por RIC, se observa que el OR obtenido en esta tesis (OR= 1,61 IC 95% 1,13 – 2,29) es superior al estudio de Dadvand *et al*, 2013 (OR= 1,32 IC 95% 1,02 -1,71) (68). Sin embargo, al comparar por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ los niveles de riesgo se invierten (OR $PM_{2,5}$ RUS= 1,18, OR $PM_{2,5}$ Dadvand *et al*= 1,72). Una situación similar se observa con el estudio de Assibey-Mensah y colaboradores (74), donde los resultados de

riesgo durante la semana 20 de gestación obtenidos en esta tesis alcanza un 79%, mientras que los obtenidos por el estudio al mes 5 son de un 19%. A pesar de esto, al contrastar por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, se observa un OR inferior para el $\text{PM}_{2,5}$ RUS (OR=1,10) en relación al del estudio (OR=1,61). Si bien los resultados de la tesis son sugerentes de toxicidad, esta pareciera ser menos que la detectada por Dadvand *et al* (68) y Assibey-Mensah y colaboradores (74).

Respecto al impacto de la exposición particular a humo por quema de leña en la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia, un primer acercamiento a identificar esta asociación es el realizado por Agrawal y Yamamoto (2015), en que mediante una encuesta identifican que la exposición del humo intradomiciliario por quema de biomasa y combustibles sólidos representa el doble de riesgo para la presentación de síntomas de preeclampsia/eclampsia (OR ajustado= 2,21; IC 95% 1,26 – 3,87) (81). Dos investigaciones recientes realizadas en Nueva York han estudiado su efecto mediante el marcador específico de leña Delta-C, marcador considerado un sustituto del humo por quema de leña por su fuerte correlación con levoglucosano y potasio (63,74). Si bien los resultados muestran asociaciones positivas a la presentación de desórdenes hipertensivos (OR=1,21 IC 95% 1,01-1,45) y preeclampsia (OR primer mes=1,41, 95% IC 1,00-1,99; OR séptimo mes= OR=1,28, IC 95% 1,06-1,54), las ventanas de exposición consideradas como de riesgo (primer y séptimo mes) son parcialmente coincidentes con los resultados encontrados en este estudio. Por otro lado, en el caso de preeclampsia, estas presentan niveles de riesgo inferiores a los detectados mediante el análisis de levoglucosano y potasio en todas las ventanas con significancia estadística.

Considerando que el material particulado corresponde a una mezcla de contaminantes, cabe preguntarse la existencia de diferencias en su toxicidad según su fuente de origen. Si bien se ha estudiado la relación de contaminación del aire por fuentes específicas y su efecto en la mujer embarazada, estos se han centrado principalmente en el tráfico (58,71–73). Es de nuestro

conocimiento que este estudio es uno de los primeros en investigar las consecuencias de la exposición a contaminación por quema de leña mediante marcadores específicos y su efecto en mujeres embarazadas y concretamente a lo que se refieren los desórdenes hipertensivos durante el embarazo. Tal como se ha mencionado en una investigación anterior, el uso de marcadores específicos es importante debido a que la composición química y, por lo tanto, la toxicidad del $MP_{2,5}$ puede variar dependiendo de la (s) fuente (s) de origen (74).

Como han mencionado por otros autores, la discrepancia entre los resultados podría deberse a diferencias metodológicas entre los estudios (19), ya sea por los métodos utilizados para la medición de la exposición, como los modelos estadísticos utilizados en el análisis de datos.

Los resultados de esta tesis, además de entregar nuevos antecedentes en relación al riesgo que la exposición a humo por quema de leña genera en embarazadas, refuerza resultados del efecto de este contaminante en la salud de la población de Temuco. Este es el caso de la investigación de Sanhueza *et al* (2005) donde se ha observado que los riesgos relativos de mortalidad por causas respiratorias y cardiovasculares de Temuco son mayores a las de Santiago, posiblemente por la composición química del material particulado (97).

En adición a lo anterior, los resultados de este estudio complementan los obtenidos por la tesis doctoral Medio ambiente y embarazo: un análisis espacial en Temuco (83). Si bien se utilizan distintas metodologías de análisis lo que no permite su comparación, la incorporación de trazadores de quema de leña da mayor especificidad a los resultados detectados. El siguiente paso sería analizar los datos bajo una misma metodología.

