

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



**MEDIO AMBIENTE Y EMBARAZO:
UN ANÁLISIS ESPACIAL EN TEMUCO**

MARÍA ELISA QUINTEROS CÁCERES

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN SALUD PÚBLICA

Director de Tesis: Dr. Pablo Ruiz Rudolph

Santiago, Julio, 2019

*“Es algo sano y necesario volver la mirada a la tierra y,
al contemplar sus bellezas, reconocer el asombro y la humildad”.*

Rachel Carson

ÍNDICE

Resumen	11
Abstract	15
1 Introducción	19
2 Marco teórico.....	23
2.1 El embarazo como ventana de susceptibilidad al medio ambiente	23
2.2 Morbimortalidad materna: problema de salud pública	28
2.2.1 Preeclampsia	31
2.2.2 Definición y fisiopatología de la preeclampsia	33
2.2.3 Efectos en la Madre y el Hijo (a)	37
2.2.4 Factores de riesgo asociados a preeclampsia	40
2.3 Medio ambiente y embarazo	47
2.3.1 Espacio verde	48
2.3.2 Contaminación del aire	58
2.4 Medición exposición crónica a variables ambientales espaciales	83
2.4.1 Estimación de exposición a espacio verde aplicado a epidemiología.....	85
2.4.2 Estimación de exposición de contaminación atmosférica en epidemiología.....	90
2.5 Temuco/Padre las Casas: caso de estudio	98
2.6 Síntesis y problematización	102
3 Hipótesis.....	105
4 Objetivos.....	106
5 Marco metodológico	107
5.1 Diseño y población	107

5.2	Variables.....	108
5.2.1	Desenlace	108
5.2.2	Covariables	108
5.2.3	Exposición.....	111
5.3	Especificación de un modelo causal de preeclampsia	115
5.4	Análisis epidemiológicos.....	116
5.4.1	Modelamiento epidemiológico de áreas verdes.....	117
5.4.2	Modelamiento epidemiológico de contaminación del aire.....	118
5.4.3	Análisis de residuos	120
5.5	Tamaño de muestra.....	120
5.6	Consideraciones éticas.....	121
6	Resultados.....	125
6.1	Otras contribuciones que tributan a esta tesis.....	125
6.2	Manuscrito 1 de tesis sobre espacio verde y resultados adversos maternos.....	140
6.2.1	Abstract.....	146
6.2.2	Introduction	147
6.2.3	Methods	149
6.2.4	Results	155
6.2.5	Discussion.....	162
6.2.6	Supplementary material	167
6.3	Manuscrito 2 de tesis sobre contaminación atmosférica y preeclampsia	188
6.3.1	Abstract.....	192
6.3.2	Introduction	193
6.3.3	Methods	197
6.3.4	Results	203
6.3.5	Discussion.....	209

6.3.6	Supplementary material	214
7	Discusión y conclusiones finales	229
7.1	Importancia en Salud Pública	230
7.2	Recomendaciones	233
7.3	Conclusiones finales	236
8	Referencias	238
9	Anexos.....	285
9.1	Anexo 1. Resolución Comité ética científica Servicio Araucanía Sur.....	285
9.2	Anexo 2. Artículo publicado	288

Lista de figuras

Figura 1. Mecanismos comunes de alteración nutricional y químicos ambientales

Figura 2. Mortalidad en el embarazo, parto o puerperio según grupo de causas

Figura 3. Etapas en el desarrollo de preeclampsia.

Figura 4. Patogénesis de preeclampsia

Figura 5. Impacto de la preeclampsia en la salud de la descendencia en la adultez

Figura 6. Modelo Determinantes Sociales de la Salud

Figura 7. Marco conceptual determinantes de preeclampsia y exposición a variables ambientales

Figura 8. Vías por las cuales el ambiente natural afecta la salud

Figura 9. Vías fisiopatológicas entre exposición a MP y efectos cardiopulmonares

Figura 10. Vías fisiopatológicas propuestas para preeclampsia y otros resultados del embarazo

Figura 11. Enfoques de medición de la exposición humana

Figura 12. Mapas de IVDN de Asturias, Sabadell, Gipuzkoa y Valencia, España

Figura 13. Modelo final RUS para $MP_{2,5}$ y superficie interpolada de predicciones de RUS

Figura 14. Áreas verdes en Temuco, 2015

Figura 15. Propuesta inicial de selección de sitios de monitoreo fijo, Temuco 2016

Figura 16. Grafo acíclico dirigido para el efecto de las variables ambientales sobre preeclampsia.

Figura 17. Efecto del $MP_{2,5}$ (M) en la estimación de la exposición a espacio verde (X) y resultado en la preeclampsia (Y).

Figura 18. Contribuciones que tributan a los manuscritos de la tesis.

Figura 19. Diagrama de flujo de la cohorte de estudio en Temuco and Padre Las Casas.

Figura 20. Distribución espacial de $PM_{2.5}$ durante campaña de monitoreo móvil.

Figura 21. Distribución espacial de los sitios de monitoreo fijo para $PM_{2.5}$ en Temuco y padre Las Casas.

Figura 22. Desempeño modelo regresión uso suelo Temuco y Padre Las Casas.

Figura 23. Predicción de concentraciones $PM_{2.5}$ para invierno y verano en Temuco y Padre Las Casas.

Figura 24. Flujograma geocodificación residencia maternal para Temuco y Padre Las Casas.

Lista de tablas

Tabla 1. Estimaciones globales y regionales de mortalidad materna

Tabla 2. Resumen evidencia estudios que asocian embarazo con espacios verdes

Tabla 3. Contaminantes criterio: tipo y principal fuente de emisión

Tabla 4. Contaminantes importantes en la combustión de biomasa

Tabla 5. Proporción de MP atribuible a leña en países de ingresos altos

Tabla 6. Niveles jerárquicos empleados en la Evaluación Científica Integrada

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

Tabla 8. Métodos de exposición aplicados a estudios epidemiológicos

Tabla 9. Resumen Modelos RUS desarrollados para quema de leña y $MP_{2,5}$

Tabla 10. Variables predictoras a considerar en el modelo RUS

Tabla 11. Tipo de variables incluidas en el diseño y su operacionalización

Tabla 12. Cronograma de actividades

Tabla 13. Revisión sistemática de Pre-Eclampsia in Latinoamérica y el Caribe.

Tabla 14. Estadísticas sumarias campaña de monitoreo fijo en Temuco y Padre Las Casas.

Tabla 15. Predictores para el modelo de regresión por uso de suelo, unidades, tamaños de radios de búsqueda y fuente.

Tabla 16. Modelo de regresión por uso de suelo.

Tabla 17. Error posicional de los métodos de geocodificación evaluados en Temuco y Padre Las Casas.

Resumen

Introducción: El embarazo constituye una ventana que determina la carga de enfermedad que sufrirán los individuos a lo largo de su vida. Una exposición a variables ambientales adecuada permite una evolución intrauterina balanceada que resulta primordial para el crecimiento del feto; la ruptura de dicho balance genera consecuencias en el binomio madre-hijo. Una complicación común que afecta del 2 al 10% de las embarazadas es la preeclampsia, siendo una de las principales causas de mortalidad materna, fetal y neonatal, especialmente en países de ingresos medios y bajos. En Latinoamérica y Chile no existen estudios disponibles que cuantifiquen o dimensionen esta patología en términos de incidencia, factores protectores o predisponentes; asimismo, se desconoce el rol que ejercen las variables ambientales sobre ella. Recientemente, se ha descrito que el medio ambiente tendría influencia en el embarazo, específicamente, el espacio verde actuaría de forma beneficiosa probablemente a través de la actividad física en el tiempo de ocio y bienestar. Así también, el efecto que la combustión residencial de leña posee sobre la gestación no ha sido clarificado. Esta tesis doctoral se inserta en la tendencia actual de investigación mundial que busca conocer el efecto de la exposición crónica a variables ambientales, tanto positivas como negativas, específicamente durante el embarazo, dada su importancia en la salud materna como en el desarrollo del niño.

Objetivo: Determinar el impacto de exposición crónica a variables ambientales espaciales (espacio verde y contaminación atmosférica) en el riesgo de preeclampsia, utilizando Temuco/Padre Las Casas como área de estudio.

Métodos: Estudio de cohorte histórica de mujeres embarazadas de las comunas de Temuco y Padre Las Casas (Región de La Araucanía), cuyos partos fueron asistidos en el Hospital Regional de Temuco Dr. Hernán Henríquez Aravena durante los años 2009 a 2015. De la ficha clínica de las embarazadas se obtuvieron datos sociodemográficos, de morbilidad y obstétricos. La variable resultado fue la preeclampsia, mientras que las de exposición fueron espacio verde y $MP_{2,5}$ atribuido a emisiones de combustión por leña residencial. El espacio verde fue medido a través del Índice de Vegetación de Diferencia Normalizada (IVDN), mediante escaneo multiespectral del mapeador temático de Landsat 5-8 con una resolución de 30 x 30 m, el cual fue obtenido desde la NASA. Para estimar la exposición a $MP_{2,5}$, se utilizó un modelo de regresión por uso de suelo, el cual fue construido mediante una campaña de medición de $MP_{2,5}$ en todo Temuco durante un año, de modo de incluir variabilidad espacial y temporal. Las variables predictoras del modelo fueron obtenidas a partir de bases de datos del Sistema Información Geográfica en Temuco, las que incluyeron uso de suelo, topografía de elevación de modelos digitales, densidad de población y hogares, y vías, incluyendo tipo de camino, longitud y distancia a los caminos, características del tráfico. El análisis estadístico consideró validación de datos, análisis univariado, análisis bivariado, cálculos para incidencia, análisis de datos perdidos y modelamiento. Para

estimar el efecto de la exposición a espacio verde se construyeron modelos de regresión logística y para $MP_{2,5}$ atribuido a leña modelos aditivos generalizados.

Resultados. La muestra quedó conformada por 15.516 nacimientos. La media de edad de las embarazadas fue de 25,7 años, siendo predominante el nivel de escolaridad secundario (47%). La prevalencia de desórdenes hipertensivos del embarazo fue de 10% y de preeclampsia de 3%. Ambas ciudades se caracterizaron por contar con escasa vegetación urbana, con valores bajos de verdor (mediana IVDN=0,30; Rango Intercuartílico (RIC)=0,30). La cohorte residía en lugares con menor verdor (mediana IVDN=0,25; RIC=0,11) que la ciudad, encontrándose los mayores valores del IVDN en residencias periurbanas. Con respecto a áreas verdes, se encontró un aumento en el riesgo de desarrollar preeclampsia asociado a un aumento de NVDI en 300m (OR=1,20; IC 95% 1,05-1,37 para un aumento equivalente al RIC) y 500m (OR=1,23; IC 95% 1,07-1,41 para un RIC) alrededor del hogar de las participantes. Respecto a exposiciones a $MP_{2,5}$, se observaron asociaciones en modelos lineales y modelos de umbral, teniendo este último un mejor desempeño. El modelo de umbral, encontró aumento del riesgo para preeclampsia de 17% (CI95% 1,01-1,36) y 11% (CI95%1,03-1,21) por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento del contaminante por sobre un umbral de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para todo el embarazo y el segundo trimestre, respectivamente.

Conclusión. La presente tesis doctoral ha evidenciado asociaciones entre la exposición a factores ambientales y preeclampsia permitiendo contar con

evidencia para apoyar la toma de decisiones a nivel público, tanto a nivel internacional como nacional, ya que ha cuantificado el efecto que las variables ambientales ejercen sobre la salud de la embarazada y el feto. Los resultados constituyen un llamado a la acción en primer lugar para evaluar la presencia de riesgo para la salud en las áreas periurbanas de Temuco y Padre Las Casas y en caso de existir por ejemplo microbasurales, eliminarlos para contribuir a la mejora en la seguridad y calidad de vida de la población. Luego, como un punto de inicio para re-pensar intervenciones específicas basadas en los efectos en salud de la leña como combustible durante el embarazo, dado el impacto que las exposiciones en la vida intrauterina tienen en todo el curso de vida de la población.

Abstract

Introduction: Pregnancy constitutes a window that determines the burden of disease that individuals will suffer throughout their lives. An exposure to adequate environmental variables allows a balanced intrauterine evolution that is essential for the growth of the fetus; the breakdown of this balance generates consequences in the mother and his child. A common complication that affects 2 to 10% of pregnant women is preeclampsia, being one of the main causes of maternal, fetal and neonatal mortality, especially in middle and low income countries. In Latin America and Chile there are no studies available that quantify this syndrome in terms of his incidence, protective or predisposing factors; Likewise, the role of environmental variables on it is unknown. Recently, it has been described that the environment would have an influence on pregnancy, specifically, the green space would act beneficially probably through physical activity at leisure and well-being. Also, the effect that residential combustion of firewood has on pregnancy has not been clarified. This doctoral thesis is inserted in the current global research trend that seeks to know the effect of chronic exposure to environmental variables, both positive and negative, specifically during pregnancy, given its importance in maternal health and in the development of the child.

Objective: To determine the impact of chronic exposure to spatial environmental variables (green space and air pollution) on the risk of preeclampsia, using Temuco/Padre Las Casas as a study area.

Methods: Retrospective cohort study of pregnant women from Temuco and Padre Las Casas (La Araucanía Region), whose deliveries were assisted at the Temuco Regional Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena during 2009 to 2015. From the clinical record of the pregnant women were obtained sociodemographic, morbidity and obstetric data. The outcome variable was preeclampsia, while the exposure variables were green space and PM_{2.5} attributed to emissions from residential wood-burning. The green space was measured through the Normalized Difference Vegetation Index (NDVI), through multispectral scanning of the Landsat 5-8 thematic mapper with a resolution of 30 x 30 m, which was obtained from NASA. To estimate the exposure to PM_{2.5}, a land use regression model was built with data from PM_{2.5} campaign measuring throughout Temuco for one year, to include spatial and temporal variability. The predictive variables of the model were obtained from databases of the Geographic Information System in Temuco, which included land use, elevation topography of digital models, population and household density, and roads, including road type, length and distance to roads, traffic characteristics. The statistical analysis considered data validation, univariate analysis, bivariate analysis, calculations for incidence, missing data analysis and modeling. To estimate the effect of exposure to green space, logistic regression models were developed and for PM_{2.5} attributed to wood burning generalized additive models.

Results: The sample was conformed of 15,516 births. The average age of the pregnant women was 25.7 years-old, the secondary level of education was predominant (47%). The prevalence of hypertensive disorders of pregnancy was

10% and preeclampsia was 3%. Both cities were characterized by low urban vegetation, with low green values (median NDVI=0.30; Interquartile Range (IQR)=0.30). The cohort used to live in places with less greenness (median NDVI=0.25; IQR=0.11) in the city; the women with the highest values of the NDVI lived in peri-urban areas. Regarding green spaces, there was an increased risk of preeclampsia associated with an increase in NVDI by 300m (OR=1.20; 95% CI 1.05-1.37 for an increase equivalent to IQR) and 500m (OR=1.23; CI 95% 1.07-1.41 for a IQR) around the participants' residence. Regarding exposures to PM_{2.5}, associations were observed in linear models and threshold models, the latter having a better performance. The threshold model found an increased risk for preeclampsia of 17% (CI95% 1.01-1.36) and 11% (CI95% 1.03-1.21) for every 10 µg/m³ increase of the pollutant over a threshold of 100 µg/m³ for the entire pregnancy and the second trimester, respectively.

Conclusion: This doctoral thesis has shown associations between exposure to environmental factors and preeclampsia allowing evidence to support decision-making at the public level, both internationally and nationally, since it has quantified the effect that environmental variables have on health of the pregnant woman and the fetus. The results constitute a call to action to evaluate the presence of health risk in the peri-urban areas of Temuco and Padre Las Casas and if any, for example, eliminate dumps to contribute to the improvement in safety and quality of population life. Then, as a starting point to rethink specific interventions based on the health effects of wood as a fuel during pregnancy,

given the impact that exposures in intrauterine life have on the entire life course of the population.

1 Introducción

Una aspiración importante en los países es potenciar el máximo desarrollo de sus ciudadanos con la finalidad de crear las condiciones económicas que permitan el progreso de la nación. No obstante este criterio imperante, recientemente se ha incorporado el anhelo de crear sociedades saludables (1), donde las personas puedan contar con dicha seguridad económica, así como con equidad y bienestar, con ciudadanos comprometidos y responsables, donde la integridad ecológica y el diseño de los asentamientos humanos permitan nacer, crecer y envejecer en condiciones adecuadas.

En las últimas décadas se ha reconocido la trascendental importancia que las condiciones pre-concepcionales y del cuidado pre- y post-natal ejercen sobre el desarrollo temprano del nuevo miembro de la sociedad, así como impactos en dicha etapa se manifiestan más tarde en la adultez. Esta relación fue propuesta a mediados de los años ochenta, donde se determinó que la nutrición por déficit de la madre durante el embarazo, en el período crítico de formación de los órganos del feto, aumentaba el riesgo de enfermedades en su descendencia durante la adultez (2). Este paradigma conocido como Origen Temprano de la Salud y Enfermedad (DOHaD), expandió sus fronteras de investigación desde hipótesis nutricionales hacia efectos de exposiciones químicas en el desarrollo temprano y la propagación de enfermedades no transmisibles a lo largo del ciclo vital. Es así como se ha evidenciado que el desarrollo fetal constituye una etapa que define las condiciones de salud y

enfermedad que una persona enfrentará durante su vida, transformando este estado fisiológico en una ventana de susceptibilidad para enfermedades crónicas como obesidad, enfermedades cardíacas y diabetes, a los cuales se caracterizan por una alta carga de enfermedad y discapacidad posterior, impactando en la calidad de vida de las personas.

El desarrollo temprano en útero y durante el primer año de vida es particularmente sensible a factores nutricionales y ambientales (2), los que pueden impactar en forma positiva o negativa en el desarrollo del nuevo ser. El espacio verde y la contaminación del aire son variables ambientales espaciales que pueden presentar efectos favorables y nocivos, respectivamente, en el ser humano. Un efecto beneficioso del medio ambiente ha sido observado entre el espacio verde y resultados en el embarazo (3), como son tener un crecimiento fetal adecuado, y presentar un menor riesgo de tener niños con bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional. Sin embargo, no se sabe si estos impactos favorables se extienden a patologías hipertensivas del embarazo como la preeclampsia. Respecto de los efectos ambientales perjudiciales, se ha establecido que la contaminación del aire puede afectar el embarazo negativamente (4). Particularmente, poco se ha estudiado la relación entre quema de leña y efectos en la mujer, específicamente en la preeclampsia. Las investigaciones sobre el efecto en la gestación aún son escasas, provenientes principalmente de fuentes de tráfico.

Un reto importante que emerge al levantar evidencia de calidad para estimar la magnitud del efecto que las variables ambientales ejercen en el embarazo, es la cuantificación de la exposición crónica. Para poder cumplir con este objetivo, se han desarrollado métodos espaciales de medición de la exposición, los cuales presentan desafíos metodológicos que complejizan su empleo. Dado el reciente desarrollo del análisis del espacio verde, se precisa del desarrollo de habilidades en procesamiento e interpretación de imágenes satelitales que permitan su aplicación a estudios epidemiológicos. Así mismo, para evidenciar la variabilidad espacial que los contaminantes del aire presentan y atribuir la concentración a la cual la embarazada estuvo expuesta en forma crónica se requiere de esquemas de muestreo complejo, sistemas de información geográfica y modelamientos estadísticos avanzados.

Enfrentados a esta brecha de conocimiento entre la relación de factores ambientales espaciales, la oportunidad de explorar estas asociaciones resulta un aporte a la ciencia. Chile, presenta una plataforma adecuada para poder desarrollar esta línea de investigación ya que la escasa evidencia disponible proviene de países europeos, Estados Unidos o Canadá que distan de las realidades de los otros grupos de naciones. El sur de Chile configura un escenario propicio debido a que se caracteriza por condiciones climáticas que facilitan el desarrollo y mantención de espacios verdes y que a la vez demanda un sistema de calefacción eficiente. Por razones económicas, se ha adoptado en la zona el uso de calefactores a leña en la vida cotidiana como una forma de lidiar con las bajas temperaturas. Específicamente, las ciudades de Temuco y

Padre Las Casas en la Región de la Araucanía, se encuentran altamente impactadas por contaminación atmosférica emanada por quema de leña residencial, convirtiéndolas en escenario adecuado para estudiar el efecto de estas variables en las embarazadas. Dado este contexto y las brechas de conocimiento, el objetivo de la presente investigación es determinar el impacto de exposición crónica a variables ambientales espaciales (espacio verde y contaminación atmosférica) en el riesgo de preeclampsia utilizando Temuco/Padre Las Casas como área de estudio.

Desde el punto de vista de salud pública, el dilucidar esta relación claramente es un aporte al conocimiento mundial actual sobre la materia en aras de la consolidación de la promoción y prevención en salud con enfoque en el curso de vida, desde la pre-concepción, cuidado pre y post-natal, nutrición materna, promoción de la lactancia materna, promoción de la salud del niño, del adolescente, de los trabajadores y envejecimiento activo (5), con énfasis en el diseño e implementación de ciudades sustentables y amigables con el medio ambiente. En materia de contaminación del aire, las normas de calidad de aire se basan en estudios de impacto socioeconómicos en la población, por lo que esta investigación constituye un aporte de evidencia epidemiológica que sustentará futuras políticas del sector. Asimismo, cuantificar esta asociación a nivel nacional cobra un rol preponderante a nivel de políticas públicas en materia de salud, medio ambiente y urbanismo. Contar con evidencia acerca del efecto del espacio verde en la salud de las embarazadas, puede apoyar a las políticas del sector de vivienda y urbanismo, permitiendo garantizar el acceso

equitativo a los bienes públicos urbanos como las áreas verdes, en pro de la Nueva Agenda Urbana sugerida por la Organización de Naciones Unidas (6).

Para poder comprender mejor esta investigación, en primer lugar se ahondará en el Origen Temprano de la Salud y Enfermedad (DOHaD, acrónimo de Developmental Origins of Health and Disease) con la finalidad de fundamentar los efectos que tienen los procesos en el embarazo en la vida futura del nuevo ser. Luego, se expondrá sobre la morbilidad materna como problema de salud pública, específicamente la preeclampsia, de modo de dimensionar el impacto que esta patología tiene en las gestantes. Se continuará con la comprensión de los factores ambientales espaciales de interés, esto es espacio verde y contaminación del aire por quema de leña, incluyendo el estado del conocimiento actual sobre sus fuentes, impactos ambientales y su relación en la salud-enfermedad. Se abordarán los métodos de medición y modelación de la exposición crónica a dichas variables. Así también, se expondrá la metodología empleada en esta tesis y los resultados mediante la modalidad de tesis por manuscritos. Finalmente, el capítulo de discusión abordará los hallazgos y las implicancias en salud pública de la presente investigación.

2 Marco teórico

2.1 El embarazo como ventana de susceptibilidad al medio ambiente

El paradigma de la influencia de factores ambientales tempranos sobre las enfermedades del adulto comienza en los ochenta con los trabajos

realizados por Barker (7), quien basó sus estudios en investigaciones realizadas en los años 40 en hombres expuestos a hambruna, con la finalidad de probar la hipótesis que la nutrición prenatal y postnatal temprana determinaba obesidad en la descendencia (8). Posteriormente, este investigador amplió esta hipótesis, mostrando una correlación negativa entre peso al nacer y tasas de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón (9). Estas observaciones marcaron el surgimiento de estudios sobre nutrición materno-fetal y enfermedades crónicas futuras. Este nuevo paradigma, que recibió inicialmente el nombre de Origen Fetal de las Enfermedades del Adulto, actualmente se denomina Origen Temprano de la Salud y Enfermedad (DOHaD) (10) y pone énfasis en el rol crítico del desarrollo temprano en el riesgo de sufrir posteriormente enfermedades crónicas no transmisibles. Por ejemplo, numerosos estudios han postulado que la exposición temprana a ambientes nutricionales y químicos deficientes aumenta el riesgo de presentar enfermedades coronarias, diabetes tipo 2, hipertensión, osteoporosis, posibles efectos cognitivos y emocionales, entre otros (7). Un foco de investigación relevante ha sido identificar ventanas de vulnerabilidad, siendo uno de los intereses primarios el embarazo y la infancia temprana, por sus efectos posteriores en el curso de vida (11), esto debido a existencia en ese periodo de un proceso de alta diferenciación celular denominado plasticidad fetal (10), la cual permite al organismo adaptarse a los cambios ambientales para mantener o mejorar la capacidad reproductiva durante el periodo de desarrollo.

En este paradigma, los factores ambientales pueden influenciar la expresión génica a través de alteraciones, incluso no codificadas en el ADN, es decir, a través el epigenoma, mediante la metilación del ADN cercano a la región promotora y modificaciones en las histonas que pueden predisponer al daño celular o enfermedades durante el curso de la vida (10). Estas modificaciones son altamente sensibles a estímulos ambientales (2), ya sean positivos o negativos, aumentando o disminuyendo el riesgo de enfermedades posteriormente.

La investigación en este paradigma se ha centrado históricamente en tres influencias ambientales potencialmente superpuestas como son i) la nutrición, ya sea desnutrición extrema o nutrición por exceso; ii) estrés, incluyendo la adversidad social y iii) la carga de tóxicos ambientales. Un menor énfasis se ha dado en el impacto de las exposiciones que tienen efecto beneficioso en la salud humana como la biodiversidad, el espacio verde o las emociones positivas (12). El foco histórico de prevención de enfermedades ha guiado la investigación, dejando la promoción de la salud y sus factores potenciadores como una tarea pendiente a desarrollar. Estas tres influencias comparten caminos de afectación y actúan durante ventanas específicas de sensibilidad en el útero e infancia temprana (Figura 1). Además, pueden alterar la regulación hormonal, las vías metabólicas, la plasticidad celular y una gran variedad de señales como estrés oxidativo o estrés en el retículo endoplásmico (10), las cuales influyen factores epigenéticos como la metilación del ADN

que altera las vías celulares y fisiológicas, aumentando sus efectos a largo plazo sobre enfermedades en la infancia y en la adultez (10).

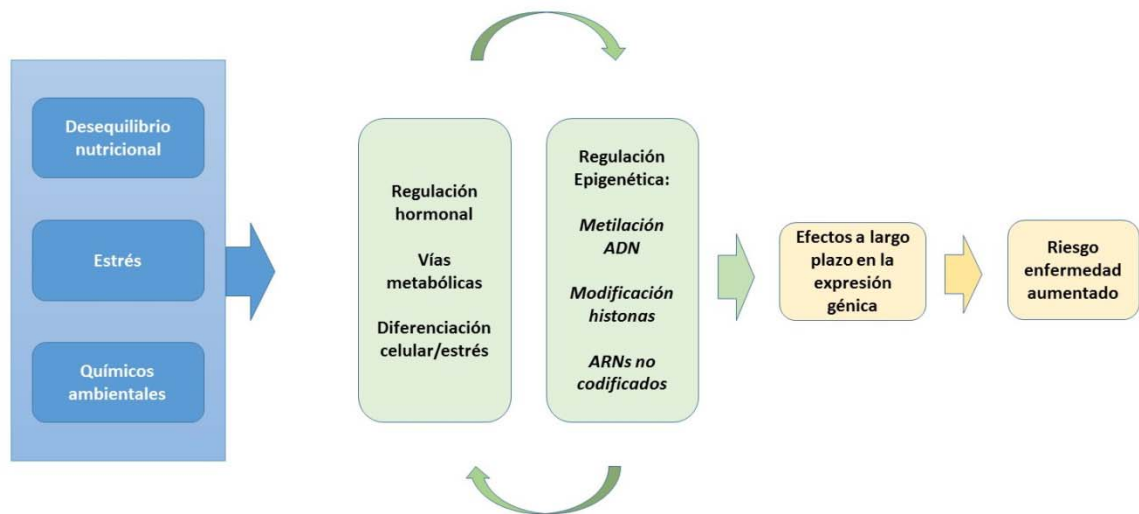


Figura 1. Mecanismos comunes de alteración nutricional y químicos ambientales.

Adaptado de Barouki (2)

Algunas investigaciones epidemiológicas han relacionado la exposición a factores ambientales químicos y aspectos del neurodesarrollo, incluyendo dificultades del neurocomportamiento y aprendizaje, disminución del coeficiente intelectual en la etapa temprana de la vida (10), autismo o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (13). Estudios realizados en animales dan cuenta de asociación con obesidad, enfermedades del neurodesarrollo, asma y disfunciones inmunes (14), condiciones que se han visto aumentadas en los últimos años en poblaciones humanas. Así también, se ha estudiado en animales enfermedades en la descendencia como cáncer de mama y próstata, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y condiciones reproductivas incluyendo endometriosis y fibromas uterinos (2).

Recientemente, un nuevo paradigma, el exposoma, ha permitido comprender de mejor manera cómo afectan todos los factores de riesgo al que los individuos están expuestos durante el curso de sus vidas desde una perspectiva de salud pública. Dicho paradigma abarca la totalidad de la exposición humana ambiental (todo lo no genético) desde la fecundación en adelante, esto es, complementando el genoma. Se encuentra formado por todos aquellos factores ambientales internos y externos a los que se expone una persona desde que nace, pudiendo ir desde la dieta, el estilo de vida, tabaco, el uso (y abuso) de fármacos, el estrés, las infecciones, hasta los factores climáticos, la contaminación, el contacto con productos químicos, el medio ambiente urbano, la sociedad, entre otras (15). Esta nueva manera de comprender los factores de riesgo, viene a complementar el enfoque “una exposición, un efecto en salud” que ha guiado la investigación epidemiológica en las últimas décadas. Así, de una forma holística se quiere entender de mejor manera los factores protectores y factores de riesgo involucrados en las enfermedades crónicas.

Adicionalmente, con el auge de la disciplina, se han estudiado otras posibles ventanas de susceptibilidad, determinando que el periodo preconcepcional es relevante tanto en mujeres como hombres (11). Investigaciones recientes han mostrado que la exposición preconcepcional de los padres a factores ambientales tales como dieta, tabaco e irradiación pueden llevar a desarrollar diabetes, cánceres y otras enfermedades en la descendencia, mediado por mecanismos epigenéticos (16).

En resumen, el embarazo es una ventana de exposición importante que determina la carga de enfermedad que sufrirán los individuos a lo largo de su vida. La exposición a ambientes seguros determinará individuos con menor riesgo a enfermar y sufrir de patologías crónicas, por el contrario, niveles altos de contaminantes determinarán aumento en la incidencia y prevalencia de dichas condiciones. El concepto de Origen Temprano de la Salud y Enfermedad invita a repensar las estrategias de promoción, prevención primaria e intervención ambiental tomando en consideración el enfoque de curso de vida que este conocimiento pone a disposición, en pro de estrategias que fomenten ambientes seguros para la concepción y desarrollo de los individuos con énfasis en el desarrollo temprano. Se ha postulado una relación beneficiosa entre variables ambientales en la etapa temprana del desarrollo y su impacto a largo plazo en el individuo, sin embargo, existe escaso desarrollo de líneas de investigación que profundicen esta relación.

2.2 Morbimortalidad materna: problema de salud pública

La salud materna ha ocupado por muchos años un lugar central en el desarrollo de los países dado que una evolución intrauterina balanceada resulta primordial para el crecimiento del feto y por ende brinda las condiciones base para que el futuro ciudadano se integre a la sociedad de manera óptima. Dadas las altas tasas de mortalidad materna ocurridas históricamente, los esfuerzos de las naciones se han enfocado en enfrentar esta situación incorporando como medida de política pública la inclusión y mejora del cuidado prenatal. En el

mundo, cada año se presentan alrededor de 210 millones de embarazos (17), de los cuales algunos casos evolucionarán a mortalidad materna, fetal o neonatal.

Estimaciones sobre la mortalidad materna global, dan cuenta que en los últimos 25 años este indicador ha disminuido en 44%. Esto que a primera vista resulta alentador, esconde desigualdades en salud importantes, ya que estos avances no han sido equitativos. En la Tabla 1 se observa para 2015 estimaciones de tasa de mortalidad que muestran diferencias abismantes entre regiones. Así, el riesgo de morir en el embarazo o durante el parto en África subsahariana presenta una tasa de mortalidad materna de 546 por 100.000 nacidos vivos (NV), 45 veces mayor que la tasa de 12 por 100.000 NV de países de ingresos altos (18). También se han presentado disminuciones en la región de las Américas, aunque el patrón de desigualdad se vuelve a presentar. Así, la tasa de mortalidad materna en Canadá es de 8 por 100.000 NV, mientras que en Haití de 630 por 100.000 NV. En Chile este indicador se ha estabilizado en los últimos 10 años, alcanzando en el año 2012 una tasa de 17 por 100.000 NV (19).

Tabla 1. Estimaciones globales y regionales de mortalidad materna.

	Tasa de Mortalidad Materna por 100.000 NV		
	Tasa 1990	Tasa 2015	% de cambio 1990 - 2015
Global	385	216	-44
Países ingresos altos	23	12	-48
Países de ingresos medios y bajos	430	239	-44
África Subsahariana	987	546	-45
Asia Sur	538	176	-67
Latinoamérica y el Caribe	135	60	-50
Oceanía	391	187	-52

Fuente: Graham et al. (18)

Las principales causas de mortalidad materna reportadas a nivel mundial son complicaciones del aborto no seguro (18%), hemorragias (18%) y desórdenes hipertensivos (12%) (18). La primera causa de mortalidad materna asociada a morbilidad durante el embarazo la constituye los Desórdenes Hipertensivos del Embarazo (DHE). En la clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo publicada en 2013, se definió como DHE la hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia de novo o superpuesta a la hipertensión crónica y la hipertensión de bata blanca. Todas estas condiciones se caracterizan por una elevación de la presión arterial usualmente después de las 20 semanas de gestación, donde se observa un cambio en el volumen sanguíneo durante el embarazo lo que desencadena mayor estrés en el sistema cardiovascular (20). En América Latina y el Caribe los DHE constituyen la primera causa de muerte materna, afectando al 25,7% de las embarazadas (21), siendo la preeclampsia la condición más prevalente (22).

2.2.1 Preeclampsia

La preeclampsia se caracteriza por un aumento de la presión arterial y proteinuria que puede desencadenar complicaciones como eclampsia, rotura hepática, infarto cardiovascular, edema pulmonar o falla renal, las cuales pueden ser letales. Ha sido reportada en el 3 - 8% de las gestantes (22,23). La tasa de mortalidad materna asociada a preeclampsia/eclampsia varía entre 1,3 por 100.000 NV en Estados Unidos, 0,6 por 100.000 NV en Canadá y 0,85 por 100.000 NV en Reino Unido (22). Algunos estudios han encontrado aumento de preeclampsia al analizar su tendencia secular. En Canadá se evaluó un periodo de 24 años, encontrando que su incidencia se había incrementado de 26,5 a 50,6 por cada mil partos (24). Asimismo, en Noruega se analizaron los partos ocurridos desde 1967 a 2008, determinando que la preeclampsia había aumentado para luego disminuir, alcanzando una media de 3%. Se observó un mayor riesgo en mujeres de mayor edad (RR: 2,4; IC95%: 2,1- 2,7) (25). Coincidentemente, en Estados Unidos existió un incremento de 25% en las tasas de preeclampsia durante los 18 años de seguimiento (26).

Para las américas, un estudio de cohorte con datos provenientes del Sistema de Información Perinatal de países de la región, incluyendo Chile, estimó que el 4,8% de las embarazadas desarrollaron preeclampsia y 0,2% eclampsia (27). En Chile existen pocos estudios publicados sobre esta patología. En 2010, un artículo reveló que la hipertensión arterial fue la primera causa de mortalidad materna, con 181 fallecimientos y una tasa de mortalidad materna de 5,8 por 100.000 NV (21). Datos recientes provenientes del

Ministerio de Salud corroboran esta información (19). En la Figura 2 se observa el desglose de mortalidad por embarazo, parto o puerperio para el periodo 2000 - 2014, donde la segunda tasa de mortalidad materna más alta corresponde trastornos hipertensivos del embarazo, parto y puerperio, después de muertes obstétricas indirectas (19).

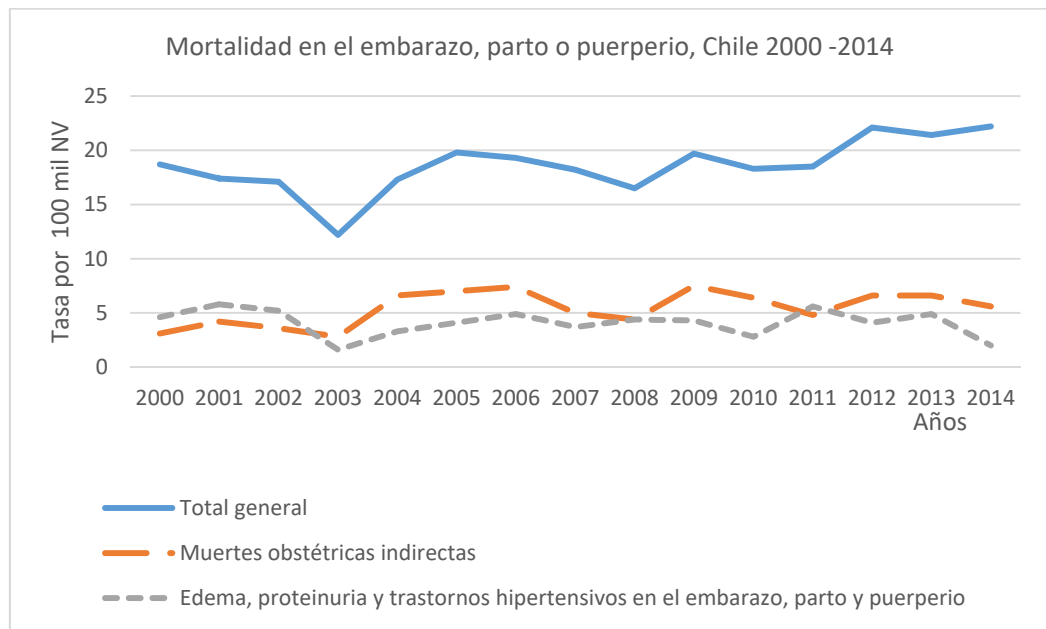


Figura 2. Mortalidad en el embarazo, parto o puerperio según grupo de causas.

Chile 2000-2014. Elaboración propia a partir de datos DEIS (28) .

Respecto a mortalidad asociada a preeclampsia, en el período 1997-2007, la tasa de mortalidad materna por esta condición fue de 2,6 por 100.000 NV (21). En el país no existen estudios disponibles acerca de la incidencia de preeclampsia y factores de riesgo relacionados. El único intento por dimensionar el problema incluyó un estudio en la Región Metropolitana,

específicamente en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en el periodo 2001 - 2005, donde se estimó que 7,4% de las gestantes presentaron DHE, de los cuales 15,5% fueron pacientes con preeclampsia moderada, 23,5% con preeclampsia severa y 2,1% con síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia) del total de embarazos (6.959) (29).

2.2.2 Definición y fisiopatología de la preeclampsia

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos coincidente con el Instituto Nacional para la Salud y Atención de Excelencia de Reino Unido, definen preeclampsia como la presencia de hipertensión arterial después de las 20 semanas de gestación y proteinuria (>300 mg/día) (30). Además, la mujer puede presentar disfunción de órganos blancos como riñón e hígado, generando insuficiencia renal, afectación hepática, disfunción útero placentaria y restricción del crecimiento fetal (22). La hipertensión es definida como la presión arterial sistólica mayor a 140 mm Hg o presión diastólica mayor a 90 mm Hg en dos ocasiones con 4 - 6 horas de diferencia en la medición. En Chile se adopta el mismo criterio para su diagnóstico (19).

En la comprensión fisiopatológica de la preeclampsia es importante considerar que la placentación en un embarazo en condiciones normales asegura el crecimiento fetal, fundamentalmente por una baja resistencia vascular sistémica. A partir de la octava semana de gestación, los trofoblastos extravellosos altamente invasivos (TE) migran en la decidua e invaden el primer tercio del miometrio, induciendo la remodelación de las arterias espirales, las

cuales pierden en sus extremos distales la musculatura lisa y su capacidad de respuesta a estímulos vasoconstrictores, dilatándose ampliamente (31).

La etiopatogenia de la preeclampsia aún no es del todo clara, incluso se la ha denominado la “enfermedad de las teorías”. A partir de los años 60, se han desarrollado diferentes preceptos teóricos relacionados con la génesis de la enfermedad, tales como: alteraciones placentarias, inmunológicas, genéticas o daño celular endotelial (32). La teoría placentaria atribuye su origen a una placentación subóptima y una inadecuada adaptación hemodinámica al embarazo, lo que llevaría a hipoperfusión placentaria e isquemia. La placenta liberaría un factor no identificado, conocido como Factor X, el cual causaría la disfunción vascular tardía, característica de la preeclampsia (33).

Actualmente, una teoría ampliamente aceptada es la de “dos etapas de la preeclampsia” (Figura 3). El primer estado no presenta manifestaciones clínicas y correspondería a una deficiente placentación durante la primera mitad del embarazo (31), en donde modificaciones anormales en las arterias uterinas llevarían a una modificación de la perfusión útero placentaria pasando de una baja presión sanguínea a una más alta, lo que ocasiona daño a las vellosidades coriónicas (34) las que secretarían una serie de factores que inducirían la segunda etapa del síndrome meses más tarde. Dicha etapa se caracteriza por inflamación vascular sistémica manifestada en la clínica (32). El síndrome es causado por activación endotelial materna sistémica, la cual involucra la red inflamatoria sistémica incluyendo leucocitos, activación de complemento, respuesta

de fase aguda, función alterada en la coagulación, resistencia a la insulina e hiperlipidemia (34).

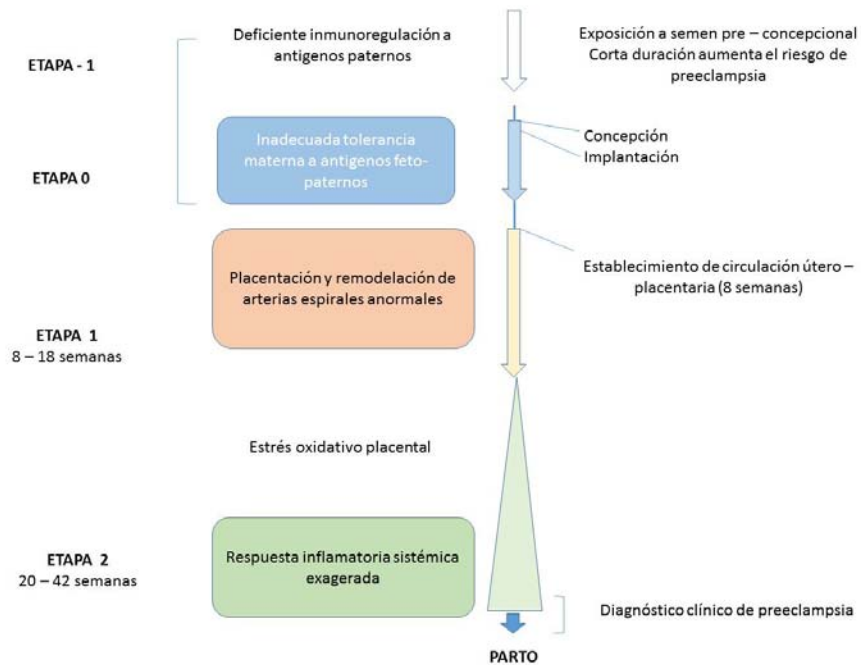


Figura 3. Etapas en el desarrollo de preeclampsia. Adaptado de Redman (31).

Se ha propuesto que el estrés oxidativo y otros tipos de estrés causarían disfunción en el sincitiotrofoblasto el cual liberaría factores anti-angiogénicos como por ejemplo sFlt1 y endoglina soluble (Figura 4) (34). Paralelamente, se observaría menores niveles de factor de crecimiento placentario (35) (PIGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ambos con reconocido potencial pro-angiogénico. El desequilibrio entre estos factores, desencadenaría la disfunción endotelial materna, con los síntomas y signos de la preeclampsia como son la hipertensión arterial, proteinuria, disfunción hepática y edema cerebral, el cual podría llevar a la madre y al recién nacido a la muerte (36).

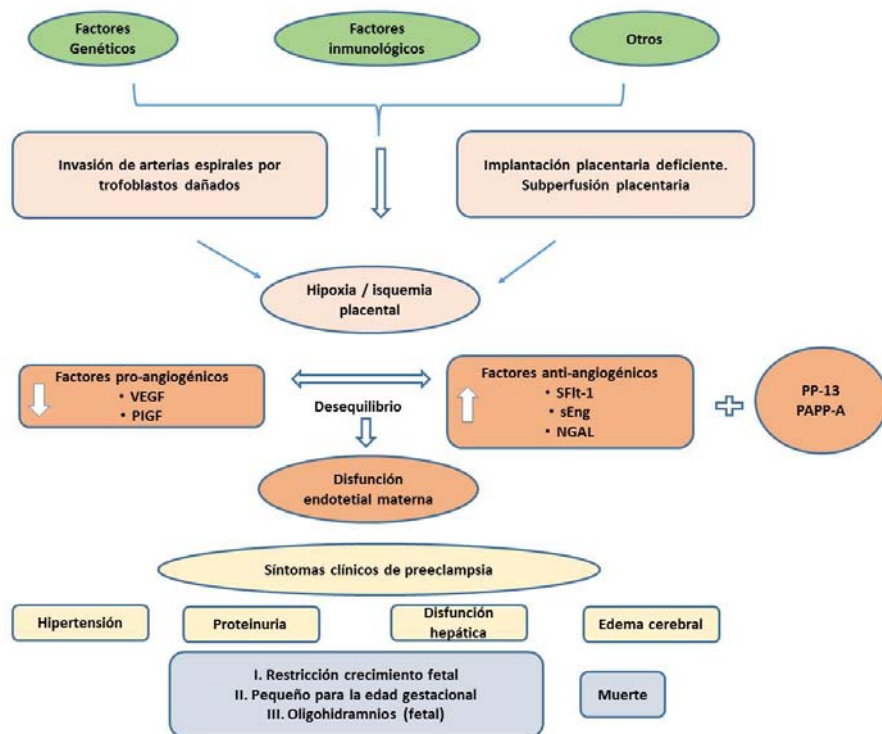


Figura 4. Patogénesis de preeclampsia. Adaptado de Petla et al. (36)

Adicionalmente a las etapas ya señaladas, esta teoría ha propuesto dos estadios previos, los cuales hasta la fecha son hipotéticos. La etapa -1, incluiría un proceso de tolerancia materna a los antígenos paternos expresados en el semen, mientras que la etapa 0, comprendería un deficiente reconocimiento temprano de los antígenos paternos por parte de las células inmunes de la decidua materna, expresadas en el trofoblasto inmediatamente después de la implantación, lo que desencadenaría una reducción del crecimiento del trofoblasto y la placenta (31).

2.2.3 Efectos en la Madre y el Hijo (a)

La presentación clínica de preeclampsia es variada. La mayoría de las mujeres son asintomáticas, y el diagnóstico ocurre en los controles de salud rutinarios. El 10% de las mujeres con preeclampsia presenta resultados adversos, observándose que en aquellas con aparición temprana de la enfermedad, el riesgo de dichos resultados adversos aumenta en 15% (22). Las mujeres con preeclampsia severa pueden presentar cefalea, alteraciones visuales (incluyendo ceguera), dolor epigástrico, náuseas o vómitos. Las complicaciones neurológicas incluyen convulsiones eclámpicas, accidente vascular o déficit neurológico isquémico reversible, ceguera cortical, desprendimiento retinal y encefalopatía reversible. También se han reportado disfunciones hepáticas, afectaciones renales como insuficiencia renal aguda que requiere diálisis, complicaciones cardiorrespiratorias que incluyen isquemia al miocardio o infarto y edema pulmonar. Además, podrían presentar coagulación intravascular diseminada o complicaciones relacionadas con la placenta, como desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. La preeclampsia disminuye la calidad de vida y aumenta el riesgo de depresión post parto (22).

El 10 a 20% de los casos con preeclampsia severa podría manifestarse como síndrome HELLP (acrónimo de hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) (37), condición que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, disfunción hepática y trombocitopenia con o sin proteinuria o hipertensión severa (22). Las complicaciones maternas incluyen eclampsia,

desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, falla renal aguda, edema cerebral, edema pulmonar, ruptura hepática, trombosis recurrente, hemorragia cerebral, desprendimiento retinal y muerte (37).

Evidencia reciente muestra que el embarazo es una ventana para la salud de la mujer. A los 2 años después del parto, 30% de las mujeres que tuvieron preeclampsia desarrollaron hipertensión y 25% síndrome metabólico. Se ha visto que mujeres con historia de preeclampsia tienen un riesgo aumentado de microalbuminuria, con prevalencia similar a pacientes con diabetes tipo 1 (22).

Respecto a los niños que nacen de una madre con preeclampsia, se ha observado que tienen un riesgo aumentado de displasia broncopulmonar y parálisis cerebral, causado por el nacimiento pre término y lo pequeño para la edad gestacional (22). La Figura 5 presenta un mecanismo de cómo la preeclampsia puede afectar la salud de la descendencia en la adultez. Se han propuesto una serie de mediadores que actuarían induciendo cambios epigenéticos y moleculares en el feto, entre ellas, sFlt-1, ROS, anticuerpos AT1 y leptinas. Estos efectos provocarían en la vida adulta del individuo desordenes cardiovasculares y metabólicos (38). Los estudios epidemiológicos muestran este mecanismo. Por ejemplo, un estudio observacional de cohorte realizado en Dinamarca con 27 años de seguimiento, mostró que los niños que sufrieron condiciones preeclámpticas, tuvieron 60% mayor riesgo de enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas en la adultez y 50% mayor riesgo de

padecer enfermedades sanguíneas y de los órganos hematopoyéticos (39) que hijos de madres libres de preeclampsia. Como otro ejemplo, también se han realizado estudios en adolescentes descendientes de madres preeclámpicas. Un estudio transversal realizado en Estados Unidos, con 172 participantes adolescentes, encontró que los hombres nacidos de madres con preeclampsia tuvieron mayor Índice de Masa Corporal (IMC) (+ 4,0 kg/m²) y mayor circunferencia de cintura (+11,8 cm) en comparación con los hijos de normotensas. No se encontraron diferencias entre las adolescentes mujeres (40).

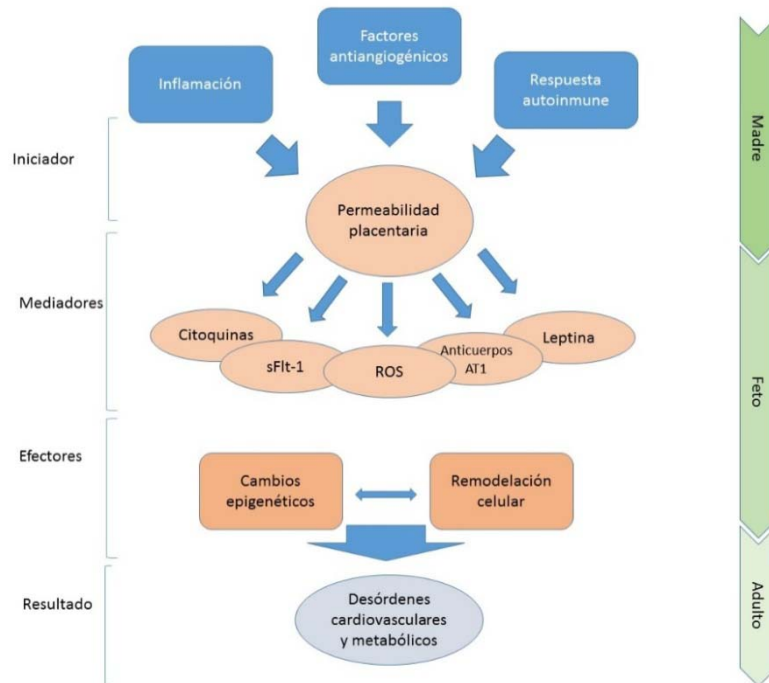


Figura 5. Impacto de la preeclampsia en la salud de la descendencia en la adultez. Adaptado de Stojanovska et al. (38)

2.2.4 Factores de riesgo asociados a preeclampsia

Desde la salud pública resulta esencial poder conocer los factores de riesgo involucrados en las patologías crónicas, con la finalidad de identificar aquellos que son posibles de intervenir de una manera eficiente, evitando su aparición o complicaciones. Para poder comprender de mejor forma los factores involucrados en la preeclampsia, se considerará la propuesta de Determinantes Sociales de la Salud de la OMS del año 2008. Las circunstancias en que las personas nacen crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud, explican la mayor parte de las inequidades sanitarias, que son diferencias injustas y evitables, que desembocan en el desarrollo de enfermedades en las personas. Así también, las condiciones sociales y económicas, y sus efectos en la vida de la población, determinan el riesgo de enfermar y las medidas que se pueden adoptar para evitar que la población enferme, o para dar tratamiento, en caso de haber enfermado (41).

En la Figura 6 se muestra el Modelo de Determinantes Sociales, en el cual se postulan dos causas principales de las desigualdades en salud: los determinantes estructurales y los intermedios. Los primeros se refieren al grado de estratificación social en la sociedad así como las políticas económicas y sociales a nivel nacional y mundial. Los segundos se refieren a circunstancias en la vida diaria incluida la exposición diferencial a los factores que influyen en el desarrollo de enfermedades en la etapa temprana de la vida, entornos físicos

y sociales, trabajo asociado a la estratificación social y respuestas del sistema de atención sanitaria (41).

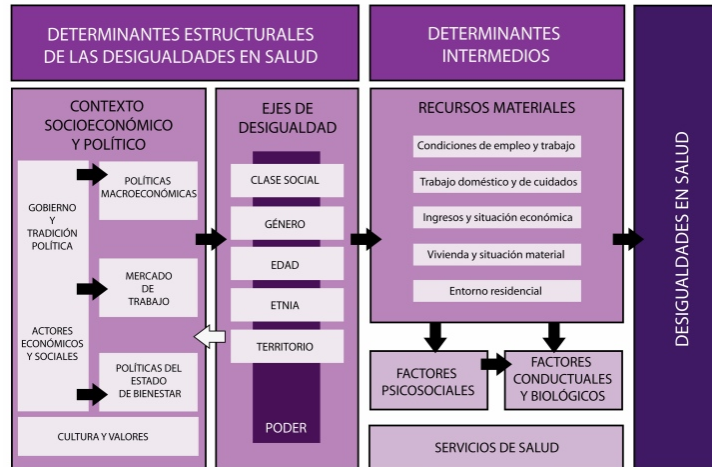


Figura 6. Modelo Determinantes Sociales de la Salud (41).

En relación a la preeclampsia, los determinantes intermedios descritos en la literatura científica se caracterizan por abarcar *Factores Biológicos* en mayor número, lo que se condice con el enfoque “una exposición, un efecto” predominante en las investigaciones. Entre los factores biológicos que el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Reino Unido considera como alto riesgo incluye la historia de enfermedad hipertensiva en el embarazo previo y la enfermedad autoinmune. Como factores de riesgo moderados se encuentra el primer embarazo, edad mayor o igual a 40 años, intervalo intergenésico mayor a 10 años o la historia familiar de preeclampsia (42,43). En Estados Unidos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos agrega como factores de riesgo la concepción in vitro y trombofilia (43,44).

Entre los *Factores Conductuales*, es decir, de riesgo modificables asociados a estilo de vida, se encuentran ciertas condiciones médicas que se han relacionado con el aumento de riesgo de preeclampsia como son síndrome metabólico (22), la hipertensión crónica, hipertensión en el embarazo, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, y el IMC mayor a 35 kg/m² (42), todas condiciones prevenibles desde el punto de vista poblacional y sobre las cuales se pudiese intervenir con la finalidad de evitar su instauración. Por otro lado, una reducción del riesgo de preeclampsia ha sido asociado con una exposición previa y prolongada con el semen del padre antes de la concepción lo que puede estar mediado a través de una sensibilización materna a los antígenos paternos (45). Así mismo, la reducción del riesgo mediante el consumo de una dieta rica frutas y verduras podría estar asociada con la menor cantidad de marcadores inflamatorios propios de ese tipo de alimentación (46).

Sorprendentemente, se ha observado que el tabaquismo desarrollaría un rol protector en la preeclampsia. Wikström et al. evaluaron el riesgo de preeclampsia en embarazadas suizas, encontrando una reducción del riesgo de la patología de un 34% entre aquellas fumadoras ocasionales (1 – 9 cigarrillos por día) y de 50% en fumadoras frecuentes (más de 10 cigarrillos diarios) (44). Un artículo de revisión publicado en 2016, concluye que existe una disminución de 4,7 veces del riesgo de desarrollar preeclampsia en las fumadoras (47). El mecanismo biológico tras esta asociación no se encuentra bien establecido. Algunas hipótesis sugieren que la exposición a tabaco, nicotina y CO, provocaría un efecto sobre los genes angiogénicos, de producción de proteínas

así como en la viabilidad y migración de las células durante el primer trimestre del embarazo. Este efecto se traduciría en aumento de los factores de crecimiento angiogénico como la adrenomedulina, un potente vasodilatador, responsable de la diferenciación y función placentaria (48). Otro posible mecanismo responsable de este rol protector ha sido estudiado, encontrado un aumento de la razón VEGF/sFlt-1 en el plasma y placenta de ratones, sugiriendo un desequilibrio pro-angiogénico después de la exposición crónica a CO (49).

Entre los *Factores Psicosociales* se ha observado que las mujeres multíparas con una nueva pareja tienen un riesgo elevado de preeclampsia, similar al de las nulíparas, lo que puede deberse al cambio en la paternidad o al aumento del intervalo inter-embarazo (50).

En relación a los *Recursos Materiales*, se ha descrito que factores propios de un bajo nivel socio-económico actúan como factores de riesgo para la preeclampsia. La vía causal que se ha planteado para dar respuesta a esta asociación, ha sido a través de las exposiciones mediadas por estrés y comportamientos en los individuos a nivel social como la pobreza, escasa educación, desigualdad de ingresos, discriminación y marginalización lo largo del curso de vida (51). Así también se ha propuesto como explicación problemas de nutrición y malas condiciones higiénicas. Las mujeres que trabajan presentan mayor riesgo, lo que puede atribuirse a mayor estrés en el trabajo (52).

Respecto al *Entorno Residencial*, recientemente algunos factores como el espacio verde y contaminación ambiental han sido vinculados con preeclampsia actuando en forma positiva y negativa, respectivamente. En las siguientes secciones se discutirán ambas variables espaciales con mayor profundidad, dada la importancia que tienen en esta investigación. Por último, los *Servicios de Salud* han sido descritos como factores de riesgo para preeclampsia, mediante la prestación de un insuficiente cuidado prenatal (53). Los resultados de un estudio reciente muestran que existe una mayor prevalencia de preeclampsia en las mujeres que recibieron cuidado prenatal, definido como registro clínico prenatal, exámenes iniciales de laboratorio y consulta médica, en comparación con aquellas mujeres que recibieron menos de dos prestaciones de salud, sin embargo estas diferencias no alcanzaron significación estadística (54).

Por otro lado, actualmente no existen estudios disponibles que evalúen el rol que ejercen los determinantes estructurales en la preeclampsia, como las relaciones de poder manifestadas en la clase social o territorio, o el contexto socio-económico y político, los cuales pueden ejercer influencia en esta patología. Se han realizado algunos estudios que evalúan el efecto que la etnicidad presenta sobre la enfermedad en Estados Unidos, encontrando un 5% mayor riesgo de preeclampsia en indios americanos y nativos de Alaska en comparación con personas blancas (OR: 1,05; IC95% 0,95-1,16) (55). Así también, en nativos hawaianos y filipinos se encontró riesgos aumentados en 54% (OR: 1,54; IC95%1,43-1,66) y 55% (OR: 1,55; IC95% 1,43-1,67),

respectivamente (56). Por último, mayores prevalencias han sido encontradas en afroamericanas (5,2%; OR: 1,41; IC95% 1,25-1,62), latinas (4,0%; OR: 0,90; IC95% 0,84-0,97) y asiáticas (3,5%; OR: 0,79; IC95% 0,72-0,88) comparadas con mujeres de raza blanca (57).

En conclusión, el embarazo representa una condición fisiológica que en algunos casos conlleva un riesgo para la mujer, ya que desarrolla patologías que pueden poner en peligro su vida o la del feto, como por ejemplo aborto, diabetes gestacional, preeclampsia, restricción de crecimiento fetal, síndrome HELLP, rotura uterina, entre otros (58). A la vez, las condiciones en que la gestación se lleve a cabo tiene repercusiones durante todo el curso de la vida del nuevo ser, aumentando el riesgo de patologías crónicas en la descendencia.

Como bien se describió, la preeclampsia es una de las causas principales de morbilidad materna y perinatal en el mundo. En los países de ingresos medios y bajos constituye un problema aún mayor, dada las condicionantes económicas para su prevención y tratamiento. En Chile, la Estrategia Nacional de Salud 2011 – 2020 busca “disminuir la mortalidad perinatal proyectada” para lo cual se ha planteado las siguientes estrategias (59): identificación y manejo oportuno de mujeres en edad fértil y embarazadas que presenten factores de riesgo modificables; acceso a diagnóstico y tratamiento oportuno y de calidad de la patología materna y fetal tratable; y un sistema que permita monitorear la morbilidad materno fetal mediante auditorías de muertes maternas y perinatales. La prevención de la morbilidad

materna constituye un problema de salud pública y un objetivo país que busca mejorar la calidad de vida de la madre, del neonato y del grupo familiar. Respecto a esto, algunos factores ambientales como el espacio verde y la contaminación del aire pueden ser factores importantes que impacten en la vida de la mujer y el infante y que serán tratados en el apartado siguiente.

2.3 Medio ambiente y embarazo

A la luz de la evidencia revisada hasta ahora, se observa que el medio ambiente juega un rol fundamental en el embarazo, afectando tanto a la madre como el feto en su salud prenatal y futura. Se ha postulado una estrecha relación entre factores del entorno residencial, o ambiente físico, y el ambiente social sobre los mecanismos fisiopatológicos asociados al embarazo, incluyendo la preeclampsia (Figura 7), tópico de esta investigación. Cabe destacar que estos ambientes podrían ejercer tanto un efecto protector como perjudicial sobre el embarazo, dependiendo de la exposición y co-presencia de factores biológicos predisponentes, mediante las vías metabólicas de los procesos inflamatorios y estrés oxidativo (51) .A continuación se revisarán dos variables ambientales espaciales de interés en esta investigación como son el espacio verde y la contaminación del aire. La importancia de poder comprender estos dos fenómenos ambientales radica en el potencial efecto que pueden ejercer en la génesis de la preeclampsia, el que a la fecha se encuentra escasamente estudiado.

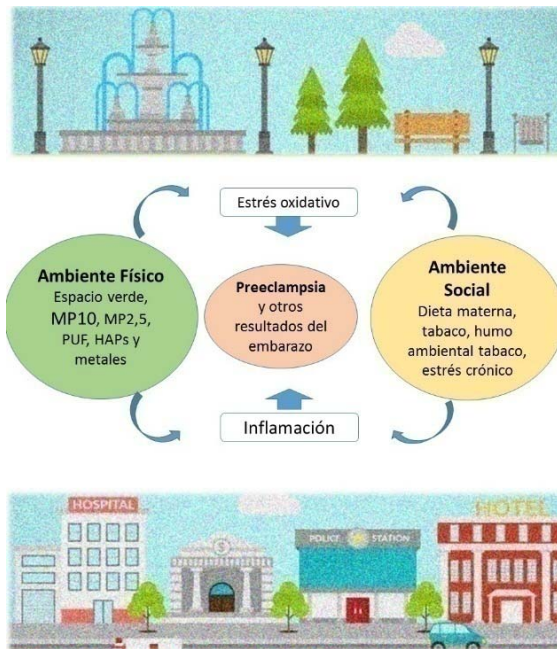


Figura 7. Marco conceptual determinantes de preeclampsia y exposición a variables ambientales. Adaptado de Erickson et al. (51)

2.3.1 Espacio verde

En los últimos años, muchas ciudades han experimentado un proceso rápido de crecimiento y transformación, incorporando en su metamorfosis desafíos importantes desde el punto de vista de la planificación y los efectos en la población. El ser humano y el ambiente se encuentran en permanente interacción, razón por la cual la salud queda determinada en forma importante por la calidad del entorno. Se espera que en los próximos 20 a 30 años, el 70% de la población viva en ciudades. Este aumento ocurrirá rápidamente en países de ingresos medios y bajos (60).

La mitad de la población mundial vive en las ciudades, caracterizadas por un alto número de edificios y rodeadas de escasa naturaleza o espacio verde. La naturaleza se refiere a las características físicas y los procesos de origen no

humano que la gente comúnmente puede percibir, incluyendo la vida en naturaleza de la flora y fauna, el correr del agua, calidad del aire y el tiempo, los paisajes que comprenden lo anterior y que muestran la influencia de los procesos geológicos. La naturaleza se confunde con el ambiente natural, es decir, un ambiente con escasa evidencia de presencia humana o intervención, ambos términos han sido usados intercambiamente. La naturaleza urbana admite la presencia de naturaleza incluso en aquellos ambientes humanos construidos. La naturaleza es experiencia subjetiva y efectiva como construcción social (61).