Este estudio tiene algunos elementos que deben ser tomados en consideración. Los antecedentes de exposición de las embarazadas consideran que su domicilio es representativo de los niveles de exposición a los que comúnmente se encuentran. Este estudio solo considera a mujeres atendidas en el hospital público, de las cuales un 90,4% pertenecía a un seguro de salud público, esto podría representar un sesgo de selección al no considerar a las mujeres que se atiendan en centros de salud privados. El análisis bivariado señala que madres fumadoras poseen una condición protectora frente a la presentación de preeclampsia. Si bien hay estudios que indican que madres fumadoras tienen menor riesgo de presentar desórdenes hipertensivos durante el embarazo, una investigación reciente señala que fumar en gran cantidad aumentaría el riesgo de presentar las patologías en cuestión (98). Situación debe ser evaluada con mayor profundidad. De la misma forma, la temporada de concepción en invierno es de tipo protectora frente a la presentación de desórdenes hipertensivos y preeclampsia. La temporada de invierno considera los meses entre abril y septiembre, lo que podría disminuir los niveles de contaminación durante los meses de mayor uso de leña domiciliaria. Dado que los resultados entregados en esta tesis (modelo de regresión logística B) corresponden a mujeres no fumadoras y sin estudios, es importante indagar sobre los niveles de riesgo de aquellas embarazadas pertenecientes a la condición fumadora y con niveles de estudio secundario y superiores. En adición a lo anterior, esta tesis solo incorpora regresiones logísticas para el análisis de los datos obtenidos, sin embargo, es posible que existan ciertos niveles de exposición cuyo impacto en la salud de embarazadas sea mayor. Para esto, se sugiere profundizar los resultados, por ejemplo, utilizando modelos GAM y modelos umbral, frecuentemente empleados en toxicología cuando la curva de dosis respuesta presenta una dosis umbral (99).

En resumen, los resultados de este estudio aportan evidencia de los efectos negativos de la contaminación del aire por quema de leña en la salud de la población y, específicamente, en la salud reproductiva de mujeres. En Temuco la quema de leña residencial es el principal contaminante del aire (37). Si bien las políticas públicas concernientes a la contaminación del aire deben equilibrar los riesgos para la salud y factores tecnológicos, económicos y otros factores políticos y sociales propios del país (5), es importante que Chile continúe evaluando y enfocando sus esfuerzos en el desarrollo de políticas energéticas más eficiente, que disminuyan los niveles de contaminación del aire y que contribuyan al desarrollo de sociedades más sustentables de tal manera de proteger el bienestar de la sociedad actual, las generaciones futuras y su equilibrio con el ambiente.

9 Conclusión

Los niveles de $MP_{2,5}$ detectados en las comunas de Temuco y Padre Las Casas superan a los establecidos en la norma nacional y por lo tanto de la OMS. El uso de leña domiciliaria es la principal fuente de contaminación en Temuco. La exposición al humo por quema de leña se ha visto tiene múltiples efectos sobre la salud de la población. Este estudio detecta una asociación de riesgo entre la exposición de $MP_{2,5}$ y a $MP_{2,5}$ producto de la quema de leña y la presentación de preeclampsia, particularmente durante el segundo trimestre y las 20 semanas de gestación en embarazadas domiciliadas en Temuco y Padre Las Casas, donde los valores de riesgo frente a la exposición de $MP_{2,5}$ y los trazadores de leña y la presentación de preeclampsia son similares. Estos resultados son complementarios a los encontrados por investigaciones previas y entregan nuevos antecedentes que podrían ayudar en la evaluación de las estrategias nacionales sobre la contaminación del aire.