El espacio verde corresponde a un área abierta, con vegetación natural (62), incluye parques, bosques y lugares relacionados con actividades recreacionales. Investigaciones recientes han sugerido que el espacio verde mejora la salud física así como la percibida, el bienestar de las comunidades (61), reduciendo la inequidad en salud (63). La cantidad de espacio verde disponible para las personas en las ciudades varía considerablemente, desde 1,9m² por persona en Buenos Aires, Argentina, hasta 52m² en Curitiba, Brasil (60).

En Chile, se definió oficialmente el concepto de área verde en la Ley de Urbanismo y Construcción en su Ordenanza General, haciendo referencia a una “superficie de terreno destinada preferentemente al esparcimiento o circulación peatonal, conformada generalmente por especies vegetales y otros elementos complementarios”, sin embargo, esta definición carece de precisión y puede

definirse como tal un espacio carente de vegetación. El Ministerio del Medio Ambiente define áreas verdes como “espacios urbanos o de periferia a éstos, predominantemente ocupados con árboles, arbustos o plantas, que pueden tener diferentes usos, ya sea para cumplir funciones de esparcimiento, recreación, ecológicas, ornamentación, protección, recuperación y rehabilitación del entorno o similares” (64), ampliando la visión entregada por la ley antes mencionada. Esta definición entrega una visión más amplia del concepto de áreas verdes, ya que incorpora la función ecológica que brindan. En el presente trabajo se ha considerado la definición de espacio verde como guía en el desarrollo de la tesis doctoral, ya que constituye una definición más amplia que incorpora áreas no urbanas que pueden tener algún impacto en la vida de las personas.

2.3.1.1 Espacio verde y salud

El contacto con la naturaleza puede afectar la salud a través de múltiples vías. Dentro de las postuladas, las más estudiadas han sido la calidad del aire, actividad física, cohesión social y reducción del estrés (Figura 8) (60). La calidad del aire puede ser afectada por los árboles, arbustos y otros tipos de vegetación, y por ende la salud humana y el bienestar, generando impactos positivos y negativos. Se ha observado que los árboles pueden reducir los niveles de algunos contaminantes y mejorar la calidad del aire indirectamente, enfriando los ambientes urbanos y reduciendo la demanda energética de los edificios. El mecanismo de acción descrito postula que el estoma de la hoja capta los gases a través de sus propiedades de absorción y adsorción. La

remoción del material particulado (MP) ocurre a través de la deposición en las hojas y en otras superficies. Sin embargo, la mayoría es resuspendido a la atmósfera, lavado por la lluvia o depositado en el suelo (61). Por otro lado, pueden contribuir a la contaminación liberando hidrocarburos que pueden actuar como precursores de ozono y aerosoles secundarios. Algunos árboles y plantas liberan polen lo que agrava los cuadros alérgicos (61). Las plantas también pueden afectar la calidad del aire interior. Las plantas de interior han demostrado reducir los niveles de varios compuestos orgánicos volátiles (COVs) que pueden derivar de los muebles, alfombras, agentes de limpieza, pintura y otras fuentes (61).

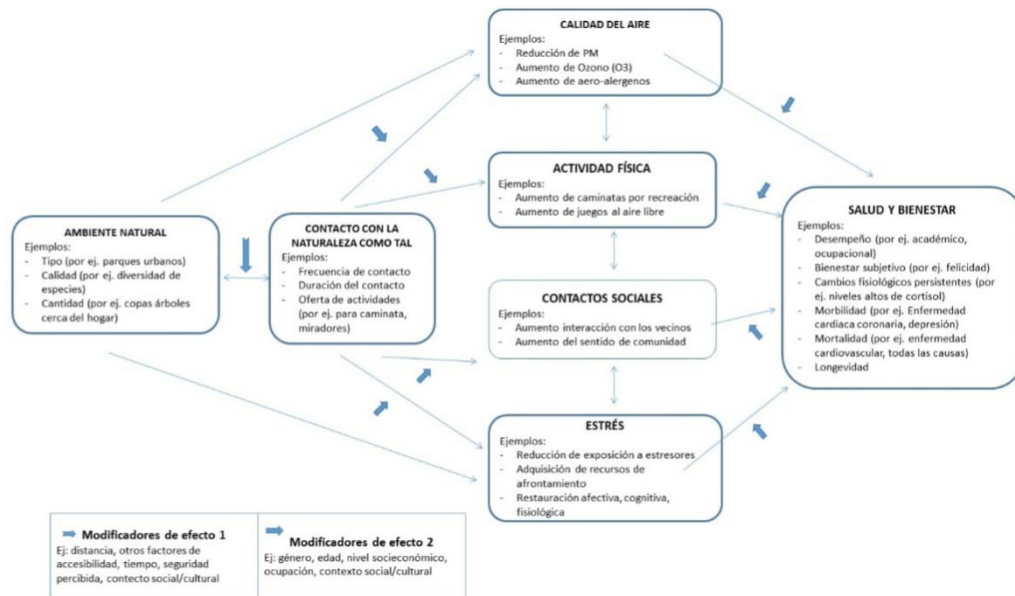


Figura 8. Vías por las cuales el ambiente natural afecta la salud.

Adaptado de Hartig et al. (61)

En segundo término, la actividad física que un individuo realiza puede verse influenciada por el ambiente exterior ya que ofrece locación para cierto tipo de actividades (61). El espacio verde es un aspecto del ambiente relevante para la actividad física, así como la seguridad percibida del individuo es una importante precondition para el uso de ambientes naturales. Además, las características del ambiente que promueven o dificultan la actividad física pueden depender del tipo de actividad: trabajo (incluido el estudio), transporte activo (caminata, ciclismo), y ocio (recreacional, deporte). El verdor tiene poca importancia para la cantidad de actividad física, no así para el transporte. Las características naturales pueden estimular a las personas elegir caminar o usar la bicicleta, sobre otros medios de transporte, realizando rutas más atractivas, siendo factores importantes la distancia al destino, disponibilidad de infraestructura como ciclovías o vías peatonales y la seguridad (61).

La cohesión social, entendido como las normas y valores compartidos, la existencia de relaciones positivas y amistosas, y sentimiento de ser aceptado y pertenencia, tiene asociaciones positivas entre actividad física y la salud y bienestar (61). Se ha observado un aumento en la cohesión social percibida e interacción social local con la percepción de verdor del barrio. Así también se ha visto que residentes en cuyo alrededor existe mayor cantidad de árboles y pasto presentan un comportamiento menos agresivo y sus edificios son asociados con menor cantidad de crímenes, junto con un mayor sensación de seguridad (61).

Por último, la reducción del estrés se ve beneficiada con el contacto con áreas naturales que pueden reducir la exposición a condiciones ambientales desafiantes aumentando la distancia al estresor y/o disminuyendo su pertinencia perceptual. La naturaleza también puede ayudar a la gente a restaurar sus recursos adaptativos. Existe evidencia que da cuenta del potencial beneficio del contacto con la naturaleza al evitar problemas de salud como estrés crónico y fatiga atencional, sin embargo gran parte de ésta evalúa efectos a corto plazo de visitas únicas (61). La teoría psicoevolucionaria postula que para una persona que sufre estrés agudo, el contacto con la naturaleza puede evocar rápidamente un afecto positivo, el cual bloquea los pensamientos y sentimientos negativos (61).

Algunos estudios han determinado que vivir en áreas con mayor cantidad de espacio verde reduce la mortalidad, principalmente la atribuible a enfermedad cardiovascular. Sin embargo, existe una brecha de investigación en esta materia por lo que se hace necesario contar con mayor cantidad de estudios que incluyan mayor número de covariables, mejoras en la medición del espacio verde e inclusión del nivel socioeconómico. Gascon et al. concluyen que es necesario contar con mayor y mejor evidencia, así como estudios que evalúen los beneficios del agua visible o espacio azul (65).

2.3.1.2 Espacio verde y salud del embarazo

La investigación de espacio verde y embarazo se ha desarrollado en forma reciente. La exposición a espacio verde ha sido cuantificada en todas las

investigaciones a través del Índice de Vegetación de Diferencia Normalizada (IVDN) con diferentes tamaños de radios de búsqueda (100 a 1000m) (Tabla 2). Se ha observado que el espacio verde tiene influencia positiva en el embarazo, probablemente a través de la actividad física en el tiempo de ocio y bienestar (Graham et al. 2016; Tranquilli et al. 2014). Entre los efectos reportados sobre resultados de embarazos se encuentran mayor crecimiento fetal, y el menor riesgo de niños con bajo peso al nacer (66).

La evidencia epidemiológica revisada entre espacio verde y embarazo incluye estudios de cohorte prospectiva que varían entre 1 a 9 años de seguimiento (Tabla 2), en países de ingresos altos. Un estudio de cohorte prospectiva llevado a cabo en Bradford, Reino Unido, incluyó 7.547 embarazos, con la finalidad de establecer una asociación entre síntomas depresivos en este estado y la exposición a espacios verdes, encontrando que en el radio de búsqueda de 100m existían 18 a 23% menos síntomas depresivos en los quintiles más verdes (67). En la misma ciudad, con igual diseño epidemiológico y periodo de observación, se incluyeron 10.780 embarazos encontrando una asociación positiva entre el peso al nacer y el espacio verde. Por ejemplo, al cuantificar el verdor existente alrededor de la residencia de la madre en radios de búsqueda de 50 m, se encontró que el peso al nacer del recién nacido aumentaba 50,1 gr (IC95%: 36,2 – 64,0) por cada incremento del rango intercuartílico del IVDN (68).

Tabla 2. Resumen evidencia estudios que asocian embarazo con espacios verdes.

Referencia	Lugar	Tamaño Muestra	Periodo observación	Diseño	Exposición	Resultados principales	Covariables
McEachan et al, 2016 (67)	Bradford, Reino Unido	7.547	2007-2010	Cohorte prospectiva	IVDN: 100, 300, 500m	100m: 18 - 23% menos síntomas depresivos en quintiles más verdes	Etnia, estatus socio-económico, actividad física.
Agay-Shay et al, 2014 (69)	Tel Aviv, Israel	39.132	2000-2006	Cohorte registros	IVDN: 100, 250, 500m	Bajo PN: OR=0,84 (IC95% 0,78-0,90)	Estatus socio-económico, educación, sexo del infante, religión, estado civil, origen materno, año de nacimiento, estación de concepción, enfermedad, alcohol, tabaquismo, uso de drogas.
Dadvand et al, 2014 (68)	Bradford, Reino Unido	10.780	2007-2010	Cohorte registros	IVDN: 100, 250, 500, 1000 m	Asociación positiva con PN	Edad, edad gestacional al nacer, etnia, educación, IMC, tabaquismo, tabaco ambiental, estatus socio-económico del barrio, paridad, alcohol, año de concepción, estación de concepción.
Laurent et al, 2013 (70)	California, EEUU	80.000	1997-2006	Cohorte registros	IVDN: 50, 100, 150 m	PN y PT: asociación positiva. PE: asociación no significativa	Edad, pobreza, longitud gestación, etnia, seguro salud, paridad, sexo infante, pielonefritis, diabetes.
Dadvand et al, 2012 (71)	España	2.393	2003-2008	Cohorte prospectiva	IVDN: 100, 250, 500 m	PN: B=44,2 g (IC95% 20,2-68,2g). CC: B=1,7 mm (IC95% 0,5-2,9mm)	Edad, etnia, estatus socio-económico, educación, alcohol, paridad, sexo del infante, estación de concepción, edad gestacional al parto, IMC pre-gestacional, ganancia de peso durante el embarazo, IMC paterno, talla materna.
Dadvand et al, 2012 (72)	Barcelona, España	54	2008-2009	Registro hospitalario	IVDN: 100 m	Mayores áreas verdes se asocian con menores concentraciones de MP _{2,5} <i>indoor</i> , <i>outdoor</i> y mayor tiempo fuera de casa.	Tiempo en casa, tiempo traslados, tabaquismo, tabaco ambiental, empleo de gas al cocinar, estatus socio-económico individual y del barrio.

PE: preeclampsia, PN: peso al nacer; PT: parto pretérmino, CC: circunferencia de cabeza

En el año 2012 en España, un estudio de cohorte prospectiva evaluó 2.393 embarazos en 5 años, con el objetivo de establecer la asociación del verdor alrededor de la residencia de la gestante con el peso al nacer y circunferencia de cabeza del niño, encontrando un aumento de 44,2 grs en el

peso y 1,7 mm en la circunferencia de cabeza (71). Otro estudio llevado a cabo por el mismo autor, evaluó la exposición personal a NO_x y $\text{MP}_{2,5}$ en 54 embarazadas, encontrando que mayor concentración de espacios verdes se asociaron con menores concentraciones de $\text{MP}_{2,5}$ intradomiciliario, ambiental y mayor tiempo al aire libre (72).

Otro estudio de cohorte realizado en Tel Aviv, Israel, evaluó el peso al nacer y la edad gestacional en 39.132 binomios, encontrando una disminución de 19% ($\text{OR}=0,84$ $\text{IC}_{95\%}$ 0,78-0,90) de la posibilidad de bajo peso al nacer por cada aumento del rango intercuartílico de verdor alrededor del hogar de la gestante (69), demostrando una asociación entre la proximidad materna al espacio verde y el peso al nacer, sin embargo no alcanzó significancia estadística para partos pretérmino y muy bajo peso al nacer.

Finalmente, existe sólo un estudio realizado en California, Estados Unidos, que evaluó el peso al nacer, parto pretérmino y preeclampsia en los embarazos de 80.000 mujeres en 9 años, encontrando una asociación positiva entre espacio verde y las dos primeras condiciones, sin embargo, para preeclampsia esta asociación no alcanzó significación estadística (70). Una posible explicación para este resultado podría atribuirse a variables confusoras no medidas y que tienen asociación directa con la preeclampsia como por ejemplo tabaquismo e IMC, así como la presencia de confusión residual tras el ajuste por variables socioeconómicas, edad materna y etnicidad.

En conclusión, la escasa evidencia disponible se ha enfocado en estudiar principalmente espacio verde y resultados en el recién nacido, como peso al nacer o crecimiento fetal. Pese a contar con algunos estudios que relacionan exposición a espacio verde y disminución de la presión arterial (73) e hipertensión crónica como factor de riesgo para preeclampsia (74), pocos estudios han relacionado la influencia que el espacio verde tiene sobre ésta última, razón por la cual se hace necesario desarrollar investigación en esta área con la finalidad de aportar al conocimiento.

En resumen, entre los desafíos que enfrentan las ciudades se encuentra el potenciar y aumentar los espacios verdes con la finalidad de incorporar los beneficios hasta la fecha conocidos. Las vías entrelazadas para la calidad del aire, actividad física, cohesión social y reducción de estrés enfatizan diferentes aspectos de la naturaleza ya sea como medio físico, lugar para el comportamiento (individual o social) y como experiencia. El contacto con la naturaleza envuelve todos estos aspectos, así múltiples vías pueden estar comprometidas simultáneamente. Algunos ambientes urbanos poseen influencia positiva en la salud humana como los parques, áreas verdes, arboledas, jardines comunitarios, vías cuyo diseño fomenta la caminata y uso de las bicicletas como medios de transporte o recreativo (61). Sin embargo, la proporción de estas variables protectoras en las ciudades aún es escasa, predominando la contaminación del suelo, aire y agua que propician la transformación del ambiente en un factor de riesgo para la salud, potenciando el desarrollo de patologías agudas y crónicas. La investigación del efecto que el

espacio verde tiene sobre el embarazo, específicamente en la preeclampsia, tiene escaso desarrollo, por lo que resulta fundamental aumentar la evidencia que ayude a esclarecer dicha relación.

2.3.2 Contaminación del aire

La contaminación del aire es una mezcla de partículas y gases en el aire, ya sea en el medio ambiente interior o exterior. Esta mezcla puede estar compuesta por agentes químicos, físicos o biológicos que modifica las características naturales de la atmósfera (75). Los contaminantes atmosféricos pueden ser categorizados por sus características físicas o por su fuente. Según características físicas, los contaminantes primarios son directamente emitido por una fuente, mientras que los contaminantes secundarios son formados en la atmósfera a través de la conversión física y química de precursores (76). La fuente de emisión de contaminantes atmosféricos puede ser natural (biogénica) o el resultado de la actividad humana (antropogénica). Los contaminantes naturales incluyen COVs que provienen de la vegetación, polen, gases volcánicos y polvo de los desiertos; mientras que las fuentes antropogénicas incluyen la quema de combustibles fósiles, quema de leña, procesos industriales, entre otros (76). La contaminación atmosférica como mezcla de sustancias, incluye material particulado (MP), gases (ozono troposférico O_3 , monóxido de carbono CO, óxidos de azufre SO_x y óxidos de nitrógeno NO_x), compuestos orgánicos (hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) y endotoxinas bacterianas) y metales tóxicos (vanadio, plomo, níquel, cobre y manganeso) (77).

Algunos de estos contaminantes han sido clasificados acorde al modo en que se regulan legalmente. La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) en 1970 definió seis contaminantes principales llamados “criterio” (Tabla 3) CO, Pb, NO₂, SO₂, PM₁₀ y MP_{2,5} (76), los cuales se encuentran distribuidos ampliamente y se caracterizan por poner en peligro la salud y bienestar de la población (78). Con la finalidad proteger a las personas de los efectos adversos en salud de estos contaminantes con un adecuado margen de seguridad (78), esta institución creó los Estándares Ambientales Nacionales de Calidad del Aire (National Ambient Air Quality Standards (NAAQS)) que regulan las concentraciones permitidas, como un requisito para proteger la salud pública. La EPA define además un segundo grupo de contaminantes a regular, denominados “riesgosos” que incluye una gran variedad de productos químicos orgánicos volátiles, pesticidas, herbicidas y radionucleótidos (78), los cuales son regulados según emisiones.

En forma similar, la OMS ha establecido Guías para la Calidad el Aire, la cual ha sido revisada y actualizada entre 1987 y 2005. Estas guías son recomendaciones que orientan a los países miembros acerca de la naturaleza y magnitud de la exposición a contaminantes del aire (78). En su versión 2005, la OMS aconseja esquemas para establecer normativas respecto a MP, O₃, NO₂ y SO₂, debido a su fuerte asociación con efectos en salud (79).

Tabla 3. Contaminantes criterio: tipo y principal fuente de emisión.

Contaminante	Tipo de fuente	Fuente Principal	
Monóxido de Carbono (CO)	Primaria	Antropogénica: Combustión de combustibles fósiles Biogénica: Incendios forestales	
Plomo (Pb)	Primaria	Antropogénica: combustibles con plomo, baterías con plomo, procesamiento de plomo.	
Dióxido de Nitrógeno (NO ₂)	Primaria y secundaria	Antropogénica: Combustión de combustibles fósiles, calefactores a kerosene. Biogénica: procesos biológicos en el suelo iluminación.	
Ozono (O ₃)	Secundaria	Formado a partir de reacciones químicas de precursores antropogénicos y biogénicos (COVs y NO _x) en la presencia de luz solar.	
Material particulado	MP _{2,5} MP ₁₀	Primaria y secundaria	Antropogénica: Quema de combustibles fósiles, quema de leña, fuentes naturales (por ejemplo, polen), conversión de precursores (NO _x , SO _x , COVs). Biogénica: Tormentas de polvo, incendios forestales, caminos sucios.
Dióxido de Azufre (SO ₂)	Primaria	Antropogénica: Combustión de combustibles fósiles, calentadores industriales, uso de carbón en los hogares, refinerías de aceite. Biogénica: Descomposición de materia orgánica, espuma de mar, erupciones volcánicas.	

Fuente: Frumkin H. Environmental Health. From Global to Local. 2010 (76).

Basados en esta experiencia internacional, los países formulan estándares y normas como una estrategia mayor de manejo de la calidad del aire que incluye legislación, autoridades responsables y sanciones para infractores (78). En Chile, existe un marco regulatorio amparado bajo la ley 19.300 “Bases Generales del Medio Ambiente” que creó en el año 1994 una estrategia de gestión ambiental que incluye institucionalidad, política ambiental y legislación al servicio del cuidado del ambiente y las personas, que por supuesto incluye procedimientos para la dictación de normas de calidad de aire y emisiones atmosféricas, así como planes de prevención y descontaminación

del aire en lugares donde se supere las normativas, como también la participación de los ciudadanos en el proceso (80).

2.3.2.1 Material particulado

El material particulado (MP) corresponde a aquel material en fase sólida o líquida suspendido en la atmósfera. Puede ser primario o secundario, con un amplio rango de tamaños y diferentes composiciones químicas que son dependientes de sus fuentes. El MP se puede clasificar según tamaño dado las diferencias en la deposición pulmonar y efectos en salud: menor a 10 μm (MP_{10}), menor a 2,5 μm ($\text{MP}_{2,5}$) y las partículas ultrafinas (PUF), que son aquellas menores a 0,1 μm (79). Las mayores fuentes de contaminación del aire por PM incluyen los modos ineficientes de transporte, combustible doméstico y la quema de residuos, plantas de energía en base a carbón, y actividades industriales (81). Las fuentes principales de MP_{10} son el polvo agrícola y de las calles, las emisiones de los desgastes de los neumáticos, los productos de la combustión de leña, los trabajos de construcción y demolición, y las operaciones mineras. Respecto a $\text{MP}_{2,5}$, su origen se encuentra en las refinerías de petróleo, procesamiento de metales, emisiones de los tubos de escape y frenos, ignición residencial de combustibles, plantas de energía e incendios forestales (82). El $\text{MP}_{2,5}$ puede estar formado por compuestos orgánicos e inorgánicos, incluyendo sulfatos, nitratos, carbón, amonio, iones hidrógenos, lipopolisacáridos, metales y agua. Además, hollín usualmente asociado al tráfico. Las partículas diésel son los componentes principales encontrados en las partículas finas ambientales (82). Las PUF mayormente son

nano-partículas derivadas de la combustión, que pueden ser producidas por motores de combustión interna, plantas de energía, combustión residencial de biomasa, incineradores y otras fuentes de termodegradación. Pueden contener compuestos orgánicos solubles, HAPs, y metales de transición oxidados en su superficie (77).

2.3.2.2 Fuentes de MP_{2,5} y composición

Una fuente importante de MP_{2,5} es el tráfico vehicular. El MP_{2,5} emitido por esta vía puede diferir en su composición de acuerdo al motor del vehículo y la superficie de abrasión del camino (83). La mayor cantidad de emisiones está compuesta por carbón. El humo negro y el carbón elemental (o carbón negro) contribuyen a las emisiones a través de la combustión incompleta. Otra fuente de emisión la constituye aquellas no dependientes del escape como son los frenos de las ruedas, desgaste del neumático, abrasión del camino y resuspensión de polvo, encontrándose algunos metales relacionados con estas emisiones (83), como por ejemplo Cu, Sb, Ba, Cr, Cu, Fe, Mo, Zn, Mn, Pb, Sn, Zr, SO₄ y NO₃ (84).

Otra fuente importante de MP_{2,5} es la combustión de biomasa. La biomasa está constituida de 2 polímeros: celulosa (50 – 70% por peso) y lignina (aproximadamente 30% por peso). Durante la combustión (pirólisis) los polímeros se separan, produciendo una variedad de pequeñas moléculas. La combustión de biomasa es ineficiente y se libera una multitud de compuestos, encontrándose gases inorgánicos como CO, O₃, NO₂; hidrocarburos como por

ejemplo HAPs, compuestos orgánicos oxigenados como aldehídos; compuestos orgánicos clorinados como el cloruro de metilo o las dioxinas; radicales libres tipo semiquinona y MP_{10} y $MP_{2,5}$ (Tabla 4) (85).

Tabla 4. Contaminantes importantes en la combustión de biomasa.

Componente	Ejemplos	Modo de toxicidad
Gases Inorgánicos	CO	Asfixiante
	O ₃	Irritante
	NO ₂	Irritante
Hidrocarburos	Cientos	
	No saturado: 1,3-Butadieno	Irritante, carcinogénico, mutagénico
	Saturado: n-hexano	Irritante, neurotóxico
	HAP: benzo pireno	Mutagénico, carcinogénico
	Monoaromáticos: benceno, estireno	Mutagénico, carcinogénico
Orgánicos oxigenados	Cientos	
	Aldehídos: acroleína, formaldehído	Irritante, carcinogénico, mutagénico
	Alcoholes orgánicos y ácidos: metanol, ácido acético	Irritante, teratogénico
	Fenoles: catecol, cresol	Irritante, carcinogénico, mutagénico, teratogénico
	Quinonas: hidroquinona, fluorenona, anthraquinona	Irritante, alergénico, redox activo, estrés oxidativo e inflamación, posible carcinógeno
Orgánicos clorinados	Cloruro de metileno, cloruro de metilo, dioxina	Depresor del sistema nervioso central, posible carcinógeno
Radicales libres	Radicales tipo semiquinona	Redox activo, estrés oxidativo e inflamación, posible carcinógeno
Material Particulado	MP ₁₀ , MP _{2,5}	Inflamación y estrés oxidativo, puede ser alergénico

Fuente: Adaptado de Neaher et al. (85)

Las partículas de humo de leña son menores a 1 µm, con un peak entre 0,15 y 0,4 µm (85). Aproximadamente 5-20% del humo de leña contiene carbón elemental. Se ha detectado la presencia de partículas finas (1,6 - 9,5 g/kg de leña quemada), carbón orgánico (12-101% peso de masa de partícula fina), carbón elemental (0,65-79% peso de masa de partícula fina), especies iónicas (0,014 – 1,7% peso de masa de partícula fina) y especies elementales (0,01-4,0% peso de masa de partícula fina) (85).

Ciertos compuestos orgánicos y los elementos trazas son emitidos durante la combustión y son usados como trazadores químicos de emisiones de $MP_{2,5}$ asociado a leña. La combustión de biomasa a temperaturas mayores a $300^{\circ}C$ transforma la celulosa en compuestos de anhidroazúcar como el levoglucosano, que es uno de los compuestos orgánicos más abundantes asociados con partículas del humo de leña (86). Este compuesto ha sido usado ampliamente como trazador para identificar y cuantificar el impacto de la combustión de biomasa en la contaminación del aire. Paralelamente, durante la combustión de leña se liberan elementos inorgánicos, como carbonatos, sulfatos de sodio, cloruros o potasio soluble (87). Este último se ha descrito como un marcador secundario de quema de leña (88).

Respecto del consumo de leña residencial, se ha observado diferentes patrones de uso acorde al nivel de ingresos económicos del país. En países de ingreso alto donde existe disponible leña, es común su uso en calefacción residencial o recreacional en chimeneas, lo que tiene implicancias en la concentración de contaminantes intradomiciliarios así como la contaminación del vecindario (85). Como se observa en la (Tabla 5), diferentes estudios han cuantificado la proporción de MP anual atribuible a quema de leña: 42% en San José, 34% en Seattle, Estados Unidos; 30% en Canadá; 90% en Nueva Zelanda; 85% en Australia; 47% en Dinamarca (85).

Tabla 5. Proporción de MP atribuible a leña en países de ingresos altos.

Referencia	% MP atribuible a leña
San José, Estados Unidos	42
Seattle, Estados Unidos	34
Canadá	30
Nueva Zelanda	90
Australia	85
Dinamarca	47

Fuente: Adaptado de Neaher et al. (85).

En países de ingresos medios y bajos, la mayor exposición a contaminantes del aire ocurre en los hogares debido al uso de leña y otras formas de biomasa como fuentes de energía para la cocina, secado y calentamiento de los espacios. La mitad de estos hogares en el mundo aún utilizan para cocinar combustibles sólidos diariamente. De estos, 95% consiste en leña y residuos agrícolas (85). El principal problema de combustibles sólidos reside en que su proceso de combustión no es limpio. Se ha determinado que la eficiencia de combustión nominal, que cuantifica el porcentaje de carbón emitido como CO₂, es menor de 80% para los combustibles de biomasa. Si a esto sumamos la baja eficiencia termal que pueden tener las estufas, el problema se agudiza (85). La pobre eficiencia de la combustión de la leña genera altas tasas de emisión de contaminantes que pueden afectar la salud de las personas.

La EPA, el Consejo de Ministros del Ambiente en Canadá y otros países europeos cuentan con políticas públicas tendientes a regular las emisiones atribuidas a quema de leña. La EPA desde 1988 cuenta con estándares para la fabricación y venta de estufas a leña, incluyendo recientemente programas

voluntarios para el reemplazo de las estufas antiguas por calentadores hidrónicos y chimeneas, programas de educación, sistemas públicos de pronóstico de la calidad del aire, financiamiento para el reemplazo de estufas, acciones federales para reducir la quema residencial de leña y métodos para calcular la reducción de emisiones (89). En Chile, ha existido en los últimos años una preocupación mayor respecto a la problemática de la contaminación por quema de leña. Recientemente, se ha incorporado un conjunto de medidas para reducir el impacto en la salud de la población como son la incorporación de calefactores menos contaminantes y más eficientes regulados por el DS 39/2012, disponibilidad de leña seca, viviendas con menor demanda de energía, sistemas alternativos de calefacción modernos y sensibilización y educación de la comunidad (64).

2.3.2.3 Efectos en salud de la contaminación atmosférica

Alrededor del 92% de la población mundial vive en lugares que exceden las recomendaciones de calidad del aire de la OMS. Se ha reportado que una de cada nueve muertes se debe a la exposición a contaminación del aire, de las cuales el 90% ocurre en países de ingresos medios y bajos (81). Para determinar que la contaminación del aire es un factor de riesgo ambiental importante, se requiere de la evaluación de evidencia científica. La EPA a través de su Evaluación Científica Integrada ha sido un referente mundial en evaluar la evidencia científica y determinar causalidad de la exposición a contaminantes ambientales y sus efectos en salud. Para ello, la EPA ha tomado en consideración los enfoques propuestos por algunas agencias reguladoras y

científicas como el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias, la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, para evaluar la evidencia científica disponible que relaciona variables de exposición y resultados en salud en forma causal. Dicho enfoque considera investigaciones epidemiológicas, exposiciones humanas controladas y estudios toxicológicos en animales (90).

Para la evaluación de la evidencia epidemiológica, el marco EPA para determinar causalidad considera además criterios tales como consistencia, fuerza, especificidad, relación temporal y coherencia que las investigaciones presentan. La Evaluación Científica Integrada emplea cinco niveles jerárquicos para clasificar el peso de la evidencia para causalidad en salud (Tabla 6). En el primer nivel, “relación causal”, el contaminante ha mostrado efectos en salud en los cuales el azar, sesgo y confusión podrían ser descartados con razonable confianza. Por ejemplo, se consideran estudios de exposición controlada en humanos con efectos consistentes u observacionales que no pueden ser explicados por alternativas plausibles o que son apoyados por otras líneas de evidencia como estudios en animales. El segundo nivel corresponde a una “probable relación causal”, en donde el contaminante ha mostrado efectos en salud en estudios en los cuales el azar, sesgos y confusión pueden ser descartados con razonable confianza, sin embargo, permanecen cuestiones potenciales. Son ejemplos de esto los estudios observacionales que muestran asociación, sin embargo, la exposición a copolutantes es difícil de evaluar u otras líneas de investigación son inconsistentes; también evidencia proveniente

de estudios toxicológicos en animales, pero sin evidencia en seres humanos. Luego, el nivel “sugere de relación causal” determina que existe evidencia que sugiere esta relación, pero es limitada. Por ejemplo, situaciones en que al menos un estudio epidemiológico de alta calidad muestra una asociación con un resultado en salud, pero son inconsistentes en otros estudios. En el cuarto nivel, “inadecuado para inferir relación causal”, los estudios disponibles son insuficientes en cantidad, calidad, consistencia o poder estadístico para permitir una conclusión acerca de la presencia o no de un efecto. Por último, la “relación causal no probable” hace referencia a que varios estudios cubren el rango de nivel de exposición considerado de riesgo para la población en humanos, los cuales son consistentes en mostrar la inexistencia de efecto en cualquier nivel de exposición (90).

Tabla 6. Niveles jerárquicos empleados en la Evaluación Científica Integrada.

Nivel	Evidencia
Relación causal	Múltiples estudios de alta calidad.
Probable relación causal	Generalmente incluye múltiples estudios de alta calidad.
Sugere de relación causal	Al menos un estudio epidemiológico de alta calidad, conclusiones de otros estudios inconsistentes.
Inadecuado para inferir relación causal	Estudios insuficientes en cantidad, calidad, consistencia o poder estadístico.
Relación causal no probable	Inexistencia de efecto en cualquier nivel de exposición.

Fuente: Adaptado de Environmental Protection Agency (90).

El conocimiento científico actual incorpora este enfoque de evaluación para determinar si la presencia de una variable ambiental puede causar algún efecto en salud. Tras la revisión cabal de la evidencia disponible, la OMS ha establecido que la contaminación del aire es perjudicial en la población.

Respecto a la afectación de las vías aéreas, estas representan un sitio inicial de contacto y deposición de $MP_{2,5}$ en el cuerpo humano (Figura 9). Los pulmones son unos de los primeros objetivos de su toxicidad, observándose disminución de la función pulmonar y susceptibilidad a infecciones (91). Después de la inhalación y deposición en la superficie bronquial y alveolar, el $MP_{2,5}$ es internalizado a las células pulmonares como por ejemplo células epiteliales y macrófagos alveolares, provocando estrés oxidativo y gatillando una serie de daños a la función normal de estas células, o incluso causándoles la muerte por medio de la apoptosis, autofagia u otra vía. Mientras tanto, la respuesta inflamatoria es inducida con infiltración de células inflamatorias y liberación de mediadores. La red de citoquinas alteradas por la presencia de $MP_{2,5}$ empeora el daño al tejido pulmonar y lleva al colapso alveolar. El daño oxidativo e inflamatorio persistente, atribuible a exposición crónica a $MP_{2,5}$ podría ser responsable del desarrollo y mantención de bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma (91).

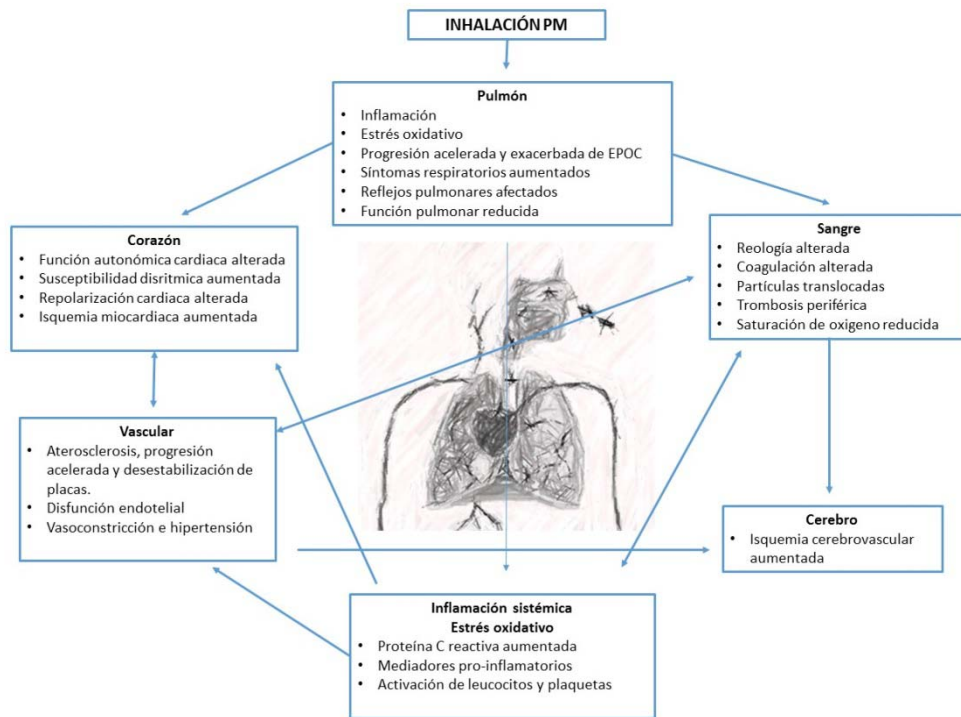


Figura 9. Vías fisiopatológicas entre exposición a MP y efectos cardiopulmonares. Adaptado de Pope et al. (92)

Por otro lado, el daño cardiovascular se encontraría explicado por la alteración que el $MP_{2,5}$ provoca en la función del sistema nervioso cardíaco autónomo y que lleva a declinar la variabilidad del ritmo cardíaco, el cual es considerado un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad cardiovascular, producto de la inducción de estrés oxidativo y alteración inflamatoria en el sistema nervioso central, especialmente en el hipotálamo, ocasionando disfunciones neuroendocrinas. Además se ha descrito que gatilla la disfunción endotelial y aparición de vasoconstricción, induciendo hipertensión, así como aterosclerosis y enfermedad cardíaca (91).

Entre los efectos atribuidos a la exposición a corto plazo a contaminantes atmosféricos se encuentran aumento en: mortalidad diaria; admisiones hospitalarias respiratorias y cardiovasculares; urgencias respiratorias y cardiovasculares; consultas respiratorias y cardiovasculares en atención primaria; uso de medicamentos respiratorios y cardiovasculares; días de actividad restringida; ausentismo laboral y escolar; síntomas agudos como sibilancia, tos, producción de flema, infecciones respiratorias y cambios fisiológicos, por ejemplo, en función pulmonar (79). Así también, numerosos estudios han mostrado que la exposición crónica a contaminantes atmosféricos impactan adversamente en la salud de las poblaciones (92,93). Se estima que la contaminación atmosférica es responsable del aumento en el número de personas afectadas por conjuntivitis, laringitis, asma y bronquitis crónica, e incluso, enfisema, cáncer broncopulmonar y diabetes mellitus tipo 2. Además, se ha asociado con aumento del riesgo de las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias y cardiovasculares (94). Recientemente, ha sido asociada con enfermedades del sistema nervioso central como accidentes cerebrovascular (77), Alzheimer (95,96), Parkinson y desórdenes del neurodesarrollo (13), así como con efectos en el embarazo que se detallan en la siguiente sección.

Respecto a quema de leña, ha sido descrita como perjudicial para la salud, debido a la gran cantidad de contaminantes dañinos que su combustión genera. Los químicos presentes en la combustión de masa tienen impacto en la salud de las personas, ya sea actuando como asfixiantes, irritantes,

carcinógenos, mutagénicos, neurotóxicos, teratogénicos, alérgenos, depresores del sistema nervioso, induciendo reacciones redox, estrés oxidativo e inflamación (85), convirtiéndose en elementos altamente tóxicos. Numerosas investigaciones han determinado que exposiciones agudas y crónicas a contaminación atmosférica por quema de leña en poblaciones susceptibles, especialmente niños, embarazadas y adultos mayores presentan mayor cantidad de efectos respiratorios adversos (97). En un estudio de exposición humana a humo de leña, 13 sujetos fueron expuestos a concentraciones relativas de humo de leña ($200-300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{MP}_{2,5}$) por 2 sesiones de 4 horas, espaciadas una semana, bajo condiciones controladas. Entre los resultados se observó que pequeñas exposiciones se relacionan con cambios en el nivel de mediadores inflamatorios y factores de coagulación. Evidencia en el aumento de los radicales libres mediados por peroxidación de lípidos fue observada en 9 de los 13 sujetos, sugiriendo asociación entre efectos inflamatorios sistémicos y humo de leña (98). La mayor cantidad de información disponible proviene de estudios observacionales, especialmente en niños. Los efectos del uso de combustibles sólidos en los hogares de países de ingresos medios y bajos han mostrado un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres (RR: 3,2; IC95% 2,3-4,8), neumonía (RR: 2,3; IC95%1,9-2,7), cáncer de pulmón en mujeres cuando emplean carbón mineral (RR: 1,9; IC95%1,1-3,5). Además se ha determinado asociación con tuberculosis y cataratas (85). Estos efectos han sido confirmados por estudios toxicológicos que han mostrado plausibilidad biológica, concluyendo que la emisión de humo de leña afecta de manera adversa la salud humana (85).

2.3.2.3.1 Efectos en embarazo y preeclampsia

La exposición materna a $MP_{2,5}$ durante el embarazo se ha asociado con resultados adversos del nacimiento, incluyendo parto pretérmino (99), bajo peso al nacer, mortalidad infantil postneonatal, pequeño para la edad gestacional, reducciones en el peso, longitud y circunferencia de cabeza (100). El ambiente, a través de los contaminantes atmosféricos induciría una respuesta en la gestante. Específicamente, la exposición a $MP_{2,5}$ y sus constituyentes, incluidos HAPs y metales, inducirían estrés oxidativo e inflamación a través de varios procesos biológicos.

El primer mecanismo hace referencia a la generación directa de especies reactivas del oxígeno a partir de radicales libres y oxidantes presentes en la superficie de la partícula, incluyendo metales de transición solubles como por ejemplo hierro, cobre, cromo y vanadio. El hierro libre puede reaccionar con moléculas disponibles de superóxido o peróxido de hidrógeno para formar radicales hidroxilos altamente reactivos, los cuales son tóxicos. Los HAPs y otras moléculas orgánicas absorbidas en el $MP_{2,5}$ pueden desarrollar su potencial oxidativo debido a su habilidad de ingresar a la célula y desorganizar la actividad mitocondrial. Esta alteración en la mitocondria podría producir un exceso de NADPH-oxidasa la cual generaría gran cantidad de superóxido, un proceso ya en marcha durante toda la gestación pero con énfasis en el primer trimestre, lo que coincidiría con la etapa 1 de la preeclampsia (51).

En el segundo mecanismo propuesto, el aire inhalado gatillaría estrés oxidativo mediado por MP e HAPs que podría ser inducido por activación del sistema inflamatorio pulmonar y la translocación de las partículas al torrente sanguíneo (Figura 10). Compuestos inmunotóxicos podrían promover la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, FNT- α y COX-2, las cuales ejercerían una retroalimentación positiva para generar mayor cantidad de especies reactivas del oxígeno y estrés oxidativo, lo que lleva a la disfunción endotelial y finalmente a una placentación anormal. De la misma manera, el cuerpo mediante su mecanismo de detoxificación de HAPs y otras toxinas orgánicas, activarían el receptor de hidrocarburo arilo (AhR), lo que aumentaría la actividad de la enzima citocromo P-450, lo que llevaría a estrés oxidativo adicional si las defensas antioxidantes se encuentran dañadas o son limitadas. Por otro lado, algunos metabolitos de HAPs se unen al ADN, ARN y macromoléculas proteicas para formar compuestos tóxicos que alteran la replicación del ADN y que son consideradas mutagénicas. Los HAPs también disminuirían la células trofoblásticas en la placenta, limitando su diferenciación en otros tipos celulares vitales para el desarrollo placentario, contribuyendo a la placentación anormal (51).

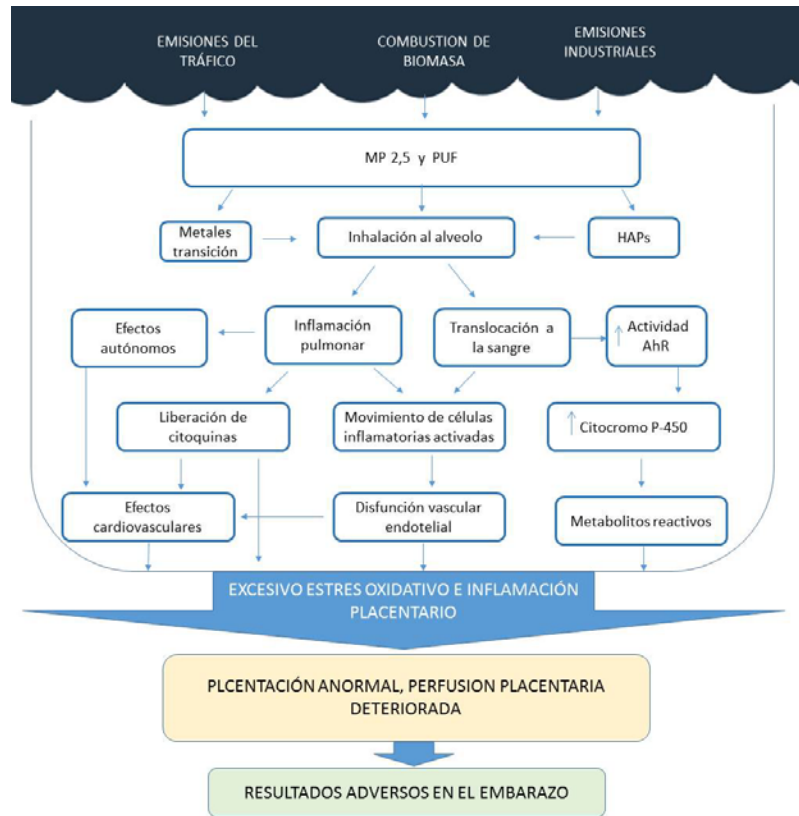


Figura 10. Vías fisiopatológicas propuestas para preeclampsia y otros resultados del embarazo (Adaptado de Erickson et al.) (51).

A la fecha existe bastante evidencia epidemiológica y toxicológica que indaga la relación entre contaminación del aire y resultados en el embarazo. La EPA publicó en su última Evaluación Científica Integrada para MP en 2009 una asociación causal sugerente entre exposición crónica a MP_{2,5} y resultados reproductivos y del desarrollo (101), no habiendo otro pronunciamiento acerca de esta relación en los últimos años. Así también, la OMS en su “Revisión de los Efectos en Salud de la Contaminación del Aire” en 2013, concluyó que desde su última Guía de Calidad del Aire han aumentado los estudios que

relacionan la exposición a largo plazo de $MP_{2,5}$ con resultados adversos del nacimiento (102).

Existe evidencia respecto a la relación entre contaminación del aire que puede aumentar el riesgo de DHE. Un metaanálisis estimó los efectos aleatorios combinados del OR asociado con $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $MP_{2,5}$ en embarazadas, encontrando un 57% mayor posibilidad de desarrollar DHE (OR: 1,57; IC95% 1,26 – 1,96) (103). Sin embargo, la evidencia relacionada con preeclampsia no ha sido concluyente. Diversos diseños de investigación han intentado establecer la asociación entre estas variables, incluyendo diseños de cohorte, caso y control y transversales. A la fecha, 14 estudios han sido publicados (Tabla 7). En Estados Unidos, los estudios de cohorte conducidos han encontrado riesgos similares, así por ejemplo Mendola et al. evaluaron 210.508 embarazos en seis años, encontrando un riesgo 11% mayor de desarrollar preeclampsia en asmáticas (RR:1,1; IC95% 1,03-1,21 por cada incremento en el rango intercuartílico de carbón elemental) en el periodo total de la gestación (104). Consistente con estos hallazgos, un estudio desarrollado en gestantes no asmáticas, encontró un resultado parecido (OR:1,03; IC95% 1,26-3,87) por cada $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de incremento de MP_{10} (105). Asimismo, otra investigación encontró un aumento de 1,07 veces más cuadros de preeclampsia por cada incremento de 0,1 ppm de CO (106). Por último, Wu et al (107) en California, analizaron 81.186 embarazos, estableciendo un OR de 1,11 (IC95% 1,03-1,19) por cada 0,5 ppm de incremento de CO, OR de 1,09 (IC95% 1,02-1,20) por cada 28,2 ppb de incremento de NO_x y OR de 1,09 (IC95% 1,02-1,17)

por cada 18,3 ppb de incremento de NO. Difiriendo de los estudios ya señalados, en Filadelfia la evaluación de 34.705 embarazos, no encontró asociación significativa entre preeclampsia y O₃, MP₁₀ y MP_{2,5} (108). Mientras que en Canadá, se evaluó la exposición a CO en 127.370 embarazos en un periodo de 5 años, encontrando al contrario de lo esperado, una reducción del 25% en el riesgo de preeclampsia por cada incremento de 0,1 ppm de CO (OR:0,8; IC95% 0,76-0,84) en todo el periodo de gestación (109).

También se han conducido investigaciones en la Región Europea. En Suiza se realizó un estudio de casos y controles con 100 participantes, donde se relacionó la exposición a MP₁₀, MP_{2,5}, NO₂, CO y SO₂, encontrando una mayor prevalencia de preeclampsia de aparición tardía en embarazadas que vivían a 100 – 300 m de las carreteras, en comparación con casos de preeclampsia temprana (110). En Barcelona, dos estudios de cohorte evaluaron exposición a NO_x, NO₂, MP₁₀, MP_{2,5} y MP_{2,5-10}, encontrando un aumento del 80% (OR: 1,80; IC95% 1,04-3,11) de la posibilidad de presentar preeclampsia por cada 1,7 µg/m³ de incremento de MP₁₀ (111), mientras que en el segundo estudio un aumento de 32% (OR:1,32; IC95% 1,02-1,71) por cada 5,1 µg/m³ de incremento de MP_{2,5} para el periodo completo de gestación (112). En Suecia, se evaluó la exposición a NO_x en 8.110 nacimientos, encontrando un OR de 1,51 (IC95% 1,32-1,73) en el cuartil más alto de NO_x en el tercer trimestre del embarazo (113). En ese mismo país, se analizó la exposición a O₃ a 120.755 embarazos, concluyendo un riesgo de 4% por cada 10 µg/m³ del contaminante (114). En Holanda, se encuentra disponible un estudio de cohorte prospectiva

de 7.006 embarazos en 4 años, donde se evaluó la exposición a NO_2 y MP_{10} en preeclampsia, no encontrando asociaciones significativas (115).

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

Referencia	Lugar	Tamaño Muestra	Periodo observación	Diseño	Exposición	Resultados principales	Covariables
Mendola et al, 2016 (104)*	EEUU	210.508	2002-2008	Cohorte hospital	MP ₁₀ , MP _{2,5} , O ₃ , NO _x , CO, SO ₂ , COVs, HAPs	MP _{2,5} -EC: RR=1,11 (IC95% 1,03-1,21)	Edad materna, etnia, IMC anterior al embarazo, paridad, estado civil, seguro de salud, tabaquismo, alcohol.
Wu et al, 2016 (110)	Basel, Suiza	100	2011	Caso y control	MP ₁₀ , MP _{2,5} , NO ₂ , CO, SO ₂	Mayor prevalencia de preeclampsia de aparición tardía	Edad, paridad, embarazos múltiples, seguro de salud, origen, residencia, IMC, enfermedades (diabetes mellitus, diabetes gestacional, hipertensión, enfermedad renal crónica, asma), tabaquismo.
Agrawal et al, 2015 (117)	India	39.657	2005-2006	Transversal	Indirecta combustibles biomasa o limpios	OR= 2,21 (IC95% 1,26-3,87)	Edad, paridad, embarazos múltiples, historia de preeclampsia, IMC, tabaquismo, diabetes, asma, anemia, educación, religión, casta, residencia, índice de bienestar, región geográfica.
Männistö et al, 2015 (105)**	EEUU	228.562	2002-2008	Cohorte hospital	MP ₁₀ , MP _{2,5} , O ₃ , NO _x , CO, SO ₂ , COVs, HAPs	MP ₁₀ : OR=1,031 (IC95% 1,01-1,05) EC: OR=1,010 (IC95% 1,01-1,02)	Edad, etnia, seguro de salud, tabaco, hora.
Dadvand et al, 2014 (111)	Barcelona, España	3.182	2003-2005	Cohorte hospital	MP ₁₀ , MP _{2,5}	MP ₁₀ : OR=1,80 (IC95% 1,04-3,11)	Edad, estatus socio-económico del barrio, etnicidad, nivel educacional, tabaquismo, alcohol, IMC, diabetes, paridad, embarazos múltiples, edad gestacional al parto, estación de concepción.
Dadvand et al, 2013 (112)	Barcelona, España	8.398	2000-2005	Cohorte hospital	NO _x , NO ₂ , MP ₁₀ , MP _{2,5} , MP _{2,5-10}	MP _{2,5} : OR=1,32 (IC95% 1,02-1,71)	Edad, paridad, etnia, IMC, alcohol, estación del año, año, NSE, educación, estado civil, diabetes.
Lee et al, 2013 (108)**	Filadelfia, EEUU	34.705	1997-2002	Cohorte hospital	MP ₁₀ , MP _{2,5} , O ₃	No se observa asociación estadística significativa	Edad, paridad, etnia, tabaquismo, estación del parto, año de concepción.
Malmqvist et al, 2013 (113)***	Malmö, Suecia	8.110	1999-2005	Registros de nacimiento	NO _x	OR=1,51 (IC95% 1,32-1,73)	Edad, diabetes tipo 1 y gestacional, etnia, IMC, paridad, tabaquismo y año de parto.
Olsson et al, 2013 (114)	Estocolmo, Suecia	120.755	1998-2006	Cohorte prospectiva	O ₃	OR=1,04 (IC95% 1,01-1,08)	Edad, etnia, asma, educación, situación familiar, primera visita a cuidado prenatal, paridad, temperatura relativa, estación de concepción, tabaquismo, año de concepción.
Pereira et al, 2013 (116)	Perth, Australia	23.452	2000-2006	Cohorte registros	NO ₂	OR=1,12 (IC95% 1,01-1,25)	Edad, paridad, diabetes, etnia, tabaquismo, estación de concepción, índice socio-económico por área.
Van den Hooven et al, 2013 (115)**	Rotterdam, Holanda	7.006	2001-2005	Cohorte prospectiva	NO ₂ , MP ₁₀	No se observa asociación estadística significativa	Edad, paridad, etnia, educación, peso, talla, suplemento con ácido fólico, tabaquismo, alcohol, exposición a ruido.
Zhai et al, 2012 (109)	Ontario, Canadá	127.370	2004-2009	Cohorte registros	CO	OR=0,8 (IC95% 0,76-0,84)	Edad, paridad, tabaquismo, cesárea previa, problema de salud materno (hipertensión crónica, diabetes, enfermedad cardíaca), ingreso, educación.
Rudra et al, 2011 (106)	Washington, EEUU	3.509	1996-2006	Cohorte prospectiva	CO, MP _{2,5}	CO: OR= 1,07 (IC95% 1,02-1,13)	Edad, educación, etnia, paridad, IMC pre-embarazo, tabaquismo, estación y año de concepción.
Wu et al, 2011 (107)****	California, EEUU	81.186	1997-2006	Cohorte hospital	CO, NO, NO _x , NO ₂ , MP ₁₀ , MP _{2,5}	CO: OR=1,11 (IC95% 1,03-1,19) NO _x : OR=1,11 (IC95% 1,02-1,20) NO: OR=1,09 (IC95% 1,02-1,17)	Edad, paridad, etnia, tipo de seguro de salud prenatal, pobreza, estación de concepción, diabetes.

Estudios con múltiples resultados: * Asma; **Hipertensión gestacional; *** Diabetes Gestacional; **** Pretérmino; IMC:

índice de masa corporal; NSE: nivel socio-económico

Por último, un estudio efectuado en Perth, Australia con 23.452 embarazos en 6 años, mostró un 12% mayor posibilidad de desarrollar preeclampsia por cada 5,6 ppb de incremento de NO₂ para toda la gestación, mientras que un 30% por cada 16,6 ppb de incremento de NO₂ en el tercer trimestre (116). Sin embargo, pese a la proliferación de estudios, no se han clarificado la asociación con preeclampsia.

Como se ha observado, los escenarios donde se han llevado a cabo estas investigaciones han sido en contextos de países en donde el uso de calefacción o empleo de cocinas a leña es nulo o mucho menor. La evidencia disponible muestra periodos de observación diversos, desde 1 hasta 10 años. Las covariables incluidas en la mayoría de las investigaciones incluyen edad, etnia, paridad, tabaquismo, estación de concepción, diabetes mellitus tipo 2 y diabetes gestacional (Tabla 7). Cabe destacar la exposición a contaminantes en los estudios presentados, se caracterizan por proceder de fuentes de tráfico vehicular principalmente, siendo poco exploradas las exposiciones provenientes de quema de leña. Se encuentra disponible sólo un estudio transversal realizado en India con participación de 39.657 embarazadas, el cual encontró que aquellas expuestas a combustión de biomasa presentaban un OR de 2,21 (IC95% 1,26-3,87) en comparación con aquellas menos expuestas (Tabla 7) (117). Este hallazgo puede deberse a la mayor exposición intradomiciliaria del primer grupo. Cabe destacar que las limitaciones de este estudio incluyen

dificultad de evaluar temporalidad y autoreporte de preeclampsia que puede inducir algunos sesgos en la estimación.

Resumiendo, en la actualidad existe evidencia que ha relacionado la exposición a contaminación atmosférica, principalmente $MP_{2,5}$ asociado a tráfico vehicular, y resultados reproductivos y del desarrollo, sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo han sido sugerentes de dicha relación causal (101) y no conclusiva. Un reciente artículo de revisión publicado por Pedersen et al (103), sugieren incorporar más estudios que examinen la asociación aguda y crónica a contaminantes ambientales y los cambios en la presión arterial de las mujeres gestantes. El estudio de la relación entre preeclampsia y exposición a humo de leña ha sido escasamente analizado y no se sabe acerca del alto impacto que puede tener la contaminación ambiental producto de la quema de leña en las ciudades.

2.4 Medición exposición crónica a variables ambientales espaciales

La medición de exposiciones ambientales suele representar todo un desafío para los investigadores, en especial, cuando se intenta evaluar la exposición crónica a un contaminante relevante para el embarazo. Esta metodología requiere fundamentalmente de mediciones de largo plazo que puedan explicar los efectos en salud. Usualmente se toma ventaja de la distribución espacial heterogénea que las variables ambientales presentan para poder estudiar su efecto en salud, lo que complejiza aún más la metodología del estudio dado que estas variables pueden estar influenciadas a su vez por otros factores como los sociodemográficos. Con la finalidad de poder superar estas limitaciones, numerosos métodos han sido descritos en búsqueda de una estimación válida, precisa y de manera costo-efectiva. La exposición puede ser clasificada, medida o modelada, para lo cual se cuenta con métodos directos e indirectos (Figura 11) (118). Los métodos directos consisten en monitoreo biológico, monitoreo personal, modelamiento farmacocinético fisiológico (PBPK, sigla del inglés *physiological based pharmacokinetic modeling*) y modelos de dosis. Los métodos indirectos incluyen cuestionarios, diarios, monitoreo ambiental, modelación ambiental y modelos de exposición. Algunos de estos métodos utilizan la autoevaluación o la opinión de experto para determinar la exposición, sin embargo, pueden sufrir falta de objetividad y conocimiento, por lo tanto generar sesgo en la evaluación. Con la finalidad de medir de forma más objetiva, se emplea monitoreo personal, monitoreo biológico, monitoreo ambiental o medición de niveles ambientales de contaminantes a través de

estaciones de monitoreo representativas. Estas últimas adolecen de un alto costo económico, además de perder variabilidad espacial del contaminantes estudiado (118).

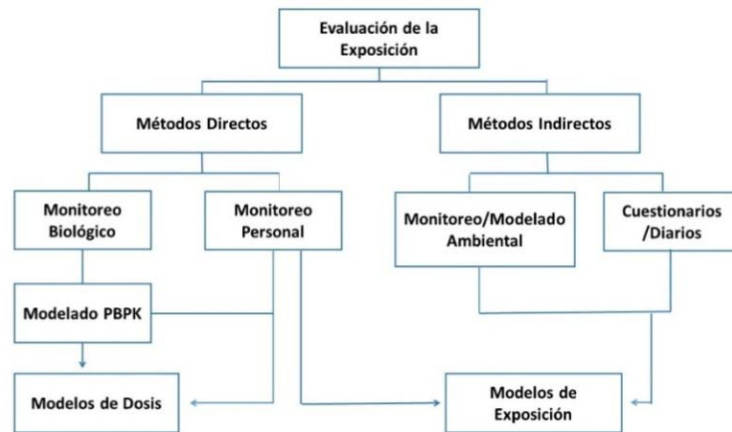


Figura 11. Enfoques de medición de la exposición humana.

Adaptado de Nieuwenhuijsen et al. (118).

Con el fin de disminuir el alto costo económico que la medición de la exposición ambiental conlleva, sobre todo en poblaciones grandes, se ha incluido el modelamiento. Este método consiste en construir o validar un modelo matemático empleando una medición de contaminante disponible. Existen dos tipos de modelos: determinísticos que describen la relación matemática entre variables en base al conocimiento químico, físico y/o biológico de esas relaciones, y los estocásticos en los cuales las relaciones entre variables son modeladas estadísticamente (118).

2.4.1 Estimación de exposición a espacio verde aplicado a epidemiología

La medición de la vegetación que rodea a una persona, el acceso a espacio verde o la cantidad de verdor alrededor, han presentado todo un desafío metodológico a los científicos por mucho tiempo. En los últimos años gracias a la incorporación de tecnología satelital, se ha logrado establecer ciertos índices que han permitido determinar la presencia de espacio verde en la cercanía de las personas. Para esto, los sensores remotos se han convertido en una herramienta eficiente en la consecución de dicho propósito. La percepción remota corresponde a una serie de técnicas que permiten obtener una imagen de la superficie terrestre mediante sensores remotos. Los sensores remotos son instrumentos aerotransportados ya sea en aviones o satélites que captan información de un fenómeno u objeto empleando señales ópticas, acústicas o microondas. Así, se registran datos de la radiación electromagnética con longitudes de onda de 260nm (radiación Ultra Violeta UV) a 0,1-10cm (Radar) (119). En la actualidad existen sensores remotos pasivos o activos. Los primeros se caracterizan por recopilar señales electromagnéticas naturalmente emitidas o reflejadas por el objeto de interés. Los radiómetros y espectrómetros son ejemplos de este tipo de sensores. Por otro lado, los instrumentos activos registran la señal emitida en primera instancia por un instrumento y reflejada por el objeto, como por ejemplo, el Radar (Radio Detection and Ranging). En epidemiología se han usado sensores remotos pasivos; sin embargo, hoy se emplean también activos. Se encuentran disponibles para civiles sensores remotos de alta (0,5-1,8 m), media (2-36m) y baja (mayor a 36m) resolución (119).

El interés en medir la densidad de vegetación en la Tierra comenzó hace 20 años con la incorporación de estos sensores remotos, utilizando aviones como plataformas de observación como los Espectrómetros Aerotransportado de Imágenes Infrarrojas y Visibles de la NASA (NASA's Airborne InfraRed Imaging Spectrometer (AVIRIS)) y la Red del Observatorio Ecológico Nacional de Estados Unidos (US National Ecological Observatory Network (NEON)) (120). Además, en los últimos años han aparecido sensores remotos a bordo de satélites comerciales como IKONOS, RapidEye y QuickBird que se emplean para caracterizar la vegetación (121). Esta tecnología se ha incorporado a estudios epidemiológicos en los últimos años donde se ha cuantificado el verdor alrededor y/o el acceso a áreas verdes, asignando radios de búsqueda de exposición como porcentaje de espacio verde o la cantidad de verde alrededor de una vivienda, a través de indicadores derivados de las imágenes satelitales (60). Por ejemplo, en la determinación del acceso a espacio verde, se ha utilizado la distancia euclidiana a un parque o la distancia a un parque basado en la ruta más cercana. Otros estudios epidemiológicos obtienen información en el uso, percepción visual y acceso al espacio verde a través de cuestionarios. Así también, se han usado instrumentos de rastreo y sensores de movimiento como el Sistema de Posicionamiento Global (GPS), acelerómetros, y smartphones con aplicaciones para medir localización y actividad física (60).

Para los estudios epidemiológicos, las investigaciones hacen uso de índices de vegetación, siendo el más usado el Índice de Vegetación de Diferencia Normalizada (IVDN), el cual detecta el verde de las plantas usando

sensores remotos multiespectrales basados en las mediciones de reflectancia espectral en las regiones visibles (banda roja) y cercana al infrarrojo. Para determinar la densidad de verde en un área de tierra, se debe observar los distintos colores (longitud de onda) de la luz solar visible y cercana al infrarrojo reflejada por las plantas. La clorofila absorbe fuertemente longitudes de ondas visibles (de 0,4 a 0,7 μm) para usar en la fotosíntesis. La estructura celular de las hojas reflejan fuertemente la luz cercana al infrarrojo (0,7 a 1,1 μm), mientras mayor cantidad de hojas tenga una planta, más longitudes de ondas son reflejadas (120). Así, el IVDN se calcula mediante la resta entre la radiación cercana al infrarrojo menos radiación visible, dividido por la sumatoria de ambas (Ecuación 1) (120):

$$IVDN = \frac{RCI-RV}{RCI+RV} \quad IVDN = (RCI-RV)/(RCI+RV) \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde, IVDN es el Índice de Vegetación de Diferencia Normalizada; RCI es la radiación cercana al infrarrojo y RV es la radiación visible.

Los valores de este índice van desde el -1 al 1. Los valores muy bajos en el IVDN (0,1 y menos) corresponden a áreas estériles de rocas, arena o nieve. Los valores moderados representan arbustos o pastizales (0,2 a 0,3), mientras que los valores altos indican bosques lluviosos templados y tropicales (0,6-0,8) (120). En la (Figura 12) se ejemplifica el análisis de espacio verde realizado en cuatro ciudades españolas donde se utilizó IVDN. Los niveles de vegetación alrededor fueron mayores en Asturias y Gipuzkoa por su ubicación en la región eurosiberiana que se caracteriza por contar especies de roble caducifolio y

bosques de roble siempre verde, mientras que Sabadell y Valencia se ubican en la región mediterránea, con vegetación densa compuesta de arbustos de hoja ancha perenne, arbustos y árboles pequeños en altura (71). Entre las limitaciones del IVDN se encuentran su capacidad de ser afectado por la distorsión de la luz que cursan las partículas atmosféricas y su saturación en regiones con gran cantidad de clorofila, lo cual depende de la resolución del sensor remoto (65).

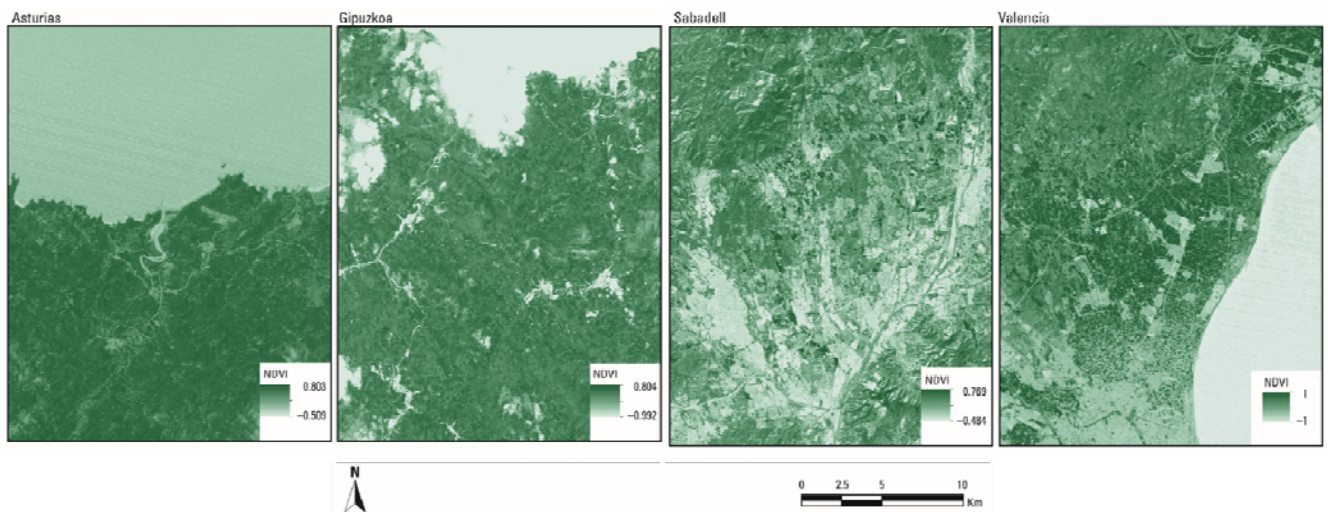


Figura 12. Mapas de IVDN de Asturias, Sabadell, Gipuzkoa y Valencia, España durante el año 2007. Fuente: Dadvand et al 2012 (71).

En 1999, la NASA lanza la nave Terra que llevaba a bordo el sensor Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer (MODIS) que aumentó la habilidad para medir crecimiento vegetal a escala global, mediante la mejora en la resolución (mayor a 250 m). El grupo MODIS preparó el Índice de Vegetación Mejorado (IVM) con el objetivo de aumentar la calidad de los productos IVDN. El IVM se calcula en forma similar a IVDN, pero corregido por algunas distorsiones en la luz reflejada causada por las partículas en aire (120). Ambos productos no eliminan todos los obstáculos. Las nubes y aerosoles pueden bloquear la visión de los satélites, el deslumbramiento del sol puede saturar ciertos píxeles, y se ha observado que el malfuncionamiento temporal de los instrumentos satelitales pueden distorsionar una imagen (120). Otro índice de vegetación basado en satélites es el Campo Continuo de Vegetación (CCV) que provee estimación proporcional por tipo de vegetación, incluyendo vegetación leñosa como árboles, además de herbáceos y suelo desnudo. Este índice posee la mismas limitaciones que los dos anteriores por lo tanto requiere de un cielo libre nubes (119).

En resumen, en los últimos años se ha observado un desarrollo exponencial en la evaluación de la exposición a espacio verde, gracias al desarrollo satelital y de sensores remotos, lo que ha facilitado su inclusión en estudios relacionados con salud, objetivando la estimación en los alrededores del objeto de estudio.

2.4.2 Estimación de exposición de contaminación atmosférica en epidemiología

Para estimar la exposición crónica a contaminantes atmosféricos, ha sido muy usual recurrir a modelos de exposición, los cuales han incluido distintos enfoques (Tabla 8) que se basan principalmente en la proximidad, interpolación espacial, modelos de regresión de uso de suelo (RUS), modelos de dispersión y recientemente modelos híbridos (118).

Tabla 8. Métodos de exposición aplicados a estudios epidemiológicos.

Enfoque	Procedimiento	Método
Basado en la proximidad	Punto en polígono	Data de sitios de monitoreo atribuidos a toda la ciudad /área de estudio
	Distancia	Distancia lineal medida entre el lugar de residencia y el sitio de monitoreo para producir bandas de distancia de exposición
	Buffering	Se asume que la población expuesta es aquella que vive dentro de la distancia especificada de la fuente de emisión
Interpolación espacial	Kringing	Concentración de contaminantes interpolados desde los datos de monitoreo, usando kringing universal
	Peso distancia inversa	Concentración de contaminantes interpolados desde los datos de monitoreo basados en la distancia inversa
RUS		Modelos RUS derivados empíricamente
Modelos de dispersión		Empleando AIRVIRO o CALINE4
Modelos híbridos		Modelos de dispersión combinados con enfoque RUS con otras variables predictoras

Fuente: Adaptado de Nieuwenhuijsen et al. (118).

El modelo más simple de modelamiento de la exposición se basa en la proximidad y asume que las personas que viven cerca de una fuente de emisión están más expuestas que aquellas que viven lejos. Algunas limitaciones de este método son la imposibilidad de identificar el contaminante y el supuesto de que

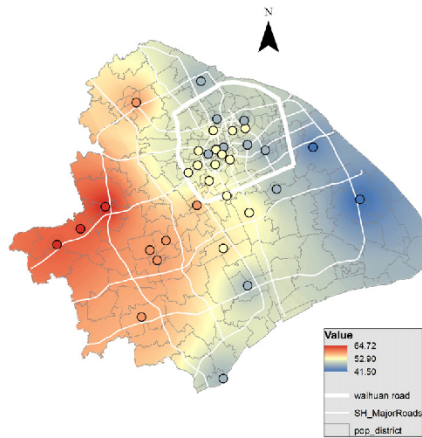
los contaminantes se dispersan uniformemente desde la fuente de emisión, lo que no siempre ocurre ya que depende de las otras variables como por ejemplo la dirección del viento (121). Por otro lado, los métodos de interpolación se basan en la primera ley de la geografía o ley de Tobler (“todas las cosas están relacionadas con algo más, pero las cosas más cerca están más relacionadas que aquellas más lejanas”), implicando que dos personas que viven cerca una de la otra están expuestas similarmente que aquellas que viven lejos. Las técnicas de interpolación espacial utilizan datos de contaminación disponible, modelando la superficie de contaminantes por simple interpolación entre los puntos conocidos basados en la proximidad (121). Una aproximación diferente son los modelos de dispersión, que consisten en representaciones matemáticas de los procesos que generan los contaminantes y controlan sus movimientos, dilución y destino en el medio ambiente. La mayoría de sus aplicaciones han sido usadas en contaminación atmosférica. Los modelos de dispersión atmosférica usan ecuaciones gaussianas para modelar el transporte y dispersión de contaminantes del aire a través de la atmósfera y predicen niveles de concentraciones, requiriendo para ello datos de emisiones, topografía y parámetros meteorológicos (121).

En los últimos 10 años, ha surgido una nueva metodología de estimación de la exposición basada en modelos de regresión de uso de suelos (RUS), los cuales se caracterizan por combinar monitoreo extensivo de contaminación atmosférica en una distribución espacial junto con variables usadas por los sistemas de información geográfica (SIG) que pueden potencialmente predecir

esta variación espacial usando modelos de regresión. En epidemiología se han preferido principalmente por su enfoque empírico, la necesidad de caracterizar la variabilidad espacial en zonas urbanas mediante fuentes locales y por su estabilidad en el tiempo, lo que los convierte en una herramienta adecuada para reconstruir exposiciones históricas; sin embargo, conlleva retos metodológicos importantes. Los modelos RUS son empleados para estimar concentraciones a largo plazo en lugares con o sin monitoreo central en la misma área de estudio. Los componentes claves de este tipo de modelamiento son i) la adquisición de datos de monitoreo ambiental y de predicción de SIG, ii) desarrollo del modelo, iii) validación del modelo y iv) su aplicación (122).

La Figura 13 muestra un RUS realizado en la ciudad de Shanghai, China, como parte de un estudio que buscaba explicar la relación entre el uso de suelo y la variabilidad espacial de $MP_{2.5}$. En la primera etapa de adquisición de datos, se seleccionaron 35 a 45 sitios de monitoreo de $MP_{2.5}$ como variables dependientes y 44 factores ambientales/espaciales como variables independientes. Para obtener un modelo de buena calidad, los sitios de monitoreo deben cubrir la variación relevante de las fuentes de contaminación de aire en el área de estudio y deben ser representativos de las locaciones en las cuales será aplicado (122). Luego, se desarrolló el modelo con el objetivo de determinar los coeficientes del set de variables que explican la más alta proporción de variación en concentraciones medidas. Los resultados mostraron que cinco de las variables alcanzaron valores significativos: longitud, distancia del monitor al océano, intensidad del tráfico de la carretera, área de la masa de

agua y suelo industrial. Las variables predictoras a menudo son calculadas mediante círculos específicos alrededor de los sitios de muestreo, denominados radios de búsqueda o buffers (122). Los resultados de la regresión predicen el porcentaje de variabilidad de las muestras que el modelo puede reproducir. Es así que, en el ejemplo, el modelo ajustado por las demás variables, explica el 88% ($R^2=0,88$) de la variabilidad del $MP_{2,5}$ en la ciudad de Shanghai (123). La validación del modelo RUS a menudo utiliza el enfoque de validación cruzada de dejar uno afuera, en donde un modelo es desarrollado para $n-1$ sitios y las concentraciones predichas son comparadas con las concentraciones medidas en el sitio dejado afuera (122). En el mapa del ejemplo, se puede observar que, una vez validado el modelo, la distribución espacial del $MP_{2,5}$ no es homogénea en toda la ciudad, las mayores concentraciones se encuentran al sur-oeste con medias de $64,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (123). Estudios recientes han mostrado que las superficies creadas por modelos RUS generalmente permanecen espacialmente estables en el tiempo (124,125), convirtiéndose en una herramienta ideal para evaluar exposición histórica (122).



Modelo	Coefficientes no estandarizados	Coefficientes estandarizados	t	Significancia
(Constante)	2478,87		6,85	<0,01
long	-20,04	-0,62	-6,73	<0,01
dis_coast (km)	0,26	0,56	5,53	<0,01
hw_300 (km)	11,43	0,21	3,51	<0,01
water_500 (km ²)	-14,87	-0,24	-2,99	<0,05
indus_300 (km ²)	-70,15	0,17	2,88	0,01
R ² ajustado	0,88			

Figura 13. Modelo final RUS para MP_{2,5} y superficie interpolada de predicciones de RUS ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), Shanghai, China. Adaptado de Liu et al (123).

Los modelos RUS han sido utilizados en forma exitosa en epidemiología para asignar exposición a personas, a las cuales se ha geocodificado su dirección y asignado radios de búsqueda de exposición a distancias determinadas, por ejemplo 50m, 100m, 500m, etc. Los estudios disponibles de embarazo y empleo de RUS han utilizado esta técnica de interpolación. Los contaminantes modelados bajo el enfoque RUS han sido clasicamente MP_{2,5}, MP₁₀, y marcadores de tráfico como NO₂, absorbancia de MP y carbono elemental (126), existiendo pocos modelos con orígenes distintos a tráfico. En el Estudio Europeo de Cohorte para los Efectos de la Contaminación del Aire

(ESCAPE, acrónimo de European Study of Cohort for Air Pollution) se desarrolló un modelo RUS para composición elemental en 20 ciudades europeas (127), obteniendo un R^2 de 0,79 para MP_{10} . En particular para la quema de leña, se han desarrollado pocos modelos, específicamente en países de ingresos altos. Su et al. (128) en Estados Unidos y Jedynska et al. (126) en la Región Europea, utilizaron monitoreo de levoglucosano para desarrollar un RUS, obteniendo un R^2 de 0,57 y 0,66, respectivamente. Los estudios disponibles coinciden en el monitoreo de sitios fijos para estimar la exposición a contaminantes atmosféricos, sin embargo, recientemente se publicó una experiencia de adquisición de datos mediante monitoreo móvil. En Canadá, Larson (129) y Smargiassi (130) emplearon esta metodología como proxy para modelar quema de leña, desarrollando modelos para $MP_{2,5}$ ($R^2=0,64$) y $MP1$ ($R^2=0,40$), respectivamente. Entre las razones propuestas para este método se han señalado la disponibilidad de instrumentos de alta resolución fácil de implementar en plataformas móviles, determinación de fuentes específicas, menor costo económico al incluir una mayor cantidad de sitios de monitoreo, mayor captura de la variación espacial y de composición de los contaminantes, entre otras (131).

En la Tabla 9 se observan los distintos modelos RUS desarrollados para estimar $MP_{2,5}$ asociado a tráfico y a levoglucosano en diferentes contextos en países de ingresos altos. La selección de sitios de monitoreo varía entre 16 a 116 locaciones, primando el criterio informal en su asignación. Las campañas de monitoreo también difieren en tiempo, abarcando desde periodos de 2

semanas hasta mediciones anuales. Los datos predictores usados con mayor frecuencia incluyen: variables del tráfico, densidad de población, uso de suelo, altitud y topografía e indicadores de localización. Los resultados del modelo de regresión han sido variados, encontrando R^2 desde 0,17 a 0,88.

Tabla 9. Resumen Modelos RUS desarrollados para quema de leña y MP2,5.

Referencia	Área de estudio	Contaminantes	Fuente contaminante	Nº sitios monitoreo	Selección de sitios	Periodo de muestreo	R2	Predictor variables recogidas
Jedynska et al, 2015 (126)	Oslo, Noruega	Levoglucosano	Quema de leña	19	Informal	2009 - 2010	0,59	Población 1000m
	Países Bajos			16			0,60	Suelo natural 1000m + xcoord
	Munich, Alemania			20			0,60	Suelo residencial, 300m del sitio de muestreo + espacio verde urbano, 5000m del sitio de muestreo + suelo natural 1000m
	Catalonia, España			40			0,71	Espacio verde urbano, 5000m del sitio de muestreo + raíz cuadrada de la altitud + ycoord
Su et al, 2008 (128)	Seattle, EEUU	Levoglucosano	Quema de leña	108	-	1999-2002	0,57	Nº de hogares con calefacción a leña + % población en comercio manufacturación
Liu et al, 2016 (123)	Shanghai, China	MP _{2,5}	Tráfico	35-45	Red de monitoreo	2014	0,88	Longitud + distancia desde monitor a océano + intensidad autopista, 300m + área con agua, 500m + suelo industrial, 500m
Aguilera et al, 2015 (132)	4 regiones Suiza	MP _{2,5}	Tráfico	20	Informal	2011- 2012	0,76	Densidad poblacional, 5000m + longitud de caminos, 25m + Verde urbano y suelo natural, 300m
Wu et al, 2015 (133)	Beijing, China	MP _{2,5}	Tráfico	35	Red de monitoreo	2013 - 2014	0,58	Suelo vegetación, 300m + autopista, 1000m + área agua, 500m
Eeftens et al, 2012 (134)	20 regiones Europeas	MP _{2,5}	Tráfico	20 por área	Informal	2008 - 2011	0,71 (0,35-0,94)	Intensidad de tráfico, 50-1000m + densidad poblacional + uso de suelo residencial
Moore et al, 2007 (135)	Los Ángeles, EEUU	MP _{2,5}	Tráfico	23	Red de monitoreo	2000	0,69	Densidad de tráfico, 300m + uso de suelo industrial, 5000m + área suelo gubernamental, 5000 m
Morgenstern et al, 2007 (136)	Munich, Alemania	MP _{2,5}	Tráfico	40	Informal	1999 - 2000	0,36	Factor de cobertura de suelo, 100 - 250m + longitud de camino rural, 100-250m + distancia autopista + densidad de población, 500-1000m
Henderson et al, 2007 (137)	Vancouver, Canadá	MP _{2,5}	Tráfico	116	Informal	2003	0,52	Área comercial, 300m + área residencial, 750m + área industrial, 300m + altitud
Ross et al, 2007 (138)	New York City, EEUU	MP _{2,5}	Tráfico	36-62	Red de monitoreo	1999-2001	0,64	Tráfico, 500m + población, 1000m + uso de suelo industrial, 300m
Hochadel et al, 2006 (139)	North Rhine-Westphalia, Alemania	MP _{2,5}	Tráfico	40	Informal	2002 -2003	0,17	Tráfico vehicular pesado, 250 - 10.000 m + tráfico total, 250 m + distancia calle principal + densidad de edificios, 2500x2500m
Brauer et al, 2003 (140)	Países Bajos	MP _{2,5}	Trafico	40	Informal	1999 - 2000	0,73	Caminos con alto tráfico, 250m + densidad de direcciones, 300m + región
	Múnich, Alemania	MP _{2,5}		40			0,56	Intensidad de tráfico, 50 - 250 m + densidad de direcciones, 300m
	Estocolmo, Suecia	MP _{2,5}		42			0,50	Intensidad de tráfico al camino más cercano + población, 1000-500m

2.5 Temuco/Padre las Casas: caso de estudio

La Región de la Araucanía se encuentra a 800 km de Santiago, en el sur de Chile. Corresponde al 4,2% del territorio nacional con un área de 31.842,3 km². La Región presenta 2 provincias y 32 comunas (141). Acorde con la información del Instituto Nacional de Estadísticas (INE), en el año 2017 viven en la Región 957.224 habitantes lo que corresponde a 5,4% de la población chilena. La población se distribuye principalmente al interior, Temuco, que es la capital regional con 290.234 habitantes. Adyacente a Temuco, y formando una conurbación, la comuna de Padre Las Casas cuenta con 89.163 habitantes (141), y entre ambas representan el 38,5% de la población regional. La actividad industrial en la ciudad es baja, siendo el principal sector productivo el agroeconómico. Los inviernos son muy fríos y húmedos, con temperaturas suaves durante el verano. La ciudad se encuentra rodeada de bosque nativo (142).

Las comunas de Temuco y Padre Las Casas se caracterizan por contar con espacio verde en la zona urbana y en su periferia, así como por enfrentar grandes problemas de contaminación del aire. Estas dos características configuran esta área de estudio como adecuada para la observación de la relación entre las variables ambientales espaciales seleccionadas y efectos en salud. Su clima es templado lluvioso (Csb) lo que da características especiales a la flora del lugar, conformando un bosque caduco y especies de hoja perenne que se mantienen siempre verdes. Los estudios disponibles que han cuantificado el espacio verde, emplean el concepto de área verde que incluye

parques urbanos, plazas urbanas, plazoletas y áreas de apoyo a la vialidad. Se ha reportado que Temuco tiene una superficie de áreas verdes y espacios públicos de 4m^2 por habitante, la cual es mayor que la media de áreas urbanas funcionales ($3,5\text{m}^2$), pero menor a la recomendación de la OMS (9m^2) (143). En la Figura 14 se observa la distribución de áreas verdes en Temuco según datos del Estudio de Actualización Diagnóstico Territorial para modificación al Plan Regulador. En color verde oscuro se visualizan las áreas verdes mayores cuyas superficies superan los 5000m^2 y representan el 57,8% de las áreas verdes en la ciudad. En verde claro, se distinguen las áreas verdes intermedias, cuya superficie varía entre 1000 y 5000m^2 , representando el 32,4%. En naranja, ocupando una superficie entre 500 a 1000m^2 se encuentra las áreas verdes menores (9,6%). Por último, las áreas verdes retazos, menores a 500m^2 , representan el 5,9% (144). Dado el incipiente desarrollo de estudio del espacio verde en epidemiología, no existen estudios que relacionen esta exposición con efectos en salud en Latinoamérica, Chile o Temuco.

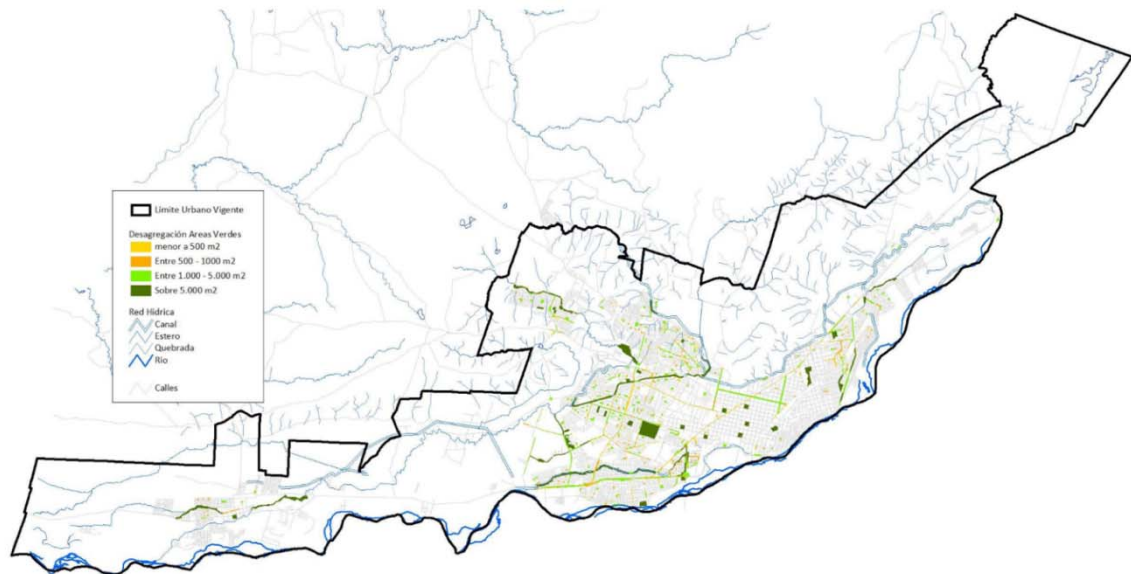


Figura 14. Áreas verdes en Temuco, 2015. Fuente: Universidad Mayor 2015 (144).

Así también, en forma paralela, este clima particular provoca durante el invierno que las temperaturas desciendan aumentando el consumo residencial de leña para calefacción y cocina. En Temuco la principal fuente de calefacción es la quema de leña (145), más del 88% de los hogares tienen cocinas a leña (146). Alrededor del 97% de las emisiones de MP_{10} son atribuibles a quema de leña, y el 45% de las emisiones de $MP_{2,5}$ se asocia con la combustión residencial y operación inadecuada del equipamiento (147). Estas emisiones provocan episodios de contaminación ambiental, observándose concentraciones de $MP_{2,5}$ que exceden los estándares diarios y anuales, llegando a cifras mayores a $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (145,148), excediendo con amplitud las guías de 24h de la OMS ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y norma diaria de Chile ($50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (79). Respecto a la normativa anual, datos provenientes de las Estaciones de Monitoreo del Sistema Nacional de Calidad el Aire Las Encinas, Museo Ferroviario y Padre Las Casas, se observan medias de concentraciones de $MP_{2,5}$ de $40,9 \pm 48,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $37,1 \pm 42,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y $46,1 \pm 47,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente, sobrepasado el estándar de la OMS ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y el nacional ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (149).

Han existido algunos esfuerzos en caracterizar la contaminación atmosférica en Temuco. Recientemente, Pozo et al. evaluaron la extensión de contaminación asociada a emisiones de HAPs, encontrando variaciones estacionales importantes, mayores en invierno. Los niveles mayores de HAPs se asociaron con emisiones de combustión residencial de leña y se observó que la pluma del contaminante se difundía a toda la ciudad, incluyendo zonas

rurales aledañas (150). Otra investigación, llevada a cabo durante el año 2008, mostró que el perfil de HAPs generado por quema de leña residencial consistía de concentraciones de fenantreno que fue en promedio 18 veces mayor que el segundo componente más abundante, acenaftileno (151). Los esfuerzos en materia de investigación se han caracterizado en determinar la composición y fuente de MP, concluyendo como fuentes importantes en Temuco la quema de leña y el tráfico (152–154).

Por otro lado, los efectos en la salud de la población en ciudades impactadas fuertemente por la contaminación por quema de leña es escasa (155), encontrándose estudios principalmente para efectos agudos. En 2015, Díaz-Robles et al. (156) publicaron un estudio que buscaba determinar la relación entre la concentración diaria de MP_{10} y admisiones a centros de salud, encontrando que por cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de MP_{10} aumentaba el riesgo en un 2% (RR=1,02; IC95% 1,01-1,03) para adultos mayores, concordante con un estudio previo (157). Otra investigación determinó una asociación positiva de las concentraciones de MP_{10} y morbimortalidad en el mismo grupo etario, en donde por cada $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de incremento del contaminante se observaron efectos respiratorios, específicamente un riesgo relativo de 1,16 (IC95% 1,06-1,28) para mortalidad, 1,14 (IC95% 1,09-1,18) para admisiones hospitalarias y 1,16 (IC95% 1,14-1,18) para infecciones respiratorias agudas (158). No se encuentran disponibles investigaciones que evalúen el efecto crónico de la contaminación atmosférica.

2.6 Síntesis y problematización

La gestación constituye una etapa importante en el curso de vida de los seres humanos, determinando su potencial desarrollo y las patologías que desarrollará en la adolescencia y adultez. La exposición a variables ambientales impacta en la salud de este nuevo ser, ya sea en forma positiva o negativa. En el primer caso, se han realizado esfuerzos por caracterizar temporalmente los espacios verdes en Latinoamérica y Chile, siendo aún esta disciplina incipiente, debido al reciente desarrollo de los métodos de cuantificación de la exposición. Aún más este vacío aumenta al relacionarlo con efectos en la salud de la embarazada como la preeclampsia. Por otro lado, la contaminación del aire y los efectos en salud han sido estudiados en cuanto a patologías respiratorias y cardiovasculares, sin embargo, poco se ha estudiado acerca del efecto que tiene sobre el embarazo y mucho menos en la preeclampsia. Es más, no se encuentran disponibles estudios descriptivos de la patología en el país. El impacto de la contaminación por quema de leña, incluso, es un tópico con escaso desarrollo a nivel mundial, dada su diferencia en composición es posible plantear que sus efectos pueden diferir de otras fuentes urbanas como tráfico o industrias. Además, existen razones para pensar que la exposición a leña resulta más dañina que la exposición a contaminación por otras fuentes, dada la ineficiente combustión que aumenta la concentración de contaminantes riesgosos para la salud, así como el desconocimiento de la población de estos riesgos y el potencial efecto de la industria de la leña impulsada por los beneficios económicos. Además, se ha observado un gradiente social en el uso y calidad de la leña, donde como es de esperar, las poblaciones más

vulnerables poseen acceso a leña húmeda lo que aumenta la emisión de sustancias peligrosas para la salud. El no contar con algún instrumento de comando y control que regule las emisiones de leña impacta en la salud de la población.

Dada esta realidad, desde el punto de vista de salud pública mundial se hace necesario primero dilucidar la relación entre estas dos variables ambientales espaciales para luego poder proponer medidas tendientes al fomento de espacios saludables y mitigación de la contaminación que contribuyan a la gestación, crecimiento y desarrollo de las personas en condiciones saludables. Dado el vacío de conocimiento actual, ¿serán los factores ambientales importantes para el desarrollo del embarazo?, ¿existirán diferencias espaciales de los factores ambientales que condicionen efectos en la salud de la embarazada?, ¿un factor ambiental positivo como el espacio verde puede incidir en el embarazo? y paralelamente ¿puede un factor ambiental negativo como la contaminación del aire por quema de leña afectar dicha condición? Si la contaminación por quema de leña es tan o más nocivas que las otras fuentes, ¿será necesario considerar límites más estrictos a las normas de calidad del aire? Comúnmente los países han determinado normativas siguiendo estudios ecológicos y transversales que han aportado a explorar la relación ambiente salud, por lo que los resultados de esta investigación serán un aporte al conocimiento científico mundial. A nivel nacional, se legisla en materia de medio ambiente siguiendo las recomendaciones de la OMS, los estándares de la EPA o asumiendo el

principio precautorio en determinadas situaciones. Para incidir en la modificación de las normas primarias se necesita del desarrollo de estudios científicos que avalen la modificación o mantención de los estándares nacionales, proceso que se realiza en Chile cada cinco años (80). El contar con evidencia acerca de esta relación, puede facultar al Ministerio de Salud para solicitar fundadamente al Ministerio del Medio Ambiente la dictación o modificación de normativa acorde a los hallazgos encontrados.

3 Hipótesis

Las variables ambientales tienen impacto en la salud de las personas, y pueden representar factores protectores o de riesgo, dependiendo de su concentración, naturaleza, dosis y cercanía con la población. Considerando la variabilidad espacial que presentan el espacio verde y la contaminación del aire en las ciudades, las que determinan un gradiente que puede crear diferenciales de exposición dependiendo de condicionantes sociales sobre las que se construyen los asentamientos humanos, se postula en la presente investigación que:

“Los factores ambientales tienen impacto en el embarazo, específicamente la exposición a espacio verde disminuye el riesgo de preeclampsia mientras que la exposición a contaminación atmosférica por quema de leña lo aumenta”.

Como supuesto se postula una distribución espacial heterogénea de espacio verde como de $MP_{2,5}$ asociado a leña en la ciudad.

Se explorará la relación causal directa de la contaminación atmosférica ($MP_{2,5}$) en la preeclampsia. Así también, el efecto del área verde en la preeclampsia a través de mediadores como la contaminación atmosférica y su afectación en la salud de la embarazada.

4 Objetivos

Objetivo General

Determinar el impacto de la exposición crónica a variables ambientales espaciales (espacio verde y contaminación atmosférica) en el riesgo de preeclampsia utilizando Temuco/Padre Las Casas como área de estudio.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar una cohorte de embarazadas bio-demográficamente en Temuco/Padre Las Casas.
2. Caracterizar espacial y temporalmente la exposición a variables ambientales (espacio verde y $MP_{2,5}$ atribuido a quema de leña) en Temuco y Padre Las Casas.
3. Estimar la exposición personal a $MP_{2,5}$ atribuido a quema de leña y espacio verde por trimestres y para todo el embarazo para todas las participantes.
4. Estimar el riesgo de la exposición a variables ambientales (espacio verde y $MP_{2,5}$ atribuido a quema de leña) en los casos de preeclampsia por trimestre y para todo el embarazo.

5 Marco metodológico

El presente capítulo describe el diseño de investigación y la metodología empleada, la cual se inserta dentro 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, a realizarse en el período 2015 – 2018, 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 a su inicio, desarrollando tanto trabajo de campo como análisis de datos. En primer lugar, se describirá el diseño epidemiológico, luego el contexto donde se desarrolla, los participantes, la recolección de información, para terminar con los métodos estadísticos necesarios para llevar a cabo el análisis de los datos.

5.1 Diseño y población

Estudio de cohorte histórica de mujeres con embarazo en curso de la comuna de Temuco y Padre Las Casas, cuyos partos fueron asistidos en el Hospital Regional de Temuco Dr. Hernán Henríquez Aravena durante los años 2009 a 2015. Este tipo de diseño de estudio se inicia *a posteriori* y trata de reconstruir el seguimiento sobre la base de información que fue oportunamente registrada y disponible a la fecha del estudio. La principal ventaja consiste en que son más económicos y pueden hacerse en forma más expedita que los prospectivos (159).

El Hospital Dr. Henríquez es el centro de referencia en salud de la Región, brindando atención al 80% de la población, principalmente de nivel socioeconómico medio y bajo, encontrando algunos segmentos de pacientes de origen Mapuche. Las mujeres participantes de la presente investigación fueron aquellas cuyos partos ocurrieron en el Hospital Regional durante los años 2009 a 2015. Los datos reproductivos de las embarazadas fueron obtenidos de la base electrónica del Servicio de Obstetricia, validada por el Departamento Gestión de la Información y Epidemiología del Servicio de Salud Araucanía Sur, la cual fue construida a partir de la historia clínica de la paciente. Los criterios de inclusión correspondieron a embarazadas con 20 o más semanas de gestación, data completa y residencia en Temuco o Padre Las Casas.

5.2 Variables

5.2.1 Desenlace

La variable principal de interés de esta investigación fue preeclampsia. Se incluyeron como casos, aquellas mujeres embarazadas diagnosticadas con hipertensión inducida por el embarazo después de la 20ª semana, acompañada de proteinuria (>300 mg/día) (19), la cual fue obtenida de la historia clínica y validada por una matrona.

5.2.2 Covariables

El registro clínico disponible en el hospital regional de Temuco Dr. Hernán Henríquez Aravena contiene la historia clínica de la paciente. Para esta investigación se escogieron variables socio-demográficas como residencia,

ocupación, fecha de nacimiento, estado civil, educación, aseguramiento de salud y ocupación del padre (Tabla 11). Así también se seleccionaron antecedentes familiares de diabetes e hipertensión arterial crónica; y antecedentes no patológicos como consumo de alcohol y drogas, tabaquismo materno, peso habitual, talla, fecha última regla. Respecto a antecedentes mórbidos se consignaron diabetes e hipertensión arterial crónica.

La historia obstétrica previa incluyó partos, abortos espontáneos y antecedente de recién nacido con peso menor a 2500 gr. También se consideraron IMC pregestacional; estado nutricional al primer y último control; semanas al primer control prenatal; número de controles prenatales; hemorragia durante el primer, segundo o tercer trimestre; infección urinaria y otras infecciones; colestasia intrahepática del embarazo; amenaza parto prematuro; anemia crónica; semanas de gestación al parto; síndrome hipertensivo del embarazo; trabajo de parto prematuro; tipo de parto; peso de la placenta; proteinuria, muerte materna. Las variables del recién nacido consignadas fueron: sexo, peso al nacer, talla, perímetro cefálico, semanas de gestación por examen físico, muerte, apgar1 y apgar5.

Tabla 11. 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	ug/m ³
IVDN	Continua	0 - 1
Residencia	Nominal	Temuco – Padre Las Casas
Ocupación	Nominal	Estudiante - dueña de casa - otro
Fecha de nacimiento	Discreta	Día - mes -año
Estado civil	Nominal	Soltera - casada
Años de estudio (educación)	Discreta	0,, n
Seguro salud	Nominal	Público - Privado
Ocupación del padre	Nominal	Dependiente - independiente - otro
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
Talla	Continua	cm
Partos previos	Discreta	0,, n
Fecha última regla	Discreta	Día - mes -año
Abortos espontáneos	Discreta	0,, n
Antecedente de recién nacido peso menor a 2500 g	Nominal	Sí- no
Nacidos muertos	Nominal	Sí- no
IMC durante el embarazo	Continua	Kg/cm ²
Estado nutricional al primer	Nominal	A,B,C,D
Estado nutricional al último control	Nominal	A,B,C,D
Semanas al primer control prenatal	Discreta	0,, 40
Número de controles prenatales	Discreta	0,, n
Hemorragia durante el primer trimestre	Nominal	Sí- no
Hemorragia durante el segundo trimestre	Nominal	Sí- no
Hemorragia durante el tercer trimestre	Nominal	Sí- no
Infección urinaria	Nominal	Sí- no
Otras infecciones	Nominal	Sí- no
Colestasia intrahepática del embarazo	Nominal	Sí- no
Amenaza parto prematuro	Nominal	Sí- no
Anemia crónica	Nominal	Sí- no
Semanas de gestación al parto	Discreta	0,, 40
Trabajo de parto prematuro	Nominal	Sí- no
Parto espontáneo	Nominal	Sí- no
Peso de la placenta	Continua	gr

Proteinuria	Continua	mg/día
Muerte materna	Nominal	Sí- no
Sexo recién nacido	Nominal	Masculino - femenino
Peso al nacer	Continua	gr
Talla	Continua	cm
Perímetro cefálico	Continua	cm
Semanas de gestación por examen físico	Discreta	0,, 40
Muerte	Nominal	Sí- no
Apgar1	Discreta	0,, 10
Apgar5	Discreta	0,, 10

5.2.3 Exposición

Las variables de exposición correspondieron a espacio verde y MP_{2,5}.

5.2.3.1 Espacio verde

El espacio verde fue cuantificado a través del IVDN basado en la reflectancia de la superficie de la tierra en el espectro visible (68). Se obtuvieron los datos para cuantificar el verdor en Temuco durante el periodo de máxima vegetación. El IVDN fue derivado mediante escaneo multiespectral del mapeador temático de Landsat 5-8 con una resolución de 30 x 30m, obtenido de la NASA, el cual posee registro histórico de imágenes a partir de 1972. La dirección residencial de cada participante del estudio se encontraba geocodificada y luego, se realizó la extracción de la media ponderada de los pixeles correspondientes al IVDN en radios de búsqueda de 100, 300 y 500 m (71).

5.2.3.2 MP_{2,5}

Con la finalidad de estimar la exposición individual a PM_{2,5} para cada trimestre del embarazo, primeras 20 semanas y toda la gestación a nivel de la residencia materna, un modelo RUS fue desarrollado. El modelo fue construido basado en el protocolo empleado por el estudio ESCAPE (160–163). Para ello se realizó una campaña de medición de MP_{2,5} mediante muestreo fijo en Temuco y Padre Las Casas. Con el objetivo de incluir la variabilidad estacional, la campaña tuvo una duración de un año. Se incluyeron una sesión piloto y 4 sesiones finales. La sesión piloto tuvo una duración de 8 semanas. En la primera semana se seleccionaron 8 sitios de muestreo, de los cuales dos fueron sitios centrales y seis rotativos. Uno de los sitios centrales fue instalado aledaño a la Estación de Monitoreo con Representatividad Poblacional del Ministerio del Medio Ambiente, en el campus Las Encinas de la Universidad de La Frontera y el segundo en dependencias del campus experimental Maquehue de la misma casa de estudios y alejado del plan regulador de ambas ciudades. Los seis sitios restantes fueron rotativos y seleccionados acorde a características urbanas, residenciales, impacto del tráfico y resultados de un monitoreo móvil realizado en forma previa. Cada dos semanas los sitios de muestreo fueron cambiados con el fin de maximizar la variabilidad espacial de MP_{2,5}.

En la Figura 15, se observa la propuesta inicial de selección de los sitios de muestreo. Los círculos rojos muestran el total de sitios de la campaña, seleccionados considerando la maximización de densidad poblacional, número de mujeres, número de chimeneas, vías de buses urbanos, concentración de

MP, altura y número de hogares. Las siguientes cuatro campañas de medición tomaron 10 semanas cada una, y se contó en total con 40 sitios de muestreo.

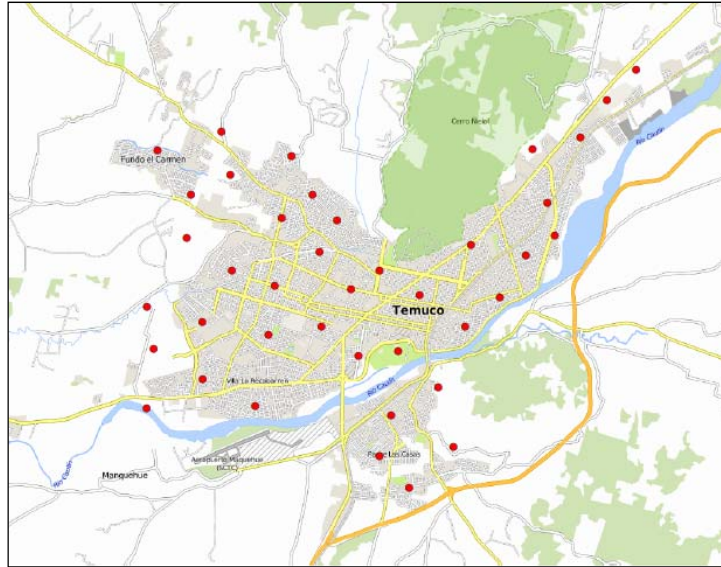


Figura 15. Propuesta inicial de selección de sitios de monitoreo fijo, Temuco 2016.

Las mediciones de $MP_{2,5}$ se realizaron empleando equipos de monitoreo fijos de contaminantes, específicamente Impactadores de Harvard. El método de medición se basó en el bombeo de aire a través de una entrada selectiva (Impactador de Harvard) del tamaño de las partículas ($MP_{2,5}$ o MP_{10}) con un flujo de 10 l/min, para luego pasar a un filtro donde las partículas se depositan. Se determinó el peso del filtro antes y después del muestreo, obteniendo la masa de las partículas.

Las variables predictoras del modelo fueron obtenidas a partir de bases de datos en SIG en Temuco, como 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, características del tráfico (Tabla 10).

Tabla 10. Variables predictoras a considerar en el modelo RUS.

Variable	Definición	Operacionalización	Fuente
Uso de Suelo	Tipo de suelo	Residencial, equipamiento, infraestructura, actividad productiva, otros usos.	Instituto Nacional de Estadísticas, Censo 2002
Población	Población total por manzana	Número de personas	
Hogares	Hogares totales por manzana	unidad/km ²	
Vías (caminos)	Distancia al camino más cercano	m	Secretaría de Planificación de Transporte
Modelo de elevación digital	Elevación	m	NASA
Tráfico	Pendiente	grados	
	Distancia al autobús o colectivo más cercano	m	Unidad Operativa de Control de Tráfico
Meteorología	Temperatura	°C	Dirección Meteorológica de Chile
	Precipitaciones	mm	

Finalmente, se realizaron modelos de regresión lineal múltiple para predecir las concentraciones de MP_{2,5} empleando las variables predictoras (Ecuación 2). El set de predictores que entregaron la mayor varianza explicada (R²) fueron seleccionados. Para valorar el desempeño del modelo se utilizó la validación cruzada dejar-uno-fuera (*leave-one-out cross validation*), en la cual cada sitio fue secuencialmente dejado fuera del modelo mientras que las variables remanentes permanecen. Para evaluar la autocorrelación espacial, los residuales del modelo de regresión final fueron evaluados espacialmente, para lo que se necesitaron las coordenadas y residuales para cada sitio de medición. También se calculó el estadístico I de Moran para determinar auto-correlación de los residuales del modelo y se construyeron Auto Correlation Factor Plots para evaluar patrones de autocorrelación temporal (134).

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p + \varepsilon_i \text{ (Ecuación 2)}$$

Donde, y_i es $MP_{2,5}$; $i = 1, \dots, n$; p es número de variables predictoras; β_0 es intercepto de la regresión; β son las pendientes de las variables predictoras; x son variables independientes; ε_i es el error aleatorio.

5.3 Especificación de un modelo causal de preeclampsia

Con el objetivo de comprender las diferentes relaciones entre la preeclampsia y las exposiciones de interés principal para esta investigación, espacio verde y $MP_{2,5}$ atribuido a leña, se construyó un Grafo Acíclico Dirigido (GAD). Los GADs constituyen una herramienta epidemiológica que permiten una mejor comprensión del fenómeno a investigar junto con el potencial de resumir las probables variables confusoras a incorporar en el análisis posterior (164). La Figura 16 muestra las variables incluidas en el análisis: en verde las variables principales de exposición y en rosado la variable resultado. Además, se observan en azul variables disponibles en la base de datos tales como enfermedades crónicas, consumo de tabaco, embarazo múltiple, nivel socioeconómico / educación entre otras. En blanco, se destacan variables involucradas en el modelo causal que no se encuentran medidas como salud mental, actividad física, quema de leña, fuente de emisiones, etnia, ruido, movilidad, uso de aspirina, tipo de árbol y cohesión social. El set mínimo de ajuste es coincidente para las dos exposiciones en estudio e incluye edad

materna, IMC previo al embarazo, enfermedades crónicas, estado civil, empleo, nivel socioeconómico, cuidados prenatales, tabaquismo y estación del año.

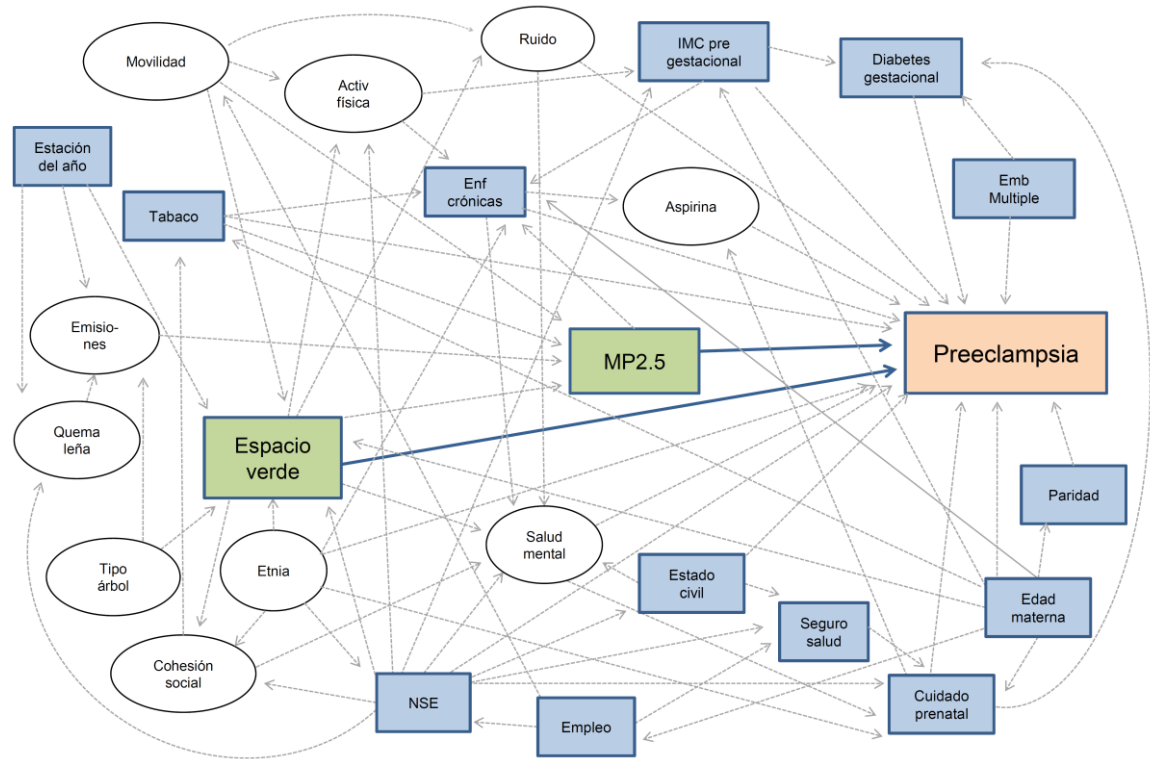


Figura 16. Grafo acíclico dirigido para el efecto de las variables ambientales sobre preeclampsia.

5.4 Análisis epidemiológicos

Los análisis estadísticos consideraron validación de datos, análisis univariado, análisis bivariado, cálculos para incidencia, análisis de valores perdidos y construcción de modelos. Se realizaron pruebas de X^2 y exacta de Fisher para comparar la distribución de variables categóricas y continuas. Para explicar el efecto de variables ambientales espaciales en la preeclampsia, se

construyeron en primer lugar modelos de regresión logística múltiple dada la naturaleza dicotómica de la variable respuesta (si/no) y su utilidad para evaluar el riesgo a nivel individual. Luego, se exploró la curva dosis respuesta a través de modelos aditivos generalizados que permiten modelar funciones no lineales mientras mantengan la aditividad (165) (Ecuación 3).

$$\ln \left(\frac{P_{y_i}}{1-P_{y_i}} \right) = \beta_0 + f_1(x_1) + f_2(x_2) + \dots + f_p(x_p) \quad (\text{Ecuación 3})$$

Donde, P_{y_i} es probabilidad $y_i=1$; y_i es preeclampsia; $i = 1, \dots, n$; p es número de variables independientes; $f_p(x_p)$ es una función no lineal; x son las variables independientes.

5.4.1 Modelamiento epidemiológico de áreas verdes

El primer modelo estimó el efecto del espacio verde en la preeclampsia, dentro del tamaño de radio de búsqueda seleccionado para todo el periodo, ajustando por las variables independientes. Los resultados fueron expresados en un aumento equivalente al rango intercuartílico (RIC). Dado que existió linealidad entre las variables estudiadas, el modelo seleccionado correspondió a regresión logística múltiple (Ecuación 4).

$$\ln \left(\frac{P_{y_i}}{1-P_{y_i}} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p \quad (\text{Ecuación 4})$$

Donde, P_{y_i} es probabilidad $y_i=1$; y_i es preeclampsia; β_0 es intercepto de la regresión, β son coeficientes de las variables independientes; x son variables independientes; p es número de variables independientes.

5.4.2 Modelamiento epidemiológico de contaminación del aire

El segundo modelo estimó el efecto que el $MP_{2,5}$ atribuido a leña ejerce en la preeclampsia (Ecuación 3), para cada trimestre del embarazo, primeras 20 semanas y todo el periodo. Se siguió una aproximación de modelos lineales, modelos GAM y finalmente modelos de umbral, frecuentemente empleados en toxicología cuando la curva dosis-respuesta presenta una dosis umbral (166). Específicamente, se ajustó un modelo GAM con un spline lineal (167), asumiendo una respuesta plana hasta la dosis umbral y luego una respuesta lineal. Los resultados son presentados como Odds Ratios (OR) con intervalos de confianza al 95%.

Además, se identificaron los efectos de las variables confusoras definidas *a priori* mediante el GAD. Se exploraron los efectos de interacción que puede presentar el nivel socioeconómico, educación (168), consumo de tabaco, los cuales fueron considerados como significativos con un valor $p < 0,05$. Conjuntamente, se realizaron análisis de sensibilidad en mujeres nulíparas ya que se ha observado en estudios previos un mayor riesgo de preeclampsia. Además se llevaron a cabo análisis para verificar si el efecto de la educación, modifica el efecto del $MP_{2,5}$.

Adicionalmente, con el objetivo de comprender de mejor manera el mecanismo, el camino y los intermediarios involucrados en la exposición a espacio verde y resultado en preeclampsia, se realizó un análisis de mediación. La metodología evaluó el efecto de la causa sobre el resultado, específicamente si opera a través de intermediarios (mediadores) y qué parte de dicho efecto se debe a otros mecanismos (170). El efecto de mediación ocurre cuando una tercera variable (mediador) influencia una a variable independiente (X) dado una variable dependiente (171). El efecto de la causa en el resultado que opera a través del mediador de interés se denomina efecto indirecto o mediado, mientras que el efecto de la causa en el resultado que no es mediado se denomina efecto directo o no mediado (170). En el caso de estudio, se identificó el efecto que el área verde tiene en la preeclampsia, mediado por el MP_{2,5} (Figura 17). Para ello se aplicaron enfoques tradicionales, específicamente el enfoque cualitativo (pasos casuales de Baron y Kenny) y el cuantitativo (método de la diferencia) (171).

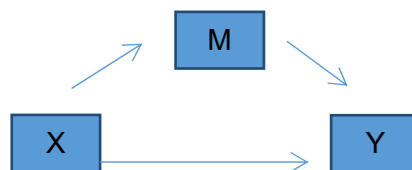


Figura 17. Efecto del MP_{2,5} (M) en la estimación de la exposición a espacio verde (X) y resultado en la preeclampsia (Y)

5.4.3 Análisis de residuos

En la presente investigación se realizaron enfoques tradicionales para análisis de residuales para variables respuesta cuantitativa empleando gráficos como residuales v/s ajustado, normal quantilo-quantilo y residuales v/s Leverage. Respecto al análisis de residuales para modelos de regresión logística, este resulta más difícil de realizar debido a que la respuesta toma valor 0 y 1, por lo que no siguen distribución Gaussiana y por lo tanto su distribución bajo el supuesto de que el modelo ajustado es correcto es desconocida (169). Los modelos logísticos fueron evaluados por medio de residuales de Pearson estandarizados y desviaciones de residuales a través de gráficos y mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Los datos fueron analizados utilizando los softwares Q GIS (172), Stata versión 12.0 (Stata Corporation), R Core Team 2017 y SAS 9.1 statistical package (Cary, NC).

5.5 Tamaño de muestra

Para determinar el tamaño de muestra se consideró un modelo de regresión logístico que asoció preeclampsia y $MP_{2,5}$ como resultado principal. Como supuestos para determinar el tamaño, se incluyeron:

- 1) Media $MP_{2,5}$ de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y desviación estándar de $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
- 2) Tasa para preeclampsia de 1% (112).
- 3) Asociación esperada: OR de 1,5 para $16,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $MP_{2,5}$ (173).

El tamaño muestral estimado fue de 6.170 observaciones, utilizando preeclampsia y $MP_{2,5}$ como input, con un poder de 80%. El tamaño de muestra fue calculado utilizando PROC POWER in SAS 9.3 statistical package (Cary, NC).

5.6 Consideraciones éticas

La investigación en salud con seres humanos involucra la recopilación o análisis sistemático de información con la finalidad de generar nuevos conocimientos (174). En ese sentido, la presente tesis doctoral se enmarcó en una línea de investigación con escaso desarrollo como son los efectos que el espacio verde y la quema de leña ejerce en la salud del binomio madre – hijo (a), lo que agrega valor, validez científica y justificación social al estudiar a una cohorte completa de embarazadas, sin excluir por nivel educacional, social, o económico, etnia o credo.

Esta investigación respetó los códigos internacionales como son las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos como las guías del consejo para la Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) (175) o la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (176). Así también, la normativa vigente en Chile como la Ley 19.628, sobre protección de la vida privada de las personas (1998); la norma técnica N° 57, que regula los ensayos clínicos con productos farmacéuticos en seres humanos (2001); Ley 20.120, sobre la investigación científica en el ser humano,

su genoma, y prohíbe la clonación humana (2006) y Ley 20.584, de deberes y derechos (2012).

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur (5.12.2014) (Anexo 1). El diseño de investigación fue guiado resguardando los principios bioéticos básicos, buscando que éste cuente con rigor científico, es decir sea capaz de producir los resultados que persigue. El diseño de cohorte histórico, al recoger información desde la ficha clínica, evita la sobre-exposición a procedimientos clínicos a las gestantes, resguardando el principio bioético de no maleficencia, respetando la integridad física y psicológica de la embarazada.

El principio de justicia, es decir, el reparto equitativo de cargas y beneficios, y el principio de beneficencia, consistente en la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño (175), han sido cautelados al considerar datos secundarios anonimizados de las embarazadas. La privacidad, el interés o el derecho de las personas o de los grupos pequeños, y la confidencialidad, que constituye una obligación de los profesionales (174), se resguardaron durante la investigación ya que la base de datos fue encriptada por el Servicio de Salud Araucanía Sur. Una vez recibida una copia de la base de datos, el equipo de investigación fue el responsable del análisis, con el objeto de velar por el control del acceso a la información. Se procuró la confidencialidad de la información mediante un archivo maestro con clave de acceso a la base de datos, el cual fue guardado en un disco duro externo bajo

llave en la oficina del investigador principal en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile. A cada participante se le asignó un código, empleando la información exclusivamente con fines de investigación y en forma agregada.

En toda investigación, el respeto a las personas y su autonomía es resguarda a través del consentimiento informado, asegurando que la participación en un estudio sea compatible con sus valores, intereses y preferencias (177). Dado que el presente estudio correspondió a data secundaria proveniente del servicio clínico, la aprobación de un consentimiento individual por parte de las embarazadas no fue solicitado a las participantes. Con la finalidad de proteger la salud de la población, en Chile el DFL 1/2005 faculta al Ministerio de Salud para “tratar datos con fines estadísticos y mantener registros o bancos de datos respecto de las materias de su competencia” como en el caso de la data de este estudio. Asimismo, dicho decreto también autoriza “Tratar datos personales o sensibles con el fin de proteger la salud de la población o para la determinación y otorgamiento de beneficios de salud”, “Todo ello conforme a las normas de la ley N° 19.628 y sobre secreto profesional.” Acorde a la ley, la presente tesis incluyó una institución autorizada, como es el Hospital Regional de Temuco, quien compartió la base de datos encriptada con fines de investigación. La presente investigación representa una contribución a la salud pública del país al determinar el efecto que las variables ambientales ejercen sobre la salud de la gestante, lo que servirá para replantear estrategias promocionales y preventivas en la población.

Finalmente, la presente tesis doctoral fue guiada, desarrollada, analizada y publicada velando por el beneficio público, con integridad científica y valor social; considerando que la ausencia de consentimiento informado constituye una necesidad, legalmente amparada si se toman todos los resguardos necesarios de confidencialidad y trato de información sensible; considerando el deber ético de comunicar los hallazgos a la comunidad científica a través de las publicaciones, también a la sociedad civil y a la comunidad de Temuco y Padre Las Casas mediante sesiones de trabajo en terreno de difusión de resultados, transparentando y acercando la ciencia a las personas.

6 Resultados

Esta tesis doctoral se basa en la modalidad por manuscritos, donde el capítulo de resultados es sustituido por manuscritos listos para ser enviados a publicación. El primer manuscrito trata sobre el efecto del espacio verde en la preeclampsia y algunos resultados maternos adversos. Este documento lleva por nombre "Association between green space and pregnancy outcomes in Temuco, Chile", el cual será enviado a la revista científica *Enviromental Research* cuyo factor de impacto es 4.7.

El segundo manuscrito expone los resultados del efecto de la contaminación atmosférica por quema de leña residencial en la preeclampsia: "Effects of PM2.5 on pre-eclampsia and hypertensive disorders in Temuco, Chile: a study in a city heavily impacted by residential wood-burning air pollution" y será enviado a la revista *Environmental Health Perspectives* (EHP), factor de impacto 8.4.

En la siguiente sección se detalla los trabajos previos que hacen posible la consecución de los manuscritos antes mencionados, en los cuales la tesista ha participado activamente.

6.1 Otras contribuciones que tributan a esta tesis

La Figura 18 muestra los distintos trabajos desarrollados que tributan a los objetivos de la tesis doctoral. En verde, se observan los artículos principales

de esta tesis; en naranja los trabajos previos relacionados con la caracterización de los resultados adversos maternos y en azul aquellos que contribuyen a la cuantificación de las exposiciones. Cada uno involucra trabajo de campo y sus correspondientes análisis, los que se transformarán en artículos científicos. A continuación, se detalla cada uno:

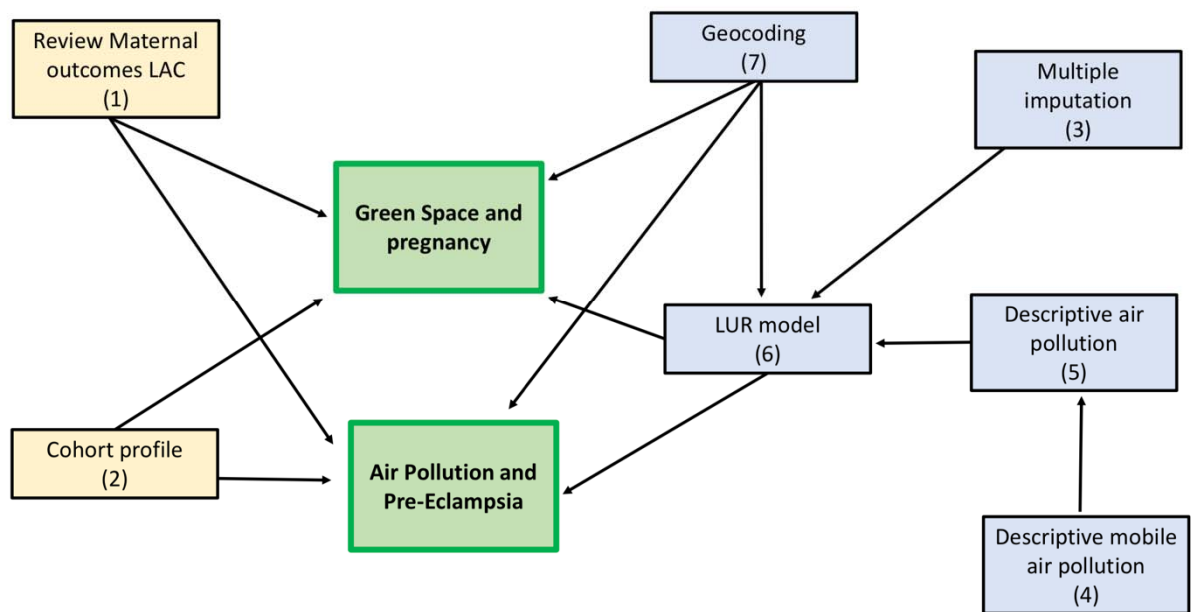


Figura 18. Contribuciones que tributan a los manuscritos de la tesis.

6.1.1 Maternal outcomes in Latin-American: a systematic review.

Este artículo tributa al objetivo específico 1 de la tesis (Caracterizar una cohorte de embarazadas bio-demográficamente en Temuco/Padre Las Casas). Para ello se diseñó una revisión sistemática con el propósito de determinar la incidencia/prevalencia de desórdenes hipertensivos del embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional, peso al nacer y partos pretérminos en

América Latina y el Caribe. Se utilizaron como motores de búsqueda Pubmed, Embase y Lilacs. La Tabla 13 muestra un avance para la revisión de preeclampsia. Actualmente el trabajo se encuentra en la etapa de análisis y se espera enviar el artículo a la revista *Reproductive Health*. La estudiante participó como autora principal.

Tabla 13. Revisión sistemática de Pre-Eclampsia en Latinoamérica y el Caribe.

Id	Title	Place	Date	Population	Sample size	Design	Incidence/ Prevalence (%)
2	Adolescent pregnancy: Maternal and fetal outcomes in patients with and without preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2017 Oct;10:96-100. doi: 10.1016/j.preghy.2017.06.009. Epub 2017 Jun 30.	Porto Alegre, Brazil	November 2014 - July 2015.	Adolescents	533	Cross-sectional	3 (28 out of 533 patients) 17.8 severe PE.
3	Preeclampsia: Prevalence and perinatal repercussions in a University Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. Pregnancy Hypertens. 2016 Oct;6(4):253-255. doi: 10.1016/j.preghy.2016.08.229. Epub 2016 Aug 12.	Rio de Janeiro, Brazil	January 1st, 2011 - December 31, 2012	Low risk	4464	Cross-sectional	< 34 w: 0.78 CI95% 0.56-1.08 < 37w: 1.92 CI95%1.57-2.38 < 42w: 6.74 IC95% 6.04-7.51
4	Gestational Weight Gain, Body Mass Index, and Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy in a Predominantly Puerto Rican Population. Matern Child Health J. 2016 Sep;20(9):1804-13. doi: 10.1007/s10995-016-1983-3.	Puerto Rico	2006 - 2011	Low risk	1359	Prospective cohort	2.6
6	Adverse maternal and fetal outcomes and deaths related to preeclampsia and eclampsia in Haiti. Pregnancy Hypertens. 2014 Oct;4(4):279-86. doi: 10.1016/j.preghy.2014.09.002. Epub 2014 Oct 7.	Deschapelles, Haiti	January 1, 2011 - December 31, 2012	Low risk	1743	Retrospective	Total: 11.5 Antepartum: 10.3 Postpartum: 1.2
11	Women with cardiovascular risk after preeclampsia: is there follow-up within the Unified Health System in Brazil? Rev Lat Am Enfermagem. 2014 Jan-Feb;22(1):93-9. doi: 10.1590/0104-1169.3197.2389. English, Portuguese, Spanish.	Rio Grande do Norte, Brazil	March - December of 2011	Low risk	130	Descriptive	50

6.1.2 Epidemiology of adverse pregnancy outcomes: a large population-based retrospective cohort study in Temuco - Chile.

Este artículo apoya al objetivo específico 1 y aborda las características socio demográficas de la población estudiada junto a los siguientes resultados maternos y perinatales: desórdenes hipertensivos del embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional, pretérmino, bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, Apgar y muerte fetal. El total de nacimientos registrados en el hospital durante el periodo de estudio fueron 23.175 de los cuales el 33% fue excluido, quedando la muestra conformada por 15.259 nacimientos (Figura 19). Este manuscrito será enviado a la revista *International Journal of Epidemiology*.