10 Bibliografía

1. Ministerio del medio ambiente. Guía de Calidad del Aire y Educación Ambiental [Internet]. Santiago; 2016. Disponible en: <https://mma.gob.cl/wp-content/uploads/2018/08/Guia-para-Docentes-Sobre-Calidad-del-Aire-003.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la contaminación atmosférica urbana [Internet]. WHO. World Health Organization; 2014 [citado 9 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/background_information/es/index2.html
3. Organización Mundial de la Salud. Contaminación del aire de interiores y salud [Internet]. 2018 [citado 9 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/household-air-pollution-and-health>
4. Ministerio del Medio Ambiente. Indicadores ambientales [Internet]. [citado 9 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://sinia.mma.gob.cl/#directo>
5. OMS. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actual Mund 2005. 2005;Resumen de:1–21.
6. Organización Mundial de la Salud. Contaminación atmosférica y salud infantil [Internet]. Suiza; 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275548/WHO-CED-PHE-18.01-spa.pdf?ua=1>
7. Organización Mundial de la Salud. Nueve de cada diez personas de todo el mundo respiran aire contaminado Sin embargo, cada vez hay más países que toman medidas [Internet]. [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>
8. Organización Mundial de la Salud. Contaminación del aire [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [citado 9 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/topics/air_pollution/es/
9. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible [Internet]. [citado 14 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.onu.cl/es/sample-page/odm-en-chile/>
10. Choe SA, Kauderer S, Eliot MN, Glazer KB, Kingsley SL, Carlson L, et al. Air pollution, land use, and complications of pregnancy. *Sci Total Environ* [Internet]. 2018;645:1057–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.237>
11. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64(3):494–500.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. 2014.
13. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS para la prevención y tratamiento de la preeclampsia y eclampsia [Internet]. Organización mundial de la Salud. Ginebra; 2001. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/138405/9789243548333_spa.pdf?sequence=1
14. Frumkin H. Environmental Health From Global to Local. En: John Wiley & Sons, editor.

- Environmental Health From Global to Local. 3 rd. 2016. p. 896.
15. Organización Mundial de la Salud. Ambient air pollution: Pollutants. WHO [Internet]. 2017 [citado 7 de agosto de 2019]; Disponible en: <https://www.who.int/airpollution/ambient/pollutants/en/>
 16. Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: Lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc.* 2006;56(6):709–42.
 17. Kim KH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int* [Internet]. 2015;74:136–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005>
 18. Ohlwein MPH S, Hoffmann B, Institute for Occupational M, Medicine E, hospital Düsseldorf U, Kappeler Med Sci Techn R, et al. Health Effects of Ultrafine Particles - Systematic literature search and the potential transferability of the results to the German setting.
 19. Unated States Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment for Particulate Matter [Internet]. 2019. Disponible en: <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=347534>
 20. Naeher LP, Brauer M, Lipsett M, Zelikoff JT, Simpson CD, Koenig JQ, et al. Woodsmoke health effects: A review. *Inhal Toxicol.* 2007;19(1):67–106.
 21. Khalil MAK, Rasmussen RA. Tracers of wood smoke. *Atmos Environ.* 2003;37(9–10):1211–22.
 22. Schauer JJ, Kleeman MJ, Cass GR, Simoneit BRT. Measurement of emissions from air pollution sources. 3. C1-C29 organic compounds from fireplace combustion of wood. *Environ Sci Technol.* 2001;35(9):1716–28.
 23. Fine PM, Cass GR, Simoneit BRT. Chemical Characterization of Fine Particle Emissions from the Fireplace Combustion of Wood Types Grown in the Midwestern and Western United States. *Environ Eng Sci.* 2004;21(3):387–409.
 24. Díaz-Robles L, Saavedra H, Schiappacasse L, Cereceda-Balic F. The air quality in Chile [Internet]. *Air and Waste Management Association's Magazine for Environmental Managers.* 2011. Disponible en: <http://pubs.awma.org/gsearch/em/2011/8/diaz-robles.pdf>
 25. Ministerio del Medio Ambiente. Normativa aplicable [Internet]. [citado 15 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://sinca.mma.gob.cl/index.php/pagina/index/id/norma>
 26. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Evaluaciones del desempeño ambiental: Chile 2016 [Internet]. 2016. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/40308/S1600413_es.pdf
 27. Ministerio del Medio Ambiente. ESTABLECE NORMA PRIMARIA DE CALIDAD AMBIENTAL PARA MATERIAL PARTICULADO FINO RESPIRABLE MP 2,5 [Internet]. Valparaíso, Chile; 2012. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1025202>
 28. Ministerio del Medio Ambiente. Planes de descontaminación atmosférica [Internet]. [citado 11 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://ppda.mma.gob.cl/>
 29. Cooperación de Desarrollo Tecnológico. Medición del Consumo Nacional de Leña y Otros Combustibles Sólidos Derivados de la Madera [Internet]. 2015. Disponible en: http://dataset.cne.cl/Energia_Abierta/Estudios/Minerg/MEDICIÓN DEL CONSUMO NACIONAL DE LEÑA Y OTROS COMBUSTIBLES SÓLIDOS DERIVADOS DE LA MADERA.pdf
 30. Sistema Nacional de Información Ambiental. Calidad del aire [Internet]. 2018 [citado 15 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://sistemaintegrador.mma.gob.cl/mma-centralizador-publico/indicador/vistaIndicador.jsf?subtema=3>

31. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Región de la Araucanía [Internet]. [citado 16 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/siit/nuestropais/region9>
32. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Reportes Estadísticos Comunales [Internet]. [citado 16 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://reportescomunales.bcn.cl/2017/index.php/Loncoche>
33. Climate-Data.org. Clima Temuco: Temperatura, Climograma y Tabla climática para Temuco - Climate-Data.org [Internet]. [citado 16 de julio de 2020]. Disponible en: <https://es.climate-data.org/america-del-sur/chile/ix-region-de-la-araucania/temuco-6152/>
34. Instituto Geográfico Militar. Mapa división político administrativa. Novena Región. Instituto Geográfico Militar. 2018.
35. Kavouras IG, Koutrakis P, Cereceda-Balic F, Oyola P. Source Apportionment of PM 10 and PM 2.5 in Five Chilean Cities Using Factor Analysis. *J Air Waste Manage Assoc.* 2001;51:451–64.
36. Tsapakis M, Lagoudaki E, Stephanou E, Kavouras I, Koutrakis P, Oyola P, et al. The composition and sources of PM2.5 organic aerosol in two urban areas of Chile. *Ind Hyg Newsl.* 2002;36:3851–63.
37. Servicios Integrales de Calidad Ambiental Ltda. ACTUALIZACIÓN DEL INVENTARIO DE EMISIONES ATMOSFÉRICAS PARA LAS COMUNAS DE TEMUCO Y PADRE LAS CASAS, AÑO BASE 2017 [Internet]. Temuco; 2018. Disponible en: http://catalogador.mma.gob.cl:8080/geonetwork/srv/spa/resources.get?uuid=3b3f2447-86a8-41b2-a234-3e55b6c7b4d3&fname=Informe_Final_Actualización_Inv_Emis_Tco_y_PLC_Vfinal.pdf&access=public
38. Vlvanco E. Contaminación Atmosférica en Temuco Resultados del Plan de Descontaminación de Temuco y Padre las Casas [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/26735/1/Contaminacion_atmosferica_en_Temuco_2018_FINAL.pdf
39. Ministerio del Medio Ambiente. Región de La Araucanía Estaciones de Monitoreo de la Calidad del Aire [Internet]. 2019 [citado 13 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://sinca.mma.gob.cl/index.php/region/index/id/IX>
40. Comisión Nacional del Medio Ambiente. Instructivo sobre procedimiento para la declaración, modificación y derogación de las zonas saturadas o latentes de carácter atmosférico [Internet]. 2009 [citado 16 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.mma.gob.cl/transparencia/mma/doc/InstProceDeclaraModifDeregaZonaSaturadaLatenteAtmosf.pdf>
41. M. Kampa EC. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut.* 2008;151:362–7.
42. OYARZÚN G M. Contaminación aérea y sus efectos en la salud. *Rev Chil enfermedades Respir.* 2010;26(1):16–25.
43. World Health Organization. Evolution of WHO air quality guidelines: past, present and future [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.euro.who.int/pubrequest>
44. Kim KH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int.* 2015;74:136–43.
45. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Heal.* 20 de febrero de 2020;8:1–13.
46. Sapkota A, Chelikowsky AP, Nachman KE, Cohen AJ, Ritz B. Exposure to particulate matter and adverse birth outcomes: A comprehensive review and meta-analysis. *Air Qual Atmos Heal.* 2012;5(4):369–81.

47. Savitz D, Elston B, Bobb JB, Clougherty JE, Dominici F, Ito K, et al. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and hypertensive disorders of pregnancy in New York City. *EPIDEMIOLOGY*. 2015;26(5):748–57.
48. Guo LQ, Chen Y, Mi BB, Dang SN, Zhao DD, Liu R, et al. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2019;20(3):238–52.
49. Sun M, Yan W, Fang K, Chen D, Liu J, Chen Y, et al. The correlation between PM2.5 exposure and hypertensive disorders in pregnancy: A Meta-analysis. *Sci Total Environ*. 10 de febrero de 2020;703:2–9.
50. Shah PS, Balkhair T. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. *Environ Int* [Internet]. 2011;37(2):498–516. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2010.10.009>
51. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011.
52. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *Br Med J*. 2005;330(7491):565–7.
53. Enrique Donoso S mortalida. El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5º objetivo del Milenio. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2012;80(6):431–3. Disponible en: <https://www.ine.cl/docs/default-source/publicaciones/2017/síntesis-de-estadísticas-vitales-2015.pdf?sfvrsn=7>
54. Instituto Nacional de Estadísticas. Chile. Anuario de Estadísticas Vitales 2015 [Internet]. Instituto Nacional de Estadísticas. Chile. 2015. Disponible en: <https://www.ine.cl/docs/default-source/publicaciones/2017/síntesis-de-estadísticas-vitales-2015.pdf?sfvrsn=7>
55. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Defunciones y Mortalidad por causas [Internet]. [citado 21 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/>
56. Van Den Hooven EH, De Kluizenaar Y, Pierik FH, Hofman A, Van Ratingen SW, Zandveld PYJ, et al. Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy: The generation r study. *Hypertension*. 2011;57(3):406–12.
57. Stankovic A, Nikolic M, Arandjelovic M. Effects of Air Pollution on Blood Pressure of Pregnant Women. *Polish J Environ Stud*. 2012;21(2):465–9.
58. Olsson D, Mogren I, Eneroth K, Fosberg B. Traffic pollution at the home address and pregnancy outcomes in Stockholm, Sweden. *BMJ Open*. 2015;5.
59. Mobasher Z, Salam MT, Goodwin TM, Lurmann F, Ingles SA, Wilson ML. Associations between ambient air pollution and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Environ Res* [Internet]. 2013;123:9–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.01.006>
60. Xue T, Zhu T, Lin W, Talbott EO. Association Between Hypertensive Disorders in Pregnancy and Particulate Matter in the Contiguous United States, 1999-2004. *Am Hear Assoc Inc*. 2018;72:77–84.
61. Xiaohui X, Hui H, Sandie H, Roth J. Ambient air pollution and hypertensive disorder of pregnancy. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(1):13–20.
62. Hu H, Ha S, Xu X. Ozone and hypertensive disorders of pregnancy in Florida: Identifying critical windows of exposure. *Environ Res*. 1 de febrero de 2017;153:120–5.
63. Assibey-Mensah V, Glantz JC, Hopke PK, Jusko TA, Thevenet-Morrison K, Chalupa D, et al.

- Ambient wintertime particulate air pollution and hypertensive disorders of pregnancy in Monroe County, New York. *Environ Res.* 1 de enero de 2019;168:25–31.
64. Michikawa T, Morokuma S, Fukushima K, Ueda K, Takeuchi A, Kato K, et al. A register-based study of the association between air pollutants and hypertensive disorders in pregnancy among the Japanese population. *Environ Res.* 1 de octubre de 2015;142:644–50.
 65. Yang R, Luo D, Zhang Y ming, Hu K, Qian Z min, Hu L qin, et al. Adverse Effects of Exposure to Fine Particulate Matters and Ozone on Gestational Hypertension. *Curr Med Sci.* 1 de diciembre de 2019;39(6):1019–28.
 66. Cao W, Dong M, Sun X, Liu X, Xiao J, Feng B, et al. Associations of maternal ozone exposures during pregnancy with maternal blood pressure and risk of hypertensive disorders of pregnancy: A birth cohort study in Guangzhou, China. *Environ Res.* 1 de abril de 2020;183.
 67. Su X, Zhao Y, Yang Y, Hua J. Correlation between exposure to fine particulate matter and hypertensive disorders of pregnancy in Shanghai, China. *Environ Heal A Glob Access Sci Source.* 17 de septiembre de 2020;19(1).
 68. Dadvand P, Figueras F, Basagaña X, Beelen R, Martinez D, Cirach M, et al. Ambient Air Pollution and Preeclampsia: A Spatiotemporal Analysis. *Environ Health Perspect.* 2013;121(11–12):1365–71.
 69. Mandakh Y, Rittner R, Flanagan E, Oudin A, Isaxon C, Familiari M, et al. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of preeclampsia: A population-based cohort study in Scania, Sweden. *Int J Environ Res Public Health.* 1 de marzo de 2020;17(5).
 70. Wang Q, Zhang H, Liang Q, Knibbs LD, Ren M, Li C, et al. Effects of prenatal exposure to air pollution on preeclampsia in Shenzhen, China. *Environ Pollut [Internet].* 2018;237:18–27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.010>
 71. Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzler M, Grandström C, et al. Impact of road traffic pollution on pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertensive disorders. *Epidemiology.* 2017;28(1):99–106.
 72. Dadvand P, Ostro B, Amato F, Figueras F, Minguillón MC, Martinez D, et al. Particulate air pollution and preeclampsia: A source-based analysis. *Occup Environ Med.* 2014;71(8):570–7.
 73. Wu M, Ries JJ, Proietti E, Vogt D, Hahn S, Hoesli I. Development of Late-Onset Preeclampsia in Association with Road Densities as a Proxy for Traffic-Related Air Pollution. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(1):21–7.
 74. Assibey-Mensah V, Glantz JC, Hopke PK, Jusko TA, Thevenet-Morrison K, Chalupa D, et al. Wintertime Wood Smoke, Traffic Particle Pollution, and Preeclampsia. *Hypertension.* 2020;851–8.
 75. Adams K, Greenbaum DS, Shaikh R, van Erp AM, Russell AG. Particulate matter components, sources, and health: Systematic approaches to testing effects. *J Air Waste Manag Assoc.* 2015;65(5):544–58.
 76. Organización Mundial de la Salud. Health effects of particulate matter [Internet]. 2013 [citado 5 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/pubrequest>
 77. Department of Ecology S of W. How Wood Smoke Harms Your Health [Internet]. [citado 19 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://fortress.wa.gov/ecy/publications/publications/91br023.pdf>
 78. Morgan G, Sheppard V, Khalaj B, Ayyar A, Lincoln D, Jalaludin B, et al. Effects of bushfire smoke on daily mortality and hospital admissions in Sydney, Australia. *Epidemiology.* enero

- de 2010;21(1):47–55.
79. Prieto-Parra L, Yohannessen K, Brea C, Vidal D, Ubilla CA, Ruiz-Rudolph P. Air pollution, PM 2.5 composition, source factors, and respiratory symptoms in asthmatic and nonasthmatic children in Santiago, Chile. *Environ Int* [Internet]. 2017;101:190–200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.021>
 80. Bede-Ojimadu O, Orisakwe OE. Exposure to Wood Smoke and Associated Health Effects in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. Vol. 86, *Annals of global health*. NLM (Medline); 2020. p. 32.
 81. Agrawal S, Yamamoto S. Effect of Indoor air pollution from biomass and solid fuel combustion on symptoms of preeclampsia/eclampsia in Indian women. *Indoor Air*. 2015;25(3):341–52.
 82. Amegah AK, Quansah R, Jaakkola JJK. Household air pollution from solid fuel use and risk of adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *PLoS One*. 2014;9(12):1–23.
 83. Quinteros ME. *Medio Ambiente y Embarazo: un Análisis Espacial en Temuco*. Universidad de Chile; 2019.
 84. Lazcano-Ponce EC, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Publica Mex*. 2000;42(3):230–41.
 85. Wang M, Beelen R, Basagana X, Becker T, Cesaroni G, Hoogh K De, et al. Evaluation of Land Use Regression Models for NO₂ and Particulate Matter in 20 European Study Areas: The ESCAPE Project. *Environ Sci Pollut Res*. 2013;47:4357–64.
 86. Eeftens M, Beelen R, Hoogh K De, Bellander T, Cesaroni G, Cirach M, et al. Development of Land Use Regression Models for PM_{2.5}, PM_{2.5} Absorbance, PM₁₀ and PM coarse in 20 European Study Areas; Results of the ESCAPE Project. *Environ Sci Technol*. 2012;46(20):11195–205.
 87. Nieuwenhuijsen MJ. *Exposure assessment in environmental epidemiology*. second. New York: Oxford University Press; 2015. 405 p.
 88. Quinteros ME, Ossa J, A S, Cárdenas J, Rosas F, Harrison R, et al. Development of Land-Use Regression Models for Particulate Matter due to residential wood burning in Temuco, Chile. En: *International Society for Environmental Epidemiology (ISEE 2019)*. Neatherlands.; 2019.
 89. Quinteros, M., Ossa, X., Blanco, E., Yohannssen, K., Bartington, S., & Ruiz-Rudolph P. Cohort Profile: Temuco and Padre Las Casas cohort, Chile. In Process.; 2019.
 90. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal Diagrams for Epidemiologic Research. *EPIDEMIOLOGY*. 1999;10(1):37–48.
 91. Rosner B. *Fundamentals of Bioestadistics*. En: *Fundamentals of Bioestadistics*. 5ª ed. Duxbury; 2000. p. 792.
 92. Heo S, Fong KC, Bell ML. Risk of particulate matter on birth outcomes in relation to maternal socio-economic factors: A systematic review. Vol. 14, *Environmental Research Letters*. Institute of Physics Publishing; 2019.
 93. Xie X, Wang Y, Yang Y, Xu J, Zhang Y, Tang W, et al. Long-term effects of ambient particulate matter (with an aerodynamic diameter $\leq 2.5 \mu\text{m}$) on hypertension and blood pressure and attributable risk among reproductive-age adults in China. *J Am Heart Assoc*. 1 de mayo de 2018;7(9).
 94. Hosmer DW, Lemeshow S, StundivantRodeny. *Applied Logistic Regression*. En: *Jonh Wiley and Sons*, editor. *Applied Logistic Regression*. 3ª ed. New Jersey; 2013. p. 511.
 95. Facultad de Medicina Universidad de Chile. *Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2017 [citado

- 19 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://sintesis.med.uchile.cl/index.php/respecialidades/r-ginecologia-y-obstetricia/135-revision/r-ginecologia-y-obstetricia/1695-29-sindrome-hipertensivo-del-embarazo-she>
96. Ministerio de Salud Chile G de C. Guía Perinatal del Ministerio de Salud de Chile [Internet]. 2015. 19–20 p. Disponible en: [http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA PERINATAL_2015_ PARA PUBLICAR.pdf](http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA_PERINATAL_2015_PARA_PUBLICAR.pdf)
 97. Sanhueza P, Vargas C, Mellado P. Impacto de la contaminación del aire por PM 10 sobre la mortalidad diaria en Temuco.
 98. Tanaka K, Nishigori H, Watanabe Z, Iwama N, Satoh M, Murakami T, et al. Higher prevalence of hypertensive disorders of pregnancy in women who smoke: the Japan environment and children's study. *Hypertens Res* [Internet]. 2019;42(4):558–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-019-0206-x>
 99. Williams PL, James RC, Roberts SM. General Principles of Toxicology. En: Principles of toxicology : environmental and industrial applications. 2 nd. Wiley; 2000. p. 3–35.

11 Anexo

1.1 Anexo 1. Resolución Comité ética científica Servicio Araucanía Sur.



Temuco, 10 de Diciembre de 2014

**DE : COMITÉ DE EVALUACIÓN ÉTICA CIENTÍFICA
SERVICIO SALUD ARAUCANIA SUR**

**A : DR. PABLO RUIZ RODOLPH
INVESTIGADORA PRINCIPAL**

El Comité de Evaluación Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur (Resolución Exenta N° 1179 del 06 de Marzo de 2014), presidido por el Dr. Patricio Valdés García, en reunión del 03 de Diciembre de 2014, ha evaluado y APROBADO el Proyecto de Investigación titulado, "Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile" ("Impacto de Contaminación Atmosférica por Quema de Leña en Preeclampsia y otros desenlaces del Embarazo en Temuco, Chile"), cuyo investigador responsable es Dr. Pablo Ruiz Rodolph.

- Proyecto de Investigación.
- Resumen del Proyecto de Investigación.
- Carta del Dirección del Programa de Cooperación Internacional CONICYT; Apoyo al desarrollo de proyectos Internacionales de Investigación Folio: DIP120140093 del 03.12.2014.
- Compromiso Institución Patrocinante principal, Facultad de Medicina, Universidad de Chile de fecha 28-05-2014.
- Carta de toma de conocimiento y se compromete a la participación en el desarrollo del Proyecto de Investigación en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco.
- Curriculum Vitae Dr. Pablo Alejandro Ruiz Rudolph.
- Curriculum Vitae Dra. Verónica Paz Iglesias Alamos.
- Curriculum Vitae Dra. Ximena Ossa García.
- Formulario Carta de Compromiso del Investigador.
- Carta Declaración Conflicto de Interés de los Investigadores.