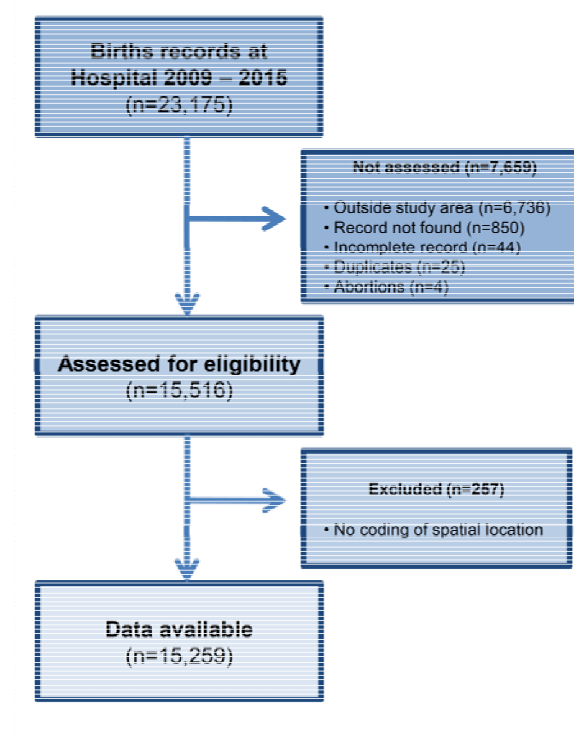


Figura 19. Diagrama de flujo de la cohorte de estudio en Temuco and Padre Las Casas.

6.1.3 Use of data imputation tools to reconstruct incomplete air quality datasets: A case-study in Temuco, Chile.

Este artículo fue publicado en la revista a *Atmospheric Environment* (factor de impacto 3.7) (Anexo 3) con la doctorando como autora principal y tributa a los objetivos 2 (Caracterizar espacial y temporalmente la exposición a variables ambientales (espacio verde y $MP_{2,5}$ atribuido a quema de leña en Temuco y Padre Las Casas) y 3 (Estimar la exposición personal a $MP_{2,5}$ atribuido a quema de leña y espacio verde por trimestre y para todo el embarazo en las participantes) de la tesis. El propósito de este trabajo fue emplear métodos de imputación como una herramienta para reconstruir las bases de datos de la red de calidad del aire del Ministerio del Medio Ambiente con la finalidad de asignar la exposición histórica a cada una de las embarazadas, minimizando los potenciales sesgos de medición.

6.1.4 Spatial Distribution of Particulate Matter in Winter Nights in Temuco, Chile: A Study of Residential Wood-Burning Impacts Using Mobile Sampling

Con la finalidad de cuantificar la distribución espacial de $PM_{2,5}$ y UFP en el área de estudio, se realizó una campaña de medición móvil de contaminantes durante el invierno 2016. Este trabajo aporta a la consecución de los objetivos 2 y 3. En la Figura 20 se observa la variabilidad espacial de $PM_{2,5}$ descartando la hipótesis de homogeneidad. Las mediciones evidencian lugares con concentraciones de $PM_{2,5}$ menores a $36 \mu g/m^3$ y otros mayores a $180 \mu g/m^3$. El manuscrito será enviado a *Atmospheric Environment*.

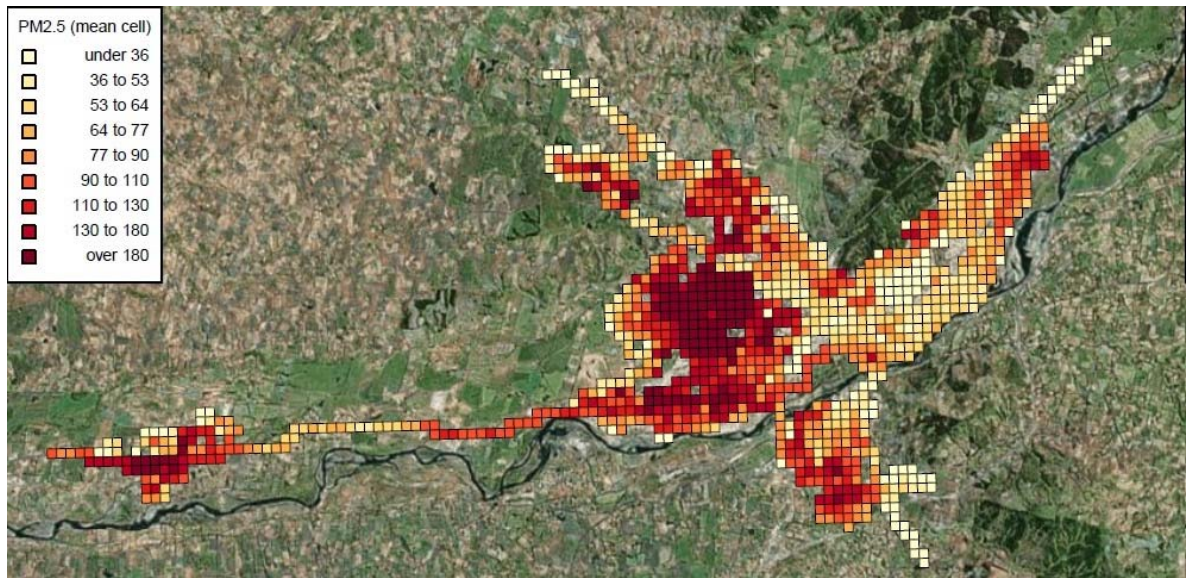


Figura 20. Distribución espacial de PM_{2.5} durante campaña de monitoreo móvil.

6.1.5 Characterization of PM_{2.5} and wood burning tracer in Temuco, Chile: a temporal and spatial analysis

La campaña de monitoreo fijo tuvo una duración aproximada de un año. Este trabajo contribuye a la consecución de los objetivos 2 y 3 de la tesis. La Figura 21 muestra la distribución espacial de los sitios de muestreo en Temuco y Padre Las Casas. Se incluyó un sitio central en Las Encinas y uno suburbano en Maquehue.

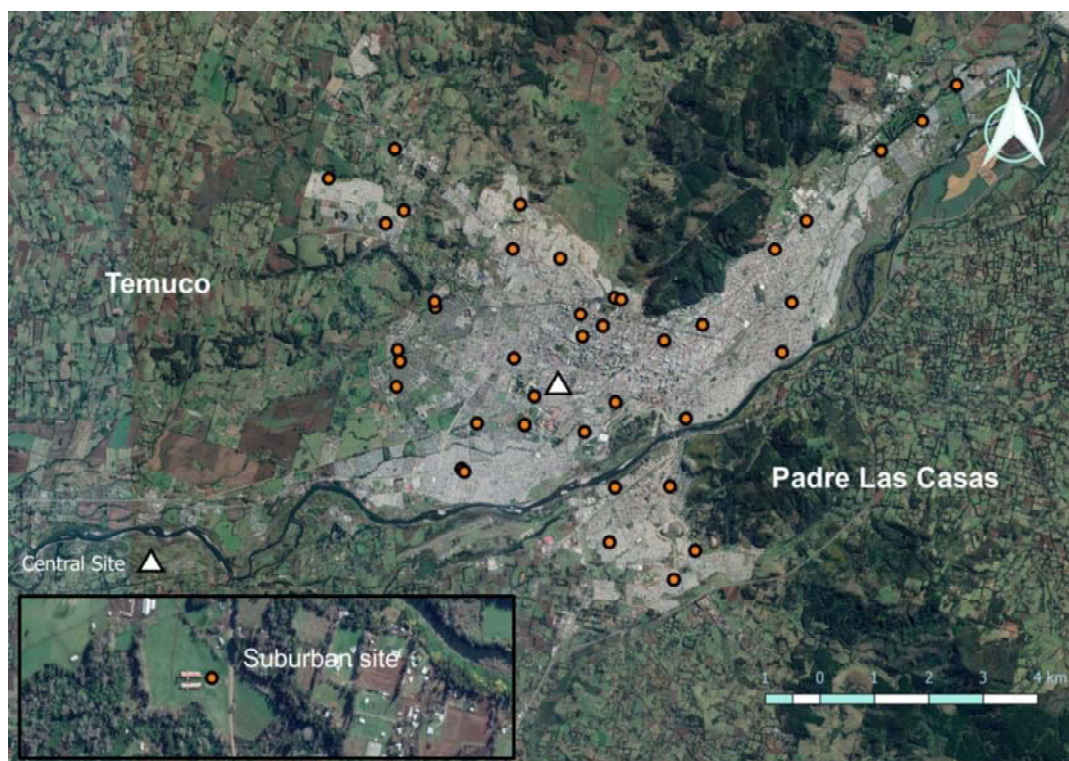


Figura 21. Distribución espacial de los sitios de monitoreo fijo para PM_{2.5} en Temuco y padre Las Casas.

La media de PM_{2.5} durante la campaña fue de 50.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (de=65,6) alcanzando un máximo de 761,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para los sitios rotatorios (Tabla 14). En el sitio central la concentración fue de 37,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (de=26,6) y en el sitio suburbano 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (de=6,1). La correlación entre PM_{2.5} y los trazadores de leña fue alta, con R² de 0,97 para levoglucosano y 0,94 para potasio, consistente con quema de leña como fuente principal de contaminación atmosférica en Temuco y Padre Las Casas. Este artículo será a *Atmospheric Environment*.

Tabla 14. Estadísticas sumarias campaña de monitoreo fijo en Temuco y Padre Las Casas.

Site	n	PM _{2.5}			
		mean	sd	min	max
Central	25	37.4	26.6	4.1	76.4
Suburban	9	12.9	6.1	4.6	22.1
Rotating	170	50.6	65.6	1.8	761.1

*n: total; sd: standard deviation; min: minimum, max: maximum.

6.1.6 Land use regression modeling of air pollution: A case study in Temuco: a city heavily impacted by residential wood-burning.

Este artículo contribuye a los objetivos 2 y 3 de la tesis. Se realizó modelamiento de la exposición con el fin de crear la superficie interpolada para la asignación de contaminación del aire a cada embarazo para continuar con los análisis epidemiológicos correspondientes. La Tabla 15 muestra los predictores que incluyen población, uso de suelo, tráfico, calles, número de cocinas a leña, entre otros.

Tabla 15. Predictores para el modelo de regresión por uso de suelo, unidades, tamaños de radios de búsqueda y fuente.

Variables	Unit	Buffer size (m)	Source
Total population Household	Mean, sum, density	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Census 2017
Total population Men Population Women population	Mean, sum, density	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Census 2002
Cooking fuel: Natural gas Liquid gas Kerosene Wood Coal Electricity	Mean, sum, density	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Census 2002
Socio-economic level	Sum	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Census 2002
Land use:	Area in m ² (sum)	100 - 200 - 300 - 500-	Municipalidad

Residential		1000 - 1500 - 2000	Temuco
Equipment			
Infrastructure			
Productive			
Other			
Building in height:			
1 or 2 floor	Area in m ² (sum)	100 - 200 - 300 - 500-	Municipalidad
3 or more floors		1000 - 1500 - 2000	Temuco
Streets			
Avenue			
Major road	Lenght (sum),	100 - 200 - 300 - 500-	
Local road	Nearest distance	1000 - 1500 - 2000	Census 2017
Pedestrian			
Highway			
Public transport	Nearest distance	NA	Que micro me sirve.cl
Traffic	Nearest distance	NA	Sectra
Traffic saturation:			
High			
Low			
High rush evening	Nearest distance, point value	NA	Sectra
Low rush evening	at nearest		
High not rush			
Low not rush			
High	Point	NA	Municipalidad Temuco
Neighborhoods	Point	NA	MINVU
Industrial sources	Nearest distance	NA	Emissions inventory
Urban green areas	Nearest distance	NA	CEDEUS
Pollutants:			
PM _{2.5}	Mean	NA	Ministerio Medio
PM ₁₀			Ambiente
Meteorology:			
Temperature	Mean	NA	Dirección
Relative humidity			Meteorológica
Wind speed			

La Tabla 16 muestra el modelo final seleccionado para el caso estudio, en donde los predictores incluidos son PM_{2.5} en el sitio central, densidad de población, densidad de carbón como combustible para cocinar, otros usos del suelo, densidad de viviendas, grado de saturación de tráfico, longitud de la calle, altura, cocina eléctrica, estación del año y la interacción entre estación del año y densidad de viviendas. Se incluyeron en el modelo 140 mediciones, desarrollando un modelo “stepwise supervisado”. El modelo final presenta un R² ajustado de 0,94 que posterior a la validación cruzada se mantiene similar (0,93). El error cuadrático medio fue cercano al 30%, no se observa

multicolinealidad ($VIF < 5$), ni auttcorrelación espacial ($p \text{ MoranI} > 0.05$) ni temporal de los residuales ($ACF = 0,06$) (Figura 22).

Tabla 16. Modelo de regresión por uso de suelo.

Modelo RUS:	n sitios	RMSE	RMSE (validación)	R²	R² adj	R² (validación)
0.34 + 0.89 x ln(MassCSC) + 0.01 x meanDenTotcor.300 + 0.01 x meanDen_Carb.500 – 0.01 x mean_otrosusos.200 + 0.01 x mean_c17DenVivtot.100 - 1.693 x gsat_bajofp + 0.01 x length_calle.1500 – 0.01 x altmn.1500 – 0.08 x sumElectri.100 – 0.01 x season1 – 0.01 x mean_c17DenVivtot.100:season	140	0,27	0,29	0,94	0,94	0,93
	VIF	MoranI	z-score	MoranI (p-value)	ACF (mean)	ACF (max)
	4.84	-0.03	-1.29	0.90	0.06	0.26

ln(MassCSC)= ln(masa sitio central); meanDenTotcor.300= media densidad total población buffer 300m;
meanDen_Carb.500= media densidad carbón buffer 500m; mean_otrosusos.200= media área otros usos suelo 200m
buffer; mean_c17DenVivtot.100= media densidad vivienda 100m buffer; gsat_bajofp= grado saturación bajo tráfico fuera
hora punta; length_calle.1500= longitud de la calle buffer 1500m; sumElectri.100= suma de cocinas eléctricas 100m
buffer; mean_c17DenVivtot.100:season= interacción media densidad de viviendas 100m buffer y estación del año;
RMSE= error cuadrático medio; VIF= factor de inflación de la varianza, ACF= autocorrelación

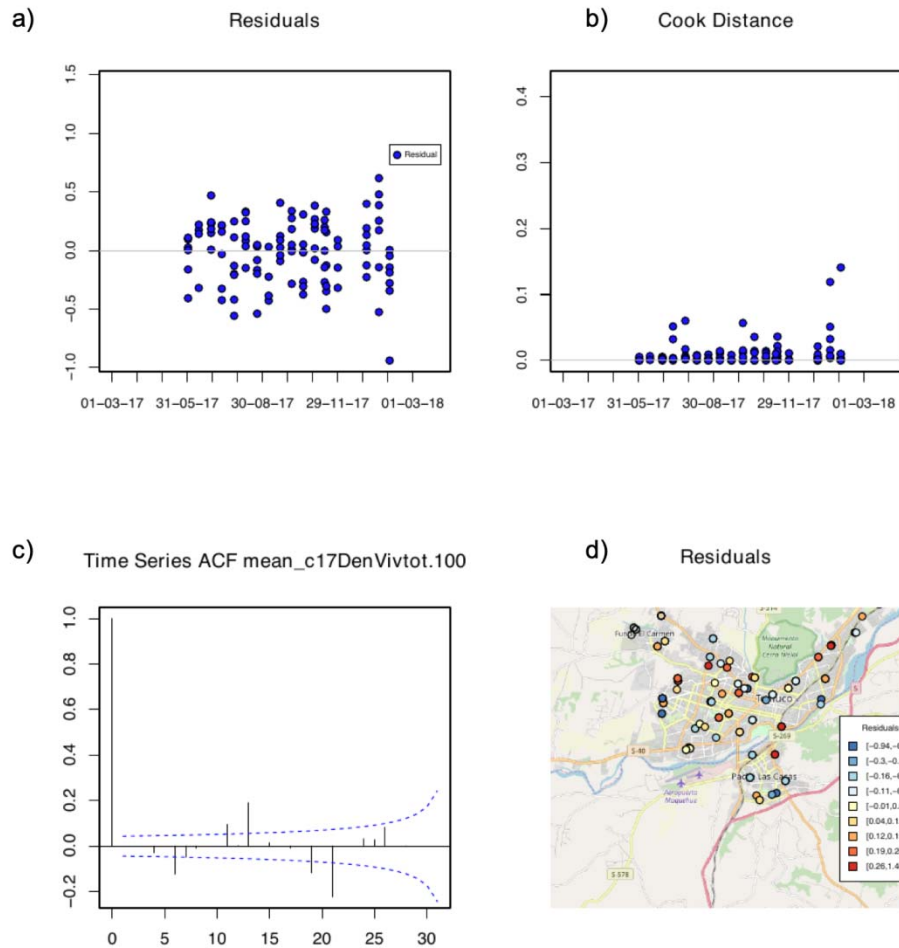
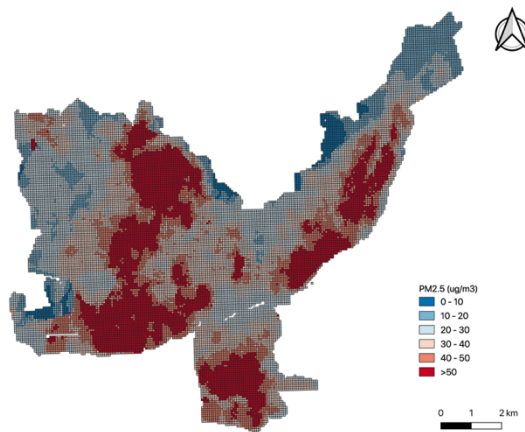


Figura 22. Desempeño modelo regresión uso suelo Temuco y Padre Las Casas.

Finalmente, la Figura 23 muestra ejemplos de distribución espacial de $PM_{2.5}$ en Temuco. El mapa a) representa un día de invierno donde la concentración de $PM_{2.5}$ del sitio central es de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$, mientras que la letra b) un día de verano donde la distribución espacial de $PM_{2.5}$ en el sitio central de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. El manuscrito final será enviado a *Atmospheric Environmen* para su difusión, donde la tesista será autora principal.

a) Winter ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$)



b) Summer ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

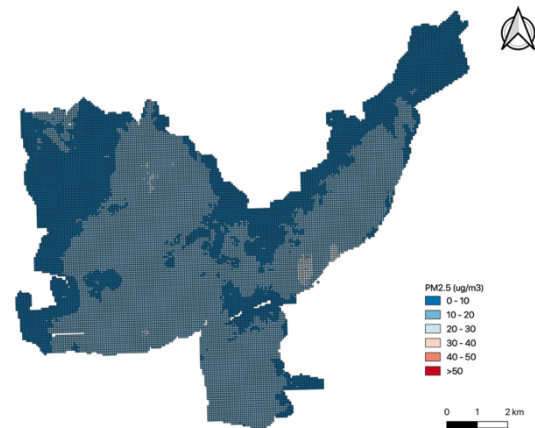


Figura 23. Predicción de concentraciones PM2.5 para invierno y verano en Temuco y Padre Las Casas. Figura 23

6.1.7 Assessment of automatic geocoding tools in Temuco, Chile: a study using addresses from hand-written hospital record files.

Se realizó un análisis de los diferentes motores de geocodificación en modo automático con el fin de seleccionar el método que presentara menor error posicional para asegurar que la residencia materna fuese lo más exacta posible. Para ello, se seleccionaron al azar 300 direcciones, siendo mayor la representación en Padre Las Casas dada la complejidad en obtener información espacial del área. Cada una de las direcciones fue geocodificada con un método *gold standard* (street view o GPS). Luego, se geocodificaron las mismas direcciones con los métodos a evaluar (Google, Bing and Google Earth), obteniéndose la completitud y error posicional de cada uno. La completitud para Google fue de 90%, para Bing 57% y para Gearth 85%. Respecto al error

posicional, el más alto fue observado en Google (83 ± 365 m) (Tabla 17). Temuco presentó el menor error posicional con Bing (17 ± 13 m), mientras que en Padre Las Casas fue con Gearth (33 ± 58 m). Bing no encontró direcciones en esta última ciudad. Este artículo será enviado a la revista *GeoHealth*, siendo la tesista autora principal.

Tabla 17. Error posicional de los métodos de geocodificación evaluados en Temuco y Padre Las Casas.

Method	n	mean	sd	min	p5	p50	p75	p95	p98	max
Temuco										
M1 - Google	171	100.4	427.6	1.3	3.7	10.9	20.0	207.4	1456.7	3186.6
M2 - Bing	155	11.1	13.9	1.5	2.0	6.4	12.6	34.5	47.8	123.7
M3- GEarth	160	100.4	531.8	1.7	3.4	10.4	15.8	100.0	2754.9	4257.4
Padre Las Casas										
M1 - Google	73	42.9	119.6	1.0	3.4	12.5	32.1	147.7	267.3	979.6
M2 - Bing	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M3- GEarth	69	32.5	58.2	1.2	3.6	11.6	24.8	148.0	270.8	297.8

*M: método; n:total; sd: standard deviation; p: percentil

Los resultados del análisis descrito permitieron decidir la metodología para geocodificar la base de datos de las embarazadas y asignar a cada residencia sus coordenadas. Para Temuco se combinaron los métodos en el siguiente orden: Bing - Gearth - Google. Para Padre Las Casas se empleó Gearth. Las direcciones que no se encontraron con modo batch o se visualizaban como problemáticas en QGis, fueron asignadas a geocodificación manual usando *Street view*. Las que no pudieron ser identificadas con este método, fueron geocodificadas en terreno usando GPS (Figura 24). La tasa de éxito de los métodos automatizados fue de 89%. Para evitar la geocodificación inversa, se enmascaron las coordenadas asignando 50m de ruido.

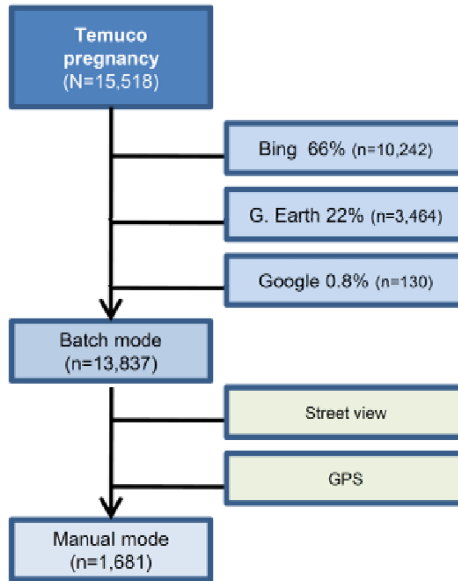


Figura 24. Flujograma geocodificación residencia maternal para Temuco y Padre Las Casas.

6.2 Manuscrito 1 de tesis sobre espacio verde y resultados adversos maternos

A paper to be submitted to *Environmental Research*

Association between green space and pregnancy outcomes in Temuco, Chile

María Elisa Quinteros^{1,2}, Payam Dadvand^{3, 4, 5}, Ximena Ossa⁶, Araceli Saavedra⁶, Felipe Rosas-Diaz⁷, Carola Blazquez⁸, Suzanne Bartington⁹, Juana Mari Delgado^{10,11,12,13}, Antonia Valentin¹¹, Roy Harrison¹⁴, Pablo Ruiz-Rudolph^{15*}.

¹ Programa de Doctorado en Salud Pública, Escuela de Post-Grado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile.

² Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Av. Lircay s/n, Talca, Chile.

³ ISGlobal, CREAL (Centre for Research in Environmental Epidemiology), Barcelona, Spain.

⁴ Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain.

⁵ CIBERESP (Centro de Investigación Biomédica en Red Epidemiología y Salud Pública), Madrid, Spain.

⁶ Departamento de Salud Pública y Centro de Excelencia CIGES, Universidad de la Frontera, Claro Solar 115, Temuco, Chile.

⁷ Instituto del Medio Ambiente, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

⁸ Department of Engineering Sciences, Universidad Andres Bello, Quillota 980, Viña del Mar, 2531015, Chile.

⁹ Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom.

¹⁰ Division of Environmental Health and Risk Management, School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston Birmingham B152TT, UK.

¹¹ ISGlobal Barcelona Institute for Global Health, Barcelona Biomedical Research Park, Doctor Aiguader 88, 08003, Barcelona, Spain.

¹² Pompeu Fabra University, Plaça de la Mercè 10, 08002, Barcelona, Spain.

¹³ Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Avenida Monforte de Lemos 5, E-28029, Madrid, Spain.

¹⁴ Department of Environmental Sciences / Center of Excellence in Environmental Studies, King Abdulaziz University, PO Box 80203, Jeddah, 21589, Saudi Arabia.

¹⁵ Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile.

*Corresponding author

Corresponding Author

Pablo Ruiz-Rudolph. Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile; pabloruizr@uchile.cl; phone (+56-22-978-6379)

List of tables

Table 1. Participant characteristics.

Table 2. Summary statistics for Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) Temuco, Padre Las Casas 2013 and pregnant cohort.

Table 3. Regression models for main outcomes with one interquartile increase in residential surrounding greenness (Normalized Difference vegetation Index, NDVI).

Table 4. Stratification main outcomes according to maternal age, maternal education and socio-economic status.

List of figures

Figure 1. Study area, Temuco and Padre Las Casas, Araucanía Region, Chile.

Figure 2. Flow diagram of birth cohort study in Temuco and Padre Las Casas.

Figure 3. Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) in Temuco and Padre Las Casas, 2013.

Figure 4. Odds ratios for maternal and newborn outcomes for each interquartile range (IQR) increase in surrounding greenness (NDVI).

Figure 5. Peri-urban areas in Temuco and Padre Las Casas.

List of supplemental tables

Table S 1. Spearman correlation between NDVI Landsat 8 (2015) and NDVI Landsat 5 (2010).

Table S 2. Data completeness pregnant cohort Dr Hernan Henriquez Aravena Hospital (N=13,817), Temuco Chile.

Table S 3. Bivariate analysis greenness and covariates.

Table S 4. Bivariate analysis maternal outcomes and covariates.

Table S 5. Bivariate analysis qualitative newborn outcomes and covariates.

Table S 6. Bivariate analysis quantitative newborn outcomes and covariates.

Table S 7. Regression models for main outcomes with one interquartile increase in residential surrounding greenness (Normalized Difference vegetation Index, NDVI).

Table S 8. Stratification main outcomes according to maternal age, maternal education and socio-economic status.

Table S 9. Stratification qualitative newborn outcomes according to maternal education and socio-economic status.

Table S 10. Stratification quantitative newborn outcomes according to maternal education and socio-economic status.

Table S 11. Births versus term births analysis for birth weight and head circumference.

Table S 12. Effect of greenness mediated by air pollution.

Table S 13. Qualitative summary of the main analyses.

Table S 14. Qualitative summary of the sensitivity analyses.

List of supplemental figures

Figure S 1. Spatial distribution pregnant residence in cohort study.

Figure S 2. Surrounding green effects on hypertensive disorders of pregnancy and pre-eclampsia from a distributed non linear model by 100, 300 and 500m buffers.

Figure S 3. Surrounding green effects on preterm birth and small for gestational age from a distributed non lineal model by 100, 300 and 500m buffers.

Figure S 4. Surrounding green effects on low birth weight and term low birth weight from a distributed non lineal model by 100, 300 and 500m buffers.

Figure S 5. Surrounding green effects on birth weight, gestational age and head circumference from a distributed non lineal model by 100, 300 and 500m buffers.

6.2.1 Abstract

A rapidly growing body of research has recently shown beneficial health effect of urban green environments and natural spaces. Latin America is the world's most urbanized region, with largest social and economic inequities, facing important challenges in city design, and availability of green spaces. Here, we examine the association between residential surrounding greenness and pregnancy outcomes in Temuco, a mid-size city in southern Chile. A retrospective cohort was conformed using pregnancy records from the main public Hospital in Temuco during 2009 –2015, which included socio-demographic and medical characteristics. Pregnancy outcomes included hypertensive disorders of pregnancy and pre-eclampsia, for the mother; and birth weight, low birth weight, preterm birth, small for gestational age and head circumference, for the newborn. Surrounding greenness was estimated for each participant geocoded addresses from NDVI from satellite data (Landsat 5–8 TM data). Both cities presented low greenness values (median=0.3; IQR=0.3) corresponding to a sparse vegetation. Pregnant women with higher surrounding greenness tended to live in the peri-urban areas. The hypertensive disorder of pregnancy risk increased 4% per IQR increase in every buffer size, but statistical significance was not found. A significantly increased risk pre-eclampsia was associated with an IQR increase in NDVI within 300m (OR=1.20; CI 95% 1.05- 1.37) and 500m buffer (OR=1.23; CI 95% 1.07-1.41). We call for action, to visualize hazard risk in peri-urban areas and eliminate them, improving the quality of life of the population.

Keywords

greenness -pre-eclampsia - green space - Latin-America - birth weight - preterm birth

6.2.2 Introduction

Green spaces include gardens, zoos, parks, and suburban natural areas and forests, or green areas bordered by urban areas that are managed or used for recreational purposes (3). A rapidly growing body of research has shown beneficial health effects of urban green environment and natural spaces. Numerous theories and mechanisms have been proposed to explain how nature contact can affect health such as the biophilia theory (178), the psycho-physiological stress reduction theory (179), the attention restoration theory (180), the microbiota immunoregulation (181), the environment enrichment (182), and the improved air quality, enhanced physical activity and greater social cohesion (183), among others.

Epidemiological studies have estimated the impact of living close to green spaces. For this purpose, researchers considered the availability, accessibility and usage of green spaces by the population, and a common tool used as a surrogate for this exposure is the Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) obtained from remote sensing satellite imagery. The index tries to quantify a neighborhood green space, and is based on the live, green vegetation present in the area, quantified by the proportion of photosynthetically active wavelengths of light that is absorbed by the ground cover (119). Using NDVI, urban green space has been shown to improve important health outcomes such

as mental health and cognitive function, cardiovascular morbidity, prevalence of type 2 diabetes and even mortality (3).

Among the health outcomes that have been extensively studied in relation to surroundings and environmental factors are those associated with reproductive health (184). In this context, a body of research have been established studying the linkage of urban green environment and reproductive health, hypothesizing a protective effect. Thus, a number studies linking green space and birth weight (68–71,185–187), small for gestational age (186,188,189), preterm birth (70,188,190) and fetal growth (71) have been conducted. However, studies of linking green spaces with the health of the mother during pregnancy; for instance, linking the development of pre-eclampsia, have been less frequent (67).

Most of these studies have been conducted so far have been carried out in Europe, mainly, and in some cities in the US, although it is known that the distribution and accessibility to urban green space is greatly unequal across the world (191–193), with patterns of access greatly differing between region, which challenges the generalizability of previous findings (194). Latin America is the most urbanized region in the world, with largest social and economic inequities (195), and facing important challenges in city design, and availability of green spaces. The region leads in non-sustainable patterns of urban development, with fragmented ecosystems causing irreparable biodiversity losses (196). Furthermore, the socio-economic inequality creates social-spatial segregation

(197), which can lead to further unequal distribution of green space availability. Given these differences, studying green space in Latin-America, and particularly its health impacts is a great challenge and poses the question whether living close to green space in a city in Europe is the same as in a large or mid-size city in Latin-America?

In this study, we explore the association between green space and maternal outcomes using Temuco, Chile as case-study. Temuco deals with a variety of social challenges that well represent a typical mid-size in southern Chile but that make them different than cities in other regions, such as segregation of the space, increases on the number of private neighborhoods, peripheral social housing poorly served and social exclusion of the most vulnerable people (143). Additionally, Temuco present a climate favorable for vegetation and is surrounded by open field with forestry and agriculture areas. In this setting, we explore the hypothesis that increased surrounding greenness improve reproductive health.

6.2.3 Methods

6.2.3.1 Study Site

The city of Temuco is a mid-sized city located in southern Chile, in the Araucanía Region, placed in a valley crossed by the Cautín river, surrounded by native forest (198) (Figure 1). Currently, the city is the actual conurbation of two neighbor municipalities, Temuco and Padre Las Casas, with Temuco being the largest with 290,000 inhabitants, including most of the commerce, services and

regional government (199); while Padre Las Casas, to the south, across the river, with 89,000 inhabitants is mostly a dormitory city. Around half of the population in Temuco are classified as low income (200) and about a quarter live in poverty (201).

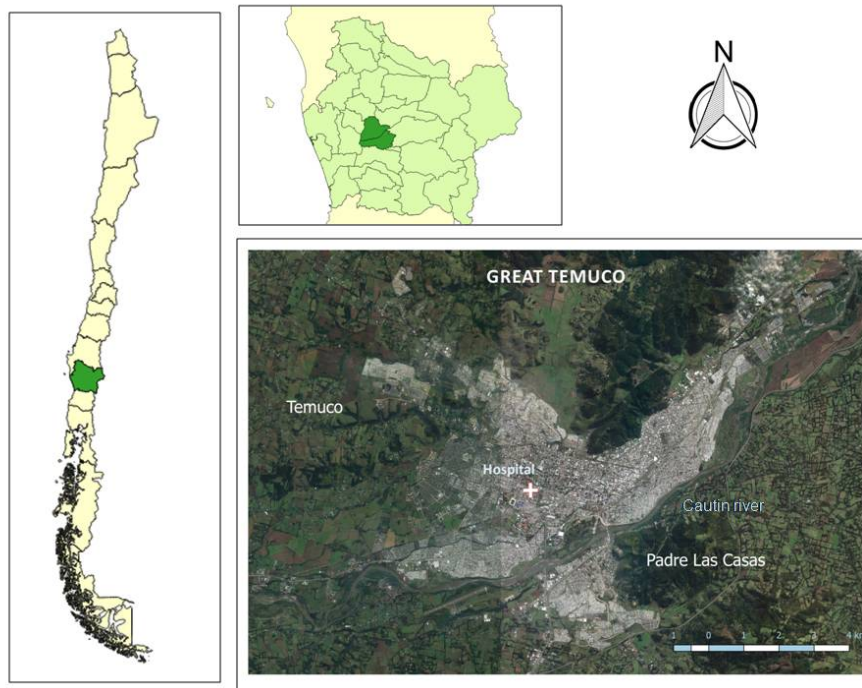


Figure 1. Study area, Temuco and Padre Las Casas, Araucania Region, Chile.

The city presents an oceanic climate (Cfb), with average temperatures close to 12°C, rainfall above 1000 mm per year, and marked seasonal differences between summer and winter (155). The oceanic climate allows the presence of urban and peripheries green spaces, mainly deciduous forest and species of perennial leaves (144) as roble (*Nothofagus obliqua*), raulí (*Nothofagus alpina*) and colihue (*Chusquea culeou*) (202). The Araucanía region is well known for its land areas destined to the agriculture production such as industrial crops, cereals, forest plantations, legumes and tubers among others

(203); a pattern that is observed in the peri-urban area of Temuco. By 2010, there were 1,443,000 m² of urban green space, with 4 m² per inhabitant (143), lower than the 9m² per inhabitant recommended by the World Health Organization (204). The green space observed in Temuco is considered non-traditional green and median strip, rather different than the usual green space observed in cities of Europe or US where these areas are managed or used for recreational purposes (3).

6.2.3.2 Study design and population

A retrospective cohort study of the impact of green space on reproductive health in Temuco was carried out between 2009 and 2015. Pregnant women were identified from a discharge database at the maternal department of the Dr. Hernán Henríquez Aravena Hospital in Temuco. The hospital is a health reference center for all nearby cities, including Padre Las Casas, and covers ~80% of deliveries in the area, mainly for women of medium and low socioeconomical status. All deliveries from the time period with complete medical record were initially included. Because environmental exposures were estimated from geocoded residential addresses, women residing outside the urban areas of Temuco and Padre Las Casas were excluded. Additional information on the cohorts characteristics and data collection can be found elsewhere (205). The study was approved by the Araucanía Sur Scientific Ethics Committee (Servicio de Salud Araucanía Sur 03.12.2014), which is a nationally certified committee overseeing ethical conduct of health studies. This study did not require informed consent form.

6.2.3.3 Medical records

Delivery cases were identified from an electronic database available at the hospital. From this database, medical records of deliveries included in the study were obtained and accurate transcription of the medical record of the mother were made by the hospital. Records included information of the mother, including socio-demographics, family medical antecedents, personal medical history, obstetrical history, and the newborn, including gestational age (GA), birth weight (BW), height, head circumference (HC). Maternal outcomes were recorded during pregnancy and delivery, including hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and pre-eclampsia (PE). Birth outcomes were recorded during the delivery, including term birth (≥ 37 weeks gestation), birth weight and fetal growth, small for gestational age (SGA), gestational age and head circumference. SGA was defined following national guidelines as birth weight below the 10th percentile within the study cohort, stratified by sex, for each week of gestation (19). Investigators accessed the dataset only after all personal identifiers were removed.

6.2.3.4 Geocoding of residential address

Records included residential addresses which were geocoded using Bing Map[®], Google Earth and Google, using batch code in R (206) and following a protocol described elsewhere (Quinteros, Blazquez, Yohanssen, & Ruiz-Rudolph, 2019). Briefly, addresses were geocoded were filtered using established quality criteria of the output. As it was known that quality of the

geocoding varied between engine and cities, the search was carried in steps varying by city, geocoding Temuco first by Bing Map[®], followed by Google Earth and Google, and Padre Las Casas with Google Earth only. Geocoding was performed at the Hospital, and residential coordinates were supplied to researchers without addresses and with a 50 meters random noise to avoid reverse geocoding.

6.2.3.5 Residential surrounding greenness

Greenness was measured using the Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) based on the reflectance of earth in the visible spectrum. Briefly, NDVI was derived from Landsat 5 and 8 Thematic Mapper (TM) data which was obtained from the Earth Explorer of the U.S. Geological Survey (208). Three images acquired during the maximum vegetation period of October-November and spanning the entire cohort were acquired and used to estimate surrounded greenness. Data from Landsat 5 of 2010 for deliveries between 2009 and 2011, while Landsat 8 data or those between 2012 and 2014, and Landsat 8 data of 2015 for those on 2015. From the geocoded residential address, averages NDVI were calculated for three buffers of 100, 300 and 500 meters, and assigned to each participant (119).

6.2.3.6 Statistical analysis

Residential greenness was initially explored using descriptive statistics, including boxplots and histograms. Then, differences between times and buffers were estimated using Spearman's correlation coefficients, with no major

differences found (Table S 1). For health data, after an initial analysis of completeness, descriptive analyses were performed for all variables including mean, median, percentiles and measures of dispersion to explore distributions. For categorical variables, percentages were estimated. To observe simple associations, bivariate analyses were performed using single linear regression models for continuous variables and single logistic regression models for categorical ones.

To evaluate the association between residential greenness (NDVI) and the outcomes, initially a random intercept model was fitted to check for clustering, with results being negative, and then a dose-response curve using Generalized Additive Models, with results being consistent with a linear trend (Figure S 2 - Figure S 5). As a result, multivariate logistic regression models and multivariate linear models were fitted for categorical (hypertensive disorders of pregnancy, pre-eclampsia, pre-term birth, small for gestational age and low birth weight) and continuous (gestational age, birth weight and head circumference) outcomes, respectively, assuming a linear dose-response. Models included potential confounders, including maternal age, chronic hypertension, pre-gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index, gestational diabetes, tobacco smoke, parity, multiples pregnancies, antenatal care, year of conception, season of conception, metrorrhagia third trimester, newborn sex, education, marital status and employment status. For birth weight, the analyses were also adjusted for metrorrhagia at the third trimester (yes/no) and newborn sex (female/male). Results from logistic regressions were exponentiated and

expressed as the odds ratios for an interquartile range (IQR) increase in surrounding greenness, while for linear regression were expressed as unit increase in the outcomes for an IQR increase.

We conducted additional sensitivity analyses. First, an interaction analysis was carried out to evaluate the effect modification of greenness and the outcomes by the socio-economical level of the neighborhood. In addition, analyses were stratified by maternal age and education. Secondly, we limited the birth weight analysis to the women with term birth to evaluate our findings given the higher association reported previously (209). Finally, we carried out a mediation analysis to estimate whether the effects of greenness could be mediated by air pollution.

6.2.4 Results

6.2.4.1 Participants characteristics

From 2009 to 2015, a total of 23,175 births were recorded at the Hospital (Figure 2), with about 29% being not-eligible mainly because participants were from outside the study area, and another 265 being excluded because address could not being geocoded, leaving a set of 15,251 births for further analysis. Completeness of the sample was high (>95%) with only body mass index presenting a lower rate ~90% (Table S 2). In general, women resided mainly in Temuco, were young, with a mean age of 25.7 ± 6.9 years, mediumly educated, with about half having completed the secondary level, and more than half having a couple and not having a paid work (Table 1).

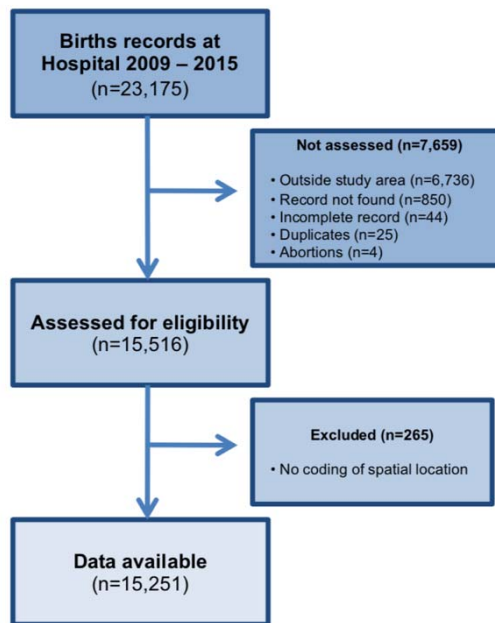


Figure 2. Flow diagram of birth cohort study in Temuco and Padre Las Casas.

Table 1. Participant characteristics.

	All participants	
	N= 15251 (100%)	
Age, (mean SD)	25.7	6.9
Highest education completed		
None or primary	5,185	34.1
Secondary	7,153	47.0
Higher	2,878	18.9
Marital status		
Non-single parent	9,449	62.3
Single parent	5,718	37.7
Employment status		
Not working	10,756	71.5
Employed	4,285	28.5
Residence		
Temuco	12,486	81.9
Padre Las Casas	2,765	18.1
Pre gestational diabetes	96	0.6
Chronic hypertension	287	1.9
Pre-pregnancy BMI, (mean SD)	26.3	5.1
Tobacco Smoking	944	6.4
Parity, (mean SD)	0.9	1.1
Summer conception	7,650	50.2
Year of conception		
2008	1,666	10.9
2009	2,176	14.3
2010	2,160	14.2
2011	2,168	14.2
2012	2,066	13.5
2013	2,272	14.9
2014	2,175	14.3
2015	568	3.7

Adequacy of prenatal care utilization		
Adequate plus	9,102	66.5
Adequate	2,387	17.4
Intermediate	591	4.3
Inadequate	1,617	11.8
Hypertensive Disorders of Pregnancy	1,506	9.9
Pre-eclampsia	509	3.3
Gestational diabetes	908	6.0
Third trimester metrorrhagia	137	0.9
Multiple pregnancies	359	2.4
Spontaneous vaginal delivery	9,733	63.8
Gestational age (weeks), sd	38.7	2.4
Preterm	1,547	10.1
Male new born	7,755	50.9
Birth weight (g), mean sd	3353.6	627.1
Low birth weight	1112	7.3
Term low birth weight	240	1.6
Small for gestational age	941	6.2
Head circumference (mm)	343.0	19.0

*SD: standard deviation

Regarding pre-gestational clinical history, women showed low prevalence of pre-gestational diabetes and chronic hypertension was low, were mostly overweight, with a mean body mass index of 26.3 ± 5.1 , and 6.4% declared smoking (Table 1). For their obstetric history, the mean parity was 0.9 ± 1.1 births, with over half of the pregnancies conceived during summer, and slight lower rate for 2013. Most women received an adequate prenatal care (84%). The perinatal clinical history showed that 2% of the women had multiples pregnancies, and most of them had spontaneous vaginal deliveries, with a mean gestational age at delivery of 38.7 ± 2.4 weeks. The prevalence of hypertensive disorders of pregnancy was 9.9%, pre-eclampsia 3.4%, gestational diabetes 6% and metrorrhagia during the third trimester 0.9%, while preterm birth was 10%, birth weight was $3,353 \pm 627$ g, with low birth weights being 7%, term low birth weight 2%, and small for gestational age 6%.

6.2.4.2 Exposure characterization

Figure 3 shows the spatial distribution of NDVI in Temuco and Padre Las Casas. Both cities presented a low greenness values with a median of 0.3 (IQR=0.3) corresponding to a sparse vegetation (Table 2), with higher values toward peri-urban areas, and no major differences between cities. When characterizing participants exposure's women tended to live in areas of the city with lower greenness, median NDVI of 0.25 (IQR=0.11) for a 100m buffer, with a higher greenness for those living in the peri-urban areas, as expected (Figure S 1). Moreover, a direct association between greenness and chronic hypertension and adequacy of prenatal care utilization was found, while an inverse with education, occupation, socio-economic status and diabetes gestational (Table S 3).

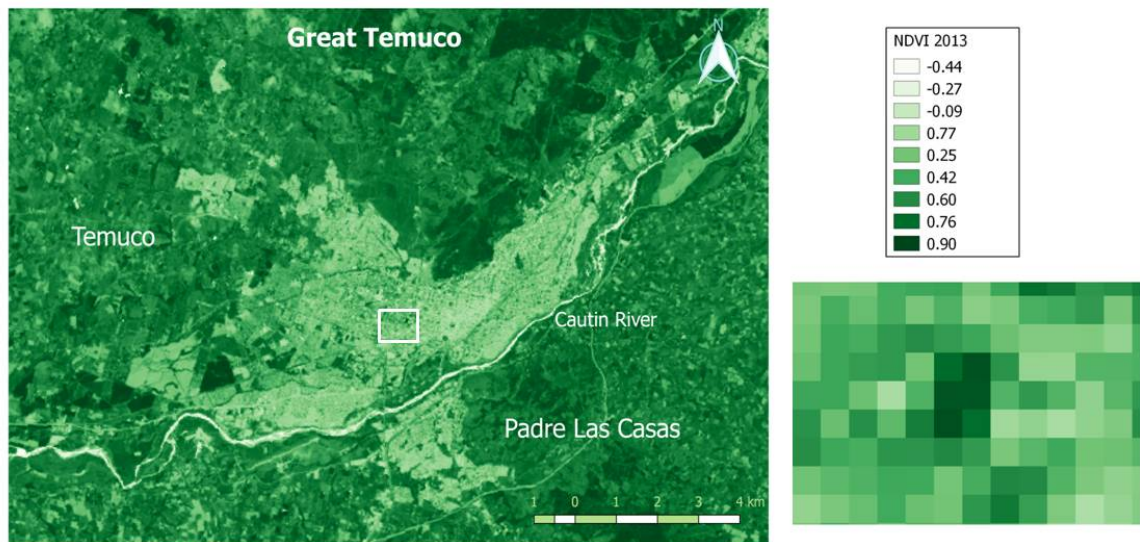


Figure 3. Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) in Temuco and Padre Las Casas, 2013.

Table 2. Summary statistics for Normalized Difference Vegetation Index (NDVI) Temuco, Padre Las Casas 2013 and pregnant cohort.

Variable	N	NDVI					
		Mean (sd)	Median (IQR)	Min	p5	p95	Max
Cities							
Temuco	41254	0.33 (0.20)	0.30 (0.29)	-1.00	0.07	0.71	0.99
Padre Las Casas	7225	0.38 (0.22)	0.34 (0.39)	-0.43	0.09	0.75	0.87
Both cities	48479	0.34 (0.21)	0.30 (0.30)	-1.00	0.07	0.72	0.99
Pregnant Sample							
100m buffer	13817	0.26 (0.08)	0.25 (0.11)	0.05	0.14	0.42	0.68
300m buffer	13817	0.31 (0.08)	0.29 (0.11)	0.09	0.19	0.47	0.73
500m buffer	13817	0.34 (0.09)	0.32 (0.12)	0.14	0.22	0.51	0.72

*SD: standard deviation. IQR: interquartile range.

6.2.4.3 Main analysis

Bivariate analyses showed unexpectedly direct and significant associations between maternal outcomes and green space (i.e. worst performance for those closer to green spaces) (Table S 4). Other variables associated were age, pre-pregnancy BMI, chronic hypertension, pre-gestational diabetes, education, employed, nulliparity, multiples pregnancies, all following expected trends. For categorical newborn outcomes, results went both ways with no one reaching statistical significance, with direct associations observed between green space and preterm birth and small for gestational age, and inverse ones for low birth weight and term low birth weight (Table S 5). Similarly, for continuous newborn outcomes, associations were mostly none-significant (Table S 6).

Figure 4 and Table S 7 show results multivariate models for main outcomes against surrounding greenness. Both hypertensive disorder of pregnancy risk and PE maintained the unexpected direct association with

greenness for all buffer size, with PE reaching statistical significance for 300m and 500m buffers (OR=1.20; CI95% 1.05-1.37), and OR= 1.23; CI95% 1.07-1.41, respectively), with apparent stronger associations with larger buffers. Significance disappears in 100m buffer.

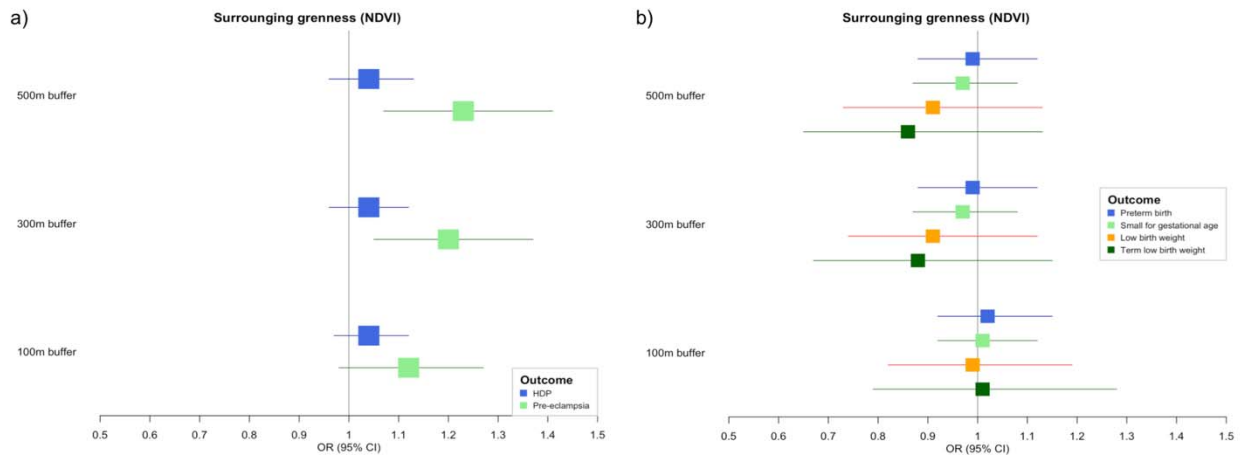


Figure 4. Odds ratios for maternal and newborn outcomes for each interquartile range (IQR) increase in surrounding greenness (NDVI). a) Maternal outcomes. b) Newborn outcomes

For newborn outcomes, null or negative associations were found but not reaching statistical significance, with larger associations found for lower birth weight and term low birth weight mostly at 500 m buffer (OR=0.91, CI95% 0.73 - 1.13; and OR=0.86, CI95% 0.65 -1.13, respectively). Similarly, results for continuous newborn outcomes show an inverse association (i.e. better performance for higher surrounding greenness) but not reaching statistical significance. Only, head circumference remains the statistical significance for 300m and 500 m buffers.

The results of effect modification of age in the association between greenness and outcomes show that women more than 35 years-old with hypertensive disorder of pregnancy were more sensible to greenness (with around 26% higher risk in 300 and 500m buffers) compared to younger ones (Table S 8). A similar trend was found in women more than 35 years-old with pre-eclampsia. In both, the direction of effect was contrary to the expected. Regarding education analyses, both outcomes remains the direction of effect, however, most of them included the null hypothesis. No major differences were observed when stratifying by educational level (Table S 9 -Table S 10). Given then strong association for pre-eclampsia, we repeat the analysis after removed 500 m and 750 m with similar findings, maintained the unexpected positive association with greenness for all buffer size.

In addition, when we restricted the analysis to term birth, the head circumference measure decreased slightly (Table S 11). Finally, the mediation analyses show that mostly the stronger associations found were not mediated by air pollution (Table S 12). An opposite situation occurs in newborn outcomes, where $PM_{2.5}$ make the association much smaller, increasing the risk.

6.2.5 Discussion

In this study we evaluated the association between residential greenness, maternal and perinatal outcomes. In general, we observed that residential greenness was unexpectedly associated with increased pre-eclampsia and head circumference risks (Table S 13 Table S 14). The very few studies of greenness and pre-eclampsia have found negative association (i.e. better performance for higher greenness) with 1% increased risk per IQR for each 50m buffer increase in NDVI, however, these results included the null hypothesis (210). In contrast, an ecological study suggested a protective effect of green space on pre-eclampsia (18% decrease in prevalence ratio; $p=0.07$), but it was not possible to adjust for potential confounders such as diet or smoking (211).

For newborn outcomes, association were mostly as expected and similar to previous studies of preterm birth (70,188), small for gestational age (186,188,212), low birth weight, birth weight (68,187,213–215), gestational age or head circumference (71).

To understand our results, the following possible explanations have to be considered: agriculture land use and dumping areas, with a plausible solution should explain the apparent dissimilarity between pre-eclampsia and hypertensive disorders and the other newborn outcomes. In line with agriculture land use hypothesis, some studies have described an increased risk for some cancers depending on land use (216–218), showing that people who live within 300m from agriculture areas have an increased risk of breast cancer (216). One

of the major pesticides sold in the Araucanía region are herbicides (65% of the total pesticides) (219), for use in the forestry industry (220). It is well known that semi-volatile pesticides may be simultaneously present in both particulate and gaseous phases, being transported through PM_{2.5} (221) reaching the alveolus of pregnant and trigger physiological responses that could be develop some alterations and syndromes as pre-eclampsia (222).

As second possible explanation could be the presence of empty lot. The specific social and geographic context of the Temuco area should be considered. Most pregnant women with higher greenness exposure lived in peri-urban areas. Due to social segregation, these areas do not consist of traditional urban green spaces for recreational purposes, but rather are surrounded by empty lots (Figure 5), which could contain some hazardous wastes. The presence of vacant lots that act as illegal dumping areas of garbage or solid waste (223) increasing health risk for the community. Vacant lots could be contaminated with hazardous wastes such as lead, cadmium, arsenic and asbestos (224) that could be present in some peri-urban green spaces in Temuco.

a) Temuco



b) Padre Las Casas



Figure 5. Periurban areas in Temuco and Padre Las Casas

Our work has some limitations. First, we wanted to measure green space around maternal residence using satellite-derived NDVI with 30m x 30 m resolution images allowing us to measure greenness on a small scale, even inside the residence of the mother. Instead, it seems that our measurements represent forest, grassland, agricultural or dump lots, because the image is not able to detect the type of vegetation. This differentiation is important when surrounding greenness and health effects are studied. Second, the study could include measurement bias because the patterns of green space utilization were not evaluated, as this information is not registered in the clinical record. In addition, residential mobility during pregnancy was not evaluated. Both, green space utilization and mobility, could change exposure magnitude. Some studies have estimated that the population who moved during pregnancy is between 9%

and 32%, observing lower mobility with increased maternal age, higher socioeconomic status and earlier prenatal care (225). In our case, most pregnant women were housewives, aged 25 years-old, with adequate prenatal care, thus, we would expect low mobility during pregnancy. In addition, this bias could be minimized if pregnant women moved short distances (<10km) (226). Temuco is a mid-size city, thus if women moved within the city, they would have moved at most 15 km. Third, selection bias may occurred be present because high socio-economic women could be underrepresent because then women who gave a birth in the hospital correspond mainly to middle and low socio-economic status. Finally, the presence of other unmeasured potential confounders could modify the association, for example ethnicity, mental health, social cohesion or noise. We used educational levels as proxy for socioeconomic status, however, after adjusting for education some residual confounding could remain.

From a public health perspective, our findings are important because we provide evidence of potential health hazard that could be co-exist close to the people residence. Also, we can observe an environmental justice issue affecting the study area. Most of the people living in peri-urban areas belong to the most socioeconomic deprived population of Temuco. This study provide support to rethink urban green spaces and waste management policies in Chile, incorporating the necessity of safety and equity in access to green spaces.

In summary, our results suggest that surrounding greenness may have an ambivalent health effects with some suggested increased risk of pre-eclampsia

and decreased head circumference in newborns. As the number of this type of study worldwide is small and limited to European cities and some in US, strongly recommend further study the effect of greenness in more varied locations around the world. If we consider that these results are partially true, it calls for action to recover and improve green space in urban areas particularly in peri-urban areas.

Acknowledgement:

This work was supported as part of the project: “Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile” (DPI20140093) by CONICYT and Research Councils UK. Juana Maria Delgado-Saborit is supported by the European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 750531. María Elisa Quinteros was supported by a doctoral scholarship by CONICYT Beca Doctorado Nacional No 21150801, Chile.

Competing financial interests:

The authors declare they have no competing interests.

6.2.6 Supplementary material

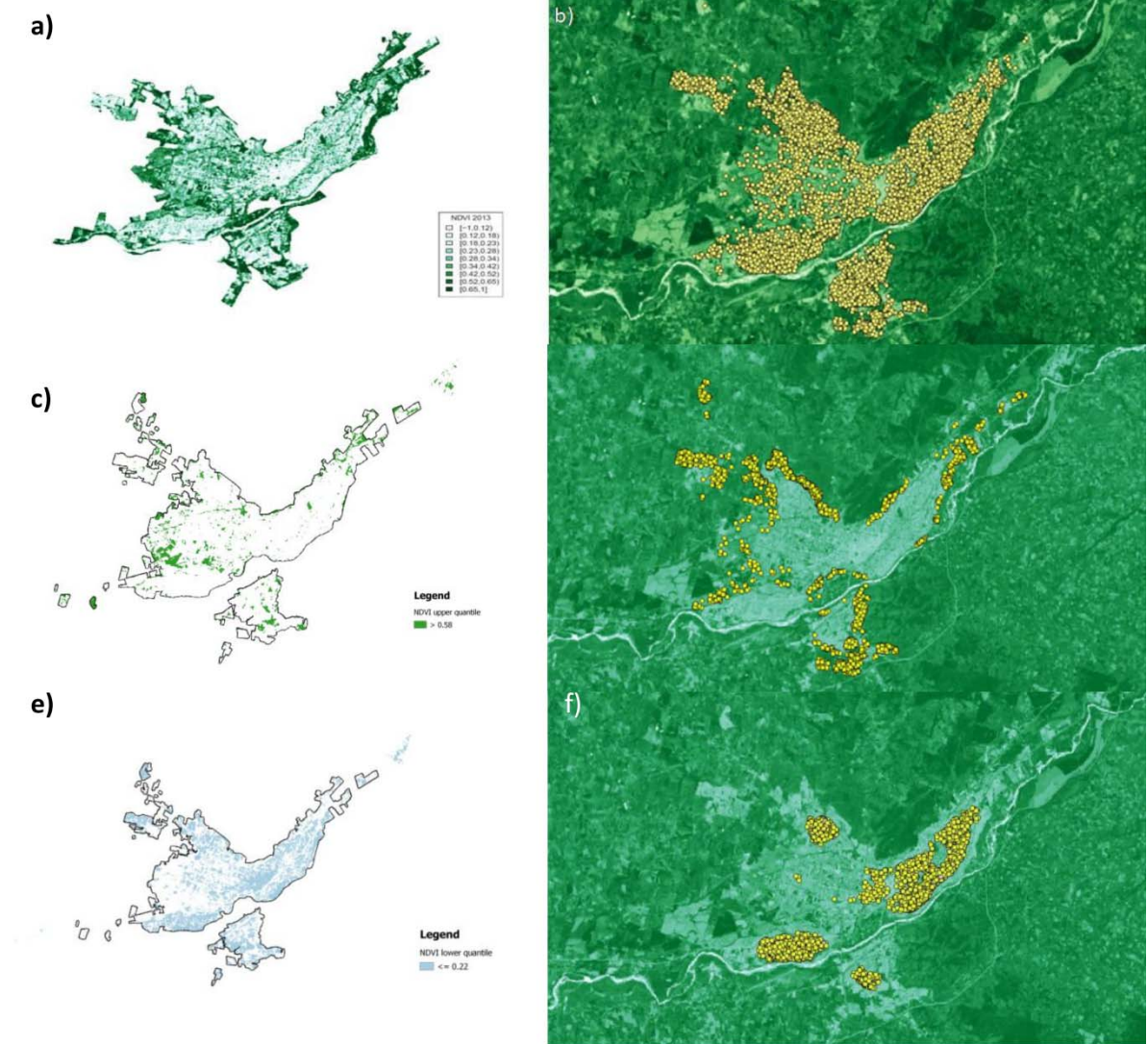


Figure S 1. Spatial distribution pregnant residence in cohort study. a) NDVI by quantile.

b) Residential distribution pregnant cohort. c) NDVI by upper quantile. d) Maternal residential NDVI by upper quantile (500m-buffer). e) NDVI by lower quantile. f) Maternal residential NDVI by lower quantile (500m- buffer).

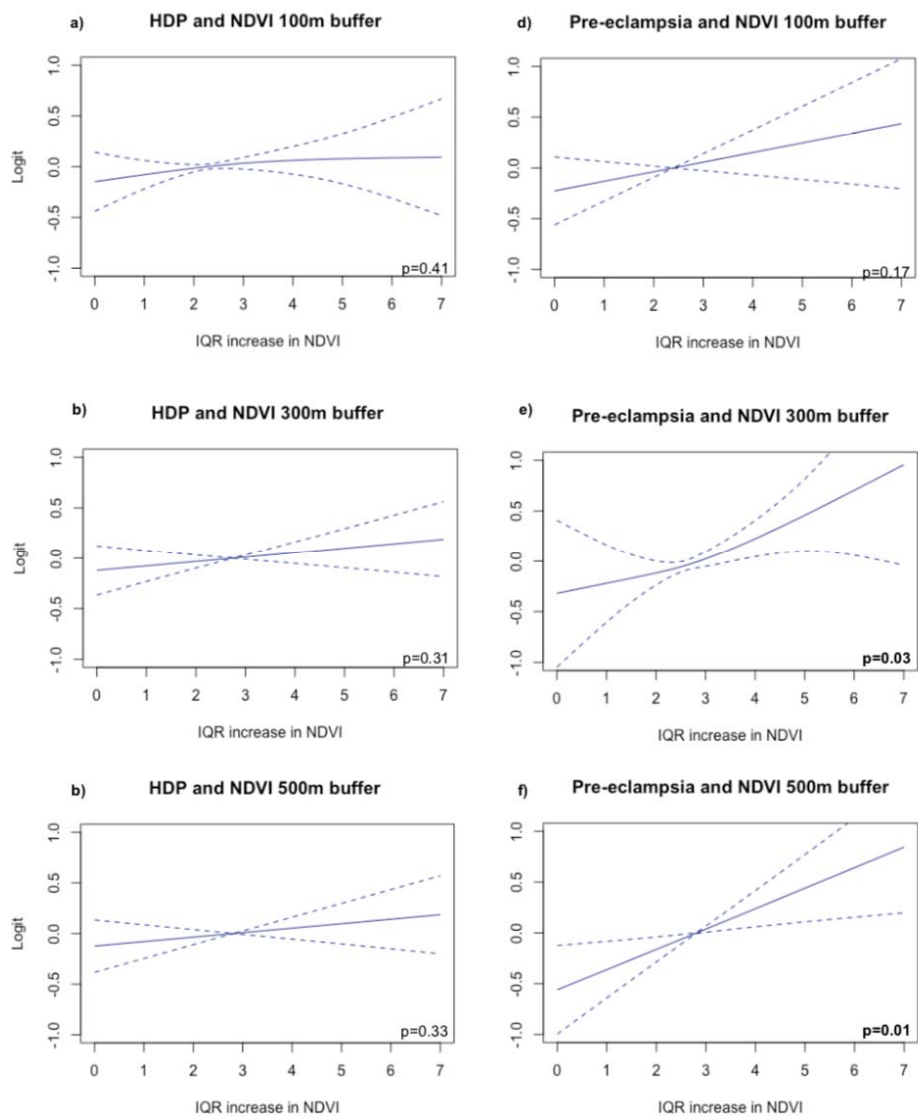


Figure S 2. Surrounding green effects on hypertensive disorders of pregnancy and pre-eclampsia from a distributed non linear model by 100, 300 and 500m buffers.

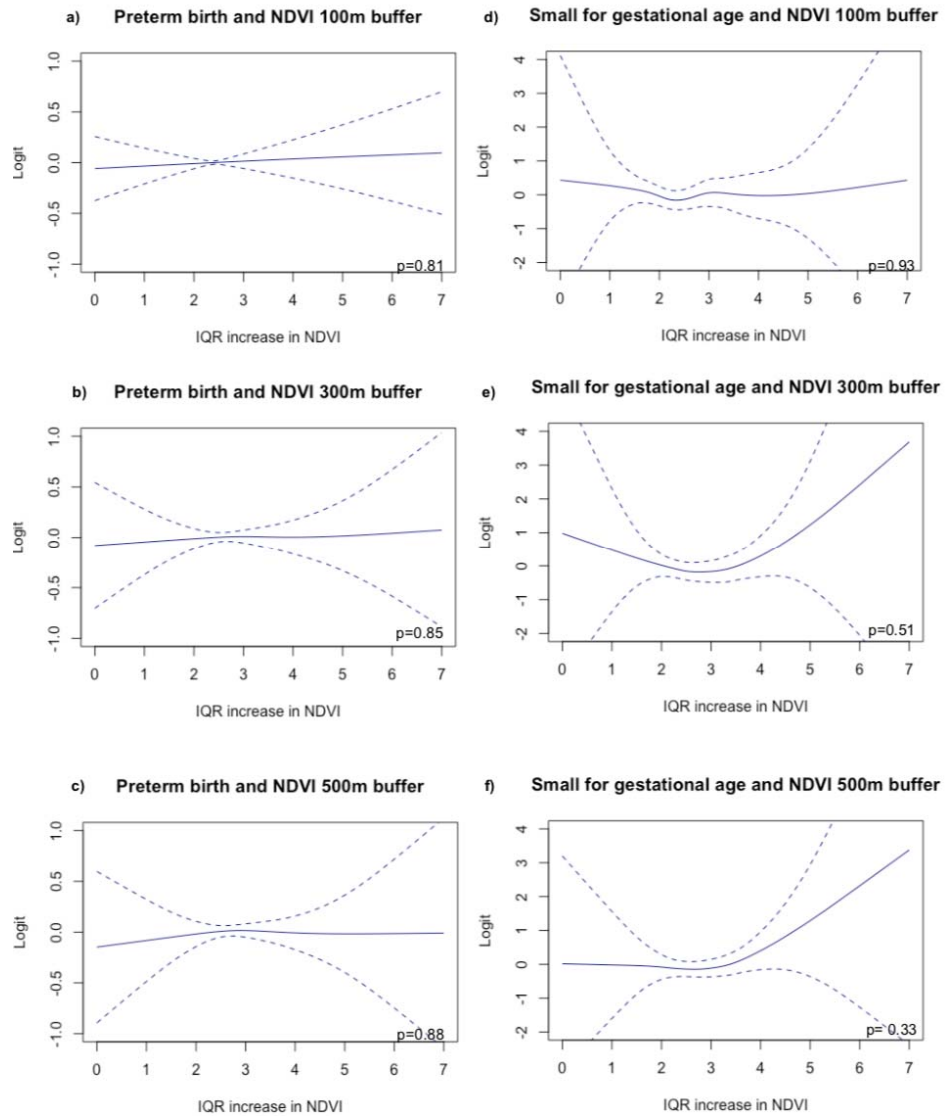


Figure S 3. Surrounding green effects on preterm birth and small for gestational age from a distributed non linear model by 100, 300 and 500m buffers.

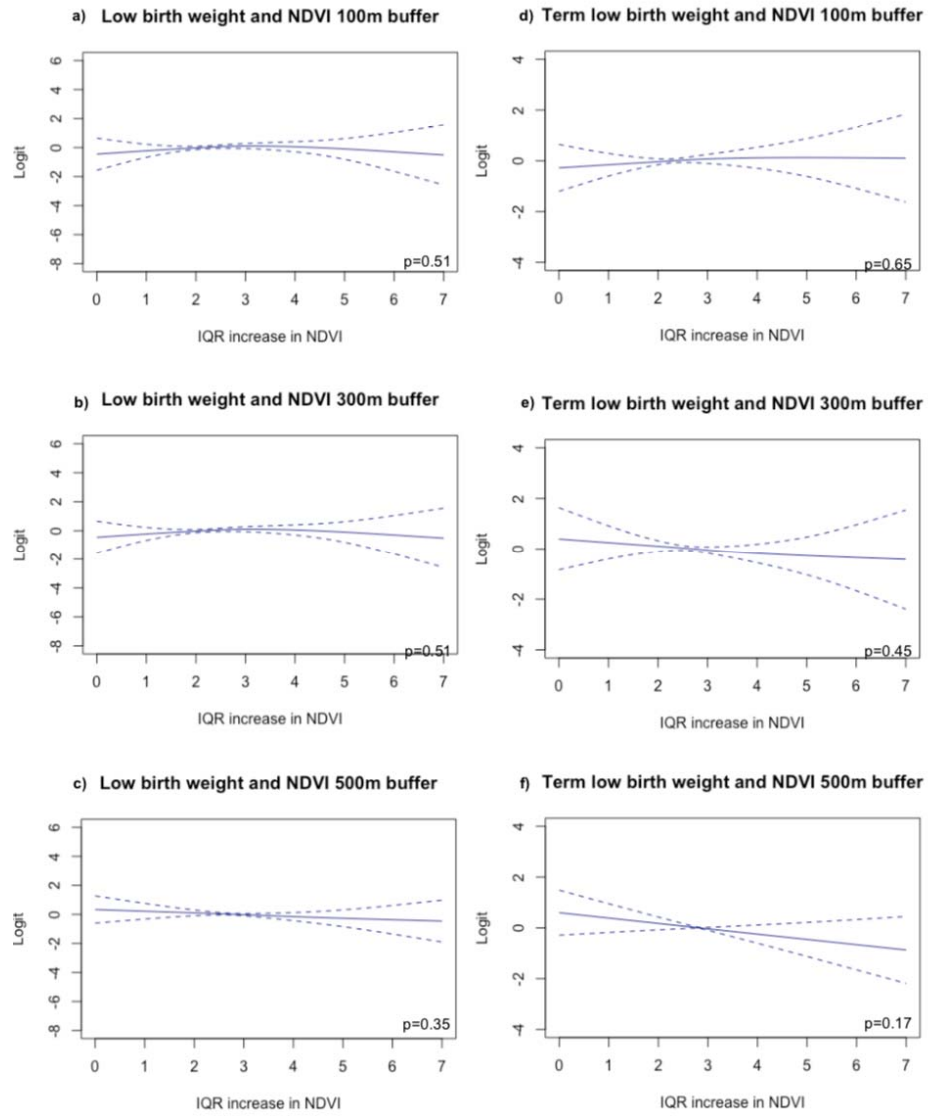


Figure S 4. Surrounding green effects on low birth weight and term low birth weight from a distributed non linear model by 100, 300 and 500m buffers.

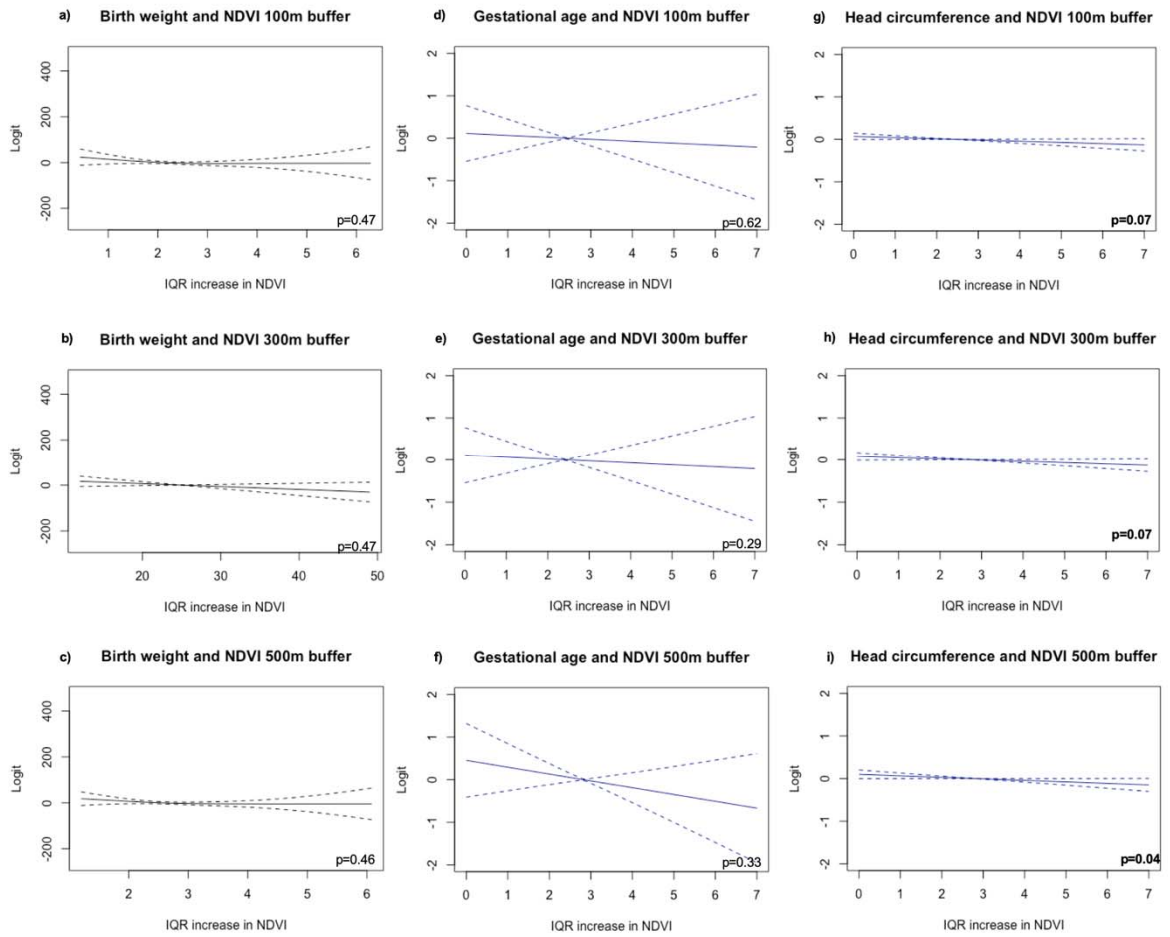


Figure S 5. Surrounding green effects on birth weight, gestational age and head circumference from a distributed non linear model by 100, 300 and 500m buffers.

Table S1. Spearman correlation between NDVI Lansat 8 (2015) and NDVI Lansat 5 (2010).

NDVI 2010	NDVI 2015		
	100m	300m	500m
100m	0.87	-	-
300m	-	0.91	-
500m	-	-	0.94

Table S 2. Data completeness pregnant cohort Dr Hernan Henriquez Aravena Hospital (N=13,817), Temuco Chile.

Variables	Completeness	
	n	%
NDVI 100m	13817	100
NDVI 300m	13817	100
NDVI 500m	13817	100
Age	13817	100
Education	13786	100
Marital status	13741	99.5
Job	13631	98.7
Residence	13817	100
Pre-gestational diabetes	13817	100
Hypertension	13817	100
Season conception	13817	100
Year conception	13817	100
Nutritional status at first visit	13623	98.6
Pre-pregnancy BMI	12362	89.5
Smoke	13392	96.9
Alcohol/Drugs	13817	100
Hypertensive disorder pregnancy	13816	100
Preeclampsia	13817	100
Gestational diabetes	13817	100
Metrorrhagia	13817	100
Multiples pregnancies	13817	100
Nulliparous	13817	100
Adequacy of prenatal care	13763	100
Programmed cesarean	13817	100
Gestational age	13816	100
Miscarriages	13817	100
Maternal death	13817	100
Stillbirth	13817	100
Preterm	13816	100
Low birth weight	13807	100
Sex newborn	13813	100
Small for gestational age	13642	99.0
Weight newborn	13807	100
Height newborn	13789	100
Head circumference	13717	99.3
Neighborhood	13817	100

Table S 3. Bivariate analysis greenness and covariates.

Covariates	100m				300m				500m			
	Est (CI95%)	F	p value	R2adj	Est (CI95%)	F	p value	R2adj	Est (CI95%)	F	p value	R2adj
Age in years	0.002 (0.000-0.004)	3.94	0.05	0.00	0.001 (-0.001-0.003)	0.97	0.33	0.00	0.000 (-0.002-0.002)	0.00	0.99	0.00
Highest education completed		14.69	<0.01	0.00		16.64	0.12	0.00		21.52	0.09	0.00
None or primary	ref				ref				ref			
Secondary	-0.061 (-0.091--0.032)		<0.01		-0.081 (-0.109--0.053)		<0.01		-0.083 (-0.109--0.056)		<0.01	
Higher	0.026 (-0.012-0.063)		0.18		-0.029 (-0.065-0.006)		0.10		-0.083 (-0.117--0.049)		<0.01	
Marital status		0.27	0.18	0.00			0.94	0.00			0.85	0.00
Non-single parent	ref				ref				ref			
Single parent	-0.007 (-0.034-0.020)		0.60		-0.013 (-0.038-0.013)		0.33		-0.011 (-0.036-0.013)		0.36	
Employed	-0.028 (-0.057-0.001)	3.59	0.60	0.00	-0.049 (-0.077--0.022)	12.30	<0.01	0.00	-0.067 (-0.093--0.040)	24.88	<0.01	0.00
SES		42.18	0.06	0.01		18.51	0.36	0.00		7.82	<0.01	0.00
High	ref				ref				ref			
Upper middle	-0.248 (-0.296--0.200)		<0.01		-0.121 (-0.167--0.076)		<0.01		-0.042 (-0.085-0.001)		0.06	
Lower middle	-0.223 (-0.265--0.181)		<0.01		-0.151 (-0.191--0.111)		<0.01		-0.087 (-0.124--0.049)		<0.01	
Lower	-0.227 (-0.278--0.176)		<0.01		-0.138 (-0.187--0.090)		<0.01		-0.057 (-0.103--0.012)		0.01	
Neighborhoods		170.47	<0.01	0.16		379.23	0.52	0.30		524.67	<0.01	0.37
Alemania	ref				ref				ref			
Amanecer	-1.036 (-1.161--0.910)		<0.01		-0.738 (-0.847--0.630)		<0.01		-0.420 (-0.517--0.322)		<0.01	
Aquelarre	-0.560 (-0.697--0.424)		<0.01		-0.213 (-0.331--0.094)		<0.01		-0.017 (-0.123-0.089)		0.75	
Centro	-0.760 (-0.890--0.629)		<0.01		-0.559 (-0.671--0.446)		<0.01		-0.338 (-0.439--0.236)		<0.01	
Costanera del Cautin	-0.830 (-0.953--0.707)		<0.01		-0.457 (-0.563--0.350)		<0.01		-0.125 (-0.221--0.030)		0.01	
El Carmen	-0.435 (-0.577--0.294)		<0.01		0.331 (0.208-0.453)		<0.01		0.928 (0.818-1.038)		<0.01	
Excentrico	-0.237 (-0.394--0.081)		<0.01		0.840 (0.704-0.975)		<0.01		1.467 (1.345-1.588)		<0.01	
Fundacional	0.435 (0.293-0.577)		<0.01		0.606 (0.483-0.729)		<0.01		0.707 (0.597-0.817)		<0.01	
La Frontera	-0.386 (-0.535--0.236)		<0.01		-0.149 (-0.278--0.019)		0.02		-0.020 (-0.136-0.096)		0.74	
Las Mariposas	0.792 (0.175-1.409)		0.01		1.380 (0.845-1.914)		<0.01		1.444 (0.965-1.924)		<0.01	
Maipo	0.684 (0.392-0.976)		<0.01		1.305 (1.052-1.558)		<0.01		1.451 (1.224-1.678)		<0.01	
Nuevo	-0.353 (-0.487--0.219)		<0.01		0.591 (0.475-0.707)		<0.01		0.887 (0.783-0.991)		<0.01	
Pablo Neruda	-0.099 (-0.243-0.046)		0.18		0.278 (0.153-0.403)		<0.01		0.391 (0.278-0.503)		<0.01	
Pedro de Valdivia	-0.372 (-0.495--0.249)		<0.01		0.142 (0.035-0.248)		0.01		0.437 (0.341-0.533)		<0.01	
Pueblo Nuevo	-0.662 (-0.795--0.528)		<0.01		-0.393 (-0.508--0.277)		<0.01		-0.213 (-0.316--0.109)		<0.01	
Riveregno	0.205 (0.035-0.374)		0.02		0.350 (0.203-0.497)		<0.01		0.517 (0.385-0.649)		<0.01	
Tradicional	-0.833 (-0.961--0.706)		<0.01		-0.294 (-0.404--0.183)		<0.01		0.031 (-0.068-0.130)		0.54	
Suburban	-0.776 (-0.959--0.593)		<0.01		1.051 (0.893-1.209)		<0.01		1.856 (1.714-1.997)		<0.01	
Pre Pregnancy BMI	0.001 (-0.001-0.004)	1.00	0.32	0.00	0.002 (-0.001-0.004)	1.56	0.21	0.00	0.001 (-0.002-0.003)	0.50	0.48	0.00
Tobacco Smoking	0.038 (-0.016-0.093)	1.91	0.17	0.00	0.024 (-0.028-0.075)	0.83	0.36	0.00	0.026 (-0.023-0.074)	1.05	0.30	0.00
Hypertension	0.116 (0.020-0.212)	5.56	0.02	0.00	0.132 (0.040-0.223)	8.01	<0.01	0.00	0.125 (0.038-0.211)	8.01	<0.01	0.00
Pregestational Diabetes	0.121 (-0.045-0.286)	2.05	0.15	0.00	0.089 (-0.068-0.246)	1.24	0.27	0.00	0.108 (-0.040-0.257)	2.05	0.15	0.00
Gestational diabetes	-0.075 (-0.130--0.020)	7.06	0.01	0.00	-0.055 (-0.107--0.002)	4.17	0.04	0.00	-0.048 (-0.097-0.002)	3.57	0.06	0.00
Nulliparity	-0.001 (-0.027-0.025)	0.01	0.94	0.00	-0.005 (-0.030-0.019)	0.18	0.67	0.00	-0.019 (-0.042-0.005)	2.42	0.12	0.00
Multiple pregnancies	0.069 (-0.018-0.155)	2.44	0.12	0.00	0.077 (-0.005-0.159)	3.42	0.06	0.00	0.063 (-0.014-0.141)	2.56	0.11	0.00
Adequacy of prenatal care		0.79	<0.01	0.00		1.58	<0.01	0.00		1.38	<0.01	0.00
Adequate plus	ref		<0.01		ref				ref			
Adequate	0.026 (-0.011-0.063)		0.17		0.037 (0.002-0.072)		0.04		0.031 (-0.002-0.064)		0.07	
Intermediate	0.005 (-0.063-0.073)		0.88		0.029 (-0.036-0.094)		0.38		0.028 (-0.033-0.089)		0.37	
Inadequate	0.020 (-0.023-0.064)		0.36		0.016 (-0.025-0.057)		0.44		-0.005 (-0.044-0.034)		0.82	
Third trimester metrorrhage	0.045 (-0.094-0.184)	0.41	0.52	0.00	0.009 (-0.122-0.141)	0.02	0.89	0.00	0.061 (-0.063-0.186)	0.94	0.33	0.00

Miscarriages	0.026 (-0.001-0.052)	3.66	0.06	0.00	0.015 (-0.009-0.040)	1.48	0.22	0.00	0.010 (-0.013-0.034)	0.70	0.40	0.00
Year conception		26.11	<0.01	0.01		20.54	0.63	0.01		17.98	<0.01	0.01
2008	ref				ref				ref			
2009	-0.034 (-0.087-0.018)		0.20		0.017 (-0.033-0.066)		0.50		0.020 (-0.027-0.067)		0.39	
2010	-0.015 (-0.068-0.037)		0.57		-0.017 (-0.067-0.033)		0.50		-0.019 (-0.066-0.028)		0.43	
2011	-0.182 (-0.235--0.130)		<0.01		-0.146 (-0.196--0.097)		<0.01		-0.131 (-0.179--0.084)		<0.01	
2012	-0.208 (-0.261--0.156)		<0.01		-0.169 (-0.219--0.118)		<0.01		-0.150 (-0.198--0.103)		<0.01	
2013	-0.242 (-0.293--0.190)		<0.01		-0.175 (-0.224--0.126)		<0.01		-0.150 (-0.196--0.103)		<0.01	
2014	-0.138 (-0.190--0.086)		<0.01		-0.086 (-0.136--0.037)		<0.01		-0.073 (-0.120--0.026)		<0.01	
2015	-0.095 (-0.173--0.017)		0.02		-0.038 (-0.112-0.036)		0.31		-0.032 (-0.102-0.038)		0.37	
Winter conception	-0.007 (-0.033-0.019)	0.28	0.60	0.00	-0.006 (-0.031-0.019)	0.23	0.63	0.00	-0.008 (-0.032-0.015)	0.46	0.50	0.00
Month of conception		0.79	0.18	0.00		1.00	0.69	0.00		0.97	<0.01	0.00
January	ref				ref				ref			
February	-0.043 (-0.108-0.021)		0.19		-0.047 (-0.108-0.014)		0.13		-0.046 (-0.104-0.012)		0.12	
March	-0.016 (-0.079-0.048)		0.63		-0.010 (-0.071-0.050)		0.73		-0.028 (-0.085-0.029)		0.33	
April	0.007 (-0.056-0.071)		0.82		0.020 (-0.040-0.080)		0.51		-0.002 (-0.059-0.055)		0.95	
May	-0.013 (-0.076-0.051)		0.69		-0.040 (-0.101-0.020)		0.19		-0.043 (-0.100-0.014)		0.14	
June	-0.059 (-0.122-0.005)		0.07		-0.036 (-0.096-0.024)		0.24		-0.033 (-0.089-0.024)		0.26	
July	-0.028 (-0.091-0.036)		0.39		-0.034 (-0.094-0.026)		0.26		-0.045 (-0.101-0.012)		0.12	
August	-0.007 (-0.071-0.057)		0.82		0.013 (-0.048-0.074)		0.68		0.010 (-0.047-0.068)		0.73	
September	-0.011 (-0.075-0.053)		0.73		-0.016 (-0.076-0.045)		0.61		-0.036 (-0.093-0.021)		0.22	
October	-0.020 (-0.083-0.044)		0.54		-0.009 (-0.069-0.051)		0.78		-0.026 (-0.083-0.031)		0.37	
November	-0.009 (-0.074-0.056)		0.79		0.001 (-0.060-0.063)		0.96		0.000 (-0.058-0.058)		0.99	
December	0.014 (-0.048-0.076)		0.66		0.003 (-0.055-0.062)		0.91		-0.003 (-0.059-0.052)		0.91	
Female newborn	0.014 (-0.012-0.040)	1.10	0.29	0.00	0.018 (-0.007-0.042)	1.95	0.16	0.00	0.010 (-0.014-0.033)	0.69	0.41	0.00
Hypertensive Disorders Prey	0.059 (0.015-0.102)	6.84	0.01	0.00	0.047 (0.006-0.089)	5.02	0.03	0.00	0.039 (0.000-0.078)	3.79	0.05	0.00
Pre-eclampsia	0.087 (0.014-0.160)	5.51	0.02	0.00	0.101 (0.032-0.170)	8.24	<0.01	0.00	0.086 (0.020-0.151)	6.59	0.01	0.00
Preterm	0.049 (0.005-0.092)	4.82	0.03	0.00	0.033 (-0.008-0.074)	2.42	0.12	0.00	0.028 (-0.011-0.067)	2.01	0.16	0.00
Low birth weight <2500	0.043 (-0.007-0.093)	2.80	0.09	0.00	0.047 (-0.001-0.095)	3.73	0.05	0.00	0.042 (-0.003-0.087)	3.37	0.07	0.00
Term low birth weight	0.021 (-0.084-0.126)	0.15	0.70	0.00	0.007 (-0.093-0.106)	0.02	0.90	0.00	0.003 (-0.091-0.098)	0.01	0.94	0.00
Small for gestational age	0.005 (-0.050-0.059)	0.03	0.87	0.00	-0.004 (-0.056-0.047)	0.03	0.87	0.00	-0.016 (-0.065-0.033)	0.40	0.52	0.00
Birth weight	0.000 (0.000-0.000)	7.92	<0.01	0.00	0.000 (0.000-0.000)	7.32	0.01	0.00	0.000 (0.000-0.000)	7.52	0.01	0.00
Gestational age (days)	-0.001 (-0.002-0.000)	8.18	<0.01	0.00	-0.001 (-0.002-0.000)	7.71	0.01	0.00	-0.001 (-0.002-0.000)	6.98	0.01	0.00
Head circumference	-0.001 (-0.002-0.000)	6.31	0.01	0.00	-0.001 (-0.001-0.000)	6.1342	0.01	0.0003	-0.001 (-0.001-0.000)	6.46	0.01	0.00

Table S 4. Bivariate analysis maternal outcomes and covariates.

Covariates	Hypertensive disorder pregnancy		Preeclampsia	
	OR (CI95%)	p value	OR (CI95%)	p value
NDVI 100m	1.09 (1.02-1.16)	0.01	1.13 (1.02-1.25)	0.02
NDVI 300m	1.08 (1.01-1.15)	0.03	1.17 (1.05-1.30)	<0.01
NDVI 500m	1.07 (1.00-1.15)	0.05	1.16 (1.04-1.30)	0.01
Age in years	1.02 (1.01-1.03)	<0.01	1.02 (1.01-1.03)	<0.01
Pre Pregnancy BMI	1.09 (1.08-1.10)	<0.01	1.08 (1.06-1.10)	<0.01
Hypertension	2.80 (2.12-3.71)	<0.01	3.81 (2.61-5.57)	<0.01
Pre-gestational Diabetes	2.42 (1.47-3.97)	<0.01	3.42 (1.76-6.61)	<0.01
Highest education completed		<0.01		<0.01
None or primary	ref		ref	
Secondary	1.16 (1.03-1.32)	0.02	1.15 (0.94-1.43)	0.18
Higher	1.37 (1.18-1.59)	<0.01	1.66 (1.30-2.11)	<0.01
Single parent	1.01 (0.90-1.12)	0.96	0.96 (0.80-1.15)	0.66
Employed	1.23 (1.10-1.38)	<0.01	1.33 (1.11-1.61)	<0.01
Year conception		<0.01		0.48
2009	ref		ref	
2008	0.96 (0.79-1.16)	0.65	1.33 (0.91-1.95)	0.14
2010	0.71 (0.58-0.88)	<0.01	1.40 (0.96-2.04)	0.08
2011	0.70 (0.57-0.86)	<0.01	1.22 (0.83-1.80)	0.31
2012	0.56 (0.45-0.70)	<0.01	1.30 (0.89-1.92)	0.18
2013	0.58 (0.47-0.71)	<0.01	1.31 (0.89-1.91)	0.17
2014	0.78 (0.64-0.95)	0.01	1.52 (1.04-2.20)	0.03
2015	0.70 (0.51-0.96)	0.03	1.24 (0.71-2.16)	0.46
Winter conception	0.98 (0.88-1.09)	0.77	0.79 (0.66-0.95)	0.01
Conception Month		0.16		<0.01
January	ref		ref	
February	0.93 (0.72-1.21)	0.61	0.62 (0.41-0.95)	0.03
March	0.89 (0.68-1.14)	0.35	0.84 (0.58-1.24)	0.39
April	0.78 (0.60-1.02)	0.07	0.43 (0.27-0.69)	<0.01
May	0.85 (0.65-1.10)	0.21	0.56 (0.36-0.86)	0.01
June	0.80 (0.61-1.04)	0.09	0.47 (0.30-0.74)	<0.01
July	0.96 (0.75-1.24)	0.76	0.69 (0.46-1.03)	0.07
August	1.06 (0.82-1.36)	0.66	0.66 (0.44-0.99)	0.05
September	1.11 (0.87-1.42)	0.40	0.98 (0.68-1.42)	0.93
October	0.95 (0.74-1.22)	0.70	0.65 (0.43-0.98)	0.04
November	0.81 (0.62-1.06)	0.13	0.69 (0.46-1.04)	0.08
December	1.03 (0.81-1.31)	0.82	0.93 (0.65-1.33)	0.69
Gestational diabetes	1.26 (1.03-1.56)	0.03	1.29 (0.92-1.80)	0.14
Tobacco Smoking	0.89 (0.71-1.12)	0.33	0.58 (0.36-0.92)	0.02
Nulliparity	1.49 (1.34-1.66)	<0.01	1.74 (1.45-2.08)	<0.01
Multiple pregnancies	1.49 (1.10-2.02)	0.01	2.13 (1.39-3.25)	<0.01
Adequacy of prenatal care		0.26		0.02
Adequate plus	ref		ref	
Adequate	1.14 (0.98-1.33)	0.09	1.47 (1.13-1.90)	<0.01
Intermediate	1.19 (0.90-1.58)	0.21	1.54 (0.97-2.43)	0.06
Inadequate	1.05 (0.87-1.26)	0.64	1.09 (0.77-1.52)	0.63

Neighborhoods		0.45		0.07
Alemania	ref		ref	
Amanecer	0.66 (0.40-1.08)	0.10	1.09 (0.39-3.06)	0.87
Aquelarre	0.59 (0.33-1.03)	0.06	1.13 (0.37-3.44)	0.83
Centro	0.75 (0.45-1.25)	0.27	1.11 (0.38-3.23)	0.84
Costanera del Cautin	0.71 (0.44-1.16)	0.17	1.20 (0.44-3.29)	0.73
El Carmen	0.82 (0.47-1.45)	0.50	1.82 (0.61-5.43)	0.28
Excentrico	0.38 (0.18-0.79)	0.01	0.68 (0.17-2.75)	0.59
Fundacional	0.74 (0.42-1.31)	0.30	1.45 (0.47-4.44)	0.51
La Frontera	0.78 (0.42-1.42)	0.41	0.93 (0.27-3.24)	0.91
Maipo	1.57 (0.57-4.31)	0.38	5.44 (1.28-23.10)	0.02
Nuevo	0.76 (0.45-1.30)	0.31	1.67 (0.58-4.83)	0.35
Pablo Neruda	0.80 (0.45-1.43)	0.45	1.54 (0.50-4.74)	0.46
Pedro de Valdivia	0.74 (0.46-1.19)	0.22	1.35 (0.49-3.71)	0.56
Pueblo Nuevo	0.73 (0.43-1.25)	0.25	1.47 (0.50-4.27)	0.48
Riveregno	0.87 (0.44-1.71)	0.68	1.75 (0.50-6.11)	0.38
Tradicional	0.67 (0.40-1.12)	0.13	0.99 (0.35-2.84)	0.99
Suburban	0.89 (0.43-1.85)	0.76	2.70 (0.79-9.19)	0.11

Table S 5. Bivariate analysis qualitatives newborn outcomes and covariates

Covariates	Preterm birth		Small for gestational age		Low birth weight		Term low birth weight	
	OR (CI95%)	p value	OR (CI95%)	p value	OR (CI95%)	p value	OR (CI95%)	p value
NDVI 100m	1.05 (0.96 -1.14)	0.33	1.02 (0.93 -1.11)	0.69	0.97 (0.86 -1.09)	0.60	0.98 (0.80 -1.21)	0.89
NDVI 300m	1.01 (0.92 -1.12)	0.82	1.01 (0.91 -1.11)	0.87	0.96 (0.85 -1.09)	0.54	0.94 (0.75 -1.18)	0.60
NDVI 500m	0.99 (0.89 -1.10)	0.83	0.99 (0.90 -1.10)	0.91	0.95 (0.83 -1.09)	0.46	0.96 (0.75 -1.21)	0.71
Age in years	1.01 (1.00 -1.02)	0.10	0.98 (0.97 -0.99)	<0.01	1.01 (1.00 -1.03)	0.07	1.00 (0.97 -1.03)	0.98
Pre Pregnancy BMI	1.02 (1.00 -1.04)	0.04	0.96 (0.94 -0.98)	<0.01	0.97 (0.94 -0.99)	0.02	0.94 (0.90 -0.98)	0.01
Highest education completed		<0.01		0.29			<0.01	0.38
None or primary	ref				ref		ref	
Secondary	1.00 (0.84 -1.19)	0.99	1.11 (0.93 -1.31)	0.24	0.91 (0.73 -1.14)	0.41	0.91 (0.61 -1.34)	0.62
Higher	1.28 (1.03 -1.58)	0.02	1.11 (0.89 -1.38)	0.36	1.17 (0.90 -1.53)	0.25	1.04 (0.64 -1.70)	0.86
Employed	1.55 (1.32 -1.83)	<0.01	1.01 (0.85 -1.20)	0.88	1.37 (1.11 -1.69)	<0.01	0.81 (0.53 -1.24)	0.33
Year conception		<0.01		0.02		<0.01		<0.01
2008	ref		ref		ref		ref	
2009	1.26 (0.90 -1.77)	0.18	1.04 (0.78 -1.37)	0.81	1.70 (1.09 -2.66)	0.02	1.72 (0.84 -3.52)	0.14
2010	1.13 (0.80 -1.60)	0.50	0.85 (0.63 -1.14)	0.27	1.55 (0.98 -2.45)	0.06	1.40 (0.66 -2.96)	0.38
2011	1.54 (1.11 -2.15)	0.01	0.93 (0.70 -1.24)	0.63	2.16 (1.40 -3.33)	<0.01	1.61 (0.78 -3.34)	0.20
2012	1.35 (0.96 -1.90)	0.09	0.94 (0.70 -1.25)	0.66	1.33 (0.83 -2.13)	0.24	1.19 (0.54 -2.59)	0.67
2013	1.55 (1.12 -2.15)	0.01	0.74 (0.55 -1.00)	0.05	1.84 (1.18 -2.86)	0.01	1.23 (0.57 -2.63)	0.60
2014	1.89 (1.37 -2.62)	<0.01	0.68 (0.50 -0.92)	0.01	1.51 (0.95 -2.39)	0.08	0.91 (0.40 -2.06)	0.81
2015	3.29 (2.21 -4.90)	<0.01	0.78 (0.48 -1.26)	0.31	4.56 (2.76 -7.55)	<0.01	3.16 (1.33 -7.49)	0.01
Winter conception	0.92 (0.79 -1.08)	0.31	0.96 (0.82 -1.11)	0.58	0.84 (0.69 -1.03)	0.09	0.84 (0.59 -1.18)	0.31
Conception month		0.74		0.80		0.34		0.23
January	ref		ref		ref		ref	
February	1.03 (0.71 -1.50)	0.88	0.97 (0.67 -1.41)	0.89	0.74 (0.51 -1.08)	0.12	0.90 (0.39 -2.09)	0.81
March	1.02 (0.70 -1.47)	0.94	0.98 (0.68 -1.41)	0.90	0.85 (0.54 -1.35)	0.50	0.86 (0.37 -1.99)	0.72
April	1.08 (0.75 -1.56)	0.67	0.99 (0.69 -1.42)	0.95	0.89 (0.57 -1.38)	0.59	0.68 (0.28 -1.67)	0.40
May	0.81 (0.55 -1.20)	0.30	1.02 (0.71 -1.46)	0.93	0.69 (0.43 -1.11)	0.12	0.96 (0.42 -2.19)	0.93
June	0.87 (0.60 -1.28)	0.48	1.03 (0.72 -1.47)	0.86	0.71 (0.44 -1.13)	0.15	0.50 (0.19 -1.35)	0.17
July	1.03 (0.71 -1.49)	0.87	0.76 (0.52 -1.12)	0.16	0.61 (0.38 -1.00)	0.05	1.27 (0.59 -2.73)	0.54
August	1.22 (0.85 -1.74)	0.28	0.97 (0.67 -1.40)	0.87	0.94 (0.61 -1.46)	0.79	1.06 (0.47 -2.37)	0.88
September	0.85 (0.57 -1.26)	0.41	0.92 (0.63 -1.34)	0.67	1.01 (0.66 -1.56)	0.95	0.63 (0.25 -1.62)	0.34
October	1.22 (0.85 -1.75)	0.28	1.06 (0.74 -1.52)	0.74	0.54 (0.32 -0.90)	0.02	1.24 (0.57 -2.70)	0.58
November	1.03 (0.71 -1.50)	0.86	0.85 (0.58 -1.24)	0.40	1.09 (0.71 -1.67)	0.69	0.73 (0.30 -1.80)	0.50
December	1.05 (0.73 -1.51)	0.79	1.06 (0.75 -1.50)	0.75	0.77 (0.48 -1.23)	0.28	1.33 (0.63 -2.81)	0.45
Gestational diabetes	1.51 (1.11 -2.05)	0.01	0.47 (0.29 -0.77)	<0.01	1.05 (0.67 -1.65)	0.81	1.14 (0.53 -2.46)	0.74
Tobacco Smoking	0.93 (0.67 -1.28)	0.65	1.04 (0.77 -1.42)	0.79	1.13 (0.77 -1.66)	0.54	1.40 (0.75 -2.61)	0.29

Nulliparity	1.30 (1.11 -1.51)	<0.01	1.43 (1.23 -1.67)	<0.01	1.46 (1.20 -1.79)	<0.01	1.36 (0.96 -1.93)	0.09
Adequacy prenatal care		<0.01		0.52		0.01		0.01
Adequate plus	ref		ref		ref		ref	
Adequate	1.44 (1.16 -1.80)	<0.01	0.87 (0.69 -1.10)	0.24	1.26 (0.93 -1.72)	0.14	1.67 (1.05 -2.66)	0.03
Intermediate	1.21 (0.80 -1.84)	0.37	1.08 (0.74 -1.59)	0.68	1.44 (0.86 -2.43)	0.17	0.76 (0.24 -2.43)	0.64
Inadequate	0.67 (0.48 -0.93)	0.02	1.06 (0.83 -1.34)	0.65	1.33 (0.95 -1.87)	0.10	1.86 (1.13 -3.05)	0.01
Gestational age	-		-		0.40 (0.37 -0.42)	<0.01	0.84 (0.80 -0.89)	<0.01
3rd trimester								
metrorrhage	7.96 (4.97 -12.73)	<0.01	0.99 (0.40 -2.45)	0.98	6.83 (3.91 -11.92)	<0.01	-	
Female newborn	0.68 (0.58 -0.80)	<0.01	0.69 (0.59 -0.80)	<0.01	0.90 (0.74 -1.10)	0.31	1.19 (0.84 -1.68)	0.33
Single parent	1.12 (0.96 -1.31)	0.16	1.22 (1.00 -2.93)	<0.01	1.37 (1.11 -1.69)	0.05	1.36 (0.96 -1.92)	0.09
Neighborhoods		<0.01		0.86		<0.01		0.01
Alemania	ref		ref		ref		ref	
Amanecer	0.60 (0.31 -1.16)	0.13	1.26 (0.54 -2.93)	0.60	0.48 (0.22 -1.04)	0.06	1.16 (0.15 -8.87)	0.89
Aquelarre	0.92 (0.45 -1.88)	0.82	1.14 (0.45 -2.89)	0.78	0.72 (0.31 -1.69)	0.45	1.24 (0.14 -11.20)	0.85
Centro	0.61 (0.31 -1.23)	0.17	1.21 (0.50 -2.92)	0.67	0.51 (0.22 -1.16)	0.11	1.41 (0.17 -11.34)	0.75
Costanera Cautin	0.71 (0.38 -1.35)	0.30	1.23 (0.53 -2.83)	0.63	0.56 (0.26 -1.17)	0.12	1.31 (0.18 -9.72)	0.79
El Carmen	0.83 (0.39 -1.77)	0.63	1.57 (0.62 -4.00)	0.34	0.81 (0.34 -1.98)	0.65	0.44 (0.03 -7.06)	0.56
Excentrico	0.61 (0.25 -1.49)	0.28	1.55 (0.57 -4.21)	0.39	0.25 (0.06 -0.96)	0.04	1.40 (0.13 -15.65)	0.78
Fundacional	0.69 (0.32 -1.49)	0.34	1.55 (0.61 -3.93)	0.35	0.39 (0.14 -1.07)	0.07	1.23 (0.13 -11.97)	0.86
La Frontera	0.55 (0.23 -1.31)	0.18	1.57 (0.60 -4.12)	0.36	0.27 (0.08 -0.93)	0.04	16.00 (1.37 -187.23)	0.03
Las Mariposas	6.67 (1.00 -44.28)	0.05	-		-		-	
Maipo	1.33 (0.27 -6.61)	0.72	2.53 (0.47 -13.71)	0.28	3.53 (0.35 -35.42)	0.28	1.77 (0.22 -14.51)	0.60
Nuevo	0.69 (0.33 -1.41)	0.31	1.23 (0.50 -3.03)	0.65	4.35 (1.15 -16.44)	0.03	3.21 (0.38 -27.01)	0.28
Pablo Neruda	0.80 (0.36 -1.76)	0.58	1.33 (0.50 -3.53)	0.56	0.52 (0.22 -1.23)	0.14	1.20 (0.16 -8.88)	0.86
Pedro de Valdivia	0.62 (0.33 -1.18)	0.14	1.30 (0.57 -3.01)	0.53	0.99 (0.41 -2.39)	0.97	2.50 (0.32 -19.72)	0.38
Pueblo Nuevo	0.68 (0.33 -1.39)	0.28	1.44 (0.59 -3.50)	0.43	0.50 (0.24 -1.06)	0.07	1.11 (0.07 -17.98)	0.94
Riveregno	1.01 (0.41 -2.48)	0.98	1.32 (0.43 -4.05)	0.63	0.70 (0.30 -1.60)	0.39	1.86 (0.24 -14.19)	0.55
Tradicional	0.52 (0.26 -1.04)	0.06	1.38 (0.59 -3.26)	0.46	0.40 (0.10 -1.55)	0.18	1.50 (0.09 -24.33)	0.78
Suburban	0.38 (0.10 -1.42)	0.15	1.54 (0.48 -4.96)	0.47	0.49 (0.22 -1.09)	0.08	0.65 (0.35 -1.23)	0.19

Table S 6. Bivariate analysis quantitatives newborn outcomes and covariates.

Covariates	Gestational age		Birth weight		Head circumference	
	Est (CI95%)	p value	Est (CI95%)	p value	Est (CI95%)	p value
NDVI 100m	-0.10 (-0.39 -0.19)	0.50	-3.76 (-16.14 -8.63)	0.55	-0.15 (-0.50 -0.19)	0.38
NDVI 300m	-0.10 (-0.42 -0.22)	0.53	-4.56 (-17.34 -8.21)	0.48	-0.29 (-0.66 -0.08)	0.13
NDVI 500m	0.02 (-0.31 -0.36)	0.89	-4.80 (-18.14 -8.54)	0.48	-0.34 (-0.73 -0.05)	0.09
Age in years	0.01 (-0.03 -0.04)	0.79	6.87 (5.35 -8.39)	<0.01	0.12 (0.07 -0.16)	<0.01
Pre Pregnancy BMI	0.04 (-0.01 -0.09)	0.09	17.19 (15.21 -19.17)	<0.01	0.36 (0.30 -0.42)	<0.01
Highest education completed		<0.01		<0.01		<0.01
None or primary	ref		ref		ref	
Secondary	0.43 (-0.11 -0.97)	0.12	26.43 (4.36 -48.50)	0.02	0.38 (-0.26 -1.02)	0.25
Higher	-0.99 (-1.71 --0.28)	0.01	-32.85 (-61.45 --4.25)	0.02	-0.39 (-1.23 -0.44)	0.36
Single parent	-0.88 (-1.38 --0.38)	0.02	-87.45 (-107.56 --67.33)	<0.01	-1.31 (-1.90 --0.72)	<0.01
Employed	-0.89 (-1.45 --0.33)	<0.01	-1.97 (-24.38 -20.44)	0.86	-0.48 (-1.14 -0.17)	0.15
Year conception		<0.01		<0.01		<0.01
2008	ref		ref		ref	
2009	-0.52 (-1.48 -0.45)	0.29	-14.19 (-52.77 -24.40)	0.47	-2.48 (-3.60 --1.35)	<0.01
2010	-0.32 (-1.30 -0.65)	0.52	-0.82 (-39.65 -38.01)	0.97	-2.91 (-4.04 --1.77)	<0.01
2011	-1.39 (-2.37 --0.42)	0.01	-62.91 (-101.65 --24.17)	<0.01	-4.20 (-5.33 --3.07)	<0.01
2012	-1.02 (-2.01 --0.03)	0.04	-36.50 (-75.99 -2.99)	0.07	-3.34 (-4.49 --2.19)	<0.01
2013	-2.22 (-3.19 --1.25)	<0.01	-61.67 (-100.36 --22.99)	<0.01	-4.59 (-5.72 --3.46)	<0.01
2014	-2.23 (-3.20 --1.25)	<0.01	-52.65 (-91.70 --13.59)	0.01	-5.02 (-6.16 --3.88)	<0.01
2015	-4.71 (-6.21 --3.21)	<0.01	-199.40 (-259.57 --139.23)	<0.01	-9.09 (-10.86 --7.32)	<0.01
Winter	0.28 (-0.21 -0.77)	0.27	14.77 (-4.97 -34.52)	0.14	0.94 (0.36 -1.51)	<0.01
Conception month		0.23		0.25		0.35
January	ref		ref		ref	
February	0.59 (-0.61 -1.80)	0.33	51.38 (2.88 -99.88)	0.04	0.78 (-0.63 -2.19)	0.28
March	1.11 (-0.07 -2.29)	0.07	43.77 (-4.12 -91.66)	0.07	0.39 (-1.00 -1.79)	0.58
April	0.89 (-0.28 -2.06)	0.14	44.56 (-3.41 -92.53)	0.07	1.30 (-0.09 -2.70)	0.07
May	1.42 (0.24 -2.60)	0.02	58.51 (10.35 -106.67)	0.02	1.27 (-0.13 -2.67)	0.08
June	0.48 (-0.70 -1.66)	0.42	61.64 (13.98 -109.29)	0.01	2.23 (0.84 -3.62)	<0.01
July	0.48 (-0.69 -1.65)	0.42	40.80 (-7.09 -88.69)	0.09	1.24 (-0.15 -2.63)	0.08
August	0.14 (-1.04 -1.32)	0.82	21.55 (-26.65 -69.76)	0.38	1.01 (-0.40 -2.42)	0.16
September	0.88 (-0.33 -2.08)	0.15	42.41 (-6.32 -91.14)	0.09	1.92 (0.50 -3.33)	0.01
October	-0.38 (-1.58 -0.81)	0.53	4.80 (-43.56 -53.17)	0.85	0.36 (-1.05 -1.76)	0.62
November	0.43 (-0.77 -1.63)	0.48	34.89 (-13.83 -83.61)	0.16	0.69 (-0.73 -2.11)	0.34
December	0.82 (-0.33 -1.97)	0.16	46.09 (-0.71 -92.90)	0.05	1.10 (-0.26 -2.46)	0.11
Gestational diabetes	-		58.46 (12.13 -104.78)	0.01	5.02 (4.88 -5.16)	<0.01
Tobacco Smoking	0.14 (-0.86 -1.14)	0.78	-21.93 (-62.59 -18.73)	0.29	-0.37 (-1.55 -0.81)	0.54
Nulliparity	-1.43 (-1.92 --0.94)	<0.01	-167.54 (-187.02 --148.06)	<0.01	-3.21 (-3.79 --2.64)	<0.01
Adequacy of prenatal care		<0.01		<0.01		<0.01
Adequate plus	ref		ref		ref	
Adequate	-1.74 (-2.33 --1.15)	<0.01	-63.17 (-89.89 --36.46)	<0.01	-1.36 (-2.14 --0.59)	<0.01
Intermediate	-1.64 (-2.69 --0.59)	<0.01	-53.58 (-102.38 --4.78)	0.03	-0.56 (-1.96 -0.84)	0.43
Inadequate	-3.01 (-3.66 --2.35)	<0.01	-48.30 (-78.47 --18.13)	<0.01	-0.36 (-1.22 -0.51)	0.42
Gestational age	-		170.65 (166.18 -175.11)	<0.01	5.02 (4.88 -5.16)	<0.01
3rd trimester						
metrorrhage	-10.07 (-13.58 --6.56)	<0.01	-364.20 (-480.67 --247.74)	<0.01	-10.30 (-13.78 --6.82)	<0.01
Miscarriages	-0.48 (-1.02 -0.06)	0.08	22.46 (0.97 -43.96)	0.04	0.05 (-0.59 -0.68)	0.89
Female newborn	1.49 (1.00 -1.98)	<0.01	-55.91 (-75.63 --36.19)	<0.01	-4.16 (-4.73 --3.59)	<0.01
Neighborhoods		<0.01		<0.01		<0.01
Alemania	ref		ref		ref	
Amanecer	1.83 (-0.68 -4.34)	0.15	106.86 (4.75 -208.96)	0.04	1.63 (-1.27 -4.53)	0.27
Aquelarre	-0.90 (-3.66 -1.86)	0.52	14.02 (-97.16 -125.20)	0.80	0.80 (-2.39 -3.99)	0.62

Centro	1.04 (-1.57 -3.66)	0.44	67.73 (-38.68 -174.13)	0.21	1.67 (-1.35 -4.69)	0.28
Costanera Cautin	1.50 (-0.97 -3.97)	0.24	69.47 (-31.00 -169.93)	0.18	1.01 (-1.84 -3.86)	0.49
El Carmen	0.25 (-2.63 -3.13)	0.86	11.14 (-104.72 -127.00)	0.85	-0.28 (-3.62 -3.06)	0.87
Excentrico	2.21 (-0.90 -5.31)	0.16	103.46 (-25.07 -231.98)	0.11	1.78 (-1.86 -5.41)	0.34
Fundacional	1.10 (-1.78 -3.97)	0.45	95.99 (-21.74 -213.72)	0.11	0.21 (-3.10 -3.52)	0.90
La Frontera	1.50 (-1.52 -4.52)	0.33	102.68 (-19.42 -224.78)	0.10	2.02 (-1.47 -5.52)	0.26
Las Mariposas	-5.31 (-17.70 -7.08)	0.40	-107.23 (-820.33 -605.88)	0.77	-15.36 (-29.34 --1.37)	0.03
Maipo	-1.67 (-8.60 -5.26)	0.64	-350.11 (-644.10 --56.12)	0.02	-3.53 (-11.47 -4.41)	0.38
Nuevo	0.92 (-1.77 -3.61)	0.50	31.22 (-79.90 -142.33)	0.58	0.48 (-2.64 -3.60)	0.76
Pablo Neruda	0.51 (-2.46 -3.49)	0.74	12.80 (-108.14 -133.73)	0.84	0.20 (-3.24 -3.64)	0.91
Pedro de Valdivia	1.82 (-0.65 -4.28)	0.15	93.54 (-6.89 -193.97)	0.07	1.43 (-1.42 -4.28)	0.33
Pueblo Nuevo	1.42 (-1.27 -4.11)	0.30	39.03 (-69.70 -147.76)	0.48	1.13 (-1.99 -4.24)	0.48
Riveregno	2.47 (-1.04 -5.99)	0.17	126.38 (-20.95 -273.71)	0.09	2.34 (-1.71 -6.39)	0.26
Tradicional	2.32 (-0.23 -4.88)	0.07	92.07 (-12.19 -196.34)	0.08	1.56 (-1.39 -4.52)	0.30
Suburban	2.75 (-1.01 -6.51)	0.15	105.91 (-60.90 -272.72)	0.21	0.98 (-3.42 -5.38)	0.66

Table S 7. Regression models for main outcomes with one interquartile increase in residential surrounding greenness (Normalized Difference vegetation Index, NDVI).

Outcomes	100 m buffer		300 m buffer		500 m buffer	
	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value
Hypertensive Disorders						
Pregnancy						
Unadjusted	1.06 (0.99 -1.14)	0.08*	1.06 (0.98 -1.14)	0.15	1.06 (0.98 -1.15)	0.15
Adjusted ^a	1.04 (0.97 -1.12)	0.27	1.04 (0.96 -1.12)	0.38	1.04 (0.96 -1.13)	0.37
Preeclampsia						
Unadjusted	1.13 (1.02 -1.25)	0.02	1.17 (1.05 -1.30)	<0.01	1.16 (1.04 -1.30)	0.01
Adjusted ^a	1.12 (0.98 -1.27)	0.10	1.20 (1.05 -1.37)	0.01	1.23 (1.07 -1.41)	<0.01
Preterm birth						
Unadjusted	1.05 (0.96 -1.14)	0.33	1.01 (0.92 -1.12)	0.82	0.99 (0.89 -1.10)	0.83
Adjusted ^b	1.02 (0.92 -1.15)	0.66	0.99 (0.88 -1.12)	0.91	0.99 (0.88 -1.12)	0.91
Small for gestational age						
Unadjusted	1.02 (0.93 -1.11)	0.69	1.01 (0.91 -1.11)	0.87	0.99 (0.90 -1.10)	0.91
Adjusted ^d	1.01 (0.92 -1.12)	0.77	0.97 (0.87 -1.08)	0.62	0.97 (0.87 -1.08)	0.59
Low birth weight						
Unadjusted	0.97 (0.86 -1.09)	0.60	0.96 (0.85 -1.09)	0.54	0.95 (0.83 -1.09)	0.46
Adjusted ^c	0.99 (0.82 -1.19)	0.90	0.91 (0.74 -1.12)	0.37	0.91 (0.73 -1.13)	0.38
Term low birth weight						
Unadjusted	0.98 (0.80 -1.21)	0.89	0.94 (0.75 -1.18)	0.60	0.96 (0.75 -1.21)	0.71
Adjusted ^c	1.01 (0.79 -1.28)	0.95	0.88 (0.67 -1.15)	0.35	0.86 (0.65 -1.13)	0.27
	Est (CI95%)	p-value	Est (CI95%)	p-value	Est (CI95%)	p-value
Birth weight (g)						
Unadjusted	-3.86 (-15.16 -7.44)	0.50	-5.52 (-17.65 -6.60)	0.37	-6.19 (-18.91 -6.54)	0.34
Adjusted ^c	-2.85 (-12.34 -6.65)	0.56	-1.89 (-12.07 -8.28)	0.72	-4.52 (-15.20 -6.15)	0.41
Gestational age (days)						
Unadjusted	-0.06 (-0.33 -0.22)	0.68	-0.10 (-0.40 -0.19)	0.50	-0.03 (-0.34 -0.28)	0.87
Adjusted ^e	-0.01 (-0.27 -0.25)	0.97	-0.10 (-0.38 -0.18)	0.46	-0.12 (-0.41 -0.17)	0.42
Head circumference (mm)						
Unadjusted	-0.15 (-0.50 -0.19)	0.38	-0.29 (-0.66 -0.08)	0.13	-0.34 (-0.73 -0.05)	0.09*
Adjusted ^f	-0.24 (-0.53 -0.06)	0.11	-0.27 (-0.58 -0.04)	0.09*	-0.35 (-0.67 --0.02)	0.04

IQR for maternal outcomes: 100m buffer=0.11 ug/m³; 300m buffer=0.12 ug/m³; 500m=0.12 ug/m³
IQR for newborn outcomes: 100m buffer=0.11 ug/m³; 300m buffer=0.11; ug/m³ 500m=0.12 ug/m³

^a Adjusted for hypertension, pregestational diabetes, maternal age, pre pregnancy BMI, gestational diabetes, tobacco smoke, parity, multiples pregnancies, antenatal care, year of conception, season of conception, education, marital status and employment status.

^b Adjusted for gestational diabetes, maternal age, pre pregnancy BMI, tobacco smoke, parity, antenatal care, year of conception, season of conception, metrorrhagia third trimester, newborn sex, education, marital status and employment status.

^c Adjusted for gestational diabetes, maternal age, tobacco smoke, parity, antenatal care, gestational age, year of conception, season of conception, metrorrhagia third trimester, newborn sex, education, marital status and employment status.

^d Adjusted for gestational diabetes, maternal age, tobacco smoke, parity, antenatal care, year of conception, season of conception, metrorrhagia third trimester, newborn sex, education, marital status and employment status.

^e Adjusted for maternal age, tobacco smoke, parity, miscarriages, antenatal care, metrorrhagia third trimester, year of conception, season of conception, newborn sex, education, marital status and employment status.

^f Adjusted for Maternal age, pre pregnancy BMI, gestational age, tobacco smoke, parity, maternal height, antenatal care, newborn sex, year of conception, season of conception, education, marital status and employment status.

Table S 8. Stratification main outcomes according to maternal age, maternal education and socio-economic status.

Outcomes	100 m buffer		300 m buffer		500 m buffer	
	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value
Hypertensive Disorders of pregnancy						
Unadjusted	1.06 (0.99 -1.14)	0.08*	1.06 (0.98 -1.14)	0.15	1.06 (0.98 -1.15)	0.15
Adjusted (main effect)	1.04 (0.97 -1.12)	0.27	1.04 (0.96 -1.12)	0.38	1.04 (0.96 -1.13)	0.37
Maternal age						
<20 years	0.98 (0.82 -1.17)	0.83	0.89 (0.74 -1.08)	0.23	0.92 (0.75 -1.11)	0.38
20 -34 years	1.02 (0.92 -1.12)	0.72	1.01 (0.91 -1.12)	0.86	1.01 (0.90 -1.13)	0.87
>35 years	1.15 (0.97 -1.36)	0.12	1.26 (1.06 -1.51)	0.01	1.25 (1.04 -1.51)	0.02
Maternal education						
None or primary	1.05 (0.91 -1.19)	0.52	1.02 (0.88 -1.17)	0.83	0.96 (0.82 -1.12)	0.58
Secondary	1.05 (0.94 -1.17)	0.42	1.05 (0.93 -1.18)	0.44	1.09 (0.96 -1.23)	0.18
Higher	1.05 (0.89 -1.23)	0.59	1.05 (0.88 -1.25)	0.60	1.06 (0.88 -1.28)	0.53
Preeclampsia						
Unadjusted	1.13 (1.02 -1.25)	0.02	1.17 (1.05 -1.30)	<0.01	1.16 (1.04 -1.30)	0.01
Adjusted (main effect)	1.12 (0.98 -1.27)	0.10	1.20 (1.05 -1.37)	0.01	1.23 (1.07 -1.41)	<0.01
Maternal age						
<20 years	0.93 (0.67 -1.29)	0.66	0.99 (0.71 -1.36)	0.93	1.04 (0.74 -1.47)	0.80
20 -34 years	1.08 (0.92 -1.28)	0.34	1.14 (0.96 -1.36)	0.13	1.15 (0.96 -1.37)	0.14
>35 years	1.35 (1.01 -1.80)	0.04	1.57 (1.17 -2.11)	<0.01	1.62 (1.19 -2.22)	<0.01
Maternal education						
None or primary	1.20 (0.95 -1.51)	0.13	1.20 (0.94 -1.55)	0.15	1.13 (0.86 -1.48)	0.39
Secondary	1.03 (0.84 -1.25)	0.78	1.18 (0.96 -1.44)	0.11	1.27 (1.03 -1.56)	0.02
Higher	1.18 (0.91 -1.51)	0.21	1.24 (0.95 -1.63)	0.11	1.26 (0.95 -1.67)	0.10
Interior (after remove outskirts 500m)	1.14 (0.73 -1.78)	0.57	1.17 (0.66 -2.08)	0.59	0.92 (0.46 -1.85)	0.82
Interior (after remove outskirts 750m)	1.43 (0.72 -2.85)	0.31	1.39 (0.55 -3.48)	0.49	1.14 (0.36 -3.58)	0.83

Table S 9. Stratification qualitative newborn outcomes according to maternal education and socio-economic status.

Outcomes	100 m buffer		300 m buffer		500 m buffer	
	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value
Preterm birth						
Unadjusted	1.07 (0.97-1.18)	0.16	1.02 (0.92-1.13)	0.75	0.99 (0.89-1.10)	0.85
Adjusted (main effect)	1.08 (0.95-1.21)	0.23	0.99 (0.88-1.13)	0.93	0.99 (0.88-1.13)	0.93
Maternal education						
None or primary	0.82 (0.65-1.03)	0.09	0.71 (0.55-0.90)	0.01	0.75 (0.58-0.96)	0.02
Secondary	1.22 (1.03-1.44)	0.02	1.07 (0.89-1.29)	0.44	1.04 (0.86-1.26)	0.71
Higher	1.19 (0.92-1.53)	0.19	1.29 (1.00-1.67)	0.05	1.24 (0.94-1.63)	0.13
Small for gestational age						
Unadjusted	1.00 (0.91-1.11)	0.98	1.00 (0.90-1.11)	0.97	1.00 (0.89-1.11)	0.93
Adjusted	0.99 (0.89-1.10)	0.88	0.98 (0.88-1.09)	0.68	0.98 (0.88-1.10)	0.76
Maternal education						
None or primary	0.92 (0.76-1.10)	0.36	0.99 (0.82-1.18)	0.88	0.97 (0.80-1.18)	0.78
Secondary	1.01 (0.87-1.18)	0.90	0.97 (0.83-1.14)	0.75	1.03 (0.87-1.21)	0.75
Higher	1.11 (0.88-1.40)	0.36	1.00 (0.78-1.29)	0.99	0.92 (0.71-1.21)	0.56
Low birth weight						
Unadjusted	0.93 (0.82-1.07)	0.32	0.93 (0.81-1.06)	0.29	0.91 (0.79-1.05)	0.20
Adjusted	0.89 (0.74-1.07)	0.20	0.88 (0.72-1.07)	0.20	0.90 (0.73-1.10)	0.29
Maternal education						
None or primary	0.75 (0.53-1.07)	0.11	0.77 (0.54-1.10)	0.15	0.81 (0.56-1.17)	0.26
Secondary	0.93 (0.71-1.21)	0.57	0.83 (0.61-1.12)	0.22	0.82 (0.60-1.11)	0.20
Higher	1.09 (0.73-1.63)	0.68	1.27 (0.84-1.92)	0.26	1.29 (0.83-1.98)	0.26
Term low birth weight						
Unadjusted	0.96 (0.76-1.22)	0.73	0.93 (0.72-1.19)	0.54	0.93 (0.72-1.21)	0.60
Adjusted	0.97 (0.75-1.24)	0.78	0.94 (0.72-1.23)	0.68	0.94 (0.72-1.24)	0.68
Maternal education						
None or primary	0.84 (0.53-1.32)	0.45	0.82 (0.51-1.32)	0.42	0.87 (0.54-1.42)	0.59
Secondary	0.90 (0.62-1.31)	0.58	0.87 (0.58-1.29)	0.48	0.85 (0.56-1.28)	0.42
Higher	1.34 (0.81-2.22)	0.26	1.30 (0.76-2.22)	0.34	1.26 (0.72-2.21)	0.42

Table S 10. Stratification quantitative newborn outcomes according to maternal education.

Outcomes	100 m buffer		300 m buffer		500 m buffer	
	Est (CI95%)	p-value	Est (CI95%)	p-value	Est (CI95%)	p-value
Birth weight (g)						
Unadjusted	- 3.8 (-16.1-8.6)	0.55	- 4.6 (-17.3-8.2)	0.48	- 4.8 (-18.1-8.5)	0.48
Adjusted	0.7 (-9.4-10.8)	0.89	0.5 (-9.9-11.0)	0.92	- 3.5 (-14.4-7.3)	0.52
Maternal education						
None or primary	1.2 (-15.9-18.3)	0.89	- 1.5 (-18.9-15.9)	0.87	- 2.4 (-20.6-15.9)	0.80
Secondary	2.8 (-12.5-18.0)	0.72	6.5 (-9.2-22.2)	0.42	2.7 (-13.6-19.0)	0.75
Higher	- 10.6 (-32.3-11.0)	0.34	- 10.6 (-33.5-12.3)	0.37	- 17.2 (-41-6.8)	0.16
Gestational age (days)						
Unadjusted	- 0.1 (-0.4-0.2)	0.56	- 0.1 (-0.4-0.2)	0.53	0.0 (-0.3-0.4)	0.89
Adjusted	- 0.2 (-0.5-0.1)	0.25	- 0.2 (-0.5-0.2)	0.38	0.0 (-0.4-0.3)	0.83
Maternal education						
None or primary	0.3 (-0.3-0.8)	0.32	0.3 (-0.2-0.9)	0.27	0.4 (-0.1-1.0)	0.14
Secondary	- 0.3 (-0.8-0.2)	0.19	- 0.1 (-0.6-0.4)	0.71	0.0 (-0.5-0.5)	0.96
Higher	- 0.9 (-1.6--0.1)	0.02	- 1.2 (-2.0--0.4)	<0.01	- 0.9 (-1.7--0.1)	0.03
Head circumference						
Unadjusted	- 0.1 (-0.5-0.3)	0.64	- 0.2 (-0.6-0.2)	0.27	- 0.2 (-0.6-0.2)	0.28
Adjusted	- 0.2 (-0.5-0.2)	0.36	- 0.2 (-0.5-0.1)	0.28	- 0.3 (-0.6-0.1)	0.12
Maternal education						
None or primary	- 0.3 (-0.8-0.3)	0.36	- 0.5 (-1.1-0.1)	0.08	- 0.7 (-1.3--0.1)	0.02
Secondary	0.0 (-0.5-0.5)	0.98	0.1 (-0.4-0.5)	0.83	0.1 (-0.5-0.5)	0.98
Higher	- 0.3 (-1.0-0.4)	0.48	- 0.2 (-0.9-0.6)	0.67	- 0.1 (-0.9-0.6)	0.73

Table S 11. Births versus term births analysis for birth weight and head circumference.

Outcomes	100 m buffer		300 m buffer		500 m buffer	
	Est (CI95%)	p-value	Est (CI95%)	p-value	Est (CI95%)	p-value
Birth weight (g)						
Births	0.7 (-9.4-10.8)	0.89	0.5 (-9.9-11.0)	0.92	- 3.5 (-14.4-7.3)	0.52
Term births	- 5.0 (-16.1-6.2)	0.38	- 4.5 (-16.0-6.9)	0.44	- 7.1 (-19.0-4.8)	0.24
Head circumference (cm)						
Births	- 0.2 (-0.5-0.2)	0.36	- 0.2 (-0.5-0.1)	0.28	- 0.3 (-0.6-0.1)	0.12
Term births	- 0.3 (-0.6-0.1)	0.10	- 0.3 (-0.7-0.0)	0.05	- 0.4 (-0.7-0.0)	0.05

Table S 12. Mediation analyses using difference method.

	Total effect OR (CI95%)	Direct effect OR (CI95%)	Indirect effect OR (CI95%)
Hypertensive disorder pregnancy			
100m	1.07 (1.00-1.14)	1.08 (1.01-1.16)*	0.99 (0.96-1.01)
300m	1.07 (0.99-1.14)	1.07 (0.99-1.16)	0.99 (0.96-1.03)
500m	1.06 (0.98-1.15)	1.06 (0.97-1.16)	1.00 (0.96-1.04)
Pre-eclampsia			
100m	1.12 (1.01-1.24)*	1.16 (1.03-1.29)*	0.97 (0.93-1.01)
300m	1.15 (1.02-1.29)*	1.16 (1.02-1.32)*	0.99 (0.94-1.05)
500m	1.13 (1.00-1.29)	1.11 (0.97-1.28)	1.02 (0.95-1.09)
Preterm birth			
100m	1.01 (0.91-1.13)	0.99 (0.88-1.11)	1.03 (0.99-1.06)
300m	1.00 (0.88-1.14)	0.96 (0.84-1.11)	1.04 (0.98-1.10)
500m	1.00 (0.88-1.14)	0.96 (0.84-1.11)	1.04 (0.98-1.10)
Small gestational age for			
100m	1.00 (0.90-1.10)	0.98 (0.88-1.09)	1.02 (0.97-1.07)
300m	0.98 (0.88-1.10)	0.97 (0.86-1.09)	1.01 (0.96-1.07)
500m	0.97 (0.86-1.08)	0.94 (0.83-1.06)	1.03 (0.97-1.09)
Low birth weight			
100m	1.02 (0.91-1.13)	1.00 (0.88-1.12)	1.02 (0.98-1.07)
300m	0.97 (0.85-1.11)	0.94 (0.81-1.09)	1.04 (0.97-1.11)
500m	0.94 (0.82-1.08)	0.91 (0.78-1.06)	1.04 (0.97-1.12)
Term low birth weight			
100m	1.05 (0.87-1.27)	1.05 (0.85-1.30)	1.00 (0.93-1.09)
300m	0.93 (0.74-1.18)	0.92 (0.71-1.18)	1.02 (0.90-1.15)
500m	0.91 (0.71-1.17)	0.91 (0.69-1.21)	1.00 (0.88-1.13)
	Est (CI95%)	Est (CI95%)	Est (CI95%)
Birth weight			
100m	-6.14 (-17.66-5.38)	-1.48 (-13.86-10.90)	-4.66 (-9.10--0.21)*
300m	-7.17 (-19.86-5.52)	-0.44 (-14.31-13.42)	-6.72 (-12.87--0.58)*
500m	-6.88 (-20.41-6.66)	-0.12 (-15.21-14.98)	-6.76 (-13.68-0.15)
Gestational age			
100m	-0.11 (-0.41-0.19)	0.04 (-0.29-0.36)	-0.15 (-0.26--0.03)*
300m	-0.16 (-0.48-0.16)	0.08 (-0.28-0.43)	-0.24 (-0.40--0.07)*
500m	-0.08 (-0.41-0.25)	0.18 (-0.20-0.55)	-0.26 (-0.44--0.08)*
Head circumference			
100m	-0.03 (-0.06-0.01)	-0.01 (-0.05-0.02)	-0.02 (-0.03-0.01)
300m	-0.04 (-0.08-0.00)	-0.02 (-0.06-0.02)	-0.02 (-0.04-0.01)
500m	-0.04 (-0.08--0.01)	-0.02 (-0.07-0.02)	-0.02 (-0.04-0.01)

* p<0.10

Table S 13. Qualitative summary of the main analyses.

Outcome	Bivariate NDVI			Multivariate NDVI		
	100m	300m	500m	100m	300m	500m
PE	++	++	++	+-	++	++
HDP	++	+-	+-	+-	+-	+-
PT	+-	+-	--	+-	--	--
SGA	+-	+-	--	+-	--	--
LBW	--	--	--	--	--	--
TLBW	--	--	--	+-	--	--
BW	--	--	--	--	--	--
GA	--	--	--	--	--	--
HC	--	--	-+	--	-+	-+

++: direct and statistical association; + -: direct and no statistical association; --: inverse and no statistical association; -+: inverse and statistical association

Table S 14. Qualitative summary of the sensitivity analyses.

Outcome	Stratification	NDVI		
		100m	300m	500m
PE	Maternal age			
	<20 years	--	--	--
	20 – 34 years	+-	+-	+-
	>35 years	++	++	++
	Maternal education			
	None or primary	+-	+-	+-
	Secondary	+-	+-	++
	Higher	+-	+-	+-
HDP	Outskirt 500m	+-	+-	--
	Outskirt 750m	+-	+-	+-
	Maternal age			
	<20 years	--	--	--
	20 – 34 years	+-	+-	+-
	>35 years	+-	++	++
PT	Maternal education			
	None or primary	-+	++	+-
	Secondary	-+	+-	+-
SGA	Higher	-+	+-	+-
	Maternal education			
	None or primary	--	+-	+-
LBW	Secondary	+-	--	+-
	Higher	+-	+-	--
	Maternal education			
LBW	None or primary	--	--	--
	Secondary	--	--	--

TLBW	Higher	+ -	+ -	+ -
	Maternal education			
	None or primary	--	--	--
BW	Secondary	--	--	--
	Higher	+ -	+ -	+ -
	Maternal education			
GA	None or primary	+ -	+ -	+ -
	Secondary	+ -	--	--
	Higher	--	+ -	+ -
HC	Maternal education			
	None or primary	+ -	+ -	+ -
	Secondary	--	--	+ -
HC	Higher	- +	- +	- +
	Maternal education			
	None or primary	--	--	- +
HC	Secondary	+ -	+ -	+ -
	Higher	--	--	--

+ +: direct and statistical association; + -: direct and no statistical association; --: inverse and no statistical association;

- +: inverse and statistical association

6.3 Manuscrito 2 de tesis sobre contaminación atmosférica y preeclampsia

**A paper to be submitted to *Environmental Health Perspectives*
Effects of PM_{2.5} on pre-eclampsia and hypertensive disorders in Temuco,
Chile: a study in a city heavily impacted by residential wood-burning air
pollution**

María Elisa Quinteros^{1,2}, Ximena Ossa³, Carola Blazquez⁴, Felipe Rosas-Díaz⁵,
Juan Pablo Cardenas⁶, Suzanne Bartington⁷, Juana Mari Delgado^{8,9,10,11}, Roy
Harrison¹², Pablo Ruiz-Rudolph^{13*}.

¹ Programa de Doctorado en Salud Pública, Escuela de Post-Grado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile.

² Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Av Lircay s/n, Talca, Chile.

³ Departamento de Salud Pública y Centro de Excelencia CIGES, Universidad de la Frontera, Claro Solar 115, Temuco, Chile.

⁴ Department of Engineering Sciences, Universidad Andres Bello, Quillota 980, Viña del Mar, 2531015, Chile.

⁵ Instituto del Medio Ambiente, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

⁶ Departamento de Ingeniería en Obras Civiles. Instituto del Medio Ambiente, Universidad de La Frontera, Avenida Francisco Salazar 01145, Casilla 54-D, Temuco, Chile.

⁷ Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom.

⁸ Division of Environmental Health and Risk Management, School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston Birmingham B152TT, UK.

⁹ ISGlobal Barcelona Institute for Global Health, Barcelona Biomedical Research Park, Doctor Aiguader 88, 08003, Barcelona, Spain.

¹⁰ Pompeu Fabra University, Plaça de la Mercè 10, 08002, Barcelona, Spain.

¹¹ Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Avenida Monforte de Lemos 5, E-28029, Madrid, Spain.

¹² Department of Environmental Sciences / Center of Excellence in Environmental Studies, King Abdulaziz University, PO Box 80203, Jeddah, 21589, Saudi Arabia.

¹³ Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile.

* Corresponding Author

Corresponding Author

Pablo Ruiz-Rudolph. Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile; pabloruizr@uchile.cl; phone (+56-22-978-6379)

List of tables

Table 5. Characteristics of the cohort of pregnant cohort.

Table 6. Summary statistics of estimated exposure levels on each window period of pregnancy.

Table 7. Odds ratios for pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy for each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ exposures by exposure window.

List of figures

Figure 6. Study site, Temuco and Padre Las Casas, Araucanía Region, Chile.

Figure 7. Odds ratios for pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy for each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ above threshold.

List of supplemental tables

Table S 15. Predictors variables for Land use regression model, units, buffers sizes and source.

Table S 16. Data completeness pregnant cohort Dr Hernan Henriquez Aravena Hospital.

Table S 17. Bivariate analysis $\text{PM}_{2.5}$ and maternal outcomes and covariates.

Table S 18. Distribution of newborn morbidity according to maternal educational level.

Table S 19. Sensitivity analysis for pre-eclampsia.

Table S 20. Sensitivity analysis for hypertensive disorders of pregnancy.

Table S 21. Qualitative summary of the main analyses.

Table S 22. Qualitative summary of sensitivity analyses.

List of supplemental figures

Figure S 6. Spatial distribution samples sites, fixed monitoring PM_{2.5} in Temuco and Padre Las Casas.

Figure S 7. Distribution of PM_{2.5}, levoglucosan and soluble K⁺ during the fixed monitoring campaign, Temuco and Padre Las Casas.

Figure S 8. PM_{2.5} concentration for winter and summer in Temuco and Padre Las Casas.

Figure S 9. PM_{2.5} effects on hypertensive disorders of pregnancy from a distributed non lineal model by entire pregnancy and windows exposure.

Figure S 10. PM_{2.5} effects on pre-eclampsia from a distributed non lineal model by entire pregnancy and windows exposure.

Figure S 11. Flow diagram of Dr Hernán Henríquez Hospital birth cohort study 2009 - 2015.

Figure S 12. Distribution PM_{2.5} (µg/m³) concentrations estimated by maternal residential for entire period, first trimester, second trimester, third trimester and first 20 weeks of pregnancy.

6.3.1 Abstract

Although hypertensive disorders of pregnancy, particularly pre-eclampsia, are a leading cause of maternal morbidity and mortality, little is known about populationally preventable risk factors. Air pollution, particularly PM_{2.5}, has been proposed as an important risk factor, however, the impact of different PM_{2.5} sources, such residential wood-burning has been scarcely studied. Here we studied the effects of PM_{2.5} in Temuco, Chile, a city heavily impacted by residential wood-burning. A registry-based retrospective cohort was conformed with women who had deliveries at the main hospital of Temuco. We used a land-use regression models to estimate women exposures to PM_{2.5}. More than 15,000 women were included in the study, and 9.9% of them presented hypertensive disorders of pregnancy, and 3.4% pre-eclampsia. Bivariate and multivariate models showed no or weak associations between outcomes and PM_{2.5} exposures. When exploring dose-response shapes using GAM models, stronger associations were found consistent with threshold models, with thresholds observed around 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Linear spline threshold models were then fitted; for pre-eclampsia, significant increased risks of 17% (CI 95% 1.01-1.36) and 11% (CI 95% 1.03-1.21) were found for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of PM_{2.5}, for entire pregnancy and second trimester, while for hypertensive disorders of pregnancy significant increases of 8% (CI 95% 1.02-1.14) per for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of PM_{2.5} during the second trimester were found along a non-significant increase of 7% (CI 95% 0.95-1.21) per for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of PM_{2.5} during the whole pregnancy. Sensitivity analyses showed that results were robust to nulliparous and single births and that most of hypertensive

disorders of pregnancy association might be driven by pre-eclampsia. In conclusion, we found some evidence of association between PE and PM_{2.5} exposures at rather high concentrations with dose-response consistent with a threshold model.

Keywords:

wood-burning - pre-eclampsia - hypertensive disorders of pregnancy - Latin-America - air pollution - Land use regression models - PM_{2.5}

6.3.2 Introduction

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are the leading cause of maternal mortality, contributing to perinatal death, placental abruption, preterm birth and intra-uterine growth restriction, with pre-eclampsia (PE) being the most common of the hypertensive complications (20,22,24,25,227,228). Although clinical risk factors for PE are well-documented, including advanced maternal age, family history and among others (229), the identification of populationally preventable risk factors have been more challenging. Some traditional, individual risk factors, such as obesity, chronic hypertension, chronic renal disease and diabetes mellitus has been identified (229), and more recently, environmental factors such as water pollution, occupational exposures, surrounding greenness, pesticides, noise, and particularly relevant, indoor and outdoor pollution (230).

The vulnerability of pregnant women environmental factors is expected as they experience high developmental modifications, including cellular proliferation and metabolic, hormonal and immunological changes (231) and are affected by many and interrelated mechanisms such as mutagenesis, epigenetic and hormone disruptions (232). In this context, pollutants could act as mutagens modifying DNA structure; interfering gene expression through epigenetic mechanisms, acting as hormone disruptors and interfering with the processes responsible for the maintenance of homeostasis, reproduction, development, or behavior (233).

Air pollution, specifically particulate matter (PM), has been extensively studied as a risk factor of hypertensive disorders. An etiological pathway has been proposed where PM, and its constituents, would induce an increased stress on the maternal cardiovascular system (234) and uterine endothelium (235). Additionally, inhaled PM could induce maternal oxidative stress and inflammation, which, in turn, can generate reactive oxygen species and an immune response, which then can lead to endothelial dysfunction and abnormal placentation (51). Several studies have linked air pollution with adverse pregnancy outcomes, with impacts affecting both the newborn, with higher risks of low birth weight and pre term birth (99), and the mother, with higher risk of HDP, including PE (103).

Studying the effects of PM exposures is a complex problem, as PM is not a single pollutant but a mixture of pollutant, whose composition, and hence its

toxicological properties, varies depending on its source. Usual PM sources include agricultural operations, construction and demolition activities, industrial process and, combustion of fossil fuels and wood (76). Most studies linking air pollution and reproductive outcomes have been conducted in large cities in the US and Europe, where emissions due to road traffic or industrial sources dominate (39,104–106,108,110–112). On the contrary, studies in cities where PM_{2.5} originates from other types of sources, and consequently present different compositions and toxicological profiles, are less common.

Due to the energy crisis, wood remains and is becoming an important fuel for heating and cooking (236). In cities where residential wood-burning is common it can represent an important source of PM (237), contributing thus to the urban atmosphere an heterogeneous mixture of different and recognized toxics, such as asphyxiants, irritants, carcinogens, mutagenic, neurotoxic, teratogenic, allergens and nervous system depressants (85), which can, in turn, induce oxidative stress and trigger inflammatory responses (98). Understanding health effects of different sources of air pollution is an active field of research (103,238–241); as results can be used directly to inform policy, for instance, which source or sources would be more efficient to regulate. In this context, there is a special interest in studying health impacts of a particular source: biomass smoke and residential wood-burning, whose effects have been studied in laboratory and field setting in cities with large emission and also taking advantage of wild fires as natural experiments (85,148,153,158,242). However, to our knowledge, no study has explored the specific impacts of ambient PM_{2.5}

attributed to residential wood-burning on reproductive health. Better understanding health impacts of this type of source may improve our understanding of the etiological mechanism of the diseases and inform public health actions regarding the use of this type of fuels.

The aim of this work is to study the effect of $PM_{2.5}$ attributed to residential wood-burning on HDP and PE, in a retrospective cohort of pregnant women in Temuco, Chile. Temuco is a typical mid-size southern Chile city with extensive use of residential wood-burning during winter, and reported concentrations of $PM_{2.5}$ largely exceeding national daily and annual standards, easily reaching concentrations seen in polluted Asian cities (243,244). Here, we studied the effect of exposures to wood smoke through the utilization of a locally developed land-use regression model to estimate chronic women exposures to $PM_{2.5}$.

6.3.3 Methods

6.3.3.1 Study Site

The city of Temuco is actually the conurbation of two neighbor municipalities, Temuco and Padre Las Casas, and is located in southern Chile in the Araucanía Region, 700 km from Santiago, the capital. The city is in a valley (Figure 6) surrounded by the Ñielol Hill (350m height) to the north and the Conun Hueno Hill (360m height) to the south-east, and it is crossed by the Cautín river flowing from the Andes (243). Its climate is mediterranean with oceanic influence (Csb), with average temperatures close to 12°C and rainfall above 1,000 mm per year. The city experiences marked seasonal differences, with cold and humid winters (May to October) that also present low wind speeds, leading to usual inversion that favors the accumulation of pollutants (243).

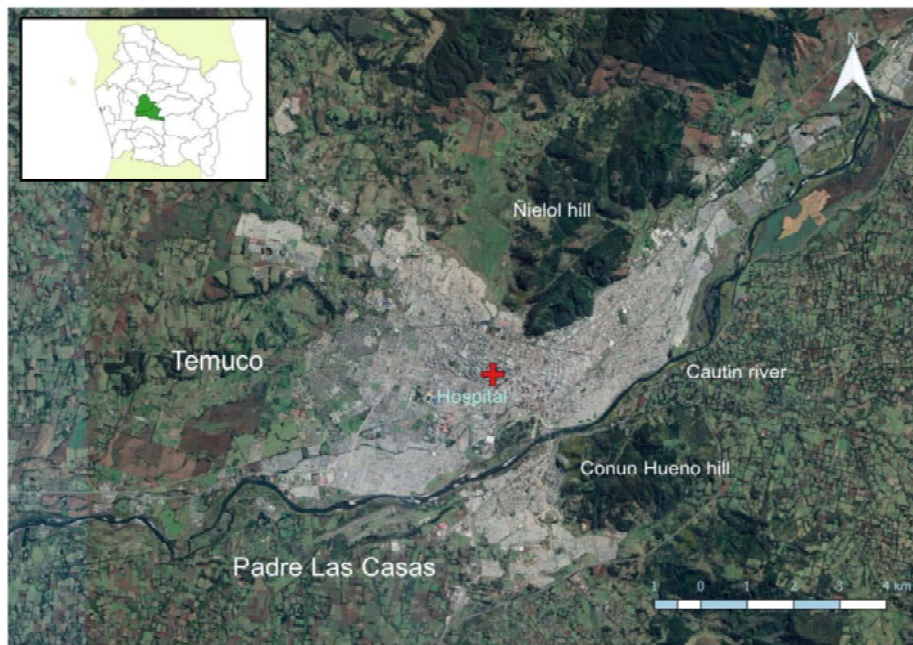


Figure 1. Study area, Temuco and Padre Las Casas, Araucania Region, Chile.

Usual air pollution sources such as industrial and mobile sources in the city are low as the dominant economical sector in the city and region is agriculture, with only some stationary sources associated to the processed-woods industry (243), and a relatively small fleet of 67,800 motorized vehicles (199). In contrast, the main aggregated source in the city is residential wood-burning, which is the preferred heating source due to the climate and the socio-economic factors as in many southern Chile cities (145). It is estimated that more than 88% of houses in Temuco have wood stoves (146), contributing to around 82% and 94% of the total PM₁₀ and PM_{2.5} emissions in the city, respectively (243). The accumulation of local emissions lead to frequent air pollution episodes in winter, largely exceeding daily and annual national air quality standards, and even reaching concentrations as high as 200 µg/m³ (145,148).

6.3.3.2 Study design and population

The population of Temuco, comprised by 290,000 in Temuco and 89,000 in Padre Las Casas, concentrates 39% of the population of the Araucanía Region (199). It presents a life expectancy of 81.7 years, and 32% of the population declares that they have native origin, mainly Mapuche. The Araucanía Region is the poorest of the 15 regions in the country, with 24% of the population living in poverty and presenting the highest level of illiteracy in the country (200).

To assess the association between residential wood-burning exposures and pregnancy disorders, we designed a retrospective cohort study. The cohort was conformed from all deliveries carried out between 2009 and 2015 at the Hospital Dr Hernán Henríquez Aravena Hospital, the major public health center in the Araucanía Region that acts as a reference point for all nearby cities. Temuco present a population of medium to low socioeconomic status; the 22.9% of the households that are poor, and the head of the household has 8.2 years of schooling on average (245). All deliveries in the hospital were identified through a database available at the obstetrics department. Paper records were identified, and the hospital prepared a detailed transcription to electronic format of key parameters including a wide range of information such as socio-demography, maternal clinical history, obstetrical record, fetal characteristics and clinical data on delivery. More details of the cohort characterization can be found elsewhere (205). Inclusion criteria included urban women with complete clinical record, while excluded cases were those whose record could not be found, or it were incomplete, residential address could not be geographically located, or whose residences were outside the urban areas as they were not covered by the of exposure models. The study was presented to the Araucanía Sur Scientific Ethics Committee and obtained ethical approval considering that the study did not need informed consent and assuming that the datasets would be made available to researchers anonymized (Servicio de Salud Araucanía Sur 03.12.2014).

6.3.3.3 Cases of pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy

Cases of PE were identified from the records as stated by a physician following standard diagnosis practice in Chile, *i.e.* increased blood pressure ($\geq 140/90$ mmHg) and proteinuria (≥ 0.3 g/dL) after the 20th week of gestation in previously normotensive women (246). Women with a written diagnosis of PE but without laboratory confirmation were presumed not to have this condition. Cases of HDP were identified from records as those having any of these four diagnostics by the physician: PE, gestational hypertension, chronic hypertension and chronic hypertension with superimposed PE. Chronic hypertension was diagnosed before pregnancy, while gestational hypertension during pregnancy. Superimposed PE was diagnosed as chronic hypertension in association with PE (30).

6.3.3.4 Wood-burning air pollution exposure models

To estimate individual exposures to $PM_{2.5}$, land use regression (LUR) models were implemented, with details of the model and the sampling campaign carried out to build the model described elsewhere (247,248). Briefly, models and sampling campaign were similar to those developed for the ESCAPE protocol (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) (124,160,161). A sampling campaign of 40 fixed, spatially distributed sites was carried out in parallel with sampling at a central site to control for background levels, and repeated in 4 seasons. Sites tried to maximize the spatial distribution of likely predictors such as number of residential dwellings, number of wood-stoves,

PM_{2.5} concentrations and traffic impact (Figure S 6-Figure S 7). Samples were analyzed for mass at Iowa University.

Land-use regression models were built using average PM_{2.5} concentrations from the campaigns as a response variable, and potential spatial and temporal predictors including meteorological variables, pollutants concentrations from the air quality network, traffic, urban green areas, land use, among others. The model had a high performance with R² above 80% and able to predict spatially and temporally resolve PM_{2.5} exposures (Figure S 8). Finally, women residence and time of pregnancy were used as input to the models to predict individual exposures to PM_{2.5}. Five exposure estimates were obtained: by each of the trimesters of pregnancy, for the first 20 weeks consistent with the end of the placentation, and for the whole period.

6.3.3.5 Statistical analysis

Clinical records were checked for completeness, and then, descriptive analyses were carried out including measures of central tendency and dispersion for continuous variables, and frequencies for categorical ones. To evaluate simple associations between variables, bivariate analyses were performed including cross tabulations, correlations, scatter plots, boxplots and bivariate logistic regression models. As cases were spatially distributed, it was necessary to verify there was no evidence for clustering of them. For this, a multilevel logistic model was built with a random intercept model for

neighborhood. A likelihood ratio test was performed, showing no evidence of clustering.

Then more complex models were fitted. First, we built a multivariate logistic regression model (Model 1) expressed as percentage increase per each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$. Afterwards, we explored the shape of the dose-response curve using logistic regression GAM (Generalized Additive Model) models (Model 2) (165). As we found evidence of a threshold dose-response, in a third stage we fitted GAM model with linear spline (Model 3), assuming a flat response till the threshold and then a linear response. Odds ratios were estimated for the slope after the threshold, expressed as a percent increase per each $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$. All models were adjusted for potential confounders: hypertension (yes/no), pre-gestational diabetes (yes/no), maternal age (continuous), pre pregnancy body mass index (continuous), gestational diabetes (yes/no), tobacco smoke (yes/no), parity (continuous), multiples pregnancies (yes/no), antenatal care (adequate plus/ adequate /Intermediate/inadequate), year of conception (2009 - 2015), season of conception (summer/winter), socio-economic status (high/upper middle/lower middle, lower), marital status (single parent/non-single parent) and employment status (employed/not working). Models were fitted for different exposure windows.

As sensitivity analyses, first we restricted the dataset to nulliparous women given the higher risk reported previously in the literature (30). Also, we developed stratified analysis by age and job, as proxy as mobility patterns. Finally, we restricted the analysis to women with hypertensive disorder of pregnancy, excluding PE cases, to discard this outcome alone could explain the results.

6.3.4 Results

6.3.4.1 Participant characteristics

In total, 23,175 births were registered in the Dr Hernán Henríquez Hospital during the study period (Figure S 11). Almost 33% of the cases were excluded leaving a final sample of 13,596 births, with a completeness well above 90% for most variables (Table S 16). Regarding participant characteristics (Table 5), women were mainly young adults (25.7 ± 6.8) living in Temuco in lower or middle income neighborhoods, had a rather low educational level with only about half having complete secondary educational. Additionally, most of them lived with a couple and were not working for a salary.

Table 5. Characteristics of the cohort of pregnant cohort.

	All participants N= 13596 (100%)	
Age, (mean SD)	25.7	6.8
Highest education completed		
None or primary	4,489	33.1
Secondary	6,422	47.3
Higher	2,653	19.6
Marital status		
Non-single parent	8,399	62.1
Single parent	5,125	37.9
Employment status		
Not working	9,444	70.4
Employed	3,965	29.6
Socio economic status		
High	1,503	13.0
Upper middle	2,419	20.9
Lower middle	5,813	50.3
Lower	1,820	15.8
Residence		
Temuco	11,281	83.0
Padre Las Casas	2,315	17.0
Pre-pregnancy BMI, (mean SD)	26.4	5.1
Pre gestational diabetes	89	0.7
Hypertension	254	1.9
Tobacco Smoking	807	6.1
Season of conception		
Summer	7,077	52.1
Winter	6,518	47.9
Year of conception		
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
Adequacy of prenatal care utilization		
Adequate plus	8,143	66.7
Adequate	2,111	17.3
Intermediate	532	4.4
Inadequate	1,424	11.7
Gestational diabetes	902	6.6
Hypertensive disorders of pregnancy	1,294	9.5
Pre-eclampsia	466	3.4

*SD: standard deviation. BMI: body mass index.

The clinical history showed that many were mostly overweight, with a pre-pregnancy body mass index of 26.4 ± 5.1 , but had a low prevalence of chronic diseases as hypertension and diabetes mellitus. In relation to other risk factors, 6% of the women reported smoking during pregnancy. Regarding obstetrics history, season of conception was slightly more frequent in summer but there were differences between years, around 84% received an adequate prenatal care and prevalence of gestational diabetes, HDP, and PE was 6.6%, 9.5% and 3.4%, which was close to international trends (24,249,250).

6.3.4.2 Exposure characterization

Table 6 and Figure S 12 show summary statistics and distributions for $PM_{2.5}$ exposures for all five exposures. Exposures were high, with many of them exceed by a significant amount the Chilean annual norm of $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (155), and even reaching concentrations as high as $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Variation of exposure was high, as evidenced by the interquartile range (IQR), with more variation for the shorter windows.

Table 6. Summary statistics of estimated exposure levels on each window period of pregnancy.

Period	n° obs	Median (IQR)	$PM_{2.5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$					
			Min	Max	p25	p75	p5	p95
Entire pregnancy	13201	59.4 (34.9)	5.9	195.8	43.6	78.6	26.2	110.4
First trimester	13201	51.5 (65.0)	1.5	252.7	25.3	90.3	11.6	146.4
Second trimester	13201	53.7 (67.3)	1.7	362.9	25.9	93.2	11.4	149.2
Thirdtrimester	13095	48.5 (62.9)	1.6	315.1	23.6	86.6	10.7	145.1
First 20 weeks	13201	56.6 (56.4)	2.0	209.5	31.3	87.6	14.8	137.1

obs: observations; Min: minimum; Max: maximum, p: percentile

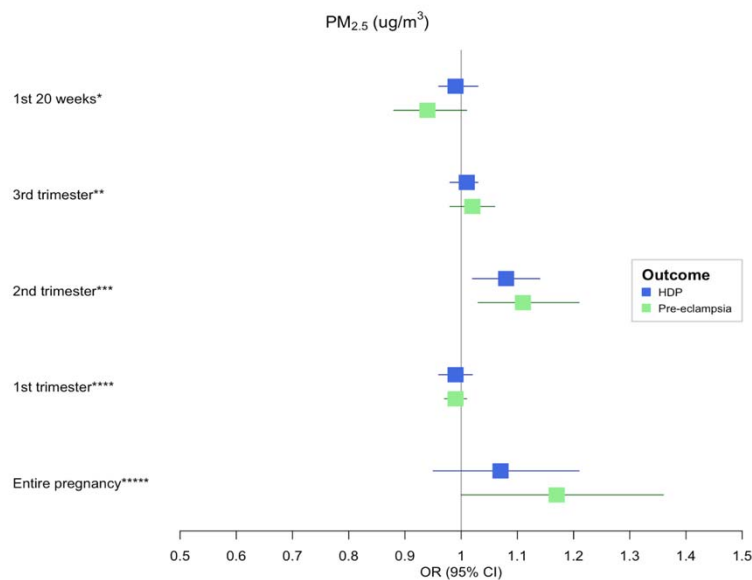
6.3.4.3 Bivariate analyses

Results of bivariate analyses are shown in Table S 17. Positive and significant associations with both PE and HDP were found for age, pre-pregnancy body mass index, chronic hypertension, pre-gestational diabetes, nulliparity and multiple pregnancy, consistent with previous reports (229); a significant and negative association was found with education and adequacy of prenatal care. It could be explained for the fact that when a newborn is suspected of having any complication, some mothers with high education will tend to have their children in the Hospital instead of private clinics. Around 14% of the newborn morbidity occurs in women with high educational level, compared with 11% in women with secondary and 10% in none or primary education (Table S 18). Additionally, positive significant associations were found for tobacco smoking, while negative ones for summer conception. In the hypertensive disorders' analysis, we observed positive association with gestational diabetes. Regarding PM_{2.5} exposures, only the first trimester showed a significant association with PE but as a protective factor.

6.3.4.4 Multivariate analyses

Results of multivariate regression models (Model 1) are shown in Table 7. Initially, multivariate models were fitted, and, in contrast with bivariate analyses, several PM_{2.5} exposures showed increased risk of PE and HDP, particularly with entire pregnancy, second trimester and third trimester, although none of them attained statistical significance. When exploring dose-response shapes using GAM models (Model 2), we found several significant association with shapes in

agreement with a threshold model, particularly for the second trimester exposures and PE (Figure S 9 – Figure S 10). Then, linear spline threshold models were fitted (Model 3) using threshold values suggested by inspection of Model 2 results. Model 3 (Figure 7) showed positive association for both PE and HDP. For PE, significant increased risks of 17% (CI 95% 1.01-1.36) and 11% (CI 95% 1.03-1.21) were found for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of $\text{PM}_{2.5}$, for entire pregnancy and second trimester, while for HDP significant increases of 8% (CI 95% 1.02-1.14) per for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of $\text{PM}_{2.5}$ during the second trimester were found along a non-significant increase of 7% (CI 95% 0.95-1.21) per for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of $\text{PM}_{2.5}$ during the whole pregnancy.



***** Entire pregnancy $\text{PM}_{2.5}$ threshold: 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for HDP; 95 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for pre-eclampsia.
 **** 1st trimester $\text{PM}_{2.5}$ threshold: 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for HDP; 55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for pre-eclampsia.
 *** 2nd trimester $\text{PM}_{2.5}$ threshold: 130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for HDP; 135 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for pre-eclampsia.
 ** 3rd trimester $\text{PM}_{2.5}$ threshold: 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for HDP; 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for pre-eclampsia.
 *1st 20 weeks $\text{PM}_{2.5}$ threshold: 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for HDP; 80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for pre-eclampsia.

Figure 2. Odds ratios for pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy for each 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ above threshold. HDP: Hypertensive disorders of pregnancy.

Table 7. Odds ratios for pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy for each 10 µg/m³ increase in PM_{2.5} exposures by exposure window.

Outcome	Model 1: Logistic		Model 2: GAM		Model 3: Linear spline		
	OR (CI95%)	p-value	Shape curve	p-value	Threshold (µg/m ³)	OR (CI95%)	p-value
Pre-eclampsia							
Entire pregnancy	1.01 (0.96 -1.06)	0.68	Quadratic	0.47	95	1.17 (1.01-1.36)	0.05
First trimester	0.98 (0.95 -1.01)	0.12	Quadratic	0.23	55	0.99 (0.97-1.01)	0.41
Second trimester	1.02 (0.99 -1.04)	0.24	Quadratic	0.05	130	1.11 (1.03-1.21)	0.01
Third trimester	1.02 (0.99 -1.05)	0.15	Linear	0.13	60	1.02 (0.98-1.06)	0.26
First 20 weeks	0.99 (0.95 -1.02)	0.38	Quadratic	0.33	80	0.94 (0.88-1.01)	0.10
Hypertensive disorder of pregnancy							
Entire pregnancy	1.00 (0.98 -1.03)	0.82	Quadratic	0.68	100	1.07 (0.95-1.21)	0.27
First trimester	0.99 (0.98 -1.01)	0.55	Flat	0.67	75	0.99 (0.96-1.02)	0.37
Second trimester	1.01 (0.99 -1.02)	0.44	Quadratic	0.23	135	1.08 (1.02-1.14)	0.01
Third trimester	1.01 (0.99 -1.02)	0.44	Flat	0.39	75	1.01 (0.98-1.03)	0.74
First 20 weeks	0.99 (0.98 -1.02)	0.84	Flat	0.94	75	0.99 (0.96-1.03)	0.70

Adjusted for hypertension, pregestational diabetes, maternal age, pre pregnancy BMI, gestational diabetes, tobacco smoke, parity, multiples pregnancies, antenatal care, education, marital status and employment status.

6.3.4.5 Sensitivity analyses

Results of sensitivity analyses are shown in Table S 19 and Table S 20.

We observed even higher associations for PM_{2.5} and PE when restricting the analysis to nulliparous and single births, and an additional association was found for third trimester exposures. When stratifying by age, associations with PE mostly remained although some significance were lost likely due to smaller sample size. When stratifying by work, higher risks were found for housewife which would be due to better exposure assessment. Finally, when restricting the analysis of hypertensive disorder of pregnancy without PE associations were greatly reduced.

6.3.5 Discussion

This study analyzed the effect of $PM_{2.5}$ in a city heavily impacted by residential wood-burning on PE and HDP of pregnancy. We found that exposure to high levels of $PM_{2.5}$ during the pregnancy had not a linear relationship, but for umbral models. Entire pregnancy or second trimester was associated with increased risk of PE risk and HDP, consistent with threshold dose response (Table S 21-Table S 22). Our sensitivity analysis showed that most of the associations found for HDP could be attributed to PE, therefore we will focus discussion on PE observations. To our knowledge, this is the first study to show a positive association between exposure to residential wood-burning air pollution and the development of PE during pregnancy. The only study available somehow comparable was a cross-sectional study in India where higher risks were found for indoor exposures to biomass and solid fuel combustion for cooking (117).

In accordance with the literature (166), we found a shape dose-response curve and a threshold dose for each pregnancy window and entire period evaluated. Our results showed a higher PE risk during the second trimester, which is consistent with the end of placentation around the 18-20th week. If we analyze the “two stage model of pre-eclampsia” (31), in the first stage, we could see particles that were translocated to the bloodstream may induce the release of proinflammatory cytokines that increase oxidation-reduction reactions (redox) and oxidative stress. All this reaction could trigger endothelial dysfunction and

deficient deep (51), inducing clinical manifestations in the second stage, thus, having implications in whole pregnancy. Recently, a study isolated placental macrophage cells which contained soot particles. This is the first evidence that particles reach the placenta via the bloodstream (251)

Our results are consistent with studies where the main source of air pollution are traffic. A study conducted in the US found a 3% increased PE risk per $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increases in PM_{10} (105). Moreover, an 80% increased PE risk has been reported per $1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increases PM_{10} (111) and 32% per $5,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increases $\text{PM}_{2.5}$ during entire pregnancy in Spain (252). Although, wood-burning particles are in the range to trigger health damage, their chemical composition differs from fossil fuel combustion. For instead, wood burning air pollution from has at least 26 chemical listed by US.EPA as hazardous air pollutants which mode of toxicity include: asphyxiant, irritant, carcinogenic, mutagenic, teratogenic, allergenic, redox active, oxidative stress, central nervous system depressant (85) and may not generate the same health effects. In addition, our final model showed that wood-burning air pollution could modify the biological activity of $\text{PM}_{2.5}$, specifically decreasing the potency compare with traffic sources, e.i., It could exist a specific umbral mecanism for wood-burning or high concentration settings that have not been observed in previous studies.

Our study has a number of limitations. Our sample consisted mainly of women with medium to low socioeconomic status. Women with middle or high socioeconomic status likely gave birth in a private health clinic. Thus, there is

potential for selection bias that could underestimated the association. The Chilean population with public health insurance represent around 80% of the population (200); given the high percentage of people belonging to this insurance, our results could be extrapolated to a large part of the population. Also, some higher educated women with private health insurance gave birth in the hospital, likely due to potential pregnancy complications, however, our results remain consistent after excluding these women in sensitivity analyses. In addition, some measurement bias could be present, overestimating the association because indoor concentrations could be lower than outdoor. We did not measure indoor air pollution, assuming that outdoor exposures are a good surrogate of indoor exposure of outdoor origin. One study conducted in Temuco has shown that around 68% of indoor $PM_{2.5}$ comes from outdoor infiltration due to high outdoor concentrations and high household air exchange rates, with higher rate of emission and resuspension of $PM_{2.5}$ during the night (242). A further limitation was that it was not possible to evaluate residential mobility, as this variable was not register in the hospital record. Some studies have found that around 68-91% of women remain at the same residence during pregnancy (225). Furthermore, this bias could be minimized when women move short distances (<10k) (226). Furthermore, some potential unmeasured confounder could have some impact in the results such as ethnicity or mental health and residual confounding could remain after adjustment for education as a proxy for socioeconomic status.

Our findings are important from a public health perspective. They constitute novel evidence about the relationship between wood-burning air pollution, PE and hypertensives disorders of pregnancy. Many cities in the world as in central and southern Chile face the same environmental problem and these findings could contribute with epidemiological evidence that wood-burning particle are harmful for health, in this case for maternal health, given the gap of knowledge existent. Also, these findings provide evidence to the countries that use wood for heating or cooking purpose to support the idea of re-thinking environmental policies based on health impact. Finally, the world is confronting an energy crisis which has forced persons and governments to look for renewable fuels. Wood-burning has increased in the last years (236), but the negative effects of this specific source of air pollution has not been adequately taken into account. In the national context, our findings contribute to evaluate the air quality management strategies and legislation specific for Chile to comply with the national standard for $PM_{2.5}$.

In summary, we analyzed the effect of $PM_{2.5}$ exposure on maternal outcomes. Our results suggested an increased risk of both PE and hypertensive disorder of pregnancy among women exposed over a threshold of $PM_{2.5}$ concentrations during the whole pregnancy and second trimester exposures mainly, although associations with HDP seemed driven by PE. We recommended to explore umbral models, even more in high concentration exposure settings (i.e. $>100 \text{ ug/m}^3$).

Acknowledgement:

This work was supported as part of the project: “Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile” (DPI20140093) by CONICYT and Research Councils UK. Juana Maria Delgado-Saborit is supported by the European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 750531. María Elisa Quinteros was supported by a doctoral scholarship by CONICYT Beca Doctorado Nacional No 21150801, Chile.

Competing financial interests:

The authors declare they have no competing interests.

6.3.6 Supplementary material

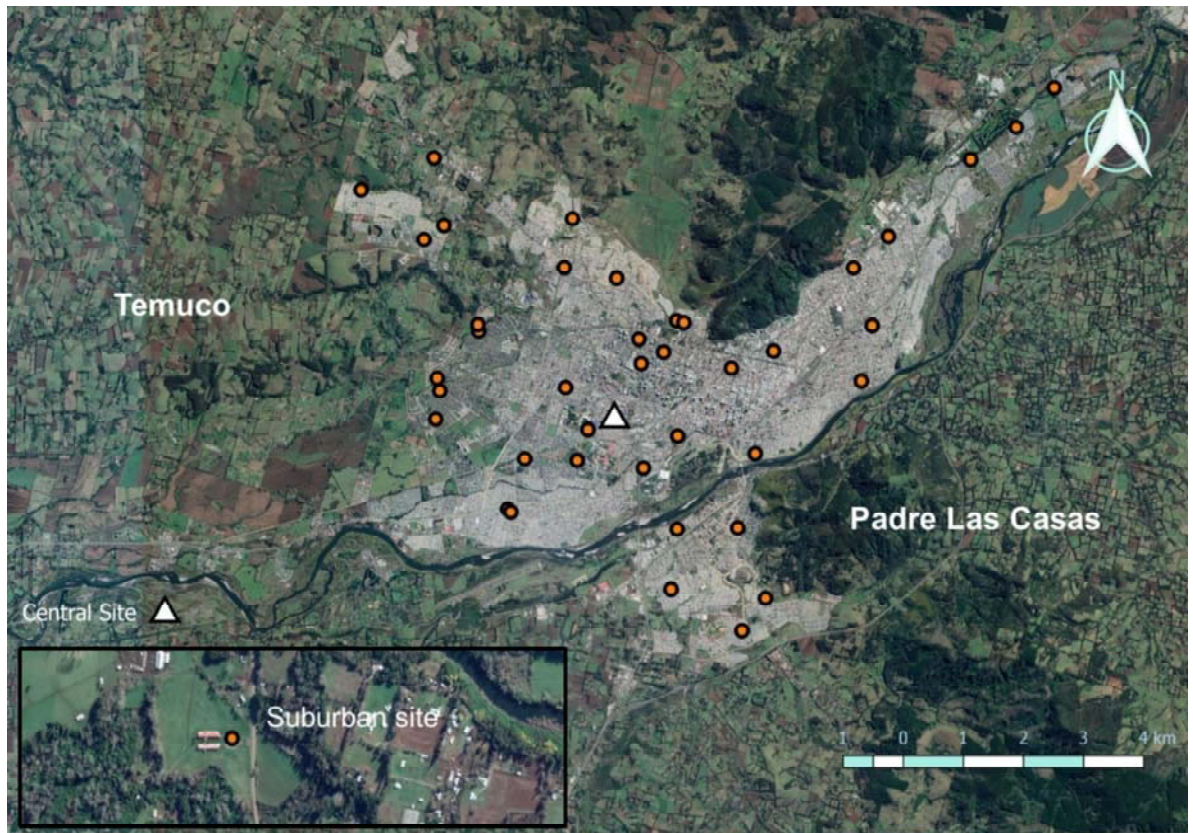


Figure S 1. Spatial distribution samples sites, fixed monitoring PM_{2.5} in Temuco and Padre Las Casas.

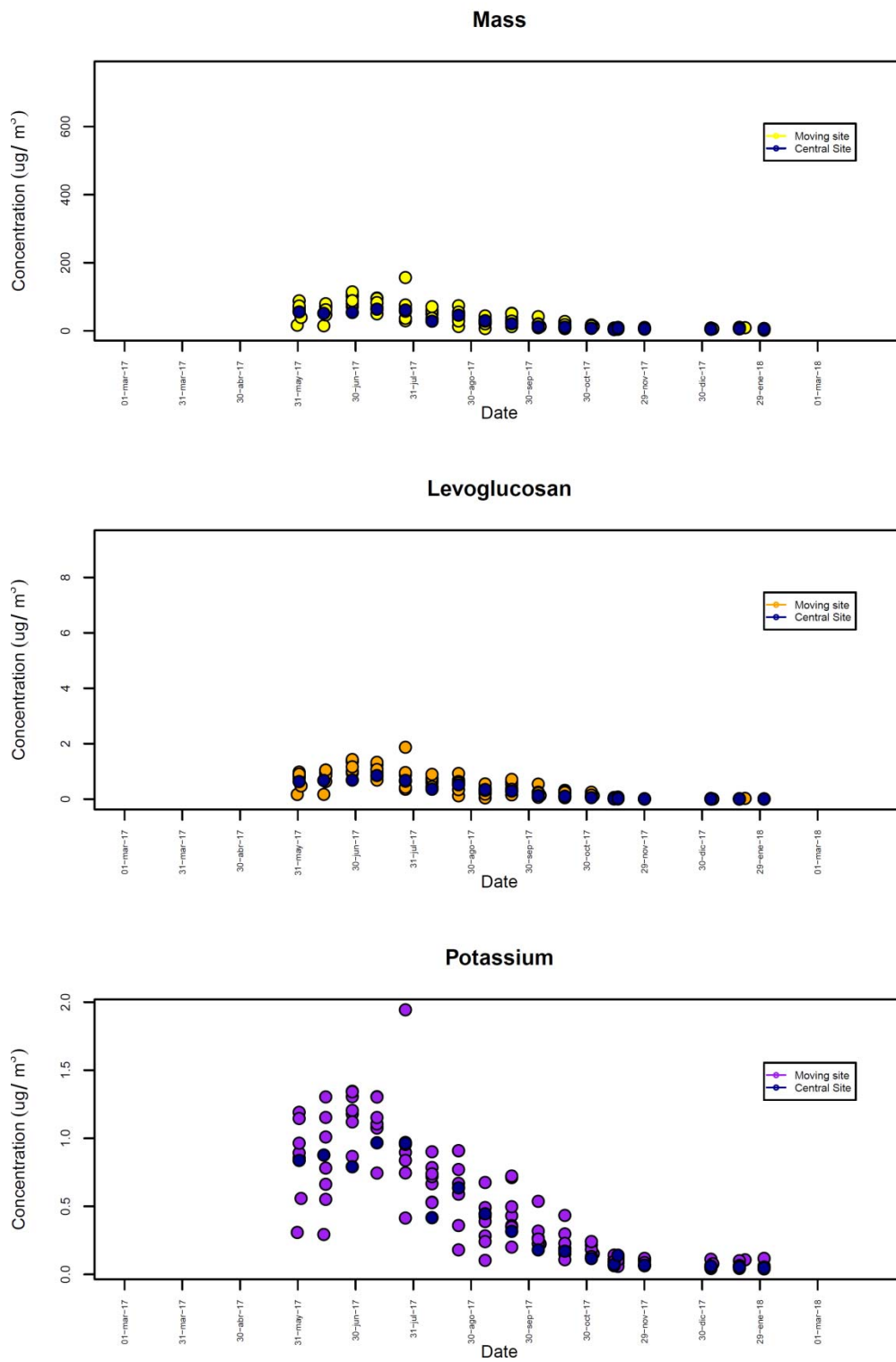
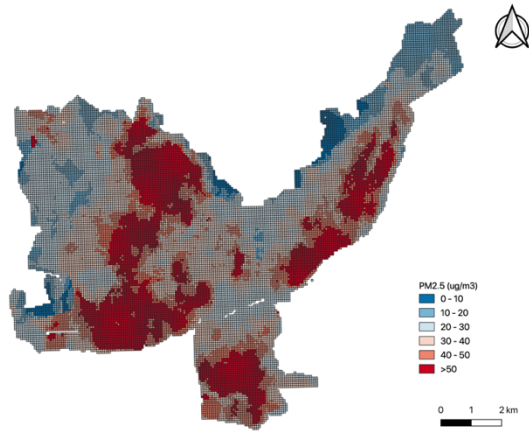


Figure S 2. Distribution of PM_{2.5}, levoglucosan and K⁺ soluble during the fixed monitoring campaign, Temuco and Padre Las Casas.

a) Winter (30 ug/m3)



b) Summer (10ug/m3)

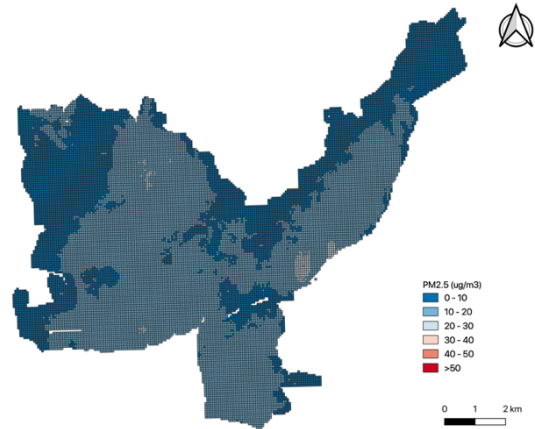


Figure S 3. PM_{2.5} concentration for winter and summer in Temuco and Padre Las Casas.

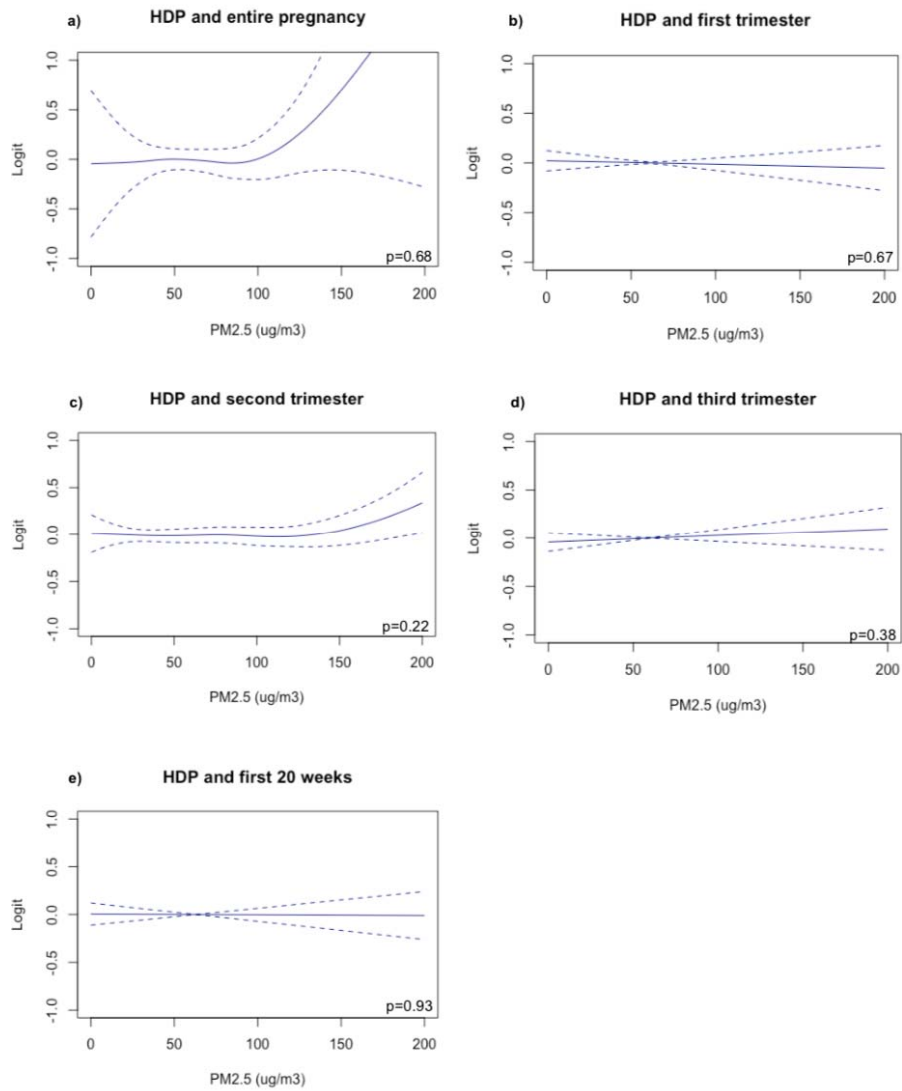


Figure S4. PM_{2.5} effects on hypertensive disorders of pregnancy from a distributed non lineal model by entire pregnancy and windows exposure.

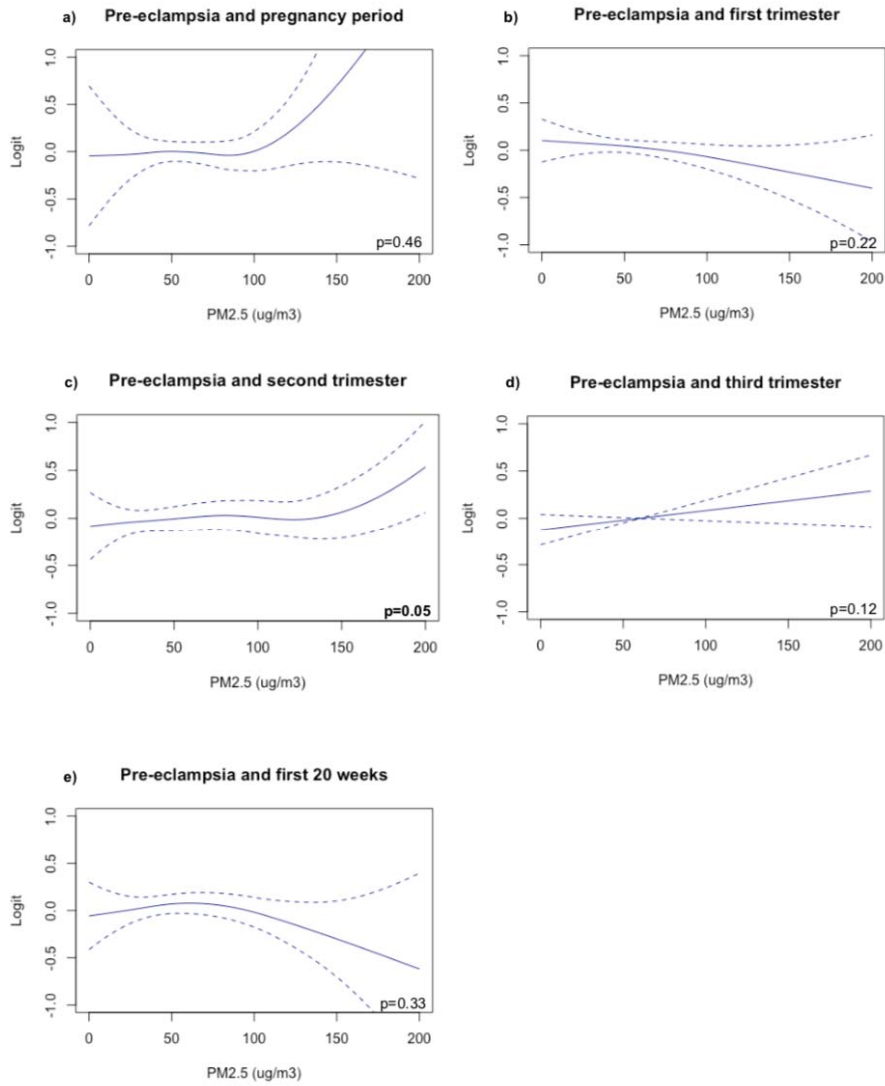


Figure S5. PM_{2.5} effects on pre-eclampsia from a distributed non linear model by entire pregnancy and windows exposure.

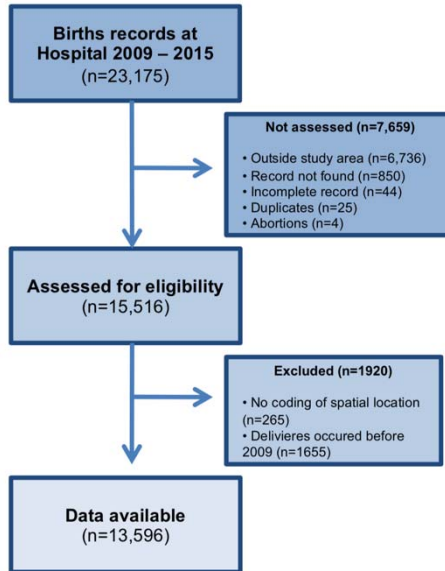


Figure S 6. Flow diagram of Dr Hernán Henríquez Hospital birth cohort study 2009 - 2015.

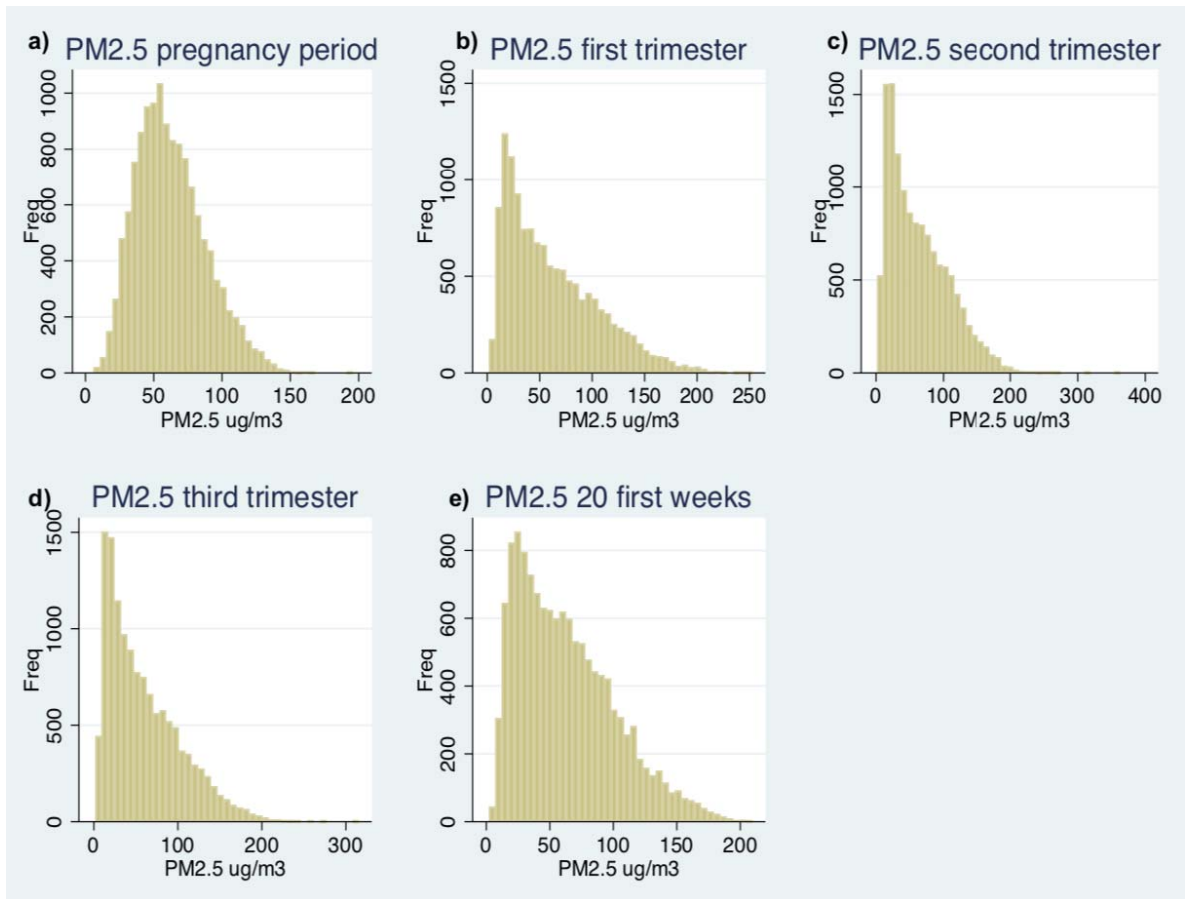


Figure S 7. Distribution PM_{2.5} (ug/m³) concentrations estimated by maternal residential for entire period, First trimester, Second trimester, Thrid trimester and first 20 weeks of pregnancy.

Table S1. Predictors variables for Land use regression model, units, buffers sizes and source.

Variables	Unit	Buffer size (m)	Source
Total population Household	Mean, sum, density	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Census 2017
Total population Men Population Women population	Mean, sum, density	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Census 2002
Cooking fuel: Natural gas Liquid gas Kerosene Wood Coal Electricity	Mean, sum, density	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Census 2002
Socio-economic level	Sum	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Census 2002
Land use: Residential Equipment Infrastructure Productive Other	Area in m2 (sum)	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Municipalidad Temuco
Building in height: 1 or 2 floor 3 or more floors	Area in m2 (sum)	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000	Municipalidad Temuco
Streets Avenue Major road Local road Pedestrian Highway	Lenght (sum), Nearest distance	100 - 200 - 300 - 500- 1000 - 1500 - 2000 NA	Census 2017
Public transport	Nearest distance	NA	Que micro me sirve.cl
Traffic	Nearest distance	NA	Sectra
Traffic saturation: High Low High rush evening Low rush evening High not rush Low not rush	Nearest distance, point value at nearest	NA	Sectra
High	Point	NA	Municipalidad Temuco
Neighborhoods	Point	NA	MINVU
Industrial sources	Nearest distance	NA	Emissions inventory

Urban green areas	Nearest distance	NA	CEDEUS	
Pollutants:				
PM _{2.5}	Mean	NA	Ministerio Ambiente	Medio
PM ₁₀				
Meteorology:				
Temperature	Mean	NA	Dirección Meteorológica	
Relative humidity				
Wind speed				

Table S 2. Data completeness pregnant cohort Dr Hernan Henriquez Aravena Hospital (N=13,596).

Variables	Completeness	
	n	%
Age	13596	100
Education	13564	99.8
Marital status	13524	99.5
Job	13409	98.6
SES	11555	84.9
Residence	13596	100
Pre-pregnancy BMI	12156	89.4
Pre-gestational diabetes	13596	100
Hypertension	13596	100
Smoke	13203	97.1
Season conception	13595	99.9
Year conception	13595	99.9
Adequacy prenatal care utilization	12210	89.8
Gestational diabetes	13596	100
Hypertensive disorder pregnancy	13595	99.9
Preeclampsia	13596	100
PM _{2.5} gestational period	13201	97.1
PM _{2.5} first trimester	13201	97.1
PM _{2.5} second trimester	13201	97.1
PM _{2.5} third trimester	13095	96.3
PM _{2.5} first 20 weeks	13201	97.1

Table S 3. Bivariate analysis PM_{2.5} and maternal outcomes and covariates.

Covariates	Hipertensive disorder pregnancy		Pre-eclampsia	
	OR (CI95%)	p value	OR (CI95%)	p value
PM _{2.5} period	0.99 (0.97-1.02)	0.56	0.99 (0.95-1.03)	0.56
PM _{2.5} First trimester	0.99 (0.98-1.00)	0.20	0.97 (0.95-0.99)	0.02
PM _{2.5} Second trim	1.00 (0.99-1.01)	0.80	1.01 (0.99-1.03)	0.26
PM _{2.5} Third trim	1.00 (0.99-1.02)	0.47	1.01 (0.99-1.04)	0.22
PM _{2.5} first 20 weeks	0.99 (0.98-1.01)	0.34	0.98 (0.95-1.00)	0.09
Age (years)	1.02 (1.01-1.03)	<0.01	1.02 (1.01-1.03)	<0.01
Highest education completed		<0.01		<0.01
None or primary	ref		ref	
Secondary	1.16 (1.02-1.33)	0.03	1.09 (0.87-1.35)	0.47
Higher	1.37 (1.17-1.61)	<0.01	1.61 (1.25-2.06)	<0.01
Single parent	1.02 (0.90-1.14)	0.78	0.95 (0.78-1.15)	0.60
Job		0.12		0.01
No employed	ref		ref	
Employed	1.21 (1.07-1.38)	<0.01	1.38 (1.12-1.70)	<0.01
Student	1.04 (0.89-1.22)	0.62	1.21 (0.94-1.55)	0.14
SES		0.85		0.98
High	ref		ref	
Upper middle	0.94 (0.76-1.16)	0.55	0.94 (0.66-1.32)	0.71
Lower middle	0.94 (0.78-1.14)	0.55	0.95 (0.70-1.29)	0.75
Lower	0.90 (0.72-1.14)	0.39	0.94 (0.65-1.36)	0.76
Temuco	0.99 (0.85-1.16)	0.92	1.03 (0.80-1.31)	0.84
Pre-pregnancy BMI	1.09 (1.08-1.10)	<0.01	1.08 (1.06-1.10)	<0.01
Hypertension	2.77 (2.04-3.74)	<0.01	3.50 (2.32-5.27)	<0.01
Pre-gestational Diabetes	2.60 (1.56-4.34)	<0.01	3.21 (1.60-6.44)	<0.01
Tobacco Smoking	0.81 (0.63-1.05)	0.12	0.51 (0.31-0.87)	0.01
Conception Month		0.13		0.03
January	ref		ref	
February	0.93 (0.72-1.21)	0.59	0.59 (0.38-0.90)	0.02
March	0.87 (0.68-1.13)	0.31	0.81 (0.56-1.19)	0.29
April	0.82 (0.62-1.07)	0.14	0.59 (0.38-0.91)	0.02
May	0.77 (0.59-1.02)	0.06	0.59 (0.38-0.91)	0.02
June	0.68 (0.52-0.91)	0.01	0.45 (0.28-0.72)	<0.01
July	0.85 (0.65-1.11)	0.23	0.67 (0.44-1.01)	0.06
August	1.09 (0.84-1.41)	0.52	0.72 (0.48-1.10)	0.13
September	0.99 (0.76-1.29)	0.96	0.86 (0.58-1.28)	0.46
October	0.89 (0.68-1.17)	0.41	0.60 (0.39-0.93)	0.02
November	0.81 (0.62-1.07)	0.14	0.76 (0.50-1.14)	0.19
December	0.92 (0.71-1.18)	0.50	0.90 (0.62-1.31)	0.59
Winter conception	0.95 (0.85-1.06)	0.37	0.82 (0.68-0.99)	0.03
Year conception		<0.01		0.77
2009	ref		ref	
2010	0.77 (0.63-0.93)	0.01	1.10 (0.80-1.52)	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 (0.70-1.37)	0.90
2013	0.61 (0.50-0.74)	<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
Adequacy of prenatal care		0.17		<0.01
Adequate plus	ref		ref	
Adequate	1.19 (1.01-1.41)	0.04	1.59 (1.22-2.09)	<0.01
Intermediate	1.19 (0.88-1.60)	0.27	1.56 (0.96-2.52)	0.07
Inadequate	1.07 (0.88-1.31)	0.51	1.12 (0.79-1.60)	0.53
Gestational diabetes	1.32 (1.07-1.63)	0.01	1.26 (0.90-1.77)	0.18
Nulliparity	1.52 (1.35-1.70)	<0.01	1.75 (1.45-2.11)	<0.01
Multiple pregnancies	1.55 (1.12-2.14)	0.01	2.16 (1.38-3.36)	<0.01
Neighborhoods		0.31		0.15
Alemania	ref		ref	

Amanecer	0.58 (0.35-0.99)	0.05	0.92 (0.33-2.60)	0.88
Aquelarre	0.55 (0.30-1.01)	0.05	0.86 (0.27-2.70)	0.79
Centro	0.73 (0.42-1.26)	0.26	1.07 (0.37-3.11)	0.90
Costanera Cautin	0.68 (0.41-1.13)	0.13	1.14 (0.41-3.14)	0.80
El Carmen	0.78 (0.43-1.42)	0.42	1.57 (0.52-4.76)	0.42
Excentrico	0.31 (0.13-0.71)	0.01	0.50 (0.11-2.28)	0.37
Fundacional	0.74 (0.40-1.34)	0.32	1.31 (0.42-4.06)	0.64
La Frontera	0.73 (0.39-1.39)	0.34	0.78 (0.22-2.83)	0.71
Las Mariposas	1.39 (0.47-4.12)	0.55	3.87 (0.82-18.36)	0.09
Maipo	0.76 (0.43-1.34)	0.34	1.51 (0.52-4.40)	0.45
Nuevo	0.72 (0.39-1.34)	0.31	1.44 (0.46-4.49)	0.53
Pablo Neruda	0.68 (0.41-1.14)	0.14	1.20 (0.44-3.30)	0.72
Pedro de Valdivia	0.68 (0.39-1.19)	0.18	1.45 (0.50-4.23)	0.50
Pueblo Nuevo	0.76 (0.36-1.61)	0.48	1.28 (0.34-4.88)	0.72
Riveregno	0.62 (0.36-1.07)	0.09	0.92 (0.32-2.66)	0.88
Tradicional	0.89 (0.42-1.87)	0.75	2.41 (0.71-8.23)	0.16

Table S 4. Distribution of newborn morbidity according to maternal educational level.

Newborn morbidity			
Education	No (n,%)	Yes (n,%)	Total (n,%)
None or primary	3996 (89.12)	488 (10.88)	4484 (100)
Secondary	5691 (88.66)	728 (11.34)	6419 (100)
Higher	2265 (85.47)	385 (14.53)	2650 (100)
Total	11952 (88.19)	1601 (11.81)	13553 (100)

Table S 5. Sensitivity analysis for pre-eclampsia.

	Entire pregnancy		Trimester 1		Trimester 2		Trimester 3		First 20 weeks	
	OR (CI95%)	P-value	OR (CI95%)	P-value	OR (CI95%)	P-value	OR (CI95%)	P-value	OR (CI95%)	P-value
Pre-eclampsia										
Crude	1.12(0.97-1.27)	0.15	0.95(0.91-1.00)	0.03	1.11(1.03-1.18)	0.01	1.02(0.98-1.05)	0.41	1.08(1.01-1.15)	0.04
Adjusted	1.17(1.00-1.36)	0.05	0.96(0.92-1.00)	0.07	1.11(1.03-1.21)	0.01	1.02(0.98-1.06)	0.26	0.94(0.88-1.01)	0.10
Nuliparous single birth	1.21(1.00-1.46)	0.05	0.96(0.91-1.02)	0.18	1.15(1.04-1.26)	<0.01	1.04(1.00-1.09)	0.07*	0.95(0.87-1.04)	0.27
< 20 year	1.23(0.89-1.70)	0.21	1.02(0.94-1.10)	0.69	1.27(1.09-1.47)	<0.01	1.09(1.01-1.16)	0.02	1.03(0.90-1.17)	0.71
20 - 35 year	1.23(1.03-1.47)	0.02	0.95(0.90-1.00)	0.05	1.08(0.98-1.20)	0.14	1.02(0.98-1.07)	0.37	0.93(0.84-1.02)	0.10
>35 year	0.74(0.37-1.46)	0.38	0.92(0.82-1.03)	0.15	1.07(0.83-1.39)	0.59	0.93(0.81-1.05)	0.23	0.85(0.67-1.06)	0.15
Non smokers	1.19(1.02-1.38)	0.03	0.96(0.92-1.00)	0.04	1.12(1.04-1.22)	0.01	1.03(0.99-1.07)	0.16	0.94(0.87-1.01)	0.09*
Healthy women	1.34(1.04-1.73)	0.03	0.91(0.81-1.02)	0.11	1.12(0.95-1.32)	0.19	1.06(0.97-1.15)	0.21	0.93(0.78-1.11)	0.40
Fonasa ABC	1.20(1.03-1.40)	0.02	0.97(0.93-1.01)	0.18	1.13(1.05-1.23)	<0.01	1.03(0.99-1.07)	0.22	0.95(0.88-1.02)	0.18
Exclude Fonasa D/Isapre	1.19(1.02-1.38)	0.03	0.97(0.93-1.01)	0.16	1.13(1.04-1.22)	<0.01	1.02(0.98-1.06)	0.30	0.95(0.88-1.02)	0.16
Exclude higher education	1.13(0.94-1.36)	0.18	0.97(0.93-1.02)	0.23	1.14(1.04-1.26)	<0.01	1.01(0.97-1.06)	0.61	0.94(0.87-1.02)	0.16
Exclude complete higher	1.18(1.01-1.38)	0.04	0.97(0.93-1.01)	0.17	1.14(1.05-1.23)	<0.01	1.02(0.98-1.06)	0.40	0.96(0.89-1.03)	0.20
Exclude student	1.07(0.88-1.31)	0.49	0.94(0.90-0.99)	0.02	1.06(0.95-1.18)	0.27	1.02(0.97-1.06)	0.45	0.88(0.81-0.97)	0.01
Housewife	1.37(1.08-1.73)	0.01	1.02(0.94-1.10)	0.73	1.22(1.08-1.39)	<0.01	1.04(0.97-1.12)	0.28	1.09(0.97-1.22)	0.14
Students	1.04(0.79-1.36)	0.79	0.96(0.90-1.02)	0.17	1.01(0.84-1.20)	0.96	1.02(0.96-1.08)	0.50	0.88(0.78-0.99)	0.03
Workers	1.13(0.84-1.51)	0.43	0.92(0.84-1.00)	0.04	1.12(0.98-1.27)	0.10	1.01(0.94-1.09)	0.72	0.89(0.77-1.03)	0.13

* 0.5 > p-value < 0.1. Adjusted for hypertension, pregestational diabetes, maternal age, pre pregnancy BMI, gestational diabetes, tobacco smoke, parity, multiples pregnancies, antenatal care, education, marital status and employment status.

Table S 6. Sensitivity analysis for hypertensives disorders of pregnancy.

	Entire pregnancy		Trimester 1		Trimester 2		Trimester 3		First 20 weeks	
	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value	OR (CI95%)	p-value
Hypertensive Disorders										
Crude	1.03(0.91-1.15)	0.66	0.98(0.95-1.01)	0.16	1.07(1.02-1.13)	0.02	1.00(0.97-1.03)	0.92	1.01(0.98-1.05)	0.38
Adjusted	1.07(0.95-1.21)	0.27	0.99(0.96-1.02)	0.37	1.08(1.02-1.14)	0.01	1.01(0.98-1.03)	0.74	0.99(0.96-1.03)	0.70
Nuliparous single birth	1.11(0.94-1.30)	0.22	0.99(0.95-1.03)	0.53	1.10(1.02-1.19)	0.02	1.01(0.98-1.05)	0.52	1.00(0.95-1.04)	0.88
< 20 year	1.18(0.93-1.50)	0.19	1.05(0.99-1.11)	0.11	1.18(1.05-1.33)	0.01	1.04(0.98-1.10)	0.17	1.07(1.01-1.14)	0.03
20 - 35 year	1.08(0.92-1.26)	0.34	0.96(0.92-0.99)	0.02	1.07(0.99-1.15)	0.08*	1.01(0.98-1.04)	0.55	0.96(0.92-1.00)	0.06*
>35 year	0.90(0.64-1.26)	0.53	1.00(0.94-1.07)	0.94	1.01(0.85-1.21)	0.88	0.92(0.84-1.00)	0.06*	1.01(0.93-1.09)	0.85
Non smokers	1.10(0.97-1.24)	0.14	0.99(0.96-1.02)	0.36	1.07(1.01-1.14)	0.02	1.01(0.98-1.04)	0.59	1.00(0.96-1.03)	0.76
Healthy women	0.97(0.74-1.28)	0.84	0.97(0.90-1.03)	0.28	1.08(0.97-1.21)	0.16	0.98(0.92-1.05)	0.54	0.97(0.90-1.05)	0.48
Fonasa ABC	1.09(0.97-1.24)	0.14	0.99(0.96-1.02)	0.52	1.08(1.02-1.15)	0.01	1.01(0.98-1.03)	0.71	1.00(0.96-1.03)	0.83
Exclude Fonasa D/Isapre	1.09(0.96-1.23)	0.19	0.99(0.96-1.02)	0.41	1.08(1.02-1.15)	0.01	1.01(0.98-1.04)	0.57	0.99(0.96-1.03)	0.68
Exclude higher education	1.06(0.93-1.21)	0.40	1.00(0.97-1.03)	0.98	1.10(1.03-1.17)	0.01	1.01(0.98-1.04)	0.55	1.01(0.97-1.04)	0.78
Exclude complete higher	1.07(0.95-1.21)	0.26	0.99(0.97-1.02)	0.65	1.09(1.03-1.16)	0.01	1.00(0.98-1.03)	0.77	1.00(0.97-1.03)	0.99
Exclude student	1.01(0.87-1.17)	0.95	0.98(0.95-1.01)	0.24	1.05(0.97-1.13)	0.21	1.00(0.97-1.03)	0.92	0.98(0.95-1.02)	0.29
Housewife	1.26(1.03-1.55)	0.03	1.01(0.95-1.08)	0.67	1.18(1.06-1.31)	<0.01	1.02(0.97-1.08)	0.45	1.06(0.98-1.13)	0.13
Students	1.05(0.88-1.25)	0.59	1.00(0.96-1.04)	0.96	0.98(0.88-1.10)	0.73	1.01(0.97-1.05)	0.70	1.00(0.95-1.04)	0.91
Workers	0.92(0.70-1.22)	0.58	0.94(0.89-1.00)	0.04	1.12(1.02-1.22)	0.02	0.98(0.93-1.04)	0.46	0.95(0.88-1.01)	0.10
Other HDP (no pre-eclampsia)	0.99(0.85-1.16)	0.92	1.00(0.97-1.03)	0.94	1.05(0.97-1.13)	0.24	1.00(0.96-1.03)	0.80	1.01(0.97-1.05)	0.63

* 0.5 > p-value < 0.1. Adjusted for hypertension, preeclampsia, gestational diabetes, maternal age, pre pregnancy BMI, gestational diabetes, tobacco smoke, parity, multiples pregnancies, antenatal care, education, marital status and employment status.

Table S 7. Qualitative summary of the main analyses.

Outcome	Bivariate	Model1	Model 3
PE			
Period	--	+-	++
First trimester	-+	--	--
Second trimester	+-	+-	++
Third trimester	+-	+-	+-
First 20 weeks	--	--	--
HDP			
Period	--	+-	+-
First trimester	--	--	--
Second trimester	--	+-	++
Third trimester	--	+-	+-
First 20 weeks	--	--	--

++: direct and statistical association; +-: direct and no statistical association; --: inverse and no statistical association;

-+: inverse and statistical association

Table S 8. Qualitative summary of sensitivity analyses.

	Pre-eclampsia					Hypertensive disorders of pregnancy				
	Period	First trimester	Second trimester	Third trimester	First 20 weeks	Period	First trimester	Second trimester	Third trimester	First 20 weeks
Nuliparous single birth	++	--	++	++	--	+-	--	++	+-	+-
< 20 year	+-	+-	++	++	+-	+-	+-	++	+-	++
20 - 35 year	++	-+	+-	+-	--	+-	-+	++	+-	-+
>35 year	--	--	+-	--	--	--	+-	+-	-+	+-
Non smokers	++	-+	++	+-	-+	+-	--	++	+-	+-
Healthy women	++	--	+-	+-	--	--	--	+-	--	--
Fonasa ABC	++	--	++	+-	--	+-	--	++	+-	+-
Exclude Fonasa D/Isapre	++	--	++	+-	--	+-	--	++	+-	--
Exclude higher education	+-	--	+-	+-	--	+-	+-	++	+-	+-
Exclude complete higher	++	--	++	+-	--	+-	--	++	+-	+-
Exclude student	+-	-+	+-	+-	-+	+-	--	+-	+-	--
Housewife	++	+-	++	+-	+-	++	+-	++	+-	+-
Students	+-	--	+-	+-	-+	+-	+-	--	+-	+-
Workers	+-	-+	+-	+-	--	--	-+	++	--	--

7 Discusión y conclusiones finales

El embarazo constituye una ventana de susceptibilidad en donde exposiciones ambientales tempranas o durante toda la gestación pueden ejercer un efecto en la mujer, el feto y posteriormente el recién nacido, incluso condicionando etapas posteriores en el curso de vida. La presente tesis doctoral buscó determinar el efecto que las variables ambientales, espacio verde y contaminación del aire por quema de leña, ejercen en la salud de la embarazada, con la finalidad de aportar evidencia epidemiológica a las políticas de promoción y prevención de la salud en la población.

La cohorte de embarazadas cuyos partos fueron asistidos en el hospital Dr Hernán Henríquez Aravena de Temuco durante 2009 a 2015 se caracterizó por ser mujeres jóvenes, con nivel educacional medio, principalmente dueñas de casa, con sobrepeso pregestacional. Respecto a su historia obstétrica, habían recibido atención prenatal, nulíparas, 10% con desórdenes hipertensivos del embarazo y 3,4% con preeclampsia. La mayoría de los partos fueron de término, espontáneos, con predominio de recién nacidos hombres, prevalencia de 7% de bajo peso al nacer y 6% pequeños para la edad gestacional.

Respecto a las exposiciones ambientales evaluadas, en general la conurbación presentaba valores bajos de verdor, homologada a escasa vegetación en la escala del IVDN. Las participantes del estudio tendieron a vivir en zonas periurbanas con mayor verdor alrededor de la residencia. En cuanto a

contaminación del aire, se observaron altas concentraciones de $PM_{2.5}$ atribuido a quema residencial de leña en invierno, evidenciándose variabilidad espacial, siendo mayor en barrios con mayor deprivación socioeconómica. Las gestantes estuvieron expuestas a altas concentraciones durante toda la gestación.

Los resultados del estudio muestran un mayor riesgo de preeclampsia y menor circunferencia de cabeza en el recién nacido en gestantes con mayor verdor residencial, el que aumenta acorde lo hace el verdor en el barrio. Sin embargo, los demás resultados perinatales evaluados no mostraron asociaciones que alcanzaran significancia estadística, pero fueron en su mayoría consistentes en la dirección del efecto. Referente a contaminación del aire, se observó un mayor riesgo de preeclampsia y desordenes hipertensivos del embarazo en aquellas mujeres cuyas exposiciones a $PM_{2.5}$ sobrepasaban un umbral específico para cada ventana y periodo. Cabe destacar que el segundo trimestre, coincidente con el término de la placentación, resultó ser de riesgo comparado con las otras ventanas evaluadas.

7.1 Importancia en Salud Pública

La presente tesis doctoral ha evidenciado asociaciones entre exposición a factores ambientales y preeclampsia, permitiendo contar con evidencia para apoyar la toma de decisiones a nivel público, tanto a nivel internacional como nacional, ya que se ha cuantificado el efecto que las variables ambientales ejercen sobre la salud de la embarazada y el feto. Los resultados de esta

investigación sirven de evidencia con la cual empezar a idear estrategias para aumentar o reducir en forma efectiva la exposición e incidir en las políticas ambientales del país.

Respecto a espacio verde, se ha observado un mayor riesgo para las gestantes que viven cerca de áreas verdes en Temuco lo que podrían estar explicado por la calidad del espacio verde que rodea a las gestantes. Estas áreas se caracterizan por ser predios verdes abandonados que podrían contener algún tipo de herbicida o servir de microbasurales, enmascarando otros riesgos para la salud de la población. La evidencia internacional ha mostrado un efecto protector en la salud mediado a través del rol que estos espacios tienen sobre la actividad física, bienestar mental y cohesión social. Sin embargo, las áreas verdes en ciudades donde dichas investigaciones se han llevado a cabo se caracterizan por ser parques urbanos (>1ha), pensados con fines recreacionales. En Chile, no existen parques urbanos distribuidos en forma equitativa en las ciudades, sino concentrados, por lo general, en el casco histórico, congruente con el desarrollo histórico y posterior expansión urbana. El catastro de parques urbanos 2017-2018 da cuenta de la desigual distribución de parques a lo largo del territorio nacional (253), es así que Temuco concentra 3,6 m² por habitantes, alejado de los 9 m² por habitantes recomendado por la OMS. En la actualidad la normativa chilena incentiva la creación de áreas verdes proporcional al terreno a urbanizar y no en función de los habitantes (254), lo que podría profundizar estas inequidades al construir plazoletas en barrios de viviendas sociales, generando inequidad en el acceso a espacio verde. Por otro

lado, el rol de mantención de espacio verdes urbanos se encuentra a cargo de los municipios quienes deben asumir además de los gastos derivados de la labor, todos los actos de vandalismo que pudiesen ocurrir, encareciendo y/o postergando las mantenciones.

Los espacios verdes urbanos tienen implicancias ecológicas y sociales, generan mayor diversidad, propician espacios de encuentro intergeneracional y beneficios ecosistémicos. Es por ello que resulta imperativo incorporar el enfoque de bienestar en salud en las políticas urbanas con enfoque intersectorial de diseño de ciudades y en particular de incorporación de espacios verdes urbanos con miras al aumento en la justicia ambiental. Así también, es aconsejable promover la participación y buen uso de los espacios verdes por parte de la comunidad, evitando el acúmulo de basura y el apoyo a la gestión de estas áreas.

Por otro lado, esta investigación ha contribuido con aporte de evidencia sobre la relación entre contaminación del aire y salud, lo que conlleva a repensar las políticas existentes de mitigación de la contaminación del aire y de desarrollo urbanístico en las ciudades. Los resultados de esta investigación además servirán de insumo para el análisis general de impacto económico y social de la norma de calidad primaria de $PM_{2.5}$ para sus actualizaciones próximas. Dado el aumento en la búsqueda de alternativas a combustibles fósiles, debido a la crisis energética que se está viviendo, el uso de quema de

leña con fines recreacionales o de calefacción aparece como una alternativa atractiva dada su condición de renovable. Sin embargo, contrario a lo que se creía, la leña no constituiría una fuente neutra ya que altera el ciclo del carbono, aumentando las emisiones y por lo tanto contribuyendo al impacto climático. Entonces, la leña como medio de combustión muestra efectos al planeta y a la salud, como se ha visto en este estudio, que han sido poco estudiados.

Así también, esperamos que a nivel internacional nuestros resultados contribuyan programa de mapeo y análisis de beneficios ambientales (BenMap), ya que la quema de leña constituye un problema grave dado el potencial de liberar tóxicos que impactan gravemente en la salud de las personas, en mayor medida en países de ingreso medio y bajo.

El control de la contaminación del aire está fuera del control individual y requiere acciones a nivel de autoridades nacionales y regionales. Salud pública tiene un rol importante en esta misión dada la naturaleza holística de la disciplina, influyendo en el abordaje multisectorial del problema que lleven al desarrollo e implementación de políticas a largo plazo que reduzcan las emisiones e impacten positivamente en la salud de las personas.

7.2 Recomendaciones

Finalmente, de los resultados de la investigación se desprenden, por una parte, lineamientos para futuros estudios, y por otra, orientaciones temáticas en el ámbito del desarrollo local.

Los lineamientos para futuras investigaciones se enmarcan en:

- Realizar estudios de asociación de espacio verde y salud en otras ciudades en Chile o Latinoamérica, dada la diferencia geográfica, social y cultural con el contexto internacional en que se han desarrollado las investigaciones en espacio verde. Una primera pregunta es comparar qué se entiende por espacio verde en la región comparado con otras regiones del mundo.
- Evaluar la potencial presencia de herbicidas en el área perirubana de Temuco que podría explicar el aumento en el riesgo en la salud de las gestantes.
- Evaluar el efecto de la exposición intrauterina a $PM_{2.5}$ por quema de leña residencial posteriormente en el curso de vida del niño.
- Evaluar otros potenciales riesgos en salud del efecto de la contaminación por quema de leña que no han sido del todo clarificados (por ejemplo, exposiciones pre-concepcionales, toxicología, neurodesarrollo o cáncer).
- Avanzar en mejorar la estimación de exposición en Temuco de modo de mejorar la calidad de los estudios epidemiológicos, sobre todo los de efectos crónicos. Por ejemplo, realizar estudios que mejor estimen la relación entre ambiente interior y exterior y que consideren los patrones

de movilidad de las participantes, y que idealmente incluyan métodos directos de evaluación de la exposición a PM_{2.5}.

Las orientaciones temáticas en el ámbito del desarrollo local incluyen:

- Comunicar a las instituciones locales, sociedad civil y comunidad acerca del potencial riesgo de los microbasurales en la salud de la población.
- Trabajar por resolver la disminución en el desigual acceso a espacios verdes urbanos en la ciudad, mediante la planificación con enfoque de equidad. Considerar la dimensión de calidad de espacio verde que esté disponible.
- Promover enfoque de participación comunitaria en el apoyo a la creación, mantención y conservación de los espacios verdes urbanos, basado en los beneficios potenciales a la salud que significa su presencia en la extensión recomendada por la OMS.
- Incorporar flora nativa en la creación de espacios verdes urbanos, priorizando aquellas especies que se conoce su efecto positivo en la deposición de material particulado y menor resuspensión a la atmósfera.
- Re-evaluar las estrategias que contempla el Plan de Descontaminación Atmosférica para la zona, considerando pertinencia cultural y social con un enfoque abajo hacia arriba (bottom-up approach).

- Incorporar en la Guía Clínica Perinatal del Ministerio de Salud un apartado que explique los efectos de la exposición crónica a contaminación del aire en la gestación. Así mismo, recomendaciones locales de incorporación en la consejería y prestaciones del programa Chile Crece Contigo para la zona central y sur de Chile, dado que la principal fuente de contaminación es la quema de leña residencial.

7.3 Conclusiones finales

La salud de los seres humanos depende de los sistemas naturales que los rodean. La invitación es a reconectarnos con la naturaleza, vivir en equilibrio y potenciar su rol beneficioso en las personas. Debemos migrar hacia sociedades sustentables donde la formulación, diseño, ejecución y evaluación de las políticas públicas considere el efecto que tendrá en los contemporáneos, generaciones futuras y la naturaleza. Para ello, la Salud Pública es un agente clave para ese cambio, dada su cualidad científica, social y multidisciplinaria.

Los factores ambientales estudiados en esta tesis doctoral son ejemplos de cómo la naturaleza se interrelaciona con los seres humanos, y cómo la pérdida de su equilibrio puede impactar en la población. A raíz de lo encontrado, se hace necesario potenciar el efecto positivo que el espacio verde ejerce en las sociedades, incluyéndolo en el diseño y planificación con enfoque de equidad, en cantidad y calidad adecuada, velando por su sustentabilidad. Así

también, debemos trabajar por una atmósfera libre de contaminación que permita respirar aire seguro, que mantenga la salud de las personas y ecosistemas.

La Salud Pública es una disciplina científica que requiere conocimiento y pasión en su desarrollo. Tras este proceso doctoral, he observado y vivenciado que requiere de formación, preparación y especialización para contribuir a su validación como tal. La investigación epidemiológica es un proceso riguroso, ordenado, lleno de desafíos metodológicos, cuyos resultados contribuyen a la mejora de la salud de las personas. La Salud Pública es un actor potente que contribuye a definir políticas públicas, y que requiere una visión transdisciplinaria, ya que existen múltiples sectores involucrados responsables de aportar a la solución que mejore la calidad de vida de la población, considerando la participación de los habitantes, con un enfoque de abajo hacia arriba.

A nivel internacional y nacional, existe una comunidad científica que vela por aportar al esclarecimiento de cómo distintos factores pueden beneficiar o enfermar a las poblaciones. La colaboración y conformación de redes de trabajo es clave en esta era de la sociedad del conocimiento y posverdad. La formación de equipos investigación es esencial para lograr iniciar, desarrollar y concluir con éxito cualquier investigación, siendo la comunicación de los hallazgos un deber ético del investigador.

8 Referencias

1. Horton R. Offline: The secrets of a healthy society. *Lancet* [Internet]. 2016 Jan 23 [cited 2018 Oct 19];387(10016):325. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00106-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00106-9/fulltext)
2. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Heal* [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2018 Oct 19];11(1):42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22715989>
3. World Health Organization. Urban green spaces and health - a review of the evidence. *World Heal Organ*. 2016;1:92.
4. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen A-MN, Ballester F, et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013 Nov [cited 2018 Nov 26];1(9):695–704. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260013701929>
5. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease-- global public health implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Oct 19];29(1):24–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693414001540>

6. Habitat III Secretariat, United Nations. The New Urban Agenda [Internet]. United Nations Publications. 2017. 1–50 p. Available from: <http://habitat3.org/wp-content/uploads/NUA-English.pdf>
7. Gluckman P, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007;19:1–19.
8. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* [Internet]. 1976 Aug 12 [cited 2018 Oct 19];295(7):349–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197608122950701>
9. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1986 May 10 [cited 2018 Oct 19];1(8489):1077–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2871345>
10. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Oct 19];27(2):248–53. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008480-201504000-00017>
11. Grandjean P, Barouki R, Bellinger DC, Casteleyn L, Chadwick LH, Cordier

- S, et al. Life-Long Implications of Developmental Exposure to Environmental Stressors: New Perspectives. *Endocrinology* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Oct 19];156(10):3408–15. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/EN.2015-1350>
12. Prescott SL, Logan AC. Transforming Life: A Broad View of the Developmental Origins of Health and Disease Concept from an Ecological Justice Perspective. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016 Nov 3 [cited 2018 Oct 22];13(11):1075. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/13/11/1075>
 13. Xu X, Ha SU, Basnet R. A Review of Epidemiological Research on Adverse Neurological Effects of Exposure to Ambient Air Pollution. *Front public Heal* [Internet]. 2016 Aug 5 [cited 2018 Oct 22];4:157. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpubh.2016.00157/abstract>
 14. Bolton JL, Auten RL, Bilbo SD. Prenatal air pollution exposure induces sexually dimorphic fetal programming of metabolic and neuroinflammatory outcomes in adult offspring. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Oct 22];37:30–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088915911300528X>
 15. Vrijheid M, Slama R, Robinson O, Chatzi L, Coen M, van den Hazel P, et al. The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Oct

22];122(6):535–44. Available from:
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1307204>

16. Day J, Savani S, Krempley BD, Nguyen M, Kitlinska JB. Influence of paternal preconception exposures on their offspring: through epigenetics to phenotype. *Am J Stem Cells* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 22];5(1):11–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27335698>
17. Koblinsky M, Moyer CA, Calvert C, Campbell J, Campbell OMR, Feigl AB, et al. Quality maternity care for every woman, everywhere: A call to action. *Lancet* [Internet]. 2016;6736(16). Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31333-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31333-2)
18. Graham WJ, Woodd S, Byass P, Others M, Others L, Others A, et al. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *Lancet* [Internet]. 2016;6736(16). Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31533-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31533-1)
19. Minsal. Guía Perinatal 2015. Gob Chile Subsecr Salud Pública Div Prevención y Control Enfermedades Dep Ciclo Vital Programa Nac Salud la Mujer. 2015;466.
20. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy*

Hypertens. 2014;4(2):97–104.

21. Donoso S E. Muerte Materna En Chile Por Eclampsia. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2010;75(5):281–3. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262010000500001&lng=es&nrm=iso&tlng=en
22. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. Lancet (London, England) [Internet]. 2016 Mar 5 [cited 2016 Sep 4];387(10022):999–1011. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615000707/fulltext>
23. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. Hypertens Pregnancy [Internet]. 2016;35(3):280–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10641955.2016.1181180>
24. Auger N, Luo Z-CC, Nuyt AM, Kaufman JS, Naimi AI, Platt RW, et al. Secular Trends in Preeclampsia Incidence and Outcomes in a Large Canada Database: A Longitudinal Study Over 24 Years. Can J Cardiol [Internet]. 2016 Aug [cited 2018 Oct 12];32(8):987.e15-987.e23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.12.011>
25. Klungøy K, Morken NH, Irgens L, Vollset SE, Skjærven R. Secular trends in the epidemiology of pre-eclampsia throughout 40 years in Norway: Prevalence, risk factors and perinatal survival. Paediatr Perinat

Epidemiol. 2012;26(3):190–8.

26. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2018 Oct 12];21(5):521–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437143>
27. Conde-Agudelo a, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG*. 2000;107(1):75–83.
28. Departamento de Estadísticas e información de Salud. Defunciones y mortalidad general y por grupos de edad - DEIS. Minist Salud Gob Chile [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 29]; Available from: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-general-y-por-grupos-de-edad/>
29. Parra C M, San Martín O A, Valdés R E, Hasbún H J, Quiroz V L, Schepeler S M, et al. Espectro Clínico De La Preeclampsia : Estudio Comparativo De Sus Diversos Grados De Severidad. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2007;72(3):169–75.
30. ACOG. Hypertension in Pregnancy. *Obs Gynecol*. 2013;122(5):1122–31.
31. Redman CWG. Preeclampsia: a multi-stress disorder. *La Rev Med interne* [Internet]. 2011 Jun [cited 2018 Oct 22];32 Suppl 1:S41-4. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866311004474>

32. Ahmed A, Ramma W. Unravelling the theories of pre-eclampsia: are the protective pathways the new paradigm? 2015 Mar [cited 2018 Oct 22];172(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bph.12977>
33. VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2000 Jul [cited 2018 Oct 22];47(1):38–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869528>
34. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Oct 12];213(4):S9.e1-S9.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428507>
35. Mathur P, Mathur P, Maru L, Dave A. A Prospective Study of Placental Growth Factor Assay as a Novel Biomarker in Predicting Early-Onset Preeclampsia in High-Risk Patients. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. 2016 Oct 19 [cited 2018 Oct 22];66(Suppl 1):98–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13224-015-0793-7>
36. Petla LT, Chikkala R, Ratnakar KS, Kodati V, Sritharan V. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. *Indian J Med Res*. 2013;138(JUL 2013):60–7.
37. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical

- issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2009 Dec 26 [cited 2018 Oct 22];9(1):8. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-9-8>
38. Stojanovska V, Scherjon SA, Plösch T. Preeclampsia as modulator of offspring health. 2016 Mar 1 [cited 2018 Oct 22];94(January):1–33. Available from: <https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.115.135780>
39. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM, Olsen J. Diseases in children born to mothers with preeclampsia: a population-based sibling cohort study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2011;204(2):157.e1-e5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20875632
40. Washburn L, Nixon P, Russell G, Snively BM, O’Shea TM. Adiposity in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia. J Pediatr [Internet]. 2013 May [cited 2018 Oct 22];162(5):912-7.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347612012577>
41. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. World Heal Organ. 2008;Geneva, Sw.

42. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Oct 22];49(6):756–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.17455>
43. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn* [Internet]. 2014 May [cited 2018 Oct 22];34(7):n/a-n/a. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24764257>
44. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Oct 22];126(3):e25–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287789>
45. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2018 Oct 22];157(12):1108–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796047>
46. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, Mishra GD. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med*

- [Internet]. 2014 Dec 22 [cited 2018 Oct 22];12(1):157. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241701>
47. Wikström A-K, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension*. 2010;55(5):1254–9.
 48. Alpoim PN, Godoi LC, Pinheiro M de B, Freitas LG, Carvalho M das G, Dusse LM. The unexpected beneficial role of smoking in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2016;459:105–8.
 49. Venditti CC, Casselman R, Smith GN. Effects of chronic carbon monoxide exposure on fetal growth and development in mice. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2011 Dec 14 [cited 2018 Oct 22];11(1):101. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-11-101>
 50. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Oct 22];5(1):173–92. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-121808-102149>
 51. Erickson AC, Arbour L. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J Environ Public Health* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 22];2014:901017.

Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jeph/2014/901017/>

52. Marcoux S, Bérubé S, Brisson C, Mondor M. Job strain and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology* [Internet]. 1999 Jul [cited 2018 Oct 22];10(4):376–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401871>
53. K R, Gandhi S, Rao V. Socio-demographic and other risk factors of pre-eclampsia at a tertiary care hospital, karnataka: case control study. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Oct 22];8(9):JC01-4. Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=9&page=JC01&issn=0973-709x&id=4802
54. Liu C-M, Chang S-D, Cheng P-J. Relationship between prenatal care and maternal complications in women with preeclampsia: Implications for continuity and discontinuity of prenatal care. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Oct 22];51(4):576–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1028455912001891>
55. Zamora-Kapoor A, Nelson LA, Buchwald DS, Walker LR, Mueller BA. Pre-eclampsia in American Indians/Alaska Natives and Whites: The Significance of Body Mass Index. *Matern Child Health J* [Internet]. 2016 Nov 26 [cited 2018 Oct 22];20(11):2233–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10995-016-2126-6>

56. Nakagawa K, Lim E, Harvey S, Miyamura J, Juarez DT. Racial/Ethnic Disparities in the Association Between Preeclampsia Risk Factors and Preeclampsia Among Women Residing in Hawaii. *Matern Child Health J* [Internet]. 2016 Sep 21 [cited 2018 Oct 22];20(9):1814–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10995-016-1984-2>
57. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2018 Oct 22];106(1):156–61. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200507000-00026>
58. Netter F. *Obstetricia, ginecología y salud de la mujer*. Barcelona: Masson; 2005.
59. Ministerio de Salud. *Estrategia Nacional de Salud 2011 - 2020*. Gob Chile. 2010;
60. Nieuwenhuijsen MJ, Khreis H, Triguero-Mas M, Gascon M, Dadvand P. Fifty shades of green. *Vol. 28, Epidemiology*. 2017. 63–71 p.
61. Hartig, Terry. Kahn Jr. P. Living in Cities, Naturally. *Science* (80-). 1985;
62. Lee ACK, Jordan HC, Horsley J. Value of urban green spaces in promoting healthy living and wellbeing: Prospects for planning. *Risk Manag Healthc Policy*. 2015;8:131–7.

63. Mitchell R, Popham F. Effect of exposure to natural environment on health inequalities: an observational population study. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9650):1655–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61689-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61689-X)
64. Ministerio del Medio Ambiente. Informe del Estado del Medio Ambiente. Gob Chile Santiago. 2011;
65. Gascon M, Triguero-Mas M, Martínez D, Dadvand P, Rojas-Rueda D, Plasència A, et al. Residential green spaces and mortality: A systematic review. *Environ Int* [Internet]. 2016;86:60–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.013>
66. Hu H, Ha S, Roth JJ, Kearney G, Talbott EO, Xu X. Ambient Air Pollution and Hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and Meta-analysis. *Atmos Env - Elsevier Ltd* [Internet]. 2015;97(1994):336–45. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352231014006219>
67. McEachan RRCC, Prady SL, Smith G, Fairley L, Cabieses B, Gidlow C, et al. The association between green space and depressive symptoms in pregnant women: Moderating roles of socioeconomic status and physical activity. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2016;70(3):253–9. Available from: http://jech.bmj.com/content/early/2015/11/11/jech-2015-205954.short?g=w_jech_ahead_tab

68. Dadvand P, Wright J, Martinez D, Basagaña X, McEachan RRC, Cirach M, et al. Inequality, green spaces, and pregnant women: Roles of ethnicity and individual and neighbourhood socioeconomic status. *Environ Int.* 2014;71:101–8.
69. Agay-Shay K, Peled A, Crespo AV, Peretz C, Amitai Y, Linn S, et al. Green spaces and adverse pregnancy outcomes. *Occup Environ Med.* 2014;71(8):562–9.
70. Laurent O, Wu J, Li L, Milesi C. Green spaces and pregnancy outcomes in Southern California. *Health Place* [Internet]. 2013;24:190–5. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353829213001329>
71. Dadvand P, Sunyer J, Basagaña X, Ballester F, Lertxundi A, Fernández-Somoano A, et al. Surrounding greenness and pregnancy outcomes in four Spanish birth cohorts. *Environ Health Perspect.* 2012;120(10):1481–7.
72. Dadvand P, de Nazelle A, Triguero-Mas M, Schembari A, Cirach M, Amoly E, et al. Surrounding greenness and exposure to air pollution during pregnancy: An analysis of personal monitoring data. *Environ Health Perspect.* 2012;120(9):1286–90.
73. Agyemang C, van Hooijdonk C, Wendel-Vos W, Ujcic-Voortman JK, Lindeman E, Stronks K, et al. Ethnic differences in the effect of

environmental stressors on blood pressure and hypertension in the Netherlands. BMC Public Health [Internet]. 2007 Jun 23 [cited 2018 Nov 10];7(1):118. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-7-118>

74. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Nov 10];25(4):391–403. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693411000198>
75. Organización Mundial de la Salud. Contaminación del Aire. Ginebra La Organ [acceso 30 septiembre 2015]; Dispon en http://www.who.int/topics/air_pollution/es/. 2015;
76. Frumkin H. Environmental Health: From Global to Local, Second Edition. 2010.
77. Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K. The adverse effects of air pollution on the nervous system. J Toxicol. 2012;2012.
78. Holgate S, Samet J, Koren H, Maynard R. Air Pollution and Health. 1st ed. San Diego: Academic Press; 1999.
79. World Health Organization. Air Quality Guidelines. Global update 2005. Available from

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf

[Internet]. 2006; Available from:

<http://www.springerlink.com/index/10.1007/BF02986808>

80. Guzmán Rosen R. Derecho Ambiental Chileno. Primera ed. Santiago: Planeta Sostenible; 2012.
81. World Health Organization. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. WHO. 2016;
82. Craig L, Brook JR, Chiotti Q, Croes B, Gower S, Hedley A, et al. Air pollution and public health: a guidance document for risk managers. *J Toxicol Environ Health A* [Internet]. 2008 May 29 [cited 2018 Nov 10];71(9–10):588–698. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287390801997732>
83. Megido L, Negral L, Castrillón L, Marañón E, Fernández-Nava Y, Suárez-Peña B. Traffic tracers in a suburban location in northern Spain: relationship between carbonaceous fraction and metals. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2016 May 22 [cited 2018 Nov 10];23(9):8669–78. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-015-5955-8>
84. Minguillon M, Cirach M, Hoek G, Brunekreef B, Tsai M, de Hoogh K. Spatial variability of trace elements and sources for improved exposure assessment in Barcelona. *Atmos Environ*. 2014;89:268–81.
85. 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.
86. Chow JC, Watson JG, Lowenthal DH, Chen L-WA, Motallebi N. Black and organic carbon emission inventories: review and application to California. *J Air Waste Manag Assoc* [Internet]. 2010 Apr [cited 2018 Nov 10];60(4):497–507. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20437785>
87. Kocbach Bølling A, Pagels J, Yttri KE, Barregard L, Sallsten G, Schwarze PE, et al. Health effects of residential wood smoke particles: the importance of combustion conditions and physicochemical particle properties. *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2009 Nov 6 [cited 2018 Nov 10];6(1):29. Available from: <http://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-8977-6-29>
88. Harrison RM, Beddows DCS, Hu L, Yin J. Comparison of methods for evaluation of wood smoke and estimation of UK ambient concentrations. *Atmos Chem Phys* [Internet]. 2012 Sep 13 [cited 2018 Nov 10];12(17):8271–83. Available from: <https://www.atmos-chem-phys.net/12/8271/2012/>
89. EPA. Strategies for reducing residential wood smoke. Environ Prot Agency US Gov. 2013;
90. EPA. 2013 Final Report: Integrated Science Assessment of Ozone and

Related Photochemical Oxidants. 2013;(February). Available from:
<https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=247492%5Cnpapers3://publication/uuid/572605E8-A814-46C8-8215-EB01498A94D8>

91. Feng S, Gao D, Liao F, Zhou F, Wang X. The health effects of ambient PM_{2.5} and potential mechanisms. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2016;128:67–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.01.030>
92. Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Nov 10];56(6):709–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805397>
93. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Oct 19 [cited 2018 Nov 10];360(9341):1233–42. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602112748>
94. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Nov 10];69(7):660–5. Available from: <http://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2013-204492>
95. Jung C-R, Lin Y-T, Hwang B-F. Ozone, particulate matter, and newly

- diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2015 Jan 22 [cited 2018 Nov 10];44(2):573–84. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-140855>
96. Plascencia-Villa G, Ponce A, Collingwood JF, Arellano-Jiménez MJ, Zhu X, Rogers JT, et al. High-resolution analytical imaging and electron holography of magnetite particles in amyloid cores of Alzheimer's disease. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Jul 28 [cited 2018 Nov 10];6(1):24873. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep24873>
97. EPA. Burn Wise: Choosing the Right Hydronic Heater. Environ Prot Agency US Gov Washingt DC Available <https://www.epa.gov/burnwise/choosing-right-hydronic-heater> Las Accessed Oct 16, 2016. 2009;
98. Barregard L, Sällsten G, Gustafson P, Andersson L, Johansson L, Basu S, et al. Experimental Exposure to Wood-Smoke Particles in Healthy Humans: Effects on Markers of Inflammation, Coagulation, and Lipid Peroxidation. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2006 Jan 6 [cited 2018 Oct 12];18(11):845–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864402>
99. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*

- [Internet]. 2012 Aug [cited 2018 Nov 26];117:100–11. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726801>
100. Shah PS, Balkhair T, Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. *Environ Int* [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Oct 12];37(2):498–516. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412010002254>
101. EPA. Final Report: Integrated Science Assessment for Particulate Matter. Final Report: Integrated Science Assessment for Particulate Matter. Environ Prot Agency. 2009;Washington.
102. Health Organization W, Office for Europe R. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project Technical Report [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 10]. Available from:
<http://www.euro.who.int/pubrequest>
103. 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.
104. Mendola P, Wallace M, Liu D, Robledo C, Männistö T, Grantz KL. Air pollution exposure and preeclampsia among US women with and without asthma. *Environ Res* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Nov 10];148(x):248–

55. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935116301281>
105. Männistö T, Mendola P, Liu D, Leishear K, Sherman S, Laughon SK. Acute air pollution exposure and blood pressure at delivery among women with and without hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2018 Nov 10];28(1):58–72. Available from:
<https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1093/ajh/hpu077>
106. Rudra CB, Williams MA, Sheppard L, Koenig JQ, Schiff MA. Ambient carbon monoxide and fine particulate matter in relation to preeclampsia and preterm delivery in western Washington state. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 Jun [cited 2018 Nov 10];119(6):889–92. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1002947>
107. Wu J, Wilhelm M, Chung J, Ritz B. Comparing exposure assessment methods for traffic-related air pollution in an adverse pregnancy outcome study. *Environ Res* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Nov 10];111(5):685–92. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935111000910>
108. Lee PC, Roberts JM, Catov JM, Talbott EO, Ritz B. First trimester exposure to ambient air pollution, pregnancy complications and adverse birth outcomes in Allegheny County, PA. *Matern Child Health J*. 2013;17(3):545–55.

109. Zhai D, Guo Y, Smith G, Krewski D, Walker M, Wen SW. Maternal exposure to moderate ambient carbon monoxide is associated with decreased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2018 Nov 10];207(1):57.e1-9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937812003225>
110. Wu M, Ries J-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* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 10];39(1):21–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/381802>
111. Dadvand P, Ostro B, Amato F, Figueras F, Minguillin M, Martinez D, et al. Particulate air pollution and preeclampsia: A source-based analysis. *Occup Environ Med*. 2014;71(8).
112. 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.
113. Malmqvist E, Jakobsson K, Tinnerberg H, Rignell-Hydbom A, Rylander L. Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines. *Environ Health Perspect*. 2013;121(4):488–93.
114. Olsson D, Mogren I, Forsberg B. Air pollution exposure in early pregnancy

and adverse pregnancy outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2018 Nov 10];3(2):e001955. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386578>

115. 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* [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Nov 10];57(3):406–12. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164087>
116. Pereira G, Haggard F, Shand a. W, Bower C, Cook a., Nassar N. Association between pre-eclampsia and locally derived traffic-related air pollution: a retrospective cohort study. *J Epidemiol Community Heal.* 2012;(January 2000):147–52.
117. 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* [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Oct 12];25(3):341–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ina.12144>
118. Nieuwenhuijsen M. Introduction to Exposure Assessment. Nieuwenhuijsen M, Ed *Expo Assess Environ Epidemiol* New York Oxford Univ Press p 3-22. 2015;

119. Dadvand P. Remote Sensing. In: Nieuwenhuijsen M, editor. In: Nieuwenhuijsen M, editor Exposure Assessment in Environmental Epidemiology New York: Oxford University Press p 311-28. New York: Oxford University Press; 2015. p. 311–28.
120. Weier J, Herring D. Measuring Vegetation. NASA. 2011;Washington.
121. Gulliver J, Briggs D, de Hoogh K. Environmental Measurement and Modelling: Introduction and Methods Using Geographical Information Systems. Nieuwenhuijsen, Mark, Ed Expo Assess Environ Epidemiol New York Oxford Univ Press. 2015;
122. Hoek G, Beele R, Brunekreef B. Land Use Regression Models for Outdoor Air Pollution. Nieuwenhuijsen M, Ed Expo Assess Environ Epidemiol New York Oxford Univ Press p 271-94. 2015;
123. Liu C, Henderson BH, Wang D, Yang X, Peng ZR. A land use regression application into assessing spatial variation of intra-urban fine particulate matter (PM_{2.5}) and nitrogen dioxide (NO₂) concentrations in City of Shanghai, China. Sci Total Environ [Internet]. 2016;565(2):607–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.189>
124. Wang R, Henderson SB, Sbihi H, Allen RW, Brauer M. Temporal stability of land use regression models for traffic-related air pollution. Atmos Environ [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2018 Nov 10];64:312–9. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352231012009272>

125. Shahraiyni HT, Sodoudi S. Statistical modeling approaches for pm10 prediction in urban areas; A review of 21st-century studies. *Atmosphere (Basel)*. 2016;7(2):10–3.
126. Jedynska A, Hoek G, Wang M, Eeftens M, Cyrys J, Beelen R, et al. Spatial variations of levoglucosan in four European study areas. *Sci Total Environ* [Internet]. 2015;505(2):1072–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.10.091>
127. de Hoogh K, Wang M, Adam M, Badaloni C, Beelen R, Birk M, et al. Development of Land Use Regression Models for Particle Composition in Twenty Study Areas in Europe. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2013;47(11):5778–86. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es400156t>
128. Su JG, Buzzelli M, Brauer M, Gould T, Larson T V. Modeling spatial variability of airborne levoglucosan in Seattle, Washington. *Atmos Environ*. 2008;42(22):5519–25.
129. Larson T, Su J, Baribeau AM, Buzzelli M, Setton E, Brauer M. A spatial model of urban winter woodsmoke concentrations. *Environ Sci Technol*. 2007;41(7):2429–36.
130. Smargiassi A, Brand A, Fournier M, Tessier F, Goudreau S, Rousseau J, et al. A spatiotemporal land-use regression model of winter fine particulate

- levels in residential neighbourhoods. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22(4):331–8.
131. Li HZ, Dallmann TR, Gu P, Presto AA. Application of mobile sampling to investigate spatial variation in fine particle composition. *Atmos Environ* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2018 Nov 10];142:71–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352231016305623>
132. Aguilera I, Eeftens M, Meier R, Ducret-Stich RE, Schindler C, Ineichen A, et al. Land use regression models for crustal and traffic-related PM_{2.5} constituents in four areas of the SAPALDIA study. *Environ Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2018 Nov 10];140:377–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.04.011>
133. Wu J, Li J, Peng J, Li W, Xu G, Dong C. Applying land use regression model to estimate spatial variation of PM_{2.5} in Beijing, China. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2015 May 10 [cited 2018 Nov 10];22(9):7045–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-014-3893-5>
134. Eeftens M, Beelen R, De Hoogh K, 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.
135. Moore DK, Jerrett M, Mack WJ, Künzli N. A land use regression model for predicting ambient fine particulate matter across Los Angeles, CA. *J*

- Environ Monit [Internet]. 2007 [cited 2018 Nov 10];9(3):246–52. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=B615795E>
136. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Gehring U, Koletzko S, et al. Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children. *Occup Environ Med* [Internet]. 2007 Jan 17 [cited 2018 Nov 10];64(1):8–16. Available from: <http://oem.bmj.com/cgi/doi/10.1136/oem.2006.028241>
137. Henderson SB, Beckerman B, Jerrett M, Brauer M. Application of land use regression to estimate long-term concentrations of traffic-related nitrogen oxides and fine particulate matter. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2018 Nov 10];41(7):2422–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17438795>
138. Ross Z, Jerrett M, Ito K, Tempalski B, Thurston GD. A land use regression for predicting fine particulate matter concentrations in the New York City region. *Atmos Environ* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2018 Nov 10];41(11):2255–69. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352231006011150>
139. Hochadel M, Heinrich J, Gehring U, Morgenstern V, Kuhlbusch T, Link E, et al. Predicting long-term average concentrations of traffic-related air pollutants using GIS-based information. *Atmos Environ* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2018 Nov 10];40(3):542–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352231005009222>

140. Brauer M, Hoek G, van Vliet P, Meliefste K, Fischer P, Gehring U, et al. Estimating long-term average particulate air pollution concentrations: application of traffic indicators and geographic information systems. *Epidemiology* [Internet]. 2003;14(2):228–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606891>
141. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Región de la Araucanía. División político administrativa y censal. Gob Chile. 2007;Santiago,.
142. Ministry of Health (MINSAL). Health Diagnosis According to the Social Determinants Approach, Araucania. Chil Gov. 2008;Santiago,.
143. Santiago CM, Raggi JPF, Erices LV. Urban growth trends in midsize Chilean cities: the case of Temuco. *urbe Rev Bras Gestão Urbana* [Internet]. 2016 Aug 22 [cited 2018 Nov 10];8(3):375–89. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2175-33692016000300375&lng=en&tlng=en
144. Universidad Mayor. Estudio de áreas verdes [Internet]. 2015. Available from: http://www.temucochile.com/theinfo/resultadoPlan/CapVIII_ESTUDIO_AR_EAS_VERDES.pdf
145. Gómez W, Salgado H, Vásquez F, Chávez C. Using stated preference methods to design cost-effective subsidy programs to induce technology adoption: An application to a stove program in southern Chile. *J Environ*

- Manage [Internet]. 2014;132:346–57. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2013.11.020>
146. Molina Sepúlveda V, Oyarzo Gómez E. Estudio de la factibilidad de un sistema eficiente de calefacción para la ciudad de Temuco. Available from <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2013/bpmfem722e/doc/bpmfem722e.pdf> f. 2013;
147. DICTUC, Ingeniería DICTUC. Actualización del inventario de emisiones atmosféricas en las comunas de Temuco y Padre las Casas [Internet]. 2008 [cited 2018 Mar 3]. Available from: <https://www.cepal.org/ilpes/noticias/paginas/3/36023/DICTUC2007-Inventario2005.pdf>
148. Díaz-Robles LA, Ortega JC, Fu JS, Reed GD, Chow JC, Watson JG, et al. A hybrid ARIMA and artificial neural networks model to forecast particulate matter in urban areas: The case of Temuco, Chile. *Atmos Environ*. 2008;42(35):8331–40.
149. Quinteros M, Lu S, Balzquez C, Cárdenas-R J, Ossa X, Delgado-Saborit J, et al. Air Quality trends and data imputation in Temuco, Chile: a city heavily impacted by residential Wood burning. *Atmos Environ Forthcom*. 2018;
150. Pozo K, Estellano VH, Harner T, Diaz-Robles L, Cereceda-Balic F, Etcharren P, et al. Assessing Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)

using passive air sampling in the atmosphere of one of the most wood-smoke-polluted cities in Chile: The case study of Temuco. *Chemosphere* [Internet]. 2015;134:475–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.04.077>

151. Cereceda-Balic F, Fadic X, Llanos AL, Domínguez AM, Guevara JL, Vidal V, et al. Obtaining polycyclic aromatic hydrocarbon concentration ratios and molecular markers for residential wood combustion: Temuco, a case study. *J Air Waste Manage Assoc.* 2012;62(1):44–51.
152. Tsapakis M, Lagoudaki E, Stephanou EG, Kavouras IG, Koutrakis P, Oyola P, et al. The composition and sources of PM_{2.5} organic aerosol in two urban areas of Chile. *Atmos Environ* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2018 Nov 10];36(23):3851–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352231002002698>
153. Kavouras IG, Koutrakis P, Cereceda-Balic F, Oyola P. Source apportionment of PM₁₀ and PM_{2.5} in five Chilean cities using factor analysis. *J Air Waste Manag Assoc.* 2001;51(3):451–64.
154. Gil L, Cáceres D, Quiñones L, Adonis M, Gill L, Cáceres D, et al. Contaminación del aire en espacios interiores y exteriores en la ciudad de Temuco. *Ambient y Desarro* [Internet]. 1997;13(1):70–8. Available from: <http://www.cipma.cl/web/200.75.6.169/RAD/1997-1.html>
155. Ministerio de Medio Ambiente. Planes de Descontaminación Atmosférica

- Estrategia 2014 - 2018. Available from <http://portal.mma.gob.cl/planes-de-descontaminacion-atmosferica-estrategia-2014-2018/>. 2014;
156. Díaz-Robles L, Cortés S, Vergara-Fernández A, Ortega JC. Short Term Health Effects of Particulate Matter: A Comparison between Wood Smoke and Multi-Source Polluted Urban Areas in Chile. *Aerosol Air Qual Res* [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 10];15(1):306–18. Available from: <http://www.aaqr.org/doi/10.4209/aaqr.2013.10.0316>
157. Sanhueza P, Vargas C, Mellado P. [Impact of air pollution by fine particulate matter (PM₁₀) on daily mortality in Temuco, Chile]. *Rev Med Chil* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Nov 10];134(6):754–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130951>
158. Sanhueza PA, Torreblanca MA, Diaz-Robles LA, Nicolas Schiappacasse L, Silva MP, Astelle TD, et al. Particulate Air Pollution and Health Effects for Cardiovascular and Respiratory Causes in Temuco, Chile: A Wood-Smoke-Polluted Urban Area. *J Air Waste Manage Assoc* [Internet]. 2009;59(12):1481–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066914>
159. Szklo M, Nieto J. *Epidemiology: Beyond The Basics*. Learning. J& B, editor. Burlington, Massachusetts; 2014.
160. Eeftens M, Beelen R, de Hoogh K, 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* [Internet]. 2012 Oct 16 [cited 2018 Oct 22];46(20):11195–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963366>

161. Cyrus J, Eeftens M, Heinrich J, Ampe C, Armengaud A, Beelen R, et al. Variation of NO₂ and NO_x concentrations between and within 36 European study areas: Results from the ESCAPE study. *Atmos Environ*. 2012;62(2):374–90.
162. Beelen R, Hoek G, Vienneau D, Eeftens M, Dimakopoulou K, Pedeli X, et al. Development of NO₂ and NO_x land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe - The ESCAPE project. *Atmos Environ*. 2013;72(2):10–23.
163. Wang M, Beelen R, Basagana X, Becker T, Cesaroni G, De Hoogh K, et al. Evaluation of land use regression models for NO₂ and particulate matter in 20 European study areas: The ESCAPE project. *Environ Sci Technol*. 2013;47(9).
164. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* [Internet]. 1999 Jan [cited 2018 Nov 10];10(1):37–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9888278>
165. Hastie T, Tibshirani R. *Generalized Additive Models*. 1st ed. Florida, USA: Chapman & Hall; 1990.

166. Roberts S, James R, Williams P. General principles of toxicology. In: Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications. 2015. p. 1–28.
167. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. Moving beyond linearity. In: An Introduction to Statistical Learning. 2015. p. 265–301.
168. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW, Davey Smith G. Indicators of socioeconomic position (part 1). J Epidemiol Community Health [Internet]. 2006;60(1):7–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361448>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2465546>
169. Neter J, Kutner M, Nachtsheim C, Wasserman W. Logistic Regression, Poisson Regression and Generalized Linear Models. In: Applied Linear Statistical Models. 1996. p. 590–9.
170. VanderWeele T. Explanation in causal inference: methods for mediation and interaction. New York, NY: Oxford University Press; 2015.
171. Richiardi L, Bellocco R, Zugna D. Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation and bias. Int J Epidemiol [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2018 Nov 10];42(5):1511–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019424>
172. QGIS Development Team. QGIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project. Available from

<http://qgis.osgeo.org>. 2018;

173. Caiza Sánchez ME, Díaz Rosselló JL, Simini F. [Ponderal index to describe a term neonatal population]. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2003 Jul [cited 2018 Nov 10];59(1):48–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887873>
174. Organización Panamericana de la Salud. Estudios de caso sobre ética de la investigación internacional en salud. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud; 2014.
175. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. WHO. 2002;Geneva: CI.
176. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. 2002;
177. Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. :83–96.
178. Kellert S, Wilson EO. *The Biophilia Hypothesis*. Washington DC: Island Press; 1993.
179. Ulrich RS. *Human Behavior & Environment: Advances in Theory & Research*. New York: ALTMAN, I. & WOHLWILL, J. F.; 1993.
180. Kaplan R, Kaplan S. Well-being, Reasonableness, and the Natural

Environment. *Appl Psychol Heal well-being*. 2011;3(3):304–21.

181. Rook GAW, Lowry CA, Raison CL. Microbial “Old Friends”, immunoregulation and stress resilience. *Evol Med public Heal*. 2013 Jan;2013(1):46–64.
182. Crofton EJ, Zhang Y, Green TA. Inoculation Stress Hypothesis of Environmental Enrichment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Feb;49(409):19–31.
183. Hartig R, Mitchell R, de Vries S, Frumkin H. Nature and health. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2014;35:207–28. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84897052253&partnerID=tZOtx3y1>
184. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proceedings Biol Sci*. 2005 Apr;272(1564):671–7.
185. Ebisu K, Holford TR, Bell ML. Association between greenness, urbanicity, and birth weight. *Sci Total Environ* [Internet]. 2016;542:750–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.111>
186. Hystad P, Davies HW, Frank L, Loon J Van, Gehring U, Tamburic L, et al. Residential Greenness and Birth Outcomes: Evaluating the Influence of Spatially Correlated Built-Environment Factors. *Environ Health Perspect*.

2014;122(10):1095–102.

187. Markevych I, Fuertes E, Tiesler CMT, Birk M, Bauer CP, Koletzko S, et al. Surrounding greenness and birth weight: Results from the GINIplus and LISAplus birth cohorts in Munich. *Health Place* [Internet]. 2014;26:39–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2013.12.001>
188. Casey JA, James P, Rudolph KE, Wu C Da, Schwartz BS. Greenness and birth outcomes in a range of Pennsylvania communities. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(3).
189. Donovan GH, Michael YL, Butry DT, Sullivan AD, Chase JM. Urban trees and the risk of poor birth outcomes. *Health Place* [Internet]. 2011;17(1):390–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2010.11.004>
190. Abelt K, McLafferty S. Green Streets: Urban Green and Birth Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Jul;14(7).
191. Rigolon A. A complex landscape of inequity in access to urban parks: A literature review. *Landsc Urban Plan* [Internet]. 2016;153:160–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.landurbplan.2016.05.017>
192. Rigolon A, Browning M, Lee K, Shin S. Access to Urban Green Space in Cities of the Global South: A Systematic Literature Review. *Urban Sci* [Internet]. 2018;2(3):67. Available from: <http://www.mdpi.com/2413-8851/2/3/67>
193. Zhou X, Kim J. Social disparities in tree canopy and park accessibility: A

case study of six cities in Illinois using GIS and remote sensing. *Urban For Urban Green* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2018 Nov 27];12(1):88–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1618866713000022>

194. Wolch JR, Byrne J, Newell JP. Urban green space, public health, and environmental justice: The challenge of making cities “just green enough.” *Landsc Urban Plan* [Internet]. 2014;125:234–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.landurbplan.2014.01.017>
195. United Nations Human Settlements Programme. *State of Latin American and Caribbean Cities 2012. Towards a new urban transition.* United Nations Habitat. 2012;
196. Siemens. *Latin American Green City Index. Assessing the environmental performance of Latin America’s major cities.* Available at: https://www.siemens.com/entry/cc/features/greencityindex_international/all/en/pdf/report_latam_en.pdf [Internet]. 2010; Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Latin+American+Green+City+Index#1>
197. Sabatini F. *La segregación social del espacio en las ciudades de América Latina.* *Cuad Inst Estud Urbanos, Univ Católica Chile, Ser Azul* [Internet]. 2003;35:59–70. Available from: <http://www.iadb.org.uy/sds/doc/SOCSabatiniSegregacion.pdf>

198. Minsal. Diagnosticos regionales en salud con enfoque en determinantes sociales. Ficha regional: Araucania. Available from http://epi.minsal.cl/datos-drs/9_araucania.pdf. 2016;
199. INE. Compendio Estadístico Región de la Araucania. Available from www.inearaucania.cl/archivos/files/pdf/./Compendio%202017.pdf. 2017;
200. Ministerio de Desarrollo Social. Encuesta Caracterización Socio económica. Situación de pobreza. Síntesis de resultados. Available from http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen-multidimensional/casen/docs/Resultados_pobreza_Casen_2017.pdf. 2017;
201. Universidad Mayor. Estudio de actualización diagnóstico territorial de Temuco para modificación al plan regulador. Temuco; 2015.
202. Romero-Mieres M, Rebolledo S, Jaramillo P. Árboles ornamentales de la ciudad de Temuco, Región de la Araucanía (IX), Chile. *Chloris Chil*. 2009;12(1).
203. Ministerio de Agricultura. Región de la Araucanía. Información regional 2018. Gob Chile [Internet]. 2018;16. Available from: www.odepa.gob.cl
204. WHO. Urban planning, environment and health: from evidence to policy action - Meeting report -. World Heal Organ Reg Off Eur [Internet]. 2010;119. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/114448/E93987.pdf

205. Quinteros M, Ossa X, Blanco E, Yohannssen K, Bartington S, Ruiz-Rudolph P. Cohort Profile: Temuco and Padre Las Casas cohort, Chile. *Process*. 2019;
206. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://wwwR-project.org/>. 2013;
207. Quinteros M, Balzquez C, Yohanssen K, Ruiz-Rudolph P. Assessment of automatic geocoding tools in Temuco, Chile: a study using addresses from hand-written hospital record files. *Prep*. 2019;
208. US Geology Survey. Viewer Global visualization. Available at: <https://glovis.usgs.gov/>. 2017;
209. Cusack L, Larkin A, Carozza S, Hystad P. Associations between residential greenness and birth outcomes across Texas. *Environ Res*. 2017 Jan;152:88–95.
210. Laurent O, Wu J, Li L, Milesi C. Green spaces and pregnancy outcomes in Southern California. *Health Place* [Internet]. 2013;24:190–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2013.09.016>
211. Young C, Laurent O, Chung JH, Wu J. Geographic Distribution of Healthy Resources and Adverse Pregnancy Outcomes. *Matern Child Health J*. 2016;20(8):1673–9.
212. Donovan GH, Michael YL, Butry DT, Sullivan AD, Chase JM. Urban trees

- and the risk of poor birth outcomes. *Health Place* [Internet]. 2011;17(1):390–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthplace.2010.11.004>
213. Agay-Shay K, Peled A, Crespo AV, Peretz C, Amitai Y, Linn S, et al. Green spaces and adverse pregnancy outcomes. *Occup Environ Med*. 2014;71(8):562–9.
214. Ebisu K, Holford TR, Bell ML. Association between greenness, urbanicity, and birth weight. *Sci Total Environ* [Internet]. 2016;542:750–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.111>
215. Eeftens M, Meier R, Schindler C, Aguilera I, Phuleria H, Ineichen A, et al. Development of land use regression models for nitrogen dioxide, ultrafine particles, lung deposited surface area, and four other markers of particulate matter pollution in the Swiss SAPALDIA regions. *Environ Health* [Internet]. 2016;15(1):53. Available from: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-016-0137-9>
216. O'Callaghan-Gordo C, Kogevinas M, Cirach M, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Delfrade J, et al. Residential proximity to green spaces and breast cancer risk: The multicase-control study in Spain (MCC-Spain). *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 May 13];221(8):1097–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30076044>
217. Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, Piel C, Migault L, Pouchieu C, et al.

Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population. *Environ Res* [Internet]. 2017 Nov [cited 2019 May 14];159:321–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28837904>

218. Gómez-Barroso D, García-Pérez J, López-Abente G, Tamayo-Uria I, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, et al. Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2016 Dec 31 [cited 2019 May 14];15(1):18. Available from: <http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12942-016-0047-7>
219. Servicio Agrícola y Ganadero. Informe de venta de plaguicidas de uso agrícola en Chile. Año 2012. Gobierno. 2012;
220. Arauco. Guía para el manejo de la vegetación competidora en forestal arauco. For Arauco. 2012;
221. Nascimento MM, Da Rocha GO, De Andrade JB. Pesticides in fine airborne particles: From a green analysis method to atmospheric characterization and risk assessment. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–11.
222. Saldana TM, Basso O, Baird DD, Hoppin JA, Weinberg CR, Blair A, et al. Pesticide exposure and hypertensive disorders during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1393–6.

223. Municipalidad de Temuco. Diagnostico sistematico territorial. 2016;45.
Available from:
[http://www.temucochile.com/themunicipio/manuales/Antecedentes Medio Físico- Límites Territoriales.pdf](http://www.temucochile.com/themunicipio/manuales/Antecedentes_Medio_Físico- Límites Territoriales.pdf)
224. Environment Protection Agency. Illegal Dumping Prevention Guidebook. USA. 1998;
225. Bell ML, Belanger K. Review of research on residential mobility during pregnancy: consequences for assessment of prenatal environmental exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22(5):429–38.
226. Hodgson S, Shirley M, Bythell M, Rankin J. Residential mobility during pregnancy in the north of England. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:1–9.
227. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev* [Internet]. 2016 Oct 7 [cited 2016 Oct 27];96(4):1509–65. Available from:
<http://physrev.physiology.org/content/96/4/1509>
228. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2018 Oct 12];21(5):521–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437143>

229. ACOG. Committee opinion. First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2015;701(638):1–4.
230. Nieuwenhuijsen MJ, Dadvand P, Grelhier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ Health* [Internet]. 2013;12(1):1. Available from: Environmental Health
231. Buck G, Platt R. *Reproductive and Perinatal Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2011.
232. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Brain Behav Immun*. 2011;31(3):363–73.
233. ACOG. Exposure to Toxic Environmental Agents. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2013;(4).
234. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in Pregnancy and Women of Childbearing Age. *Am J Med* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Nov 26];122(10):890–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786154>
235. Steegers EAP, Dadvand P, Von, Duvetkot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010;376:631–44.
236. Ekouevi K, Tuntivate V. Household Energy Access for Cooking and Heating: Lessons Learned and the Way Forward. World Bank [Internet]. 2012;96. Available from: <http://books.google.at/books?id=9HVd-vwkEcwC>

237. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N, et al. Literature review of emissions of modern wood combustion devices and emissions reducing technologies , under real-life conditions FINAL REPORT. Flanders Environmental Agency. 2017;
238. 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.
239. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* [Internet]. 2012 Aug [cited 2018 Nov 26];117:100–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726801>
240. Bosetti C, Nieuwenhuijsen MJ, Gallus S, Cipriani S, La Vecchia C, Parazzini F. Ambient particulate matter and preterm birth or birth weight: A review of the literature. *Arch Toxicol*. 2010;84(6):447–60.
241. 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(February):190–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.021>
242. Jorquera H, Barraza F, Heyer J, Valdivia G, Schiappacasse LN, Montoya LD. Indoor PM2.5 in an urban zone with heavy wood smoke pollution: The

- case of Temuco, Chile. *Environ Pollut.* 2018;236:477–87.
243. Ministerio del Medio Ambiente. Plan de prevención y descontaminación atmosférica Temuco y Padre Las Casas. DS 8 del 2015 MMA. Gobierno de Chile, editor. 2015.
244. CNN Chile. Las ciudades más contaminadas de Sudamérica y el mundo | CNN [Internet]. 2009 [cited 2019 Jun 2]. Available from: <https://cnnespanol.cnn.com/2019/03/05/las-ciudades-sudamericanas-mas-contaminadas-6-chilenas-lideran-la-lista/>
245. Ministerio de Desarrollo Social. Encuesta Caracterización Socio económica. Perfil Región de la Araucanía. Available from http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen/casen_perfil_9.php. 2011;
246. Brown MA, Lindheimer MD, Swiet M de, Assche A Van, Moutquin J-M. The classification and diagnosis of the Hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* [Internet]. 2001 [cited 2018 Nov 22];20(1):ix–xiv. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044323>
247. Ruiz-Rudolph P, Quinteros M, Delgado-Saborit J, Blazquez C. Characterization of PM_{2.5} and wood burning tracer in Temuco, Chile: a temporal and spatial analysis. Prep. 2019;

248. Quinteros M, Delgado-Saborit J, Blazquez C, Ruiz-Rudolph P. Land use regression modelling of air pollution: A case study in Temuco: a city heavily impacted by residential wood-burning. Prep. 2019;
249. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res* [Internet]. 2017 Mar 29 [cited 2019 Jun 2];40(3):213–20. Available from: <http://www.nature.com/articles/hr2016126>
250. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2019 Jun 2];25(10):1862–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351492>
251. European Lung Foundation. First evidence that soot from polluted air is reaching placenta -- ScienceDaily. *ScienceDaily* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 16]; Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/09/180916152704.htm>
252. Dadvand P, Figueras F, Basagaña X, R B, Martinez D, Cirach M, et al. Ambient air pollution and preeclampsia: a spatiotemporal analysis. *Child Heal*. 2012;120(10):1481–7.
253. Ministerio de Vivienda y Urbanismo - Gobierno de Chile - (Catastro Parques Urbanos). *Catastro Parques Urbanos 2017 - 2018* [Internet]. [cited 2019 May 18]. Available from:

http://www.minvu.cl/opensite_20150723153653.aspx

254. Reyes S, Figueroa IM. Distribución, superficie y accesibilidad de las áreas verdes en Santiago de Chile. *Eure*. 2010;36(109):89–110.

9 Anexos

9.1 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**

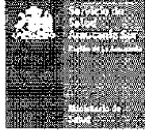
**A : DR. PABLO RUIZ RODOLPH
INVESTIGADORA PRINCIPAL**

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: DPI20140093 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.

DIRECCION SERVICIO DE SALUD ARAUCANIA SUR
COMITÉ DE EVALUACIÓN ÉTICA CIENTÍFICA

Andrés Bello N° 636 - Temuco - Fono: 452557064 - www.araucaniasur.cl



Participan en el proceso de deliberación los siguientes miembros del Comité:

- Dr. Patricio Valdés García Presidente Comité de Ética, Servicio Salud Araucanía Sur
- D. Hardy Müller Osses Secretario Comité de Ética, Servicio Salud Araucanía Sur
- D. Enrique Valenzuela Hernández Químico Farmacéutico, Depto. Salud Municipal de Temuco.
- Natalia Chahin Inostroza Kinesiólogo, Miembro Universidad Mayor de Temuco
- D. Roberto Matamoros Pinel Director Académico Universidad Santo Tomas
- D. Roberto Cea Mora Miembro de la Comunidad
- Sra. Loreto Rodríguez Barrios Filósofa-Docente Universidad de la Frontera

Para constancia firma,



HARDY MÜLLER OSSES
SECRETARIO
COMITÉ DE EVALUACIÓN ÉTICA CIENTÍFICA
SERVICIO DE SALUD ARAUCANIA SUR

HMO/mfb.

9.2 Anexo 2. Artículo publicado

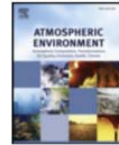
Atmospheric Environment 200 (2019) 40–49



Contents lists available at ScienceDirect

Atmospheric Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atmosenv



Use of data imputation tools to reconstruct incomplete air quality datasets: A case-study in Temuco, Chile



María Elisa Quinteros^{a,b}, Siyao Lu^c, Carola Blazquez^d, Juan Pablo Cárdenas-R^e, Ximena Ossa^f, Juana-María Delgado-Saborit^{g,h,i,j}, Roy M. Harrison^{g,k}, Pablo Ruiz-Rudolph^{l,*}

^a Programa Doctorado en Salud Pública, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile

^b Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca, 3460000, Chile

^c Department of Environmental Health Sciences, University of Michigan, 1415 Washington Heights, Ann Arbor, MI 48109, USA

^d Department of Engineering Sciences, Universidad Andres Bello, Quilota 980, Viña del Mar, 2531015, Chile

^e Departamento de Ingeniería en Obras Civiles, Instituto del Medio Ambiente, Universidad de La Frontera, Avenida Francisco Salazar 01145, Casilla 54-D, Temuco, Chile

^f Departamento de Salud Pública y Centro de Excelencia CIGES, Universidad de la Frontera, Caro Solar 115, Temuco, Chile

^g Division of Environmental Health and Risk Management, School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, B152TT, UK

^h ISGlobal Barcelona Institute for Global Health, Barcelona Biomedical Research Park, Doctor Aiguader 88, 08003, Barcelona, Spain

ⁱ Pompeu Fabra University, Plaça de la Mercè 10, 08002, Barcelona, Spain

^j Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Avenida Monforte de Lenos 5, E-28029, Madrid, Spain

^k Department of Environmental Sciences / Center of Excellence in Environmental Studies, King Abdulaziz University, PO Box 80203, Jeddah, 21589, Saudi Arabia

^l Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Keywords:

Wood-burning
Air pollution
Missing data
Multiple imputation
Environmental epidemiology
Single imputation

ABSTRACT

Missing data from air quality datasets is a common problem, but is much more severe in small cities or localities. This poses a great challenge for environmental epidemiology as high exposures to pollutants worldwide occur in these settings and gaps in datasets hinder health studies that could later inform local and international policies. Here, we propose the use of imputation methods as a tool to reconstruct air quality datasets and have applied this approach to an air quality dataset in Temuco, a mid-size city in Chile as a case-study. We attempted to reconstruct the database comparing five approaches: mean imputation, conditional mean imputation, K-Nearest Neighbor imputation, multiple imputation and Bayesian Principal Component Analysis imputation. As a base for the imputation methods, linear regression models were fitted for $PM_{2.5}$ against other air quality and meteorological variables. Methods were challenged against validation sets where data was removed artificially. Imputation methods were able to reconstruct the dataset with good performance in terms of completeness, errors, and bias, even when challenged against the validations sets. The performance improved when including

* Corresponding author. Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia 939, Independencia, Santiago, Chile.

E-mail address: pabloriguiz@uchile.cl (P. Ruiz-Rudolph).

<https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.11.053>

Received 6 June 2018; Received in revised form 14 November 2018; Accepted 25 November 2018

Available online 07 December 2018

1352-2310/ © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

covariates from a second monitoring station in Temuco. K-Nearest Neighbor imputation showed slightly better performance than multiple imputation for error (25% vs. 27%) and bias (2.1% vs. 3.9%), but presented lower completeness (70% vs. 100%). In summary, our results show that the imputation methods can be a useful tool in reconstructing air quality datasets in a real-life situation.

1. Introduction

Missing data in environmental monitoring is a common problem worldwide, but can be much more severe in small cities or localities (Green and Sánchez, 2012). Some conditions that drive this higher than usual losses in air quality networks include lack of coverage and representativeness, main localization in capital cities, stations run manually, instrument failures, and human errors (Riojas-Rodríguez et al., 2016; Toro et al., 2015). This is a great challenge for environmental epidemiology, as higher exposures to pollutants often occur in these settings, particularly in lower income countries, and this lack of data could later hinders health impact assessments (Pascal et al., 2013) or epidemiological studies that in turn could inform local and international policies (World Health Organization, 2016).

Missing data is, at its root, a statistical problem. It represents a form of measurement error that may both bias the sample and decrease sample size (Little and Rubin, 1987). Proper handling of missing data should be observed in all statistical analyses, and the methods to be used depend on the missing mechanism (Little and Rubin, 1987). Basically, there are three possible mechanisms: i) missing completely at random (MCAR), where missing data are unrelated to either observed or unobserved data; ii) missing at random (MAR), where missing data are partially related to observed data; and, iii) missing not at random (MNAR), also known as non-ignorable or non-response, where missing observations are related to values of the unobserved data (Little and Rubin, 1987).

When faced with missing data, researchers often employ the complete case approach, also called list-wise deletion, where the analysis is performed after deleting all observations with any missing data (van Buuren, 2012). As a result, sample size and statistical power is reduced, and bias may be introduced if data are MNAR. Another common

approach is single imputation, where missing data are replaced or imputed with a single value provided by a suitable method such as mean imputation, random imputation, or conditional mean imputation. However, these methods may generate biased and unsatisfactory results, as the imputation error is neglected, and thus underestimating standard errors (Greenland and Finkle, 1995).

Since the mid-eighties more sophisticated approaches have been introduced, including expectation maximization, weighted estimating equation methods, and particularly, K-Nearest Neighbor, multiple imputation and imputation using Bayesian Principal Component Analysis. The nearest neighbor imputation draws imputed values from the closest observation based on the absolute difference between the linear prediction for the missing value and that for the complete values (Dixon, 1979). Multiple imputation is based on Bayesian methods, and its main purpose is to properly reproduce the variance/covariance matrix had the data been complete, thus providing valid inference under MAR assumptions (Little and Rubin, 1987). It uses an iterative form of stochastic imputation, creating multiples copies of the database, where missing values are replaced by imputed values from a posterior predictive distribution using the partially observed data. Subsequently, every database is analyzed and results are combined, including standard errors. Therefore, data uncertainty is incorporated in the process (Little and Rubin, 1987; Rubin, 1987). The Bayesian Principal Component Analysis imputation involves Bayesian estimation of missing values with the iterative expectation maximization algorithm. This analysis is based on three processes: principal component regression, Bayesian estimation, and an expectation-maximization (EM)-like repetitive algorithm (Bishop, 1999).

Despite the fact that imputations tools are available in many statistical packages, they are not often used in epidemiological studies (Klebanoff and Cole, 2008; Sterne et al., 2009; Stuart et al., 2009).



Fig. 1. Map of Temuco and monitoring stations.

Moreover, in environmental epidemiology the most common approaches have been to ignore them (i.e., the complete case analysis), to replace missing data based on prior knowledge, or to use single imputation, for instance, from a multiple regression (Roda et al., 2014). Some studies have included multiple imputation applied to air quality datasets (Junger and de Leon, 2009, 2015; Junninen et al., 2004; Roda et al., 2014), but overall its application remains scarce with few tests of performance in real-life situations and providing little guidance with respect to the application in other settings.

Here, we propose to use imputation methods as a tool to reconstruct air quality datasets and applying them to an air quality dataset in Temuco, a mid-size city in Chile as a case-study. Temuco resembles the problems faced in many small-medium cities in the world, whose datasets may be fragmented. It also faces a major environmental health problem being heavily impacted by residential wood-burning, as many southern Chilean cities, highlighting the importance of having full data for epidemiological studies (Díaz-Robles et al., 2008; Gómez et al., 2014; Villalobos et al., 2017). In this study, we attempt to reconstruct the database comparing five approaches: mean imputation, conditional mean imputation, K-Nearest Neighbor imputation, multiple imputation and Bayesian Principal Component Analysis imputation. The overall approach considers i) developing a standard regression model of $PM_{2.5}$ using available predictors that could explain the air pollutant concentration in the case study (i.e. meteorological and co-pollutants), ii) based on the best models, applying the imputation methods to complete the datasets, iii) building validation datasets by artificially removing data, and iv) assessing the performance of the methods in reconstructing the removed data in the validation sets. The application of the best method is expected to be used in a real-life situation in Temuco by completing the $PM_{2.5}$ datasets required to build a land-use regression model, which will later be used to estimate exposures in a health study of wood-burning air pollution and pregnancy outcomes (Ruiz-Rudolph, 2014).

2. Methods

2.1. Study area

Temuco is a mid-size city of 290,000 inhabitants located in the Araucanía Region, in southern Chile (longitude 39.7°E; latitude 73.0°S) in a valley crossed by the Cautín river and surrounded by hills, native forest, and agricultural fields (Minsal, 2016). The “Great Temuco” is a conurbation of two cities: Temuco, to the north, and Padre Las Casas, to the south across the river (Fig. 1). Temuco, and the Araucanía region in general, present a population of medium to low socioeconomic status, which is reflected by the 22.9% of the households that are classified as poor, and by the only 8.2 years of schooling on average of the head of the household (Ministerio de Desarrollo Social, 2011). The city experiences a Mediterranean climate with oceanic influence (Csb), with average temperatures close to 12 °C, rainfall above 1000 mm per year, and marked seasonal differences, with cold, humid winters, and low wind speeds associated with poor air pollution dispersion (Ministerio de Medio Ambiente, 2014).

The study area has some characteristics different from other many Chilean cities but similar to many in the south. For example, the industrial activity in the area is low with agriculture being the main economic activity (Minsal, 2016). Known air pollution sources include some stationary emissions such as industrial wood- and coal-fired boilers associated with the processed woods industry (Ministerio del Medio Ambiente, 2015), and a medium-sized fleet of 67,800 motorized vehicles (INE, 2017). However, the largest aggregated source of $PM_{2.5}$ and PM_{10} is the residential wood-burning that is used throughout the city in winter for heating and cooking. More than 88% of homes have woodstoves, and approximately 654,000 m³ of wood are used per year (Gómez et al., 2014; Ministerio del Medio Ambiente, 2015; Molina Sepúlveda and Oyarzo Gómez, 2013; Villalobos et al., 2017).

2.2. Data sources

The Great Temuco has an air pollution monitoring network that measures PM_{10} , $PM_{2.5}$, SO_2 , NO_x , O_3 , CO , and meteorological variables. This network is run by the Ministry of the Environmental, and hourly data is available online (Ministerio de Medio Ambiente, 2017). The network is comprised by two stations in Temuco (*Las Encinas* and *Museo Ferroviario* stations) and another one in Padre Las Casas (Fig. 1). The three stations began $PM_{2.5}$ measurements in 2009. Since *Las Encinas* contains more the complete sets, we focus in reconstructing its full series of $PM_{2.5}$ from 2009 to 2014, so it can be later used to estimate historical exposures. Note that there is no available dataset capturing the regional contribution of air pollutants levels in the studied area. Additional meteorological data were obtained from the *Maquehue* station run by the Meteorological Office of Chile (*Dirección Meteorológica de Chile*, 2016), which is located outside the urban area, about 3 km south of the downtown area close to a former aerodrome.

2.3. Statistical analysis and imputation methods

Hourly air pollution data was converted to daily means according to the national legislation (Ministerio del Medio Ambiente, 2018). After an initial analysis of completeness, the missing data mechanism was diagnosed using two tests: Little's MCAR test (Little, 1988) and the test of missingness (Schafer and Graham, 2002). The data distribution was explored for all variables through histograms, Q-Q plots and the Shapiro-Wilk to test normality (Figure S 1). As distributions of $PM_{2.5}$ and PM_{10} were heavily skewed, they were log-transformed, which improved their performance and were used in further analysis. Descriptive analyses were performed for all variables including mean, median, percentiles and measures of dispersion (Table S1-S 2), along with boxplots by year (Fig. S2), season (Fig. S3) and precipitations (Fig. S4). To explore associations between variables, bivariate analyses were performed, including scatterplot and Pearson correlations for continuous variables and boxplots, *t*-test and one-way ANOVA, for categorical ones.

To reconstruct the datasets, five imputation methods were used: mean imputation, conditional mean imputation, K-Nearest Neighbor imputation, multiple imputation and Bayesian Principal Component Analysis imputation, which are all based on multivariate regression models of $PM_{2.5}$. We built two initial regression models using log-transformed $PM_{2.5}$ and usual covariates, as previously done (Díaz-Robles et al., 2008; Koutrakis et al., 2005; Sax et al., 2007). Model 1 included meteorological and temporal covariates, as well as PM_{10} from the same monitoring station, as shown in Equation (1).

$$\ln(PM_{2.5}) = \alpha + \sum \beta pm * p_i + \sum \beta t * t_i + \sum wt * w_i + \sum \beta rh * rh_i + \sum \beta p * p_i + \sum \beta y * y_i + \sum \beta m * m_i + \sum \beta d * d_i + \sum \beta h * h_i + \epsilon_i \quad (1)$$

Where, α is the regression intercept; βpm , βt , βw , βrh , βp , βy , βm , βd , and βh are the regression coefficients of the independent variables: $\ln(PM_{10})$, pm_i ; temperature, t_i ; wind speed, w_i ; relative humidity, rh_i ; precipitations p_i ; year, y_i ; month, m_i ; day of the week, d_i ; holiday, h_i , and error term ϵ_i , for observation i . $\ln(PM_{10})$, temperature and wind speed, precipitation, and relative humidity were included as continuous variables; while year, month, day of week, and holiday were included as categorical variables, creating dummy variables for each level. Additionally, Model 2 was fitted in a similar way than Model 1, but including the logs of $PM_{2.5}$ and PM_{10} from a second monitoring site, the *Museo Ferroviario* station.

Once solved, $PM_{2.5}$ could be expressed as the product of terms representing the concentration impact factor (f) for each variable, which were calculated by exponentiating the estimated β s, as shown in Equations (2) and (3).

$$f_i = \exp^{\beta \alpha} \quad (2)$$

$$PM_{2.5} = \alpha f_{p,i} f_{t,i} f_{w,i} f_{h,i} f_{p,i} f_{y,i} f_{m,i} f_{d,i} f_{h,i} \quad (3)$$

With f_i being the concentration impact factor for any given regression estimate β for variable x in observation i ; α being the $PM_{2.5}$ concentrations when all covariates hold their reference values; and $f_{p,i}$, $f_{t,i}$, $f_{w,i}$, $f_{h,i}$, $f_{p,i}$, $f_{y,i}$, $f_{m,i}$, $f_{d,i}$, and $f_{h,i}$ being the concentration impact factors for ln (PM_{10}), temperature, relative humidity, precipitations, year, month, day of the week and holiday, respectively. Notice that a sensitivity analysis was performed using Reduced Major Axis (RMA) regression to examine the functional relationship between $PM_{2.5}$ and PM_{10} .

Subsequently, the five imputations methods were applied to reconstruct the dataset. The first method was single imputation using the mean, where missing $PM_{2.5}$ values were replaced by the mean. The second imputation method, i.e., single imputation using conditional mean, where missing $PM_{2.5}$ values were replaced by estimates from the multiple linear regression model for all observations with complete covariates data. The third method was K-Nearest Neighbor imputation. Here, we used the “mi impute pmm” command in STATA 13 (StataCorp, College Station, TX) with 20 imputation sets and the 10 nearest neighbors. The command fills in the missing data with the closest values based on the absolute difference between the linear prediction for the missing value and the complete values. The fourth method was multiple imputation and was carried out using the ‘mi’ command in STATA 13 (StataCorp, College Station, TX). Basically, multiple imputation works through two stages—the imputation stage and the analysis stage. The imputation stage creates imputations through an iterative Markov Chain Monte Carlo process, assuming a multivariate normal underlying model. Twenty imputations were executed, and each imputation iterated 2000 times, generating complete datasets for both predictors and covariates. The convergence of the algorithm was verified by examining autocorrelation and trace plots of imputed values. Each completed dataset was verified to determine if the imputation process was complete. In the analysis stage, final model parameters were estimated by combining each result using Rubin’s combination rules (StataCorp.Ltd, 2013). Finally, Bayesian Principal Component Analysis imputation was employed. The number of principal components for each model was selected. Then, an Expectation–maximization approach along with a Bayesian model was employed to calculate the likelihood for a reconstructed value (Stacklies et al., 2007).

2.4. Validation datasets and evaluation of model performance

As we are unable to directly assess the quality of the imputation methods on missing data, a variation of a k-fold cross validation method was used (James et al., 2015). Briefly, a portion of the actual datasets was removed in a systematic way to later assess the ability of the methods to reconstruct this portion. To this end, validating datasets were built by removing $PM_{2.5}$ values from all 24 quarters from

January–March, 2009 to October–December, 2014, in order to attempt to reproduce the missing pattern observed in the case study (Table S 1). Thus, 24 sets were generated, with different quarter being removed in each set. Afterwards, each validating dataset was reconstructed using the five imputation methods and applying the two different base models (i.e., Model 1 and 2).

To evaluate the performance of environmental models, each imputed quarter was compared against the original set separately, using five indicators commonly used to assess the performance of environmental models (Bennett et al., 2013): i) Coefficient of determination (R^2), ii) Root of the mean square error (RMSE), iii) Mean Absolute Error (MAE), iv) Index of Agreement (IA), and v) Bias (B), as described in Equations (4)–(8):

$$R^2 = \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})(\hat{y}_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}} \right)^2 \quad (4)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (5)$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i| \quad (6)$$

$$IA = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (|y_i - \bar{y}| + |\hat{y}_i - \bar{y}|)^2} \quad (7)$$

$$B = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i) \quad (8)$$

Where, y_i and \hat{y}_i are the i th observation for the reconstructed and the comparison datasets, while \bar{y} and $\bar{\hat{y}}$ are the means for the reconstructed and comparison datasets. R^2 is a squared version of the Pearson correlation coefficient and ranges from 0 (bad) to 1 (good). It indicates how well the model explains the variance in the observations, compared with using their mean as the prediction. RMSE expresses the error in a metric that is in the same units as the original data. MAE is similar to RMSE except that the absolute value is used instead, thus, reducing the bias towards large events. IA, in turn, resembles to the coefficient of determination but is designed to better handle differences in modeled and observed means and variances. Finally, B calculates the mean error and indicates if the model tends to under- or over-estimate the measured data with an ideal value of zero. For log-transformed variables, the exponential form informs us the relative error or bias, and can be expressed as percentage (%).

Table 1
Data completeness for Temuco air quality and meteorological stations.

Year	Pollutants												Meteorological variables											
	PM _{2.5}		PM ₁₀		NO _x		O ₃		CO		Temperature			RH			Wind speed			Precipitation				
	LE	MF	LE	MF	LE	MF	LE	MF	LE	MF	LE	MF	MQ	LE	MF	MQ	LE	MF	MQ	LE	MF	MQ		
2009	0.94	0.93	0.94	0.93	0.69	NA	0.94	NA	0.94	NA	0.99	0.99	1.00	0.94	0.99	1.00	0.99	0.91	1.00	0.99	NA	1.00	1.00	
2010	0.71	0.64	0.71	0.64	NA	NA	0.33	NA	0.33	NA	0.78	0.54	1.00	0.66	0.57	1.00	0.75	0.65	1.00	0.32	0.19	1.00	1.00	
2011	0.90	0.70	0.90	0.70	NA	NA	0.00	NA	0.00	NA	0.89	0.72	1.00	0.90	0.71	1.00	0.89	0.70	1.00	NA	NA	1.00	1.00	
2012	0.71	0.98	0.71	0.98	NA	NA	0.45	NA	0.45	NA	0.74	0.98	1.00	0.74	0.98	1.00	0.74	0.94	1.00	0.75	0.98	1.00	1.00	
2013	0.79	0.81	0.79	0.81	NA	NA	0.44	NA	0.44	NA	0.79	0.85	1.00	0.75	0.73	1.00	0.46	0.49	1.00	0.45	0.50	1.00	1.00	
2014	0.99	0.98	0.99	0.98	NA	NA	0.00	NA	0.00	NA	NA	NA	0.67	NA	NA	0.67	0.76	0.76	0.67	NA	NA	0.70	0.70	
Total	0.84	0.84	0.84	0.84	0.69	NA	0.36	NA	0.36	NA	0.84	0.82	0.95	0.80	0.80	0.95	0.77	0.74	0.95	0.63	0.28	0.95	0.95	

* In bold, completeness > 90%. LE: Las Encinas. MF: Museo Ferroviario. MQ: Maquehue. NA: no available.
*Wind speed: scalar average.

3. Results

3.1. Data completeness and pattern of missingness

Table 1 shows data completeness for the monitoring stations. In general, completeness of PM₁₀ and PM_{2.5} was not very high, with losses of the order of 20%, and a slightly better performance of *Las Encinas* compared to *Museo Ferroviario*. For the other pollutants (NO_x, CO, O₃), completeness was even worse. This highlights the need to reconstruct the PM datasets, as a large portion of the health data would not have exposure data available. Meteorological variables presented a much better performance, particularly at the *Maquehue* station, so it was used for the regression models.

The pattern of missingness is shown in Table 2. When considering PM₁₀, PM_{2.5}, and meteorological variables (temperature, relative humidity, precipitation, and wind speed) at *Las Encinas*, the main pattern is complete case (76%), followed by missing PM_{2.5} and PM₁₀ (9%), and PM_{2.5} only (7%) with all other patterns being negligible. A similar pattern is observed for the *Museo Ferroviario* dataset. The Little test obtained a Chi² of 762 (df: 72, p < 0.01), indicating that the data seems to be MAR because there exists an identifiable pattern for the missing data. In addition, the test of missingness for independence showed that data was MAR with losses associated with other variables in the dataset: PM₁₀ (OR = 1.5; p < 0.01), years (overall p < 0.01), March (OR = 0.3; p < 0.01), April (OR = 0.4; p < 0.01), September (OR = 0.5; p = 0.05), and October (OR = 0.5; p = 0.02) (Table S4).

3.2. Variable characterization

Table 3 and Fig. S2 show summary statistics and distributions for PM_{2.5} and PM₁₀. Overall, PM_{2.5} and PM₁₀ concentrations exceeded national standards and international guidelines with PM_{2.5} concentrations being significantly above the national annual standard of 20 µg/m³ (Ministerio de Medio Ambiente, 2014) and the WHO annual Air Quality Guideline of 10 µg/m³ (World Health Organization, 2006). Many days exceeded the national daily standard of 50 µg/m³, and even reached concentrations as high as 200 µg/m³. PM₁₀ also showed concentrations above standards, but mainly driven by PM_{2.5}, as about 80% of PM₁₀ is comprised of PM_{2.5} (Ministerio del Medio Ambiente, 2015).

The bivariate analyses (Fig. 2) show strong associations of PM_{2.5} with temporal variables such as some years (with no temporal trend) and month (higher in winter), but not with weekday or weekends. Additional associations were observed with PM₁₀ (directly associated), temperature (higher when cold), relative humidity (higher when humid), and wind speed (higher when stagnant), but not with precipitations. When analyzing hourly patterns (Fig. S3), highest concentrations were observed at night from 6 p.m. to 4 a.m., independent of the day of the week, with the pattern more pronounced in winter,

and with little evidence of other peaks associated with traffic-rush hours. These patterns are all in agreement with small, residential wood-burning particles being the main source of PM_{2.5}, which persist in summer due to the use of stoves for cooking, although attenuated.

3.3. Regression model and imputation

Results of initial regression models for log PM_{2.5} of *Las Encinas* are shown in Table 4. Model 1, which included predictors from *Las Encinas* only, presented a high R² of 0.91, and RMSE of 0.317, implying an error of about 31%. Strong, significant predictors were PM₁₀ (8% increase per each 10% of increase in PM₁₀), temperature (17% decrease per five-degree increase), and wind speed (16% decrease per 10-knots increase). Some temporal variables remained significant after controlling for pollutants and meteorology, with higher PM_{2.5} in 2011 compared to other years and in winter months. Holidays and weekdays were not significant. For Model 2, which also included predictors from *Museo Ferroviario*, the R² increased to 0.94, and RMSE decreased to 0.262, implying a smaller error of 29%. Results were similar to Model 1 but included impacts from *Museo Ferroviario* with increases in PM_{2.5} and PM₁₀ being associated with increases and decreases in PM_{2.5} at *Las Encinas*, respectively. This negative coefficient for PM₁₀ might be partially explained by a local source of coarse particles in *Museo Ferroviario* not present in *Las Encinas*, which can be further influenced by collinearity between variables. In general, models were in agreement with the notion that residential wood-burning is the main source of PM_{2.5}. Note that similar results were obtained for the sensitivity analysis of PM_{2.5} and PM₁₀ in both models with the RMA regression (Table S 5).

3.4. Performance of imputation methods on validation datasets

The results of the imputation methods on full and validation datasets are shown in Table 5, Figures S 5–S 6. In general, K-Nearest Neighbor presented a better performance than other imputations methods in both full and validation datasets. However, to the contrary of multiple imputation, K-Nearest neighbor was unable to reconstruct the full dataset because of missing values in the covariates (keeping missing data about 12%) (Fig. S5). Model performance improved when including data from another station (*Museo Ferroviario*, Model 2) (Fig. 3). For the full dataset, multiple imputation using model 2 provided the highest completeness (100%) with a lower error (RMSE = 27%, MAE = 24%), and lower bias (BIAS = 3.9%), thus being a promising option to reconstruct the Temuco dataset. The lower performance was observed for Bayesian Principal Component Analysis imputation for both models. When challenged with the validation datasets, the performance remained for most indicators and most datasets, but decreased slightly for R² and IA, in general, and particularly for some sets. In addition, for some sets (p25 - p75), bias was away from 0

Table 2
Missing data patterns for the *Las Encinas*, *Museo Ferroviario* and *Maquehue* monitoring stations.

Las Encinas									Museo Ferroviario								
Presence (+)/Absence (-) of data									Presence (+)/Absence (-) of data								
PM _{2.5}	PM ₁₀	Temp	RH	WS	PP	N' of days	% data		PM _{2.5}	PM ₁₀	Temp	RH	WS	PP	N' of days	% data	
+	+	+	+	+	+	1675	76		+	+	+	+	+	+	1609	73	
-	-	+	+	+	+	198	9		-	-	+	+	+	+	334	15	
-	+	+	+	+	+	147	7		-	+	+	+	+	+	87	4	
+	+	-	-	-	-	101	5		+	+	-	-	-	-	85	4	
+	-	+	+	+	+	47	2		+	-	+	+	+	+	37	2	
+	-	-	-	-	-	7	<1		+	-	-	-	-	-	22	1	
+	+	-	-	+	+	5	<1		+	+	+	-	+	+	6	<1	
+	+	+	-	+	+	5	<1		+	+	-	-	+	+	4	<1	
+	+	-	-	+	-	1	<1		+	+	-	-	+	-	1	<1	

Temp: temperature; RH: relative humidity; WS: wind speed; PP: precipitation.

Table 3
Summary statistics for PM_{2.5} and PM₁₀, by year and station.

Year	PM _{2.5}				PM ₁₀			
	Las Encinas		Museo Ferroviario		Las Encinas		Museo Ferroviario	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
2009	42.4	51.6	44.0	46.0	64.3	60.6	52.5	48.1
2010	34.3	49.9	18.7	19.8	62.3	50.6	30.2	20.6
2011	47.6	44.2	49.8	46.3	65.5	54.3	74.0	55.5
2012	50.6	57.3	37.9	45.6	72.3	63.1	54.4	47.2
2013	40.4	44.0	41.5	41.5	57.3	48.2	57.5	42.1
2014	31.5	37.8	30.5	38.1	47.1	39.7	53.2	42.1
Period	40.9	47.8	37.1	42.1	61.2	53.6	54.5	46.0

SD: standard deviation.

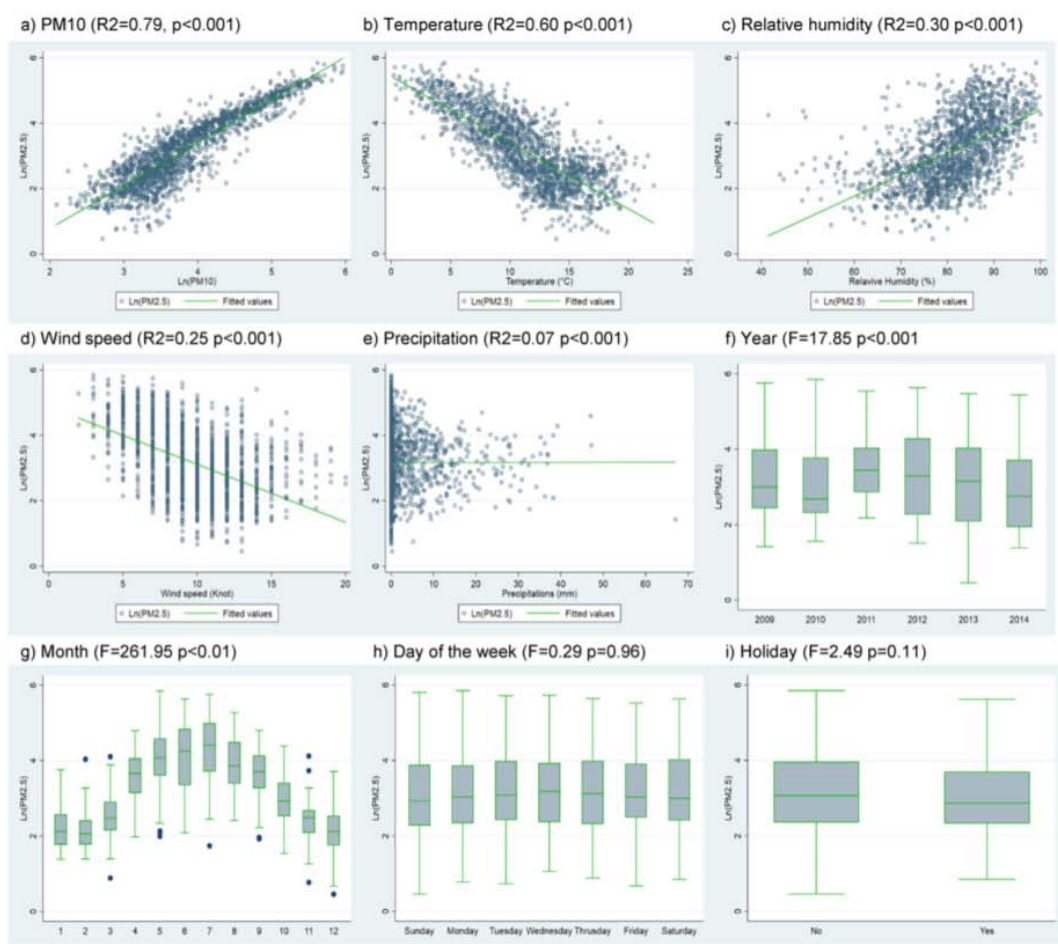


Fig. 2. Graphical associations between PM_{2.5} from Las Encinas and covariates.

Table 4
Regression models for Ln (PM_{2.5}) using the complete case approach.

Effect	Model 1: Predictors from Las Encinas and Maquehue				Model 2: Predictors from Las Encinas, Museo Ferroviario and Maquehue			
	N = 1657, completeness 80%,				N = 1379, completeness 67%,			
	R ² = 0.910, RMSE = 0.317				R ² = 0.941, RMSE = 0.262			
	Est.	SE	p-value	CIF	Est.	SE	p-value	CIF
Intercept	-0.338	0.160	0.03	0.71	0.005	0.150	0.97	1.01
Year			< 0.01*				< 0.01*	
2010	-0.105	0.027	< 0.01	0.90	-0.042	0.028	0.13	0.96
2011	0.232	0.025	< 0.01	1.26	0.188	0.025	< 0.01	1.21
2012	-0.124	0.027	< 0.01	0.88	-0.001	0.026	0.96	0.99
2013	-0.189	0.026	< 0.01	0.83	-0.088	0.025	< 0.01	0.92
2014	-0.187	0.028	< 0.01	0.83	0.077	0.029	0.01	1.08
Month			< 0.01*				< 0.01*	
February	-0.100	0.039	0.01	0.90	-0.096	0.040	0.02	0.91
March	0.057	0.039	0.14	1.06	0.070	0.039	07	1.07
April	0.421	0.045	< 0.01	1.52	0.306	0.045	< 0.01	1.36
May	0.641	0.050	< 0.01	1.90	0.420	0.049	< 0.01	1.52
June	0.565	0.052	< 0.01	1.76	0.326	0.053	< 0.01	1.38
July	0.532	0.054	< 0.01	1.70	0.334	0.053	< 0.01	1.40
August	0.536	0.052	< 0.01	1.71	0.361	0.050	< 0.01	1.43
September	0.487	0.048	< 0.01	1.63	0.413	0.046	< 0.01	1.51
October	0.113	0.045	0.01	1.12	0.165	0.042	< 0.01	1.18
November	-0.014	0.042	0.73	0.99	0.114	0.040	< 0.01	1.12
December	-0.258	0.039	< 0.01	0.77	-0.054	0.037	0.15	0.95
Day of the week			0.38*				0.33*	
Monday	-0.02	0.029	0.50	0.98	0.023	0.027	0.39	1.02
Tuesday	-0.03	0.029	0.36	0.97	0.001	0.027	0.99	1.00
Wednesday	-0.06	0.029	0.05	0.94	-0.023	0.027	0.40	0.98
Thursday	-0.05	0.029	0.10	0.95	-0.037	0.027	0.17	0.96
Friday	-0.05	0.029	0.09	0.95	-0.017	0.027	0.51	0.98
Saturday	-0.01	0.029	0.65	0.99	0.008	0.026	0.76	1.01
Holiday	-0.071	0.039	0.07	0.93	-0.073	0.032	0.02	0.93
Temperature	-0.037	0.004	< 0.01	0.83	-0.030	0.003	< 0.01	0.86
RH	0.009	0.001	< 0.01	1.09	0.005	0.001	< 0.01	1.05
Wind speed	-0.015	0.003	< 0.01	0.86	-0.011	0.003	< 0.01	0.90
Precipitation	-0.001	0.001	0.81	0.99	-0.002	0.001	0.11	0.99
Ln (PM ₁₀) _{Las Encinas}	0.825	0.018	< 0.01	1.08	0.711	0.023	< 0.01	1.07
Ln (PM _{2.5}) _{Museo Ferroviario}	na	na	na	na	0.499	0.023	< 0.01	1.05
Ln (PM ₁₀) _{Museo Ferroviario}	na	na	na	na	-0.341	0.027	< 0.01	0.97

The estimates are expressed as one-unit increase in the predictor. Reference variables are 2009, January, Sunday and working day. *Overall p-value for the variable. CIF: concentration impact factor. CIF is referred to changes in predictors of: $\Delta PM_{10} = 10\%$; $\Delta PM_{2.5} = 10\%$; $\Delta Temp = 5^\circ C$; $\Delta WS = 10$ knots; $\Delta RH = 10\%$; na = not applicable; Wind speed: scalar average.

on the order of 10%–20%, indicating that in some cases a small bias can be introduced in the set due to the imputation process.

4. Discussion

In this article, we attempted to reconstruct the PM_{2.5} dataset from Temuco, a mid-size city heavily impacted by residential wood-burning. As with in many cities in Chile, the dataset presented a high rate of losses (over 20%), which could jeopardize further health analysis. Data seemed to be MAR with some associations with other variables, but in agreement with losses due to technical failures. Regression models were successful in predicting PM_{2.5} with many predictors, such as temperature and season associated with residential wood-burning (Jorquera et al., 2018), and with better performance when including data from another station (*Museo Ferroviario*).

When applying imputation methods, multiple imputation was able to reconstruct the dataset with improved performance when including covariates from the other station. The performance seemed promising in terms of R², errors and bias, even when challenged with validation datasets. K-Nearest Neighbor showed slightly better performance than multiple imputation for error and bias but was not able to reconstruct the full dataset. The lower performance of multiple imputation is expected as it incorporates the imputation error (Rubin, 1996).

Rather few previous studies have used imputation methods to

reconstruct datasets. In a comprehensive study using data with missingness near 25% from Helsinki, Finland, and Belfast, North Ireland; similar measures of performance were found with R² of 0.49, RMSE of 0.22 and MAE of 0.16 (Junninen et al., 2004). Additionally, they found that single imputation methods underestimated the error variance and accuracy of missing data compared to multiple imputation, which might explain our results. In another study using datasets in La Coruña, Spain, several imputation methods were compared (Gómez-Carracedo et al., 2014). They used factor analysis with Varimax rotation along with the imputation methods, but did not provide overall performance measures, in terms of completeness, error, and bias, and did not challenge the methods with validation sets. They found that multiple imputation had more scattered results when datasets had more than 43.5% of missingness and were poorly correlated with other variables; however, results were similar when missingness was medium, as in our case. Finally, an infant cohort study investigating the effects of pollution on asthma risk (Roda et al., 2014), compared methods for imputing indoor domestic pollutants. The complete case reduced the statistical power, while single imputation overestimated the association and multiple imputation was too conservative and unable to show significant associations. Considering this experience, it seems necessary that researchers continue attempting the reconstruction of datasets, particularly where more needed, such as low-middle-income countries and small cities. It seems important to provide overall indicators of

Table 5
Results of imputation methods on validation datasets.

Model	Obs	R ²	RMSE (%) [*]	MAE (%) ^{**}	Bias(%) ^{***}	IA
Full dataset						
Model 1						
Complete case analysis	1657	0.91	37	31	4.9	0.98
Mean Imputation	1804	0.85	49	33	2.3	0.96
Conditional Mean Imputation	1804	0.92	36	31	4.9	0.98
K-Nearest Neighbor	1804	0.91	25	25	2.1	0.98
Multiple Imputation	2061	0.91	34	31	5.8	0.99
Bayesian Principal component analysis	2061	0.86	45	37	8.1	0.96
Model 2						
Complete case analysis	1379	0.94	30	24	3.2	0.98
Mean Imputation	1439	0.91	38	25	1.2	0.98
Conditional Mean Imputation	1439	0.94	29	24	3.2	0.99
K-Nearest Neighbor	1439	0.94	25	25	2.1	0.98
Multiple Imputation	2061	0.94	27	24	3.9	0.98
Bayesian Principal component analysis	2061	0.89	40	32	6.1	0.97
Validation datasets						
	Median (p25–p75)	Median (p25–p75)	Median (p25–p75)	Median (p25–p75)	Median (p25–p75)	Median (p25–p75)
Model 1						
Mean Imputation	80 (63–88)	0.80 (0.46–0.90)	26 (19–28)	28 (24–34)	2.9 (-7.4–16.4)	0.92 (0.76–0.96)
Conditional Mean Imputation	80 (63–88)	0.80 (0.45–0.89)	27 (21–30)	28 (22–32)	4.3 (-12.5–9.8)	0.91 (0.78–0.97)
K-Nearest Neighbor	80 (63–88)	0.80 (0.45–0.89)	28 (21–30)	28 (22–32)	4.1 (-12.1–9.6)	0.90 (0.78–0.97)
Multiple Imputation	82.5 (66–10)	0.78 (0.41–0.89)	29 (21–33)	33 (27–43)	7.7 (-21.9–17.4)	0.87 (0.72–0.95)
Bayesian Principal component analysis	82 (65–89)	0.75 (0.37–0.84)	29 (21–31)	40 (30–54)	9.2 (-19.9–32.0)	0.89 (0.62–0.92)
Model 2						
Mean Imputation	71.5 (25–82)	0.83 (0.73–0.91)	20 (18–24)	22 (18–26)	0.6 (-7.8–6.5)	0.95 (0.92–0.97)
Conditional Mean Imputation	72 (25–82)	0.85 (0.74–0.91)	21 (19–26)	22 (19–27)	-1.8 (-7.8–5.6)	0.95 (0.91–0.97)
K-Nearest Neighbor	80 (63–88)	0.80 (0.45–0.89)	28 (21–30)	28 (22–32)	4.1 (-12.1–9.6)	0.90 (0.78–0.97)
Multiple Imputation	83 (66–90)	0.81 (0.61–0.90)	26 (20–31)	31 (22–37)	-2.8 (-2.8–13.8)	0.92 (0.81–0.96)
Bayesian Principal component analysis	82 (65–89)	0.79 (0.55–0.86)	25 (20–31)	37 (24–51)	5.2 (-19.9–24.7)	0.89 (0.69–0.94)

Obs: Observations; RMSE: Root mean square error; MAE: Mean absolute error, IA: Index of agreement. *RMSE(%) = $[\exp(\text{RMSE})-1]*100$; **MAE(%) = $[\exp(\text{MAE})-1]*100$; ***Bias(%) = $[\exp(\text{Bias})-1]*100$.

performance, as these can be locally driven by the quality of the data and the base regression model. Junger and de Leon (2015) developed a time-series for an air pollution simulation study using complete case analysis, unconditional mean imputation, conditional mean imputation and other approaches such as a regular Expectation Maximization algorithm (EM), EM algorithm filtered by splines, among others. They found that when the amount of missing data was less than 5%, the complete case analysis had a good performance. However, when the missing data was higher the validity of estimates degraded.

The results are limited only to Temuco and for the time-period under study. The combination of explanatory variables selected in our imputation models for Temuco might differ in other locations. For instance, the application of this framework to areas located near large industrial complexes or surface mining operation might highlight wind direction to be a strong predictor for ambient PM_{2.5}, whereas the model for Temuco did not include this variable in the final model. Similarly, cities located in arid regions have a larger influence from coarse particles, weakening the correlation between PM₁₀ and PM_{2.5}. However, the methodological framework employed in this study to identify the best imputation model could be usefully replicated in other regions and cities. Therefore, it would be interesting to extend the current approach to other time periods in Temuco, other cities in Chile and elsewhere, taking into consideration the specific atmospheric composition, sources and dynamics of the air shed in individual cities.

A limitation of this work is the fact that the background concentration of air pollution or the boundary layer are not measured by the monitoring air quality network and could not be included in the statistical models. However, previous research in the study area have shown that the main source or air pollution is residential wood burning (Jorquera et al., 2018; SICAM, 2014; Villalobos et al., 2017, 2015). A potential limitation of using imputation methods to predict missing values would occur in the case that the data were MNAR, as it might introduce bias in the data set. Results from our validation dataset, showed small bias in general, but more significant in some specific cases like Bayesian Principal Component Analysis. This is a warning as in some circumstances a bias in PM_{2.5} estimation might be introduced even if the MAR assumptions would be met; however, this bias seems not to be high, on the order of 10%–20%. In any circumstance, the possibility of biasing the health estimates due to the introduction of a small bias during the imputation process should be weighed against the possible bias incurred by not including the full dataset in the analysis.

In summary, our results show that using imputation methods, particularly multiple imputation, can be to a certain extent successful in reconstructing an air quality data set with relatively low-medium missingness in a real-life situation. This is relevant for datasets in small locations where the problem of missing data might be more frequent alongside with serious environmental health problems.

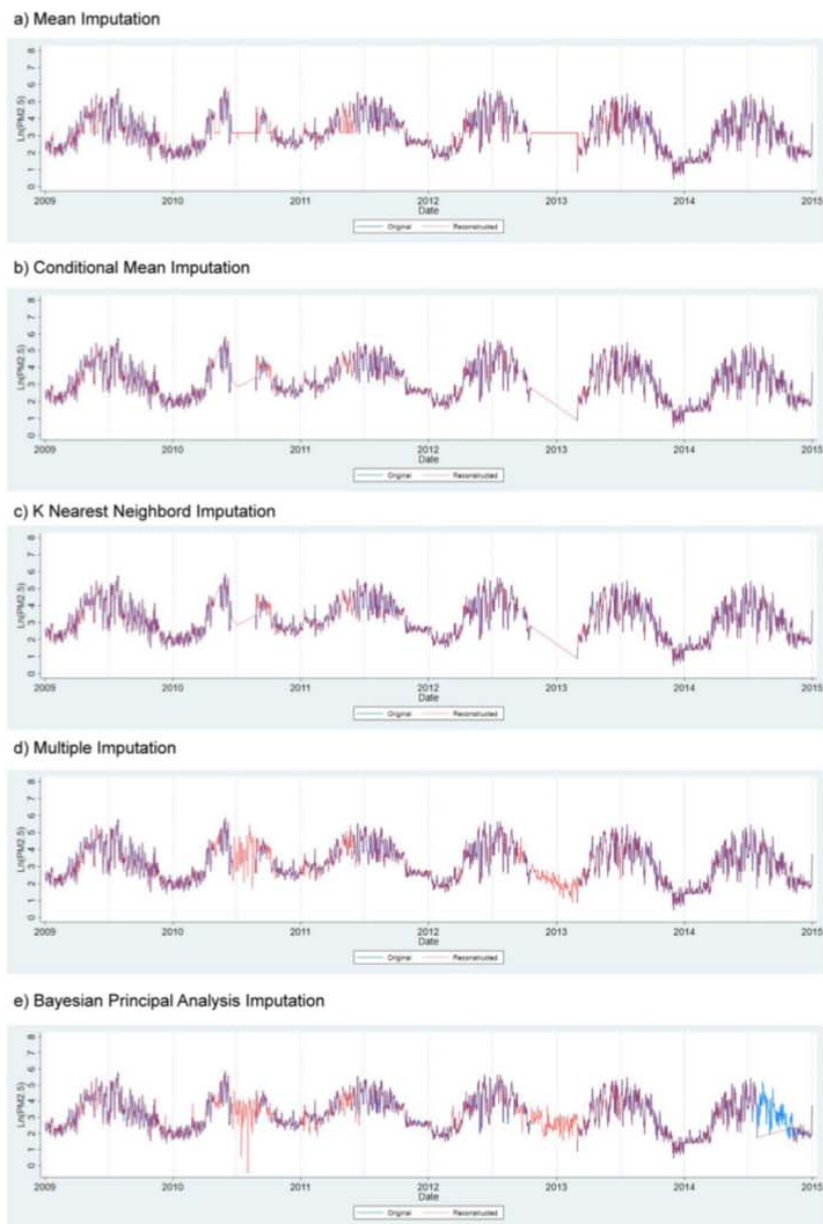


Fig. 3. Reconstructed $\text{Ln}(\text{PM}_{2.5})$ concentrations in *Las Encinas* using imputation methods with model 2.

Competing financial interests

The authors declare they have no competing interests.

Acknowledgement

This work was supported as part of the project: "Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile" (DPI20140093) by CONICYT and Research Councils UK. Juana Maria Delgado-Saborit is supported by the European Union's

Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 750531. María Elisa Quinteros was supported by a doctoral scholarship by CONICYT Beca Doctorado Nacional No 21150801, Chile. We acknowledge Xavier Basagaña for his technical help, Payam Dadvand for his intellectual assistance, Gloria Icaza Noguera for reviewing the manuscript, and Estela Blanco for her help in reviewing English writing of the article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.11.053>.

References

- Bennett, N.D., Croke, B.F.W.W., Guariso, G., Guillaume, J.H.A.A., Hamilton, S.H., Jakeman, A.J., Marsili-Libelli, S., Newham, L.T.H.H., Norton, J.P., Perrin, C., Pierce, S.A., Robson, B., Seppelt, R., Voinov, A.A., Fath, B.D., Andreassian, V., 2013. Characterising performance of environmental models. *Environ. Model. Software* 40, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2012.09.011>.
- Bishop, C.M., 1999. Variational principal components. *IEEE Conf. Publ. Artif. Neural Networks* 509–514.
- Díaz-Robles, L.A., Ortega, J.C., Fu, J.S., Reed, G.D., Chow, J.C., Watson, J.G., Moncada-Herrera, J.A., 2008. A hybrid ARIMA and artificial neural networks model to forecast particulate matter in urban areas: the case of Temuco, Chile. *Atmos. Environ.* 42, 8331–8340. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2008.07.020>.
- Dirección Meteorológica de Chile, 2016. Climatología. Available from: <http://www.meteochile.cl/PortalDMC-web/index.shtml>.
- Dixon, J.K., 1979. Pattern recognition with partly missing data. *IEEE Trans. Syst. Man, Cybern.* 10, 617–621.
- Gómez-Carracedo, M.P., Andrade, J.M., López-Mahía, P., Muniategui, S., Prada, D., 2014. A practical comparison of single and multiple imputation methods to handle complex missing data in air quality datasets. *Chemometr. Intell. Lab. Syst. J.* 134, 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2014.02.007>.
- Gómez, W., Salgado, H., Vásquez, F., Chávez, C., 2014. Using stated preference methods to design cost-effective subsidy programs to induce technology adoption: an application to a stove program in southern Chile. *J. Environ. Manag.* 132, 346–357. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2013.11.020>.
- Green, J., Sánchez, S., 2012. La Calidad del Aire en América Latina: Una Visión Panorámica. Clean Air Institute Available from: http://www.minambiente.gov.co/images/AsuntosAmbientalesySectorialUrbana/pdf/contaminacion_atmosferica/La_Calidad_del_Aire_en_Am%C3%A9rica_Latina.pdf.
- Greenland, S., Finkle, W.D., 1995. A critical look at methods for handling missing covariates in epidemiologic regression analyses. *Am. J. Epidemiol.* 142, 1255–1264. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117592>.
- INE, 2017. Anuarios parque de vehículos en circulación. Available from: http://historico.inec.cl/canales/chile_estadistico/estadisticas_economicas/transporte_y_comunicaciones/parquevehiculos.php.
- James, G., Witten, D., Hastie, T., Tibshirani, R., 2015. Resampling methods. In: *An Introduction to Statistical Learning*, pp. 176–184.
- Jorquera, H., Barraza, F., Heyer, J., Valdivia, G., Schiappacasse, L.N., Montoya, L.D., 2018. Indoor PM_{2.5} in an urban zone with heavy wood smoke pollution: the case of Temuco, Chile. *Environ. Pollut.* 236, 477–487. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.085>.
- Junger, W., de Leon, A.P., 2009. Missing data imputation in time series of air pollution. *Epidemiology* 20. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000362970.08869.60>.
- Junger, W.L., de Leon, A.P., 2015. Imputation of missing data in time series for air pollutants. *Atmos. Environ.* 102, 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.11.049>.
- Junninen, H., Niska, H., Tuppurainen, K., Ruuskanen, J., Kolehmainen, M., 2004. Methods for imputation of missing values in air quality data sets. *Atmos. Environ.* 38, 2895–2907. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2004.02.026>.
- Klebanoff, M.A., Cole, S.R., 2008. Use of multiple imputation in the epidemiologic literature. *Am. J. Epidemiol.* 168, 355–357. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn071>.
- Koutrakis, P., Sax, S.N., Sarnat, J. a., Coull, B., Demokritou, P., Oyola, P., Garcia, J., Gramsch, E., 2005. Analysis of PM₁₀, PM_{2.5}, and PM_{2.5-10} concentrations in Santiago, Chile, from 1989 to 2001. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 55, 342–351. <https://doi.org/10.1080/10473289.2005.10464627>.
- Little, R., Rubin, D., 1987. *Statistical Analysis with Missing Data*, second ed. Wiley Interscience, Hoboken, NJ.
- Little, R.J.A., 1988. A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *J. Am. Stat. Assoc.* 83, 1198–1202. <https://doi.org/10.2307/2290157>.
- Ministerio de Desarrollo Social, 2011. Encuesta caracterización socio económica. Perfil región de la Araucanía. Available from: http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen/casen_perfil_9.php.
- Ministerio de Medio Ambiente, 2017. Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire. Región La Araucanía Estac. Monit. la Calid. del aire. Available from: <http://sinca.mma.gob.cl/index.php/region/index/id/IX>.
- Ministerio de Medio Ambiente, 2014. Planes de Descontaminación atmosférica estrategia 2014 - 2018. Available from: <http://portal.mma.gob.cl/planes-de-descontaminacion-atmosferica-estrategia-2014-2018/>.
- Ministerio del Medio Ambiente, 2018. Normativa aplicable - sistema de Información Nacional de Calidad del Aire. Gob. Chile. <https://si.mma.gob.cl/>.
- Ministerio del Medio Ambiente, 2015. Plan de prevención y descontaminación atmosférica Temuco y Padre Las Casas. DS 8 del 2015 MMA.
- Minsal, 2016. Diagnósticos regionales en salud con enfoque en determinantes sociales. Ficha regional: Araucanía. Available from: http://epi.minsal.cl/datos-drx/9_araucania.pdf.
- Molina Sepúlveda, V., Oyarzo Gómez, E., 2013. Estudio de la factibilidad de un sistema eficiente de calefacción para la ciudad de Temuco. Available from: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2013/bpmfem722e/doc/bpmfem722e.pdf>.
- Pascal, M., Corso, M., Chanel, O., Declercq, C., Badaloni, C., Cesaroni, G., Henschel, S., Meister, K., Haluza, D., Martin-Orledo, P., Medina, S., Aphekong group, 2013. Assessing the public health impacts of urban air pollution in 25 European cities: results of the Aphekong project. *Sci. Total Environ.* 449, 390–400. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.077>.
- Riojas-Rodríguez, H., da Silva, A.S., Texcalac-Sangrador, J.L.J.L., Moreno-Banda, G.L., Riojas-Rodríguez, H., Silva, A.S. da, Texcalac-Sangrador, J.L.J.L., Moreno-Banda, G.L., 2016. Air pollution management and control in Latin America and the Caribbean: implications for climate change. *Rev. Panam. Salud Pública* 40, 150–159.
- Roda, C., Nicolis, I., Momas, I., Guihenneuc, C., 2014. New insights into handling missing values in environmental epidemiological studies. *PLoS One* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104254>.
- Rubin, D., 1987. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons, New York. <https://doi.org/10.1002/9780470316696>.
- Rubin, D.B., 1996. Multiple imputation after 18+ years. *J. Am. Stat. Assoc.* <https://doi.org/10.1080/01621459.1996.10476908>.
- Ruiz-Rudolph, P., 2014. Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and Other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile (DP120140093). CONICYT and Research Councils UK.
- Sax, S.N., Koutrakis, P., Ruiz Rudolph, P.A., Cereceda-Balic, F., Gramsch, E., Oyola, P., 2007. Trends in the elemental composition of fine particulate matter in Santiago, Chile, from 1998 to 2003. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 57, 845–855. <https://doi.org/10.1031/1047-3289.57.7.845>.
- Schafer, J.L., Graham, J.W., 2002. Missing data: our view of the state of the art. *Psychol. Methods* 7, 147–177. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.7.2.147>.
- SICAM, 2014. Emission Inventory for the Temuco-padre Las Casas Metropolitan Area Year 2013: Residential Wood Burning. Temuco.
- Stacklies, W., Redestig, H., Scholz, M., Walther, D., Selbig, J., 2007. pcaMethods – a Bioconductor package providing PCA methods for incomplete data. *Bioinformatics* 23, 1164–1167.
- StataCorp.Ltd, 2013. *Stata Multiple-imputation Reference Manual*. Publication, A Stata Press. <https://doi.org/10.1016/j.enpol.2012.08.024>.
- Sterne, J.A.C., White, I.R., Carlin, J.B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M.G., Wood, A.M., Carpenter, J.R., 2009. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 338, b2393. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>.
- Stuart, E.A., Azur, M., Frangakis, C., Leaf, P., 2009. Multiple imputation with large data sets: a case study of the children's mental health initiative. *Am. J. Epidemiol.* 169, 1133–1139. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp026>.
- Toro, A.R., Campos, C., Molina, C., Morales, S.R.G.E., Leiva-Guzmán, M.A., Toro, A.R., Campos, C., Molina, C., Morales, S.R.G.E., Leiva-Guzmán, M.A., 2015. Accuracy and reliability of Chile's National Air Quality Information System for measuring particulate matter: beta attenuation monitoring issue. *Environ. Int.* 82, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.02.009>.
- van Buuren, S., 2012. *Flexible Imputation of Missing Data*. CRC Press (Chapman & Hall).
- Villalobos, A.M., Barraza, F., Jorquera, H., Schauer, J.J., 2017. Wood burning pollution in southern Chile: PM_{2.5} source apportionment using CMB and molecular markers. *Environ. Pollut.* 225, 514–523. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.069>.
- Villalobos, A.M., Barraza, F., Jorquera, H., Schauer, J.J., 2015. Chemical speciation and source apportionment of fine particulate matter in Santiago, Chile, 2013. *Sci. Total Environ.* 512–513, 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.01.006>.
- World Health Organization, 2016. WHO global urban ambient air pollution database (update 2016). Available from: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en/.
- World Health Organization, 2006. Air quality guidelines. Global update 2005. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf.