

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



**Contaminación atmosférica, efectos adversos al nacer e
impacto de posibles medidas de mitigación: el caso de
Temuco y Padre Las Casas, Chile**

ESTELA BLANCO

DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA

Director de Tesis: Dr. Pablo Ruiz Rudolph

Santiago, 20 de mayo, 2021

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

INFORME DE APROBACIÓN
TESIS DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Salud Pública presentada por la candidata

D. ESTELA BLANCO

ha sido aprobada con nota 6,4 (en la escala de 1 a 7), por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **DOCTORA EN SALUD PÚBLICA** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 28 de mayo de 2021

DIRECTOR DE TESIS

Prof. Pablo Ruiz Rudolph

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Prof. Rodrigo Villegas Ríos

Prof. Paulina Pino Zúñiga



Prof. Sandra Cortés Arancibia

Agradecimientos

Al comer la fruta, recuerde a quien plantó el árbol.

Es necesario reconocer a tantas personas quienes me ayudaron en este desafío. Primero, a mi Director de Tesis, Dr. Pablo Ruiz Rudolph, le doy las gracias por empujarme a ser mejor investigadora y compartir algo de su abundante sabiduría conmigo. Segundo, agradezco el apoyo de toda mi familia, con especial mención para mi marido, mis dos hijas y mi santa suegra. Gracias infinitas a mi grupo de investigación en el INTA y San Diego del *Santiago Longitudinal Study*, Dra. Sheila Gahagan, Dra. Patricia East, Dra. Suzanna Martínez, Dra. Erin Delker, Dr. Eastern Kang-Sim, Carissa McMasters, Christine Williams, Dra. Raquel Burrows, Dra. María Paulina Correa, y otros, quienes me acompañaron en el proceso y siempre confiaron en mis habilidades como epidemióloga, incluso cuando yo misma dudaba de ellas. Doy gracias a la Dra. Betsy Lozoff, quien ha sido un ejemplo para mí en la investigación y quien sacó la última barrera para yo partir el programa de doctorado; estaré eternamente agradecida. Lo que sigue es una lista incompleta de algunas personas que me ayudaron a regar el árbol que dio esta fruta: Dra. María Elisa Quinteros, Dra. Ximena Ossa, Dra. María Luisa Zúñiga, Dr. Tarik Benmarhnia, mis compañeros “contrafactuales”, Hernán Cuitiño (el mejor secretario ejecutivo en el mundo mundial), el Programa de Epidemiología de la Escuela de Salud Pública, Dra. Marcela Reyes, Dr. Jorge Martínez y mis amigos y amigas de corazón. Muchas gracias.

Tabla de contenido

RESUMEN	6
1 Introducción.....	10
2 Marco teórico	13
2.1 <i>La infancia: ventana de susceptibilidad para la salud posterior</i>	13
2.1.1 La salud perinatal.....	17
2.2 <i>La contaminación atmosférica.....</i>	22
2.2.1 Regulación de la contaminación atmosférica.....	23
2.2.2 Material Particulado	24
2.2.3 Contaminación atmosférica por quema de la leña residencial.....	25
2.2.4 Modelamiento de exposición a contaminación atmosférica	27
2.3 <i>Contexto: Temuco y Padre Las Casas.....</i>	31
2.3.1 Educación y economía.....	32
2.3.2 Contexto ambiental	32
2.3.3 Quema de leña: patrón estacional, del horario y anual.....	33
2.3.4 Salud perinatal en La Araucanía.....	37
2.4 <i>Efectos en salud de la contaminación atmosférica</i>	38
2.4.1 Mecanismos de acción de la contaminación en el embarazo	40
2.4.2 Epidemiología: exposición prenatal y efectos perinatales.....	44

2.4.3	Estudios de efectos de contaminación atmosférica en Chile	45
2.4.4	Evaluación social de medidas de mitigación.....	47
3	Resumen del problema a estudiar	49
4	Preguntas de investigación	50
5	Hipótesis	51
6	Objetivos	52
7	Metodología.....	53
7.1	<i>Diseño y población.....</i>	53
7.2	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	53
7.2.1	Datos del Servicio de Obstetricia del Hospital Regional de Temuco .	54
7.3	<i>Exposición a MP_{2,5}.....</i>	55
7.4	<i>Otras covariables</i>	58
7.5	<i>Poder estadístico de la muestra.....</i>	61
7.6	<i>Análisis estadístico.....</i>	62
7.6.1	Potenciales medidas de mitigación.....	65
7.6.2	Estimación de impactos de medidas de mitigación usando la fórmula	
G.	67	
7.7	<i>Consideraciones éticas</i>	70

8	Resultados	72
8.1	<i>Resumen de los resultados del Objetivo 1</i>	73
8.2	<i>Resumen de resultados del Objetivo 2</i>	83
8.2.1	Artículo 1 sobre contaminación atmosférica y eventos adversos al nacer 84	
8.3	<i>Resumen de resultados del Objetivo 3</i>	110
8.3.1	Artículo 2 sobre posibles efectos para la salud perinatal asociados a la reducción de contaminación atmosférica.....	111
9	Discusión	130
9.1	<i>Importancia para la salud pública.....</i>	132
9.2	<i>Recomendaciones</i>	136
9.3	<i>Conclusiones finales</i>	139
10	Referencias	140
11	Anexo 1	160

RESUMEN

Introducción: La exposición a contaminación atmosférica por material particulado fino ($MP_{2,5}$) durante el embarazo se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos adversos al nacer, según la evidencia disponible en poblaciones de ciudades afectadas por el tráfico y la industria. Dado que las diferentes composiciones de $MP_{2,5}$ pueden relacionarse con diferentes impactos en la salud, es de interés evaluar la relación entre $MP_{2,5}$ y salud perinatal en ciudad afectadas por una fuente principal, por ejemplo, Temuco, en el sur de Chile, que está fuertemente afectada por la quema de leña residencial para calefacción. Secundariamente, es de interés dimensionar los impactos en salud que distintas medidas de mitigación respecto a la que de leña pudieran tener.

Objetivos: Primero, determinar el impacto de la exposición prenatal a contaminación atmosférica, por $MP_{2,5}$, en el riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer en Temuco, Chile y segundo, estimar los potenciales beneficios en salud perinatal de distintas propuestas de medidas de mitigación.

Métodos: Se utilizó una cohorte retrospectiva de niños/niñas nacidos/as en el Hospital Regional de Temuco entre los años 2009 y 2016, considerando datos sociodemográficos, de morbilidad y obstétricos de la madre y datos del parto registrados en fichas clínicas. La exposición prenatal a $MP_{2,5}$, calculada en tiempo y espacio, fue estimada usando un modelo de regresión por uso de suelo. Se estimó el impacto de la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ en el riesgo de parto

pretérmino y bajo peso al nacer, mediante modelos de Cox y regresión logística, respectivamente. Se exploró una posible modificación del efecto por características maternas: morbilidad (diabetes gestacional, hipertensión, estado nutricional y enfermedades cardíacas) y factores sociodemográficos (tabaquismo, educación). Además, se evaluó el impacto en salud en términos de una posible reducción de prevalencia y casos de parto pretérmino asociadas a medidas de mitigación de emisiones, las cuales fueron comparadas con el curso natural de las emisiones (sin intervención de mitigación) utilizando la estimación-G. Las medidas de mitigación de emisiones evaluadas fueron de dos tipos: cumplimiento de normas nacionales/internacionales e intervenciones específicas. Estas intervenciones representan potenciales reducciones de $MP_{2,5}$ de entre 19% y 77%.

Resultados: La muestra quedó conformada por 15.510 nacimientos. Las embarazadas eran jóvenes (mediana de edad de 24,0 años, rango intercuartílico de 20-30), con baja educación (66,8% con nivel de enseñanza media completa). La prevalencia de parto pretérmino y bajo peso al nacer de término fue mayor a la prevalencia nacional, con un 10,1% y 1,6%, respectivamente. La exposición a $MP_{2,5}$ fue muy alta, con mediana (IQR) en el primer, segundo y tercer trimestre de 32,3 (14,3-59,9), 34,5 (15,5-59,6) y 33,6 (13,9-59,9) $\mu\text{g} / \text{m}^3$, respectivamente. Se encontró un aumento significativo del riesgo de parto pretérmino por un aumento de exposición a $MP_{2,5}$, en el cual un aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en el primer y tercer trimestre se asoció a un HR de 1,13 (1,07-1,20) y HR 1,14 (1,07-1,22) de tener un parto pretérmino, respectivamente. No se observaron interacciones significativas

para parto pretérmino y $MP_{2,5}$ con diabetes gestacional, hipertensión, enfermedades cardíacas y tabaquismo, aunque sí se observaron asociaciones más altas para las mujeres con sobrepeso/obesidad y menor nivel educacional del orden del 12-38% mayor. No se observó ninguna asociación entre exposición a $MP_{2,5}$ y riesgo de para bajo peso al nacer en recién nacidos de término, tampoco se observó una interacción significativa entre contaminación atmosférica y bajo peso al nacer de término según características maternas.

Con respecto a los impactos en salud asociadas a las potenciales medidas de mitigación de emisiones, se encontraron disminuciones significativas tanto en la prevalencia, como el número de casos de parto prematuro para todas las medidas. Por ejemplo, para la reducción asociada con una prohibición gradual de estufas de leña (correspondiente a una reducción del 19% de $MP_{2,5}$), la prevalencia esperada de parto pretérmino fue del 8%, lo que representó 225 casos menos de parto pretérmino (IC 95% -395, -56) comparado con el curso natural (situación actual). En tanto, para la medida de mitigación más exigente, el cumplimiento de la norma anual de la OMS para $MP_{2,5}$ (reducción de 77% de $MP_{2,5}$), se estimaron 701 casos menos de parto pretérmino (IC 95% -1119, -283) en comparación con el curso natural.

Conclusión: La presente tesis doctoral evidencia asociación entre la exposición a la contaminación atmosférica por quema de leña residencial y parto pretérmino. No obstante, no se encontró evidencia de asociación entre la exposición a la

contaminación atmosférica por quema de leña residencial y bajo peso al nacer en recién nacidos de término. Se identificaron algunos grupos más vulnerables a la misma exposición (mujeres con sobrepeso y con menos educación). Además, se cuantificó la magnitud de reducción de la prevalencia de partos pretérmino que se podría esperar dadas hipotéticas medidas de mitigación y se estimaron reducciones importantes en la prevalencia y casos de parto pretérmino asociadas a éstas. Los hallazgos están en línea con la evidencia internacional tanto del impacto de la contaminación en embarazo como de la magnitud de dichos impactos, particularmente para la quema de leña, y podrían apoyar la toma de decisiones a nivel público, tanto a nivel internacional como nacional. Los resultados sustentan un llamado a la acción para apoyar medidas de mitigación y seguir evaluando el riesgo para la salud perinatal asociado a exposición a contaminación atmosférica en el periodo gestacional. Además, invitan a pensar en ampliar la evaluación social del impacto de la contaminación atmosférica incluyendo posibles efectos en la salud perinatal y nuevas metodologías de estimación de impacto en salud.

1 Introducción

Al revisar datos sobre la distribución de enfermedades en la población de Inglaterra y Gales, el epidemiólogo inglés David Barker observó una fuerte asociación entre el peso al nacer y enfermedad cardíaca (1). De esta observación, emergió una teoría que ha cambiado la manera de pensar en la prevención de varias enfermedades crónicas, conocida como la hipótesis de “Los Orígenes del Desarrollo de la Salud y de la Enfermedad”. Si bien, originalmente abordó la nutrición temprana, actualmente la hipótesis releva la importancia de otras exposiciones tempranas, tales como estrés crónico y contaminación atmosférica, entre otras, para la salud a largo plazo.

El crecimiento es un marcador importante de la salud general. Un parto de pretérmino implica que el recién nacido no pudo terminar su desarrollo gestacional, lo cual tiene importantes repercusiones para la salud, entre ellas un alto riesgo de mortalidad—siendo la primera causa de muerte en niños de menos de 5 años a nivel mundial (2). A su vez, el peso al nacer es uno de los primeros marcadores de salud de un recién nacido. El bajo peso al nacer se observa cuando se ha tenido un parto pretérmino o por un crecimiento fetal (intrauterino) insuficiente (3). En recién nacidos de término, el bajo peso al nacer está asociado con problemas de corto y largo plazo (4–6). Por estas razones, lograr un crecimiento adecuado en el periodo gestacional es un ámbito de especial interés en la salud pública.

Existe evidencia que muestra que la exposición prenatal a contaminación atmosférica, incluso en niveles bajos de exposición, está relacionada con efectos perinatales como el bajo peso al nacer y el parto pretérmino (7–11). La mayoría de la evidencia sobre los efectos reproductivos de la contaminación atmosférica proviene de contextos en los cuales existe una mezcla de contaminantes provenientes de una variedad de fuentes tales como el tráfico vehicular o fuentes industriales. En el caso de las ciudades del sur de Chile, muchas de ellas son impactadas principalmente por una única fuente de contaminación: la quema de leña residencial. Esta produce altos niveles de contaminación atmosférica (12) y lleva a que varias ciudades excedan anualmente las normas nacionales e internacionales de emisión de contaminación. En este contexto, existen escasos estudios internacionales sobre la relación entre la exposición prenatal a contaminación atmosférica y sus efectos en la salud del niño/a en ciudades dominadas por una fuente principal, y aún menos en ciudades dominadas por quema de leña. Además, no hay estudios nacionales sobre los posibles impactos para la salud perinatal de medidas de mitigación de contaminación atmosférica.

La presente tesis doctoral muestra el efecto que tiene la exposición a humo de quema de leña para la salud perinatal, utilizando Temuco/Padre Las Casas como área de estudio. Se evaluaron dos desenlaces perinatales que están estrechamente relacionados con mortalidad y morbilidad infantil: el parto pretérmino y el bajo peso al nacer en recién nacidos de término. Dentro del mismo nivel de exposición, se estudió si hay grupos de mayor riesgo, ya que esa

información es fundamental para el desarrollo de políticas públicas específicas. Además, se estimó el posible efecto que tendrían algunas medidas de mitigación de la contaminación atmosférica en parto pretérmino, en términos de número de casos y prevalencia.

Esta tesis contiene un marco teórico, el cual incluye un resumen de la hipótesis de Los Orígenes del Desarrollo de la Salud y de la Enfermedad y su aplicación a la exposición a contaminación atmosférica en el periodo gestacional, y nuevas metodologías de evaluación social del impacto de la contaminación atmosférica. Luego, se justifica la relevancia de la investigación, para posteriormente presentar las preguntas de investigación, objetivos e hipótesis. Continúa con el marco metodológico, el diseño del estudio, las variables, análisis estadístico, y los aspectos éticos asociados. A continuación, se presenta una sección de resultados que incluye un breve resumen de los hallazgos principales de cada objetivo y dos artículos basados en éstos. Para finalizar, se presenta una discusión que aborda las implicancias de los resultados para la salud pública chilena.

2 Marco teórico

Esta sección entrega la base conceptual para la presente tesis. Incluye un resumen de la hipótesis de origen fetal y cómo ésta aplica al estudio de la contaminación atmosférica en el período prenatal. Se justifica la importancia de la infancia para la salud en la adultez utilizando los casos específicos de dos eventos adversos al nacer: parto pretérmino y bajo peso al nacer. Luego, se explica el fenómeno de la contaminación atmosférica: qué es, cómo se mide o cómo se modela, el caso específico de la quema de leña y las regulaciones asociadas. Además, se presenta el contexto sociodemográfico y de contaminación atmosférica de la presente tesis: Temuco y Padre Las Casas, ambas comunas de la región de la Araucanía. Se resume la evidencia epidemiológica sobre exposición a contaminación atmosférica y los eventos adversos al nacer, destacando los resultados nacionales. La sección finaliza con un resumen de las medidas de impacto y la evaluación económica y social de la contaminación atmosférica y algunas aproximaciones nuevas al respecto.

2.1 *La infancia: ventana de susceptibilidad para la salud posterior*

La presente tesis doctoral se apoya en la hipótesis llamada inicialmente “hipótesis de origen fetal” o “hipótesis de Barker”, la cual se expandió al período gestacional pasándose a llamar “hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y de la enfermedad” (13,14). A pesar que los estudios originales de Barker

y sus colaboradores se enfocaron en desnutrición, hoy existe evidencia que la nutrición por exceso, la exposición a contaminación ambiental y el estrés crónico también están relacionados con enfermedades crónicas que se manifiestan en el largo plazo (1). En forma general, la hipótesis considera que frente a un ambiente desfavorable, el feto o infante se adapta y/o se reprograma para enfrentar este contexto, lo que a largo plazo puede conllevar a un mayor riesgo de enfermar o incluso de morir. Por ejemplo, investigaciones iniciales mostraron que la malnutrición en el período gestacional reprograma la manera de secretar hormonas asociadas con el apetito (por ejemplo, la insulina), lo cual posteriormente tendría efectos permanentes en el metabolismo (15,16). Esta hipótesis ha cambiado la forma de entender la prevención de enfermedades crónicas y las políticas de promoción de salud, enfocándose en etapas mucho más tempranas, como por ejemplo en el embarazo y en los primeros años de vida (13).

El tener un buen comienzo de la vida ha sido un enfoque central de numerosas políticas públicas, intervenciones y esfuerzos a nivel global. En ese sentido, el período gestacional es especialmente importante, ya que es la ventana de oportunidad en la cual se puede intervenir para mejorar la salud de largo plazo y prevenir daños. Dentro del desarrollo temprano, hay dos tipos de períodos: los “críticos” y los “sensibles”. Los períodos críticos corresponden a aquellos en los cuales el organismo es más susceptible a ciertas exposiciones y en la que un evento adverso podría tener un efecto posterior mucho mayor y, en ocasiones,

permanente. Los períodos “sensibles” corresponden a aquellos en los cuales el organismo está más susceptible, pero que no llevan necesariamente a cambios permanentes. Un ejemplo de lo anterior es el período perinatal, el cual se identifica como un período sensible, y donde es posible apreciar el rápido desarrollo físico de los órganos (i.e., organogénesis), el que empieza entre la tercera a octava semana de desarrollo fetal. El período de la organogénesis, técnicamente, termina en el parto, pero el organismo sigue con un desarrollo rápido durante los dos primeros años. La Figura 1 muestra algunos ejemplos del desarrollo que refuerza la importancia de este período.

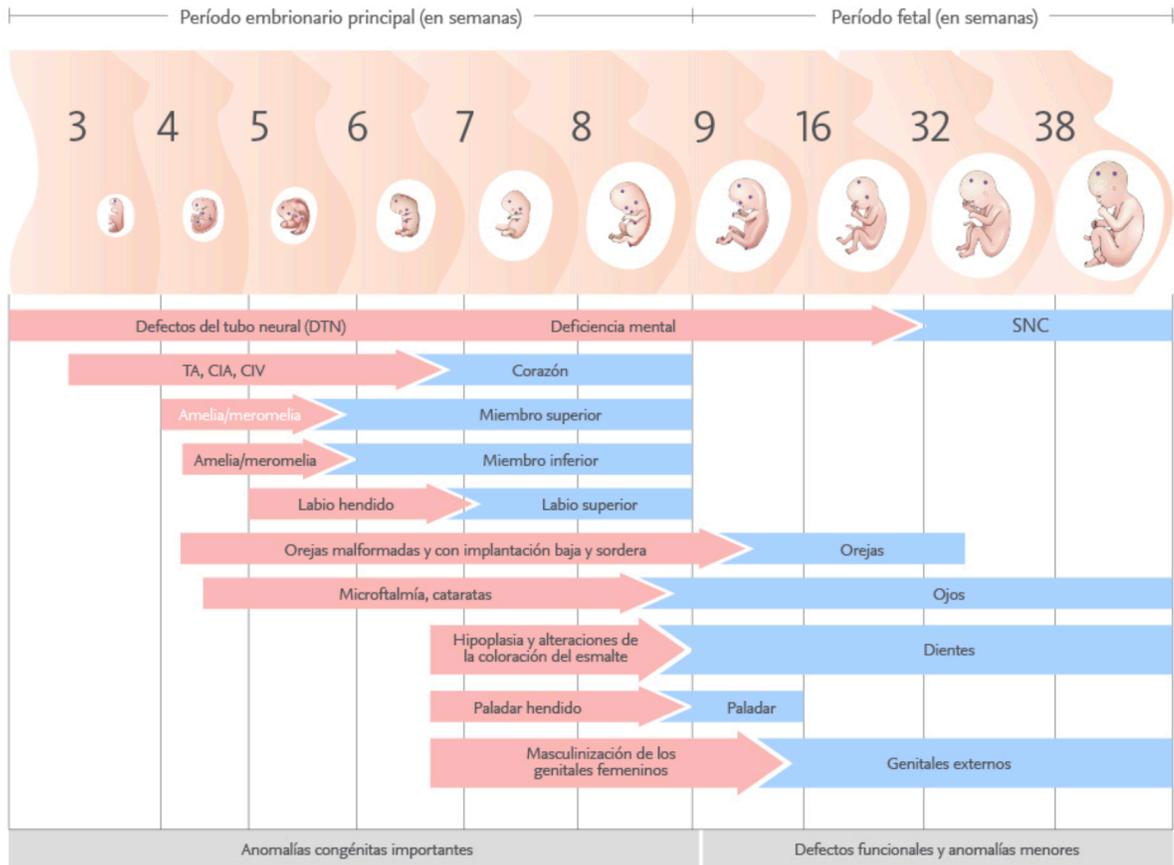


Figura 1. Hitos importantes del desarrollo en el periodo gestacional. Abreviaturas: CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; TA, tronco arterioso; SNC, sistema nervioso central. Fuente: (17).

En resumen, el período gestacional es un período clave para el bienestar futuro de un niño/a dado que en ningún otro período el individuo experimenta tal nivel de desarrollo físico como cognitivo. Por esto para asegurar el bienestar futuro, hay que generar las condiciones para que este período se desarrolle con normalidad de modo que el individuo nazca en un parto de término y con un peso adecuado.

2.1.1 La salud perinatal

El período perinatal empieza a la semana 23 de gestación y continúa hasta 7 días después del parto. Dos indicadores de la salud perinatal son la edad gestacional y el peso al nacer.

Parto pretérmino. El nacimiento prematuro o pretérmino es el parto ocurrido antes de 37 semanas de gestación. Hay sub-categorías que incluyen: extremadamente pretérmino (<28 semanas), muy pretérmino (28-32 semanas) y pretérmino moderado o tardío (32 a 37 semanas). La Organización Mundial de Salud (OMS) estima que, a nivel mundial, 15 millones de recién nacidos (equivalente a más de 1 en 10 recién nacidos) nacen antes de 37 semanas de gestación (2). En América Latina la prevalencia es 8,4%, parecida a la prevalencia en Chile de 8,2% en el año 2016 y mayor que la prevalencia en Europa (Tabla 1) (18,19). A pesar de que la prevalencia en Chile es menor que en otros países de la región, existe evidencia que muestra que ha ido aumentando (20), lo que muestra la importancia de una vigilancia constante, junto con investigar los factores que predicen el parto pretérmino.

Tabla 1. Comparación de prevalencia de parto pretérmino por región*

Región/país	Parto pretérmino %
Regiones desarrolladas	8,6
América Latina	8,4
Caribe	11,2
Chile	8,2

*(18,19)

El problema con el parto pretérmino es que está altamente asociado a mortalidad, siendo la primera causa de mortalidad en niños de menos de 5 años a nivel mundial (2). En Chile, la tasa de mortalidad fetal es 8,4 por cada 1.000 recién nacidos vivos, pero hay importantes inequidades a nivel nacional. Por ejemplo, la tasa de la región de la Araucanía es 12,6 por cada 1.000 recién nacidos, comparado con la región que sigue, De Los Ríos con 4,8 por cada 1.000 recién nacidos (21). Un estudio hecho en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile mostró que los recién nacidos pretérmino presentaban un riesgo 20 veces mayor de mortalidad comparado con los recién nacidos de término (22). Además, el parto pretérmino también está asociado con mayor morbilidad a lo largo de la vida. Por ejemplo, recién nacidos pretérmino tienen mayor prevalencia de deficiencias auditivas y visuales, parálisis cerebral, entre otras condiciones (23). Estos efectos en salud traen consigo un impacto económico. Por ejemplo, en los EEUU se estima que el costo a la sociedad del parto pretérmino fue de por lo menos \$26 billones de dólares en 2005 y los costos médicos en el primer año de vida fueron 10 veces mayor en recién nacidos pretérmino (23). En Chile, no se han efectuado estudios hechos sobre el costo económico del parto pretérmino, pero es probable que los efectos sean de magnitud similar considerando los costos principales debido a las hospitalizaciones. Para graficar, un estudio hecho en Santiago mostró que un recién nacido pretérmino presenta hospitalizaciones promedio de 34 días, y que podrían llegar a 100 días (24). En resumen, el parto pretérmino es un problema

grave a nivel mundial tanto por sus efectos en salud de largo plazo y los costos asociados.

Existen varios factores de riesgo individuales conocidos para un parto pretérmino: embarazo múltiple, infecciones agudas o condiciones crónicas como diabetes y presión arterial alterada. Sin embargo, muchas veces es imposible de determinar una causa específica (2). Ante esto, la OMS recomienda que se realicen más investigaciones sobre las causas y mecanismos del parto pretérmino para la prevención primaria a nivel poblacional (25). Con la información que se sabe hasta ahora y las intervenciones diseñadas en base de esta información, sólo se logra retrasar el parto un poco y no prevenir el parto pretérmino, es decir, transformando un parto extremadamente pretérmino en uno pretérmino moderado o tardío. Cuando es posible conocer la causa, el parto es clasificado entre parto pretérmino espontáneo y parto pretérmino por indicación médica. Muchas veces las causas específicas del parto pretérmino varían según categoría. En un estudio hecho en el Hospital San Borja Arriarán con todos los nacimientos pretérmino entre 2007 y 2009, se observó que la causa principal en los partos pretérmino espontáneos fue una infección bacteriana, mientras que la hipertensión arterial (preeclampsia) fue la causa en los partos pretérmino por indicación médica (26). Otros factores de riesgo incluyen: edad de la madre (adolescentes y mujeres de edad avanzada tienen mayor riesgo), embarazo múltiple, estado nutricional (bajo peso y sobre peso) y estilo de vida (uso de drogas, alcohol y tabaco, actividad física en exceso) (25). Entonces, es importante identificar la distribución de los

riesgos en la población para emprender acciones de prevención primaria como, por ejemplo, intervenciones para promover estilos de vida saludables en el embarazo (el inicio o continuación de actividad física y programas para tratar adicciones).

Peso al nacer. Uno de los primeros marcadores de salud de un recién nacido es su peso al nacer. Se considera bajo peso al nacer un peso menor a 2500 gramos. En ocasiones, se utiliza la categoría “muy bajo peso al nacer” para aquellos con un peso menor de 1500 gramos. Este dato individual se utiliza en términos poblacionales para estimar la tasa de recién nacidos con bajo peso, la cual es un importante indicador en salud pública, resumiendo aspectos de nutrición materna y cuidado prenatal (3). Desviaciones en este indicador, ya sea por falta o exceso de peso, han sido asociadas con efectos negativos en salud.

El bajo peso al nacer está incluido en las seis metas nutricionales globales que ha identificado la OMS. Para el año 2025, se espera reducir la prevalencia del bajo peso al nacer en 30% (27). A nivel mundial, se estima que entre 15% y 20% del total de nacimientos corresponden a nacimientos de bajo peso, pero con variaciones entre países y regiones (Tabla 2). En América Latina, la prevalencia se ha mantenido estable en 7,7% desde 2012 (28). En Chile, la prevalencia de bajo peso al nacer se ha incrementado levemente a nivel nacional desde 4,6% en 1991 a 5,2% en 2008 y 6,3% en 2016 con una alza en la cantidad de recién nacidos con muy bajo peso al nacer en el período (20,21,28). En la región de la

Araucanía, la prevalencia en 2015 fue de 5,7% (21), un poco menor que el promedio nacional.

Tabla 2. Comparación de prevalencia de bajo peso al nacer por región*

Región/país	Bajo peso al nacer %
Promedio mundial	15
América Latina y el Caribe	7,7
Chile	6,3

*Fuente: (3,21)

El bajo peso al nacer es el resultado de un parto pretérmino o de crecimiento fetal (intrauterino) insuficiente (3). Para recién nacidos de término, algunos factores asociados con el peso al nacer están relacionados con factores individuales, por ejemplo: sexo (varones pesan más que las mujeres), factores maternos (si es el primer hijo, la edad, la talla, el nivel socioeconómico y estado nutricional); y según contexto y ambiente, como la etnia a la que pertenece o si nace en un territorio a gran altitud (3,20,29). El bajo peso en recién nacidos de término está asociado con problemas posteriores en el ciclo de vida, tales como asma en la niñez, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, y enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión en la adultez (3,30,31). Considerando estos importantes efectos, tener datos sobre la prevalencia del bajo peso al nacer y estudiar los factores que predicen esta condición es fundamental para la construcción de las políticas públicas destinadas a la prevención. Tener

información disponible sobre la edad gestacional permite estudiar dos condiciones distintas: parto pretérmino y bajo peso al nacer en recién nacidos de término.

En esta sección, se ha resumido algunos indicadores de la buena salud perinatal y algunos factores de riesgo individuales para los eventos adversos en este período. En la próxima sección, se describirá de un importante factor de riesgo a nivel poblacional, la contaminación atmosférica.

2.2 La contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica representa un problema de escala global. A pesar que ningún país se exime del problema, afecta en mayor medida a países de ingresos bajos y medios donde convergen la industria, el tráfico vehicular y la falta o escasa efectividad de las medidas regulatorias (32–35). La OMS reporta que en 2012 tres millones de muertes en el mundo estuvieron relacionadas con contaminación atmosférica y que 92% de la población mundial vive en lugares donde los niveles de contaminación atmosférica exceden lo recomendado para alguno de los contaminantes criterio, esto es, contaminantes ubicuos y con demostrados efectos en salud, tales como O₃, NO₂ y material particulado (33).

2.2.1 Regulación de la contaminación atmosférica

Las regulaciones y guías a nivel nacional e internacional establecidas en los últimos 50 años ayudan a cuantificar y visualizar el problema de la contaminación atmosférica. La ley *Clean Air Act* de EEUU de 1963 ha servido como un modelo internacional para seguir. Esta estableció la metodología para determinar niveles permisibles de contaminantes basados en efectos en la salud estimados (36). En resumen, la ley obliga a la Agencia de Protección Ambiental de los EEUU (EPA, por sus siglas en inglés) a identificar y poner criterios de niveles permisibles de contaminantes (criterios primarios para proteger la salud pública y secundarios para proteger el daño al medio ambiente) que tienen una base en la evidencia científica actualizada e incluyen todos los posibles efectos en la salud (36). Por ley, los criterios son revisados en forma regular, mínimamente, cada 5 años. Así se han generado estándares o valores límite, para diversos contaminantes.

La OMS, en tanto, tiene sus propias Guías de Calidad del Aire, las cuales se basan en una revisión exhaustiva de la literatura científica y un proceso de formulación basados en expertos internacionales (37). Las guías no son documentos legales; más bien, su propósito es guiar las políticas de los países individuales para reducir el impacto negativo en salud a causa de la contaminación (37). En Chile, hay normas establecidas por el Ministerio del Medio Ambiente y, al igual que en los EEUU, por ley, se requiere la revisión de las normas por lo menos cada cinco años, la cual se basa en las recomendaciones y guías internacionales

(38). Si bien Chile cuenta con normas primarias de calidad del aire, éstas resultan mucho más permisivas que las recomendaciones de la OMS y algo más que las de la EPA (para el caso de material particulado $<10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (39), la Tabla 3 resume las normas para material particulado (MP).

Tabla 3. Normas primarias de calidad del aire: material particulado (MP)*

	MP 2,5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		MP 10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	
	Nivel anual	24 horas	Nivel anual	24 horas
OMS	10	25	20	50
EPA	12	35	--	150
Chile	20	50	50	150

*Fuente: (37–39)

2.2.2 Material Particulado

El MP es uno de los contaminantes criterio y es altamente regulado a nivel mundial dado sus efectos en la salud. Son partículas sólidas o líquidas pequeñas suspendidas en el aire. Se usa el tamaño de la partícula para categorizarlas, lo cual se mide en micrómetros (μm). El tamaño de la partícula es la principal determinante de dónde se van a depositar en el árbol respiratorio. En general, mientras menor el tamaño, más profundo se depositan. Así, partículas mayores a $10 \mu\text{m}$ se depositan en la vía aérea nasal, faríngea y laríngea, principalmente; mientras que una partícula entre $2,5$ y $10 \mu\text{m}$ se depositan en el sistema respiratorio superior: tráquea, ganglios linfáticos, bronquios, bronquiolos no respiratorios; y las partículas más pequeñas, menores a $2,5 \mu\text{m}$, son capaces de penetrar hasta los alvéolos (37). En ese sentido, las partículas de menos de 10

μm en diámetro (MP_{10}) son llamadas MP respirable, mientras que las de menos de $2,5 \mu\text{m}$ ($\text{MP}_{2,5}$) son llamadas MP fino.

El MP se considera una mezcla de contaminantes más que un contaminante único. Al provenir de muchas fuentes, su composición química es heterogénea y varía según el contexto, la geografía y la estación del año (40,41). Las fuentes más conocidas incluyen fuentes naturales, como incendios forestales y erupciones volcánicas; y fuentes producidas por el hombre, o antropogénicas, tales como combustión de vehículos, agricultura, industria. Además de la composición, el tamaño de la partícula depende de las fuentes. Por ejemplo, fuentes de combustión generan partículas de menor tamaño ($<1 \mu\text{m}$), mientras que la resuspensión de polvo genera partículas más grandes ($>2,5 \mu\text{m}$). Dado que tanto la composición química como el tamaño del MP depende de la fuente y que ambas propiedades se relacionan a los posibles efectos en salud, es esperable que los daños en salud producidos por la exposición a MP varíen ampliamente según el origen de éste (40).

2.2.3 Contaminación atmosférica por quema de la leña residencial

La combustión de biomasa, que incluye la quema de leña, es una fuente importante de $\text{MP}_{2,5}$ y, a nivel mundial, la quema de biomasa es probablemente la fuente principal de exposición a MP (42). En el sur de Chile, a diferencia de otras zonas de Chile, cuando se habla de contaminación atmosférica se habla

principalmente de MP producto de la quema residencial de leña. La leña está constituida principalmente por dos polímeros: celulosa (entre 50-70%) y lignina (30%); y el humo producido al quemar la leña contiene un gran número de químicos asociados con efectos adversos para la salud, incluyendo monóxido de carbono, hidrocarburos aromáticos policíclicos y metano, entre otros (42). Resulta importante señalar que la emisión de MP depende de dos factores: el tipo de biomasa (leña seca versus húmeda) y las condiciones de quema (temperatura y limitación de oxígeno), lo que hará variar la emisión de MP. A modo de ejemplo, una quema de leña seca en una estufa a una temperatura alta y con buena oxigenación produciría mucho menos emisiones que una quema en peores condiciones (42).

Dado que las ciudades o las zonas pobladas pueden verse afectadas por MP proveniente de múltiples fuentes, cada una con una composición distinta, es un desafío diferenciar la contribución de cada una de éstas. Una metodología para identificar fuentes es la medición de trazadores químicos asociados. En el caso particular de la quema de leña, los trazadores usualmente utilizados son el levoglucosano y el potasio soluble (42,43). El levoglucosano es uno de los compuestos más abundantes en las partículas producidas por quema de leña (42) y pese que existen otros trazadores como, por ejemplo, el reteno, el primero tiene la ventaja de mantenerse estable en el ambiente (44).

2.2.4 Modelamiento de exposición a contaminación atmosférica

En epidemiología ambiental, es de mayor interés contar con mediciones personales de cada individuo para estimar su exposición. Sin embargo, esto es materialmente imposible por lo que es indispensable recurrir a modelos para predecir lo que las personas puedan o pudieran haber estado respirando (45). Se han desarrollado distintas metodologías para asignar exposición a contaminación atmosférica, cada una con sus propias ventajas y desventajas y con distintos grados de rigurosidad.

Para modelar la exposición crónica, específicamente, se han desarrollado varios tipos de modelos mayoritariamente basados en la variación geográfica. Estos modelos utilizan postulados de la primera ley de geografía, que predice que “todas las cosas están relacionadas con todo lo demás, pero las cosas cercanas están más relacionadas que las que están muy alejadas” (46). Así, el modelo más simple de exposición considera la distancia entre un sitio de medición y la ubicación de la persona (en general, se usa su dirección domiciliaria) y asume que las personas que viven más cerca de este sitio tienen exposiciones similares (modelo basado en proximidad). Este modelo simple usa “buffers” y asume que todas las personas que se encuentran en el mismo buffer tienen el mismo nivel de exposición. Además, asume que la contaminación se difunde en forma uniforme desde la fuente, lo cual ignora el efecto de, por ejemplo, el viento o la altitud en la dispersión de un contaminante.

Otro modelo utilizado en estudios de contaminación atmosférica es la ponderación inversa de la distancia o *inverse distance weighting (IDW)*, en inglés, que, en general, usa datos disponibles de estaciones de monitoreo y las distancias entre las estaciones de monitoreo y los puntos de interés (la dirección del sujeto de estudio, por ejemplo) como datos conocidos para interpolar datos desconocidos (nivel de un contaminante en el hogar del sujeto) (46,47). Este modelo podría utilizar todos los datos disponibles de la red de estaciones de monitoreo, siempre dando más importancia a la estación más próxima al dato desconocido, según la primera ley de geografía, lo cual es ideal para uso en lugares con una red de monitoreo extensa. El método es fácil de aplicar y podría ser más preciso que un modelo basado en proximidad, ya que podría estimar nivel de exposición más allá de un promedio simple en un buffer de espacio. Además, no requiere nuevas mediciones. Sin embargo, tiene la limitación que si no se cuenta con una red amplia de monitoreo, se pierde la posibilidad de explicar la variación espacial de la contaminación a una escala intermedia.

Como modelos más sofisticados de exposición crónica a contaminantes y para identificar cambios a nivel espacial intermedio, se han introducido recientemente los modelos de regresión del uso de suelo, o *Land-use regression model (LUR)*, en inglés. Estos modelos han sido exitosamente usados en diversos estudios en ciudades de Europa, EEUU, Canadá y Asia (48), pero aún no se han aplicado en ciudad en sudamericanas a la fecha. Los modelos combinan información de mediciones de contaminación con información disponible a nivel

geográfico para estimar la variación espacial en una área más grande (48). Por ejemplo, para predecir la exposición a un contaminante específico en una ciudad usando un modelo de regresión del uso de suelo, primero se mide la concentración de ese contaminante en varios lugares en la ciudad en forma simultánea, repitiéndose las mediciones en diferentes estaciones del año. Luego, se usan variables geocodificadas dentro de un sistema de información geográfica, tales como densidad de población, uso de suelo (comercio, residencial, agricultura, etc), tráfico vehicular, geografía física, entre otras, con el fin de predecir mediante un modelo de regresión las concentraciones medidas (48,49). Finalmente, se usa el modelo de regresión aplicado a la ciudad entera generándose “mapas” de contaminación resueltos en el tiempo y en el espacio. La Figura 2 muestra un ejemplo de un modelo desarrollado por Habermann y cols para la ciudad de Gotemburgo, Suecia (50) con los sitios de monitoreo marcados con un punto negro y los niveles de concentraciones de NO₂ para toda la ciudad representadas con colores. Se puede apreciar cómo las concentraciones de NO₂, un contaminante emitido por vehículos de combustión, se elevan en zonas cercanas a carreteras.

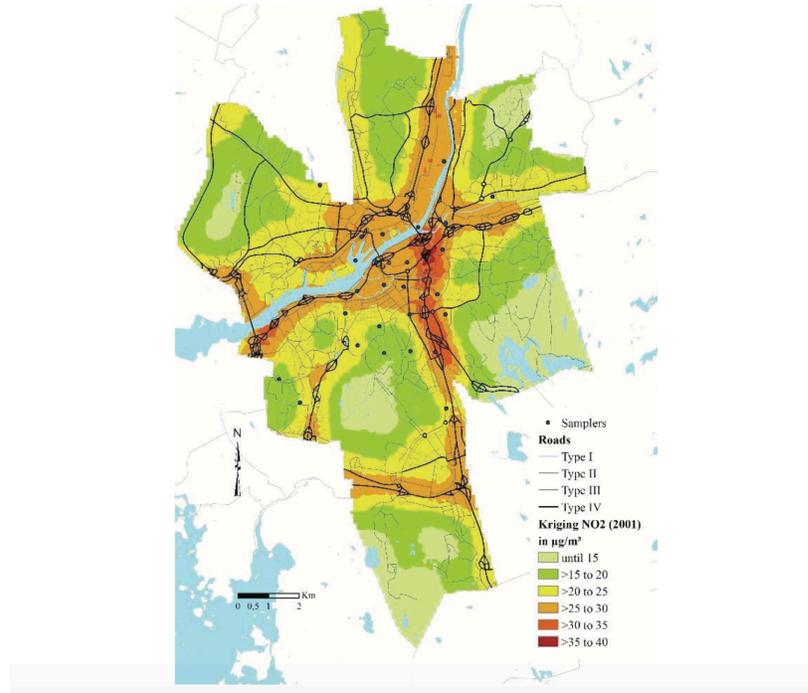


Figura 2. Ejemplo de un modelo de regresión de uso de suelo de Gotemburgo, Suecia. Los puntos negros representan sitios donde se midió NO₂; los colores representan los niveles de concentración del NO₂. Fuente: Habermann y cols (50)

Para el caso de los estudios epidemiológicos, se usa el modelo para estimar la exposición usando puntos geográficos, como, por ejemplo, la residencia de los participantes. Por lo tanto, un aspecto clave para la aplicación de estos modelos es la geocodificación de las direcciones residenciales de los participantes. Geocodificación se entiende como el proceso de cambiar una información escrita (por ejemplo, una dirección domiciliaria o nombre de una ciudad) a su respectiva ubicación geográfica. Luego, al tener la información ordenada por ubicación se pueden analizar patrones o aplicar modelos (51). Actualmente, existen métodos

para realizar en forma automatizada y rápida la geocodificación de direcciones, por ejemplo, la dirección de participantes de un estudio (52).

Estimar la exposición a contaminación atmosférica usando modelos de exposición, incluyendo el modelo de uso de suelo, tiene limitaciones. Un modelo nunca llegará a ser tan preciso como los métodos de medición personal y no provee información sobre la dosis actual respirada de un contaminante. Como cualquier modelo, hay muchos supuestos asociados: por ejemplo, el supuesto que el sujeto sólo está expuesto a contaminación cerca de donde se asigna la exposición (la dirección de su casa o su lugar de trabajo). Además, los modelos explicados utilizan la geocodificación para asignar la exposición, sin embargo, la precisión del modelo depende, además, de la calidad de los datos geocodificados, que podría variar según contexto (52). Por lo tanto, la limitación principal de usar los modelos para estimar exposición a contaminación atmosférica se asocia a un sesgo de información, por sub- o sobre-estimación de la exposición individual.

2.3 Contexto: Temuco y Padre Las Casas

Temuco y Padre Las Casas son ciudades vecinas de la novena región de Chile, también conocida como región de La Araucanía. La región tiene el más alto porcentaje de población que reporta pertenecer a un pueblo originario en Chile (32%) y, después del Maule, es la segunda en términos de población residentes en áreas rurales con un 32% (53).

2.3.1 Educación y economía

En términos educacionales y comparando la realidad de esta región con el promedio nacional, La Araucanía tiene un promedio mayor de analfabetismo (5,5% de analfabetismo regional versus 3,1% a nivel nacional), menor número de años de escolaridad (10 años versus 11 años en el promedio nacional), y mayor porcentaje de personas sin educación media completa (49% a nivel regional versus un 39% a nivel nacional). Desde el punto de vista económico, tiene el menor promedio del ingreso mensual de todas las regiones de Chile: \$343.570 versus \$461.951 y el mayor porcentaje de personas en situación de pobreza con un 29% versus el 21% del promedio nacional (53). Pese a que Temuco y Padre Las Casas son virtualmente parte de la misma zona urbana, la población de Temuco tiene un porcentaje menor de pobreza comparado con Padre Las Casas (53).

2.3.2 Contexto ambiental

La zona del gran Temuco, que considera la comuna de Padre Las Casas, tiene un clima que varía entre 10° y 27° Celsius en el mes más caluroso (enero, promedio=27,4°C) y 1.6°C y 12.2°C en el mes más frío (junio, promedio=5,7°C) (54). Además, se caracteriza por presentar precipitaciones durante todo el año.

Según datos del año 2016, los meses con mayor nivel de precipitaciones son julio, agosto, octubre y diciembre (54).

2.3.3 *Quema de leña: patrón estacional, del horario y anual*

Se estima que 85% de los hogares en Temuco usan leña para calefacción (55), lo cual constituye la principal fuente de contaminación atmosférica en la Región (56). Su uso extendido se explica en parte por el bajo costo de ésta, siendo entre 4 a 7 veces más económica que otras fuentes de energía (57). Temuco y Padre Las Casas se encuentran dentro de las cuatro ciudades más contaminadas en Chile, ambas excediendo tanto la norma diaria como anual de $MP_{2,5}$ (58). El último inventario de emisiones de Temuco y Padre Las Casas de 2017 muestra que la combustión por quema de leña residencial representaba 89,1%, 90,7%, 89,6%, y 92,3% de las emisiones en ese año de MP_{10} , $MP_{2,5}$, monóxido de carbono, y los compuestos orgánicos volátiles, respectivamente. Las fuentes principales de otros contaminantes criterios son puntuales (ej. combustión externa) para óxido de azufre (87,7%) y fuentes móviles en ruta (por ejemplo: buses, cambiones, taxi, y vehículos) para óxido de nitrógeno (54,8%) (59). A diferencia de otras ciudades de Chile con otras fuentes de contaminación (tráfico vehicular, resuspensión de polvo), en Temuco el $MP_{2,5}$ representa una proporción importante del MP_{10} , entre 80-90% en Temuco vs. 30-60% en Santiago (60), lo que releva la importancia de estudiar los efectos de $MP_{2,5}$ en este territorio. Por

otra parte, el inventario muestra que las fuentes móviles, por ejemplo los vehículos, aporten sólo 3% del total de contaminación para MP (59), lo que reafirma que la fuente de contaminación principal para MP en esta zona es MP fino proveniente de la quema de leña.

Hay patrones claros en los niveles de contaminación que están relacionados a la temperatura, estación y hora del día. Quinteros y cols analizaron patrones temporales usando datos de la estación de monitoreo de Las Encinas en Temuco (61). La Figura 3 muestra el fenómeno de variabilidad de $MP_{2,5}$, según mes, día de la semana y días feriados.

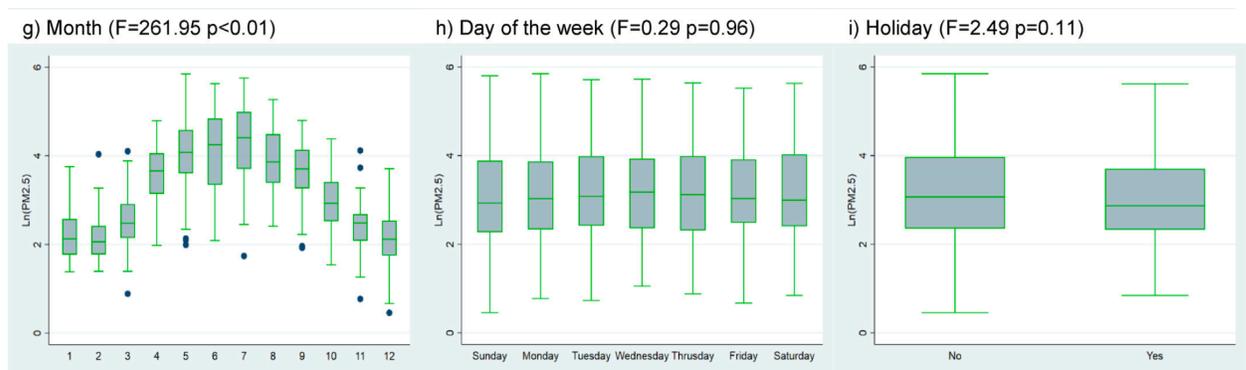


Figura 3. Variaciones de $MP_{2,5}$ medido en Las Encinas, Temuco, Chile, según mes, día de la semana y días feriados o no. Fuente: Quinteros y cols (61).

La contaminación atmosférica en Temuco también tiene un fuerte patrón marcado por el horario. Se evidencia que en el invierno el nivel de $MP_{2,5}$ empieza a aumentar desde las 19:00 horas hasta las 0:00 horas, llegando a superar los $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a las 0:00 horas (Figura 4). En el verano, el patrón se mantiene, pero hay menos variación. Considerando niveles intradomicilarios en el invierno,

Jorquera y cols mostraron mayores valores de $MP_{2,5}$ durante el periodo nocturno, lo cual implica que estos valores suben en conjunto con el aumento de la quema de leña en la tarde/noche usada para calefacción y cocina (55).

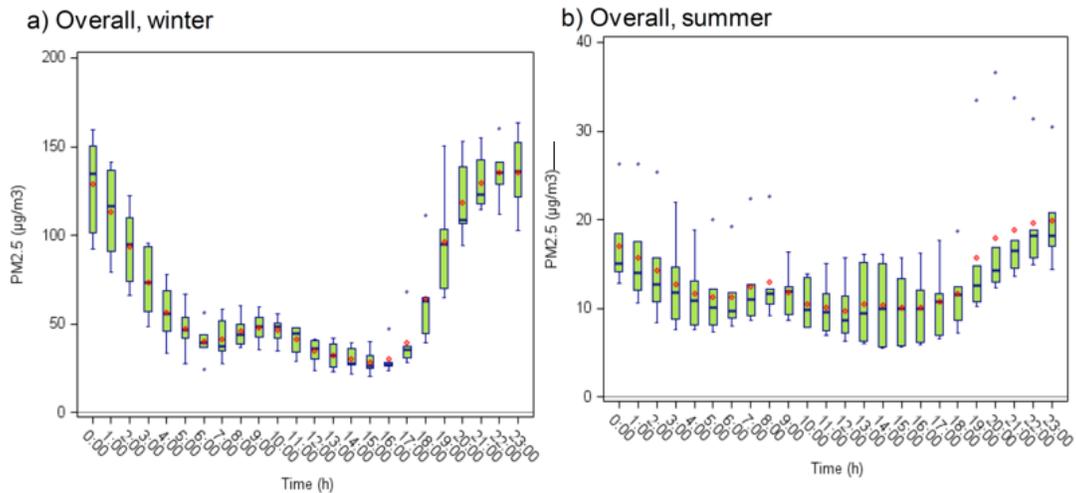


Figura 4. Nivel de $MP_{2,5}$ en el invierno (a la izquierda) y el verano (a la derecha) medido en la estación de monitoreo de Las Encinas, Temuco, Chile. Fuente: Quinteros y cols (61).

Temuco/Padre Las Casas fue declarada zona saturada de MP_{10} , en 2005, y de $MP_{2,5}$ en 2013, situación que llevó a la implementación de un plan de descontaminación atmosférica (PDA) para MP_{10} , el 2010, y $MP_{2,5}$, el 2013, con el objetivo de reducir estos niveles en un 31% y 67%, respectivamente. Algunas políticas públicas asociadas a este plan, son el programa de mejoramiento de la eficiencia térmica de la vivienda liderado por el Ministerio de Vivienda y

Urbanismo, el cual incluye un subsidio para mejorar la infraestructura de viviendas sociales; además existen además subsidios para el recambio voluntario de estufas de leña (56). A pesar del esfuerzo implicado en el PDA, los niveles de MP₁₀ y MP_{2,5} no han bajado en forma significativa en los últimos 5 años de vigencia de este (61).

Quema de leña: consideraciones socio-culturales. Hay evidencia que muestra que el uso de estufas de leña para calentar la casa y cocinar es parte de la identidad rural y socio-cultural del sur de Chile (57,62), aún más, en los hogares de menos recursos la multifuncionalidad de las estufas de leña (secador de ropa y cocina) es un factor a considerar (62).

En un estudio realizado en Temuco se midieron las percepciones a los términos “contaminación del aire” y “estufas de leña” en una muestra de residentes de la ciudad pertenecientes a distintos grupos socioeconómicos (bajo, medio y alto). Los resultados arrojaron que la “contaminación del aire” se asoció con la palabra “humo”, mientras que “estufas de leña” se asoció con “calor”, lo cual fue igual para todos los niveles socioeconómicos (62); sin embargo, la asociación entre “estufas de leña” con el término “contaminación” fue más fuerte en el sector de la muestra de nivel socioeconómico alto comparado con el bajo (83% versus 51%, respectivamente). Estos resultados también mostraron una asociación estrecha entre “contaminación del aire” y “enfermedades”, asociación que no se vio para “estufas de leña” (62), lo que podría significar que hay una falta de

conexión entre los conceptos de estufas de leña, contaminación y efectos de salud.

2.3.4 Salud perinatal en La Araucanía

A pesar de las brechas en varios aspectos económicos y educativos mencionados, la población de recién nacidos en la región de La Araucanía no presenta mayor prevalencia de eventos adversos al nacer comparada con los indicadores nacionales. Considerando la etnia Mapuche, tampoco se ha visto diferencias en el peso o talla al nacer cuando se les compara con recién nacidos no-Mapuches (63). Lo anterior podría ser el resultado del programa de control prenatal e infantil que se ha implementado en los servicios de salud público del país, que son de amplia perspectiva, tienen un larga trayectoria y ha implicado una alta inversión a nivel del gobierno regional (64). Sin embargo, es importante señalar que en términos de peso y talla post-natal, parece ser que existe una gradiente positiva según situación económica para niños de la etnia Mapuche (65).

Considerando estos antecedentes, resulta fundamental el tomar en cuenta las variaciones que pudieran tener la contaminación atmosférica en Temuco y Padre Las Casas. Sin embargo, esto no está bien abordado en la literatura científica. Existen publicaciones que hacen mención de la cantidad de estufas de leña en las ciudades, de las percepciones diferentes del riesgo de la contaminación por nivel socioeconómico y también de los programas del gobierno

que han resultado en cambios hacia estufas más eficientes (55,66). En su conjunto, estas observaciones apuntan a que podría existir una variación espacial en la contaminación atmosférica según la cantidad de estufas de leña que hubiera en distintas zonas. La diferencia en precio entre la leña y otros tipos de energía podría marcar diferencias en su uso según nivel socioeconómico y, por esta misma razón, diferencias aparentes en la contaminación atmosférica por zonas. Por lo tanto, se hace necesaria la evidencia científica que muestre estas diferencias en la contaminación atmosférica según sector residencial, y si esta estuviera condicionada por nivel socioeconómico.

2.4 Efectos en salud de la contaminación atmosférica

Hay suficiente evidencia de que la contaminación atmosférica causa varios problemas de salud. Los efectos más conocidos son, en general, agudos, esto es de corto plazo, e involucran aumentos en hospitalizaciones y mortalidad por razones respiratorias (37). La nueva evidencia apunta principalmente a efectos crónicos tales como mortalidad de largo plazo, cáncer, enfermedad coronarias y respiratorias crónicas, y enfermedades neurodegenerativas tal como se aprecian en la Tabla 4.

Tabla 4. Efectos en salud de la contaminación atmosférica*

Efectos atribuibles a exposición de corto plazo

- Mortalidad diaria
- Hospitalizaciones por problemas respiratorios y cardiovasculares
- Consultas en urgencia por problemas respiratorios y cardiovasculares
- Consultas en atención primaria por problemas respiratorios y cardiovasculares
- Uso de medicaciones por problemas respiratorios y cardiovasculares
- Absentismo escolar y laboral
- Tos, producción de flema, infecciones respiratorias
- Función pulmonar

Efectos atribuibles a exposición de largo plazo

- Mortalidad por enfermedad respiratoria y cardiovascular
- Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Cáncer pulmonar
- Enfermedad cardiovascular crónica
- bajo peso al nacer, pequeño para edad gestacional

*Fuente: adaptada de (67)

Dentro de los efectos crónicos recientemente estudiados existe un área importante de investigación asociada a la exposición prenatal a la contaminación atmosférica (10), encontrándose asociaciones importantes entre exposiciones prenatales y resultados perinatales tales como bajo peso al nacer, parto pretérmino, y pequeño para la edad gestacional (10,68,69). En gran parte, los estudios hechos sobre exposición a contaminación atmosférica y efectos perinatales se han realizado en lugares con niveles relativamente bajos de contaminación, esto es, bajo los estándares o guías actuales. El hecho es que aun así se han mostrado efectos negativos en salud infantil lo que podría implicar que los recién nacidos requieran mayor protección de lo que ofrecen las regulaciones actuales (70).

En Chile, la mayoría de los trabajos que estudian la contaminación atmosférica en la salud ha sido para ver los efectos por exposición aguda a la contaminación usando metodologías de series de tiempo. Por ejemplo, Sanhueza y cols estudiaron mortalidad por enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares y hospitalizaciones en Temuco, entre los años 2001 a 2004, asociadas a la contaminación atmosférica (66). En ese caso se estimó la contaminación atmosférica usando el promedio diario de MP_{10} , medido en la estación de monitoreo central de Temuco, junto con datos meteorológicos (viento, temperatura, estación del año, entre otros). Por otra parte, Díaz-Robles en otra investigación usó una metodología parecida para estimar el efecto de $MP_{2,5}$ en morbilidad por enfermedades respiratorias en Temuco entre 2009 y 2011 (71). En Chile, no hay publicaciones que evalúen el efecto de la exposición crónica a contaminación atmosférica (por ejemplo, el embarazo), probablemente por la ausencia de modelos adecuados de exposición crónica.

2.4.1 Mecanismos de acción de la contaminación en el embarazo

Durante el embarazo existe un proceso de proliferación de células y desarrollo de órganos (la placenta en el caso de la madre, y todos los órganos del feto). La inhalación es la principal manera que la contaminación atmosférica entra al organismo (72). Entonces, una mujer embarazada es más vulnerable a los efectos de la contaminación atmosférica por el simple hecho de aumentar su

frecuencia respiratoria (73). El feto, por su parte, está es en una etapa de desarrollo. Durante el período gestacional su ambiente es generado por la placenta, un órgano cuya función es protegerlo, proporcionarle nutrientes y oxígeno, y retirar toxinas y residuos durante todo el embarazo. La placenta entonces sería la vía de exposición del feto cuando la madre está expuesta a contaminantes, incluyendo la contaminación atmosférica.

Los mecanismos biológicos que explican cómo la exposición prenatal a contaminación atmosférica pueden desencadenar eventos negativos al nacer no son muy claros (74–76). Pese a ellos se han planteado los siguientes mecanismos plausibles: estrés oxidativo, inflamación, hipoxia, y cambios genéticos y placentación incorrecta, los que se describen a continuación.

Estrés oxidativo. El estrés oxidativo se refiere al desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno en el organismo (76), lo cual podría dañar células y tejidos. Hay mucha discusión del posible mecanismo del estrés oxidativo sistémico. Por parte de la madre, dado su estado de gravidez, presenta defensas inmunológicas más bajas, mayor volumen de sangre y mayor ritmo cardíaco, los cuales aumentan la sensibilidad a estrés oxidativo e inflamación (73). En una revisión sistemática, Luyten y cols citan varios estudios hechos en humanos y ratones que implican una relación entre contaminación atmosférica y estrés oxidativo (77). Sin embargo, también se presenta un estudio que exploró la asociación entre contaminación atmosférica, estrés oxidativo y bajo peso al nacer,

que identificó una asociación significativa entre contaminación y estrés oxidativo, pero no entre estrés oxidativo y bajo peso al nacer (77,78).

Inflamación. Otro mecanismo posible que se discute es la inflamación. La inflamación a nivel pulmonar en una mujer embarazada podría afectar el nivel de oxígeno disponible para el feto (4); a nivel de la placenta, la inflamación podría afectar la forma de intercambio de nutrientes y residuos entre madre y feto (79), y así perjudicar el crecimiento fetal (80). La inflamación pulmonar aumenta la producción de proteínas (por ej., citoquinas) que podrían traspasar la barrera placentaria y resultar en inflamación a nivel de la placenta (81).

Hipoxia. La exposición a contaminación atmosférica en general y específicamente por quema de leña podría resultar en hipoxia a nivel de la placenta como resultado del material particulado y monóxido de carbono (80,81). La inhalación del monóxido de carbono impide el transporte del oxígeno y causa una inhibición del uso del oxígeno por las células. Para poder desarrollarse bien, la placenta requiere un nivel adecuado de oxigenación (75).

Genética. En una revisión de la literatura sobre contaminación atmosférica y desarrollo pulmonar, Veras y cols resumen la evidencia sobre la asociación entre contaminación atmosférica y cambios epigenéticos—específicamente metilación de ADN de la placenta. La mayoría de los estudios muestran que la contaminación atmosférica se asocia con mayor metilación de ADN que, en este contexto, significa menor expresión de algunos genes (81). Por otro lado, en su revisión

sistemática, Luyten y cols argumentan que al revisar en conjunto los seis estudios que intentan describir la relación entre exposición prenatal a contaminación atmosférica, biomarcadores en la placenta y efectos en salud se entiende que los efectos perinatales podría ser el resultado de cambios menores en la regulación del sistema de energía de la placenta y no como resultado de cambios o daño directo al ADN (77). El trabajo de Clemente muestra que el contenido de ADN en la mitocondria de la placenta es afectado por contaminación atmosférica y eso, a su vez, afecta el peso al nacer (82) y el crecimiento post-natal (5). Sin embargo, la misma autora describe otros estudios que no muestran la misma asociación.

Placentación incorrecta. La exposición a contaminación atmosférica para una mujer embarazada está asociada a mayor riesgo de presión arterial aumentada y trastornos hipertensivos del embarazo, incluyendo preeclampsia (72). Esas enfermedades representan una placentación incorrecta (83) que, a su vez, se relacionan con un aumento del riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer. Estudios hechos en animales corrobora esta evidencia de la placentación incorrecta (75). En Chile, no hay información al respecto.

En resumen, se han planteado varios mecanismos que hacen plausible que la exposición prenatal a contaminación atmosférica afecte al recién nacido, aunque todavía sin resultados conclusivos (76). Se espera que estudios como el Proyecto HELIX (*Human Early-Life Exposome Project*) que está colectando biomarcadores de contaminación atmosférica en varios tejidos (84) en

aproximadamente 1.200 parejas de madre-hijo participantes de seis cohortes de nacimiento en Europa, puedan proveer más claridad sobre los mecanismos.

2.4.2 Epidemiología: exposición prenatal y efectos perinatales

Es importante estudiar el efecto que tiene para el recién nacido la exposición prenatal a contaminación atmosférica considerando la posibilidad de años saludables perdidos y riesgo de daño permanente (72). La EPA de los EEUU caracteriza los efectos de exposición crónica a $MP_{2,5}$ en resultados reproductivos, como bajo peso al nacer y mortalidad infantil, como “sugere de una relación causal” (85). Los resultados de cuatro meta-análisis distintos que, en su conjunto resumen más de 60 estudios hechos en distintas partes del mundo, muestran un aumento positivo en el riesgo de parto pretérmino asociado con mayor exposición prenatal a $MP_{2,5}$ con razones de odds entre 1,03 y 1,15 por cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (8–11,86). Sobre el bajo peso al nacer en recién nacidos de término, un meta-análisis reciente muestra una asociación positiva con una razón de odds en conjunto de 1,05 por cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de exposición en $MP_{2,5}$ (86), con estimaciones para los distintos estudios entre 1,04 (87) y 1,19 (88). En resumen, en la actualidad existe evidencia importante que muestra una asociación positiva entre exposición prenatal a MP ($MP_{2,5}$ y MP_{10}), parto pretérmino y peso al nacer.

A pesar de la evidencia creciente hay áreas de estudio que requieren más investigación. Primero, la gran mayoría de estudios vienen de países europeos o

de EEUU y Canadá, donde los niveles de contaminación atmosférica son relativamente bajos. Por ejemplo, en los 23 estudios incluidos en el meta-análisis de Li y cols, 17 fueron de EEUU y 2 de Canadá (86) donde el promedio de concentración de $MP_{2,5}$ varió desde 1,8 hasta 22,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Segundo, como se ha explicado, el MP es un contaminante heterogéneo y sus efectos pueden variar según la o las fuentes dominantes, y poco se ha estudiado una fuente muy importante para países en desarrollo como lo es la quema de leña residencial. En tercer lugar, y tal como lo plantea la EPA, se requiere avanzar en algunas lagunas de conocimiento, tales como identificar periodos de exposición importantes—que pudieran ser la fuente de la inconsistencia en algunos resultados—y mejorar la evidencia toxicológica sobre los mecanismos que de una plausibilidad biológica (85). Por último, algunos investigadores argumentan que hay una necesidad de estudiar posibles modificadores del efecto, por ejemplo estado nutricional de la madre, ganancia del peso en el embarazo, nivel socioeconómico, y tabaquismo (73).

2.4.3 Estudios de efectos de contaminación atmosférica en Chile

Diversos estudios nacionales han evidenciado una asociación positiva entre la contaminación atmosférica y diversos efectos deletéreos para la salud de las personas, dentro de los cuales destacan los vinculados con el sistema respiratorio (66,89–99). Cabe mencionar que la mayoría de los estudios se han

realizado en la ciudad de Temuco. Usando los términos de “Temuco” y “contaminación atmosférica”, “partículas finas”, “MP_{2,5}” o “leña, se encontraron 32 artículos científicos en *Web of Science*, de los cuales la mayoría (13 artículos) se enfocan en evaluar la calidad del aire (caracterización de la composición química de contaminación, entre otros). Dentro de los artículos que exploraron los efectos en salud de la contaminación atmosférica en Temuco (6 estudios), se reportan asociaciones entre MP ultrafino (<0,1 µm) y consultas médicas en personas mayores y entre MP₁₀ y morbilidad y mortalidad en este mismo grupo etario (66). Cabe decir que los estudios mencionados anteriormente se enfocan en efectos agudos y exposición de corto plazo (60,66,71,99,100).

En la actualidad, se está desarrollando el proyecto PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*) el cual incluye a Chile (región de La Araucanía), entre otros 10 países. En este estudio, se analizará el efecto de la contaminación intradomiciliara por MP_{2,5} en la mortalidad e incidencia de enfermedades cardiacas en la adultez (101). Sus resultados se esperan para los próximos años.

Respecto a los efectos de la contaminación atmosférica sobre el desarrollo fetal, es importante señalar que no se han publicado estudios vinculados a esta temática, ya sea en Temuco o en Chile.

2.4.4 Evaluación social de medidas de mitigación

Cuando una ciudad se declara zona saturada para algún contaminante, como parte del PDA, el Departamento de Economía Ambiental del Ministerio del Medio Ambiente realiza un análisis costo-beneficio de cumplir con las normas para dicho contaminante. En el caso de Temuco/Padre Las Casas, se publicó el “Análisis general del impacto económico y social del plan de descontaminación de Temuco y Padre Las Casas por MP10 y MP2,5” en 2014 (102), lo cual contiene una cuantificación de algunos beneficios en salud y costos de diferentes medidas, junto a los ahorros generados en el sector residencial al reducir el consumo de combustible.

Para cuantificar los beneficios en salud, se usa una metodología, ampliamente utilizada en la literatura científica, particularmente en artículos de evaluación del impacto en salud (103–105). Así, para estimar el número de casos esperados asociado a cierta intervención para reducir la contaminación atmosférica, se utiliza la fórmula mostrada en la Ecuaciones 1 y 2:

$$\text{Casos} = ((e^{\beta\Delta X} - 1) / e^{\beta\Delta X}) \times TB \times Pop \quad (\text{Ecuación 1})$$

$$\beta = \ln(HR) / 10 \quad (\text{Ecuación 2})$$

En la cual β es la función dosis-respuesta por cada unidad de concentración, ΔX significa la diferencia en concentración, TB significa tasa base del desenlace de interés, y P es la población de la cuál se quieren estimar los casos.

Esta ecuación a sido ampliamente usada para desenlaces que presentan una relación dosis-respuesta lineal, con un contaminante y con solo una ventana de exposición, como, por ejemplo, mortalidad diaria. Para el caso de un evento perinatal esta metodología es algo limitada. La evidencia científica actual nos muestra que el riesgo para ciertos eventos adversos al nacer, no es uniforme a lo largo del periodo prenatal (106,107), pero la metodología tradicional no permite incluir más de un trimestre de exposición a la vez, ni considerar distintas funciones de dosis-respuesta por cada trimestre. Como una alternativa a estos, y muchos otros problemas que se presentan en la estimación de impacto en salud, recientemente en la literatura científica se han empezado a utilizar métodos generalizados (métodos-G) para simular los efectos de posibles medidas de mitigación para algún desenlace de la salud (108,109), los cuales son más flexibles que la metodología tradicional.

El análisis de costo-beneficio realizado por el Ministerio del Medio Ambiente no incluye una calculación de posibles beneficios para la salud perinatal. Considerando lo frecuente que son los eventos adversos al nacer, especialmente el parto pretérmino, y los altos costos asociados a ellos, sería de gran aporte cuantificar los beneficios para la salud perinatal asociados a las medidas de mitigación propuestas en cada PDA. Para ello se requiere avanzar en una metodología que permita realizar esta evaluación.

3 Resumen del problema a estudiar

Es de gran interés estudiar los efectos de la contaminación atmosférica para la salud perinatal en Temuco, dado que la evidencia disponible proviene de contextos de contaminación atmosférica y socio-culturales muy diferentes al chileno, pudiendo existir factores que aumenten el riesgo de enfermar en esta población. La composición de MP cambia según la fuente de contaminación, por ejemplo, emisiones industriales o vehiculares, y con ello su potencial toxicológico, por ello, existe gran interés en comparar efectos en salud según la composición de la contaminación atmosférica (98,110,111).

En el sur de Chile, la mayor parte de la contaminación atmosférica proviene de la quema de leña residencial, y en Temuco se estima que el 91% proviene de esta fuente (59). Por lo mismo, Temuco y Padre Las Casas tienen un PDA, el cual incluye planes para medidas específicas para la mitigación de la contaminación y una aproximación para la evaluación social del mismo plan basado en los potenciales beneficios para la salud según las reducciones. Sin embargo, la evaluación no incluye ninguna estimación de posibles beneficios para la salud perinatal asociados a los planes de mitigación. En la presente tesis, se estudió el efecto de la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ proveniente de la quema de leña residencial en el desarrollo de recién nacidos y los posibles beneficios para la salud perinatal que podrían tener algunas medidas de mitigación propuestas en el PDA.

4 Preguntas de investigación

La presente tesis doctoral tuvo dos preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es el impacto de la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ mayormente proveniente de la combustión de leña residencial para la salud perinatal, parto pretérmino y bajo peso al nacer en recién nacidos de término?
2. ¿Cuáles son los beneficios poblacionales en términos de salud perinatal de distintas intervenciones para la mitigación de la contaminación atmosférica, en particular parto pretérmino?

5 Hipótesis

Hipótesis 1: Un aumento en la exposición a $MP_{2,5}$ mayormente proveniente de la combustión de leña residencial en el periodo prenatal aumenta el riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer en recién nacidos de término.

Hipótesis 2: El cumplimiento de las normas y las intervenciones propuestas para la mitigación conllevan a una reducción de la prevalencia y el número de casos de parto pretérmino.

6 Objetivos

Objetivo General: Determinar el impacto de la exposición prenatal a contaminación atmosférica por $MP_{2,5}$ y de potenciales medidas de mitigación en el riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer, utilizando una muestra retrospectiva de niños nacidos entre 2009 y 2016 en el Hospital Regional de Temuco.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar los resultados perinatales: parto pretérmino, peso al nacer, pequeño para la edad gestacional.
2. Estimar el impacto de la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ en los casos de parto pretérmino y bajo peso al nacer en nacidos de término.
 - a. Evaluar una modificación del efecto entre la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ y los resultados perinatales adversos según características maternas.
3. Estimar el posible impacto en salud perinatal, mediante estimación-G, de potenciales medidas de mitigación de emisiones de quema de leña.

7 Metodología

Esta tesis estuvo anidada al estudio, “Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile” (Investigador Principal: Dr. Pablo Ruiz). Tuvo dos partes: 1) una evaluación epidemiológica de la exposición prenatal a contaminación atmosférica en el riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer en recién nacidos de término y 2) una estimación del impacto de distintas medidas de mitigación en el número de casos y prevalencia de parto pretérmino. La evaluación epidemiológica sirvió como base para la estimación del impacto; la metodología se detalla a continuación.

7.1 *Diseño y población*

El diseño de este estudio fue de cohorte retrospectiva, la cual estuvo conformada por los niños/niñas nacidos en el Hospital Regional de Temuco en el período 2009-2016.

7.2 *Criterios de inclusión y exclusión*

Los criterios de exclusión considerados en el estudio marco fueron: 1) madre que vivía en zona rural en el momento del parto; 2) error en el ingreso de información del parto. La Figura 5, muestra el flujo de participación en el estudio macro.

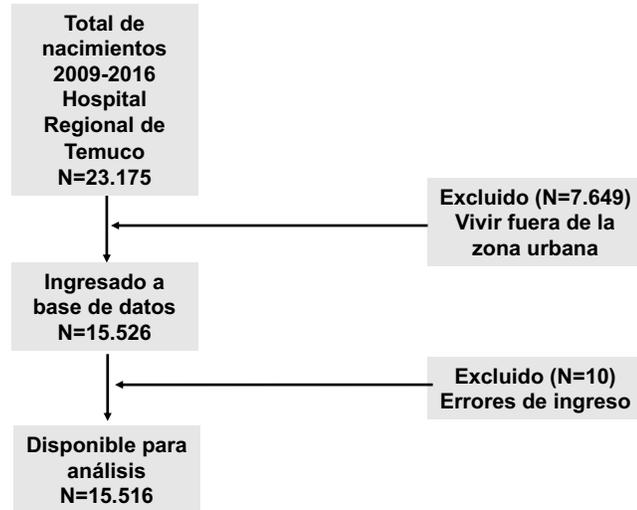


Figura 5. Diagrama de flujo del estudio “Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile” (Investigador Principal: Dr. Pablo Ruiz).

Para el presente proyecto de tesis, los criterios de inclusión fueron: 1) información disponible del estudio marco y 2) nacido vivo. De los 15.516 participantes disponibles para análisis, 150 fueron registrados como muertos al nacer, dejando un tamaño de muestra para el primero y segundo objetivo de 15.366.

7.2.1 Datos del Servicio de Obstetricia del Hospital Regional de Temuco

A través del proyecto, “Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile” (Investigador Principal: Dr. Pablo Ruiz), se generó una base de datos electrónica en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional de Temuco que posee la información de todos

los partos atendidos en el hospital en el periodo 2009-2016 de mujeres de la zona urbana de Temuco-Padre Las Casas. La base de datos fue construida por el Hospital bajo la supervisión de la Dra. Ximena Ossa, matrona y co-Investigadora del proyecto principal. Cada una de las fichas clínicas de los partos para el periodo del estudio fueron revisadas en papel por el equipo de investigación, y la información relevante se ingresó en una base de datos anonimizada y electrónica. Los desenlaces principales fueron: parto pretérmino (parto <37 semanas completadas de gestación) y bajo peso al nacer en recién nacidos de término (edad gestacional ≥ 37 semanas y peso al nacer <2500 gramos).

7.3 *Exposición a MP_{2,5}*

La exposición prenatal a MP_{2,5} atmosférico, se estimó mediante un modelo de regresión de uso de suelo. Este tipo de modelo permite estimar exposiciones, desagregadas tanto en el tiempo como en el espacio, en todas las zonas urbanas de Temuco y Padre Las Casas.

El modelo de regresión de uso de suelos se generó a partir de 4 campañas de mediciones de MP_{2,5}, que incluyó además mediciones de trazadores de humo de quema de leña, mediante muestreo fijo utilizando impactadores de Harvard (112) en Temuco y Padre Las Casas en los años 2017 y 2018. La campaña tuvo una duración de 12 meses, abarcando las cuatro estaciones. Se incluyeron una sesión piloto de 8 semanas y 4 sesiones finales. Cada sesión incluyó ocho rondas

de muestreo de dos semanas cada una. En cada ronda se seleccionaron 7 sitios de muestreo, de los cuales dos fueron sitios centrales y cinco fueron sitios que rotaban dentro de 40 posibles ubicaciones en Temuco. Uno de los sitios centrales fue la Estación de Monitoreo en el campus Las Encinas de la Universidad de La Frontera y el segundo en dependencias del campus Maquehue de la misma casa de estudios y alejado del plan regulador de ambas ciudades. Los sitios rotantes fueron seleccionados acorde a características urbanas, residenciales, impacto del tráfico y resultados de un monitoreo móvil realizado en forma previa (113). Los sitios de muestreo fueron cambiados cada dos semanas para maximizar la variabilidad espacial de $MP_{2,5}$. Los muestreados fueron colectados y congelados inmediatamente. La masa colectada en el filtro fue analizada por gravimetría en los laboratorios Química Ambiental de la Universidad de Iowa. Los filtros fueron acondicionados a temperatura y humedad constante tanto antes como después de ser pesados.

Para el ajuste del modelo de regresión, primeramente se ajustó un modelo de regresión para predecir el $MP_{2,5}$ medido, usando como variables predictoras el $MP_{2,5}$ medido en la estación de monitoreo central (Las Encinas) y variables espaciales obtenidas del Censo y la Municipalidad de Temuco: población (media, densidad), tipo de cocina (gas natural, parafina, y leña, entre otros), nivel socioeconómico, uso de suelo (por ejemplo: residencial o infraestructura), tipo de edificio (1-2 pisos, 3 o más pisos), y tipo de calle. El primer modelo de regresión (modelo nulo) tuvo sólo una variable predictora, el $MP_{2,5}$ medido en la estación de

monitoreo central, para luego ir agregando las variables espaciales, usando una metodología paso a paso supervisada (“supervised stepwise”). Específicamente, las variables espaciales fueron agregadas al modelo nulo verificando que 1) el modelo mejore su desempeño (cambio mayor a 1% en el R^2); 2) la dirección del efecto corresponda con lo esperado (por ejemplo, a mayor cantidad de cocinas a leña, mayor MP), y 3) al agregar la nueva variable, la dirección del efecto de las otras variables no cambiara. El proceso se finaliza cuando ninguna nueva variable mejora el R^2 en más de un 1%. Los modelos fueron posteriormente revisados en relación con el cumplimiento de supuestos (heterocedasticidad, normalidad y autocorrelación espacial y temporal).

El modelo final incluyó las siguientes variables: la densidad de población (buffer de 300 metros), la densidad de cocinas a carbón (buffer de 500 metros, uso de suelo (tipo “otro uso”, buffer de 200 metros), la longitud de las calles de alrededor (buffer de 1.500 metros), suma de cocinas eléctricas (buffer de 100 metros), el grado de saturación del tráfico fuera del horario punta, altura, y una interacción entre la población y la estación del año. El modelo final para $MP_{2,5}$ tuvo un R^2 de 93%, lo cual supera la variabilidad explicada en otros modelos de regresión del uso de suelo y otros hechos específicamente para quema de leña (114,115). En definitiva, el modelo de uso de suelo es capaz de estimar la exposición prenatal según sector de residencia de la madre y periodo (por ejemplo: inicio y final de embarazo, trimestres).

7.4 Otras covariables

Aparte de los desenlaces y la exposición explicados anteriormente, se considerarán las siguientes variables: nivel socioeconómico (73), índice de masa corporal (73,116), consumo de alcohol y drogas, número de controles prenatales (117), edad de la madre (118), previsión, educación materna (117,118), enfermedades crónicas (madre), sexo (niño/a) (116–118), tipo de parto (117), diabetes gestacional (119), preeclampsia (119), infección urinaria, y consumo de tabaco (120). La Tabla 5 detalla las variables que fueron utilizadas en la tesis.

Para graficar las diferentes relaciones entre el bajo peso al nacer, el parto pretérmino y $MP_{2,5}$ se construyó un Grafo Acíclico Dirigido (GAD, Figura 6). Para ambas situaciones, al no contar con la contaminación intradomiciliaria medida, sólo se pudo estimar el efecto de la exposición a la contaminación atmosférica en el desenlace de interés, reconociendo que parte de esta asociación funciona a través de la contaminación intradomiciliaria. Usando el software Daggitty, se identificó que el modelo de ajuste mínimo para estimar el efecto total entre $MP_{2,5}$ y los desenlaces de interés debería incluir: nivel socioeconómico junto con la exposición ($MP_{2,5}$) y el desenlace de interés.

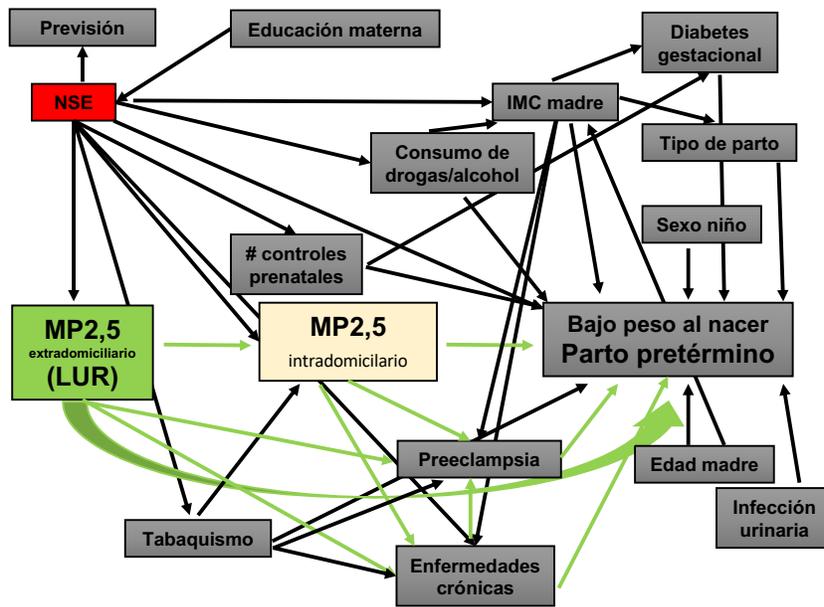


Figura 6. Grafo acíclico dirigido para analizar el efecto de $MP_{2,5}$ sobre el bajo peso al nacer y el parto pretérmino. Las líneas verdes representan las vías causales; la caja verde representa la exposición de interés; la caja color amarillo claro representa una variable no medida; y la caja roja representa una variable confusora.

Tabla 5. Variables de la tesis

Variable	Definición	Objetivo	Fuente de información
<i>Desenlace</i>			
Parto pretérmino	parto <37 semanas completadas de gestación	1, 2, 3	Base de datos de fichas clínicas
Bajo peso al nacer en recién nacidos de término	peso al nacer <2500 gramos y edad gestacional \geq 37 semanas	1, 2, 3	
<i>Exposición</i>			
MP _{2,5} atmosférico – promedio	Promedio de MP _{2,5} en el periodo gestacional, y en el primer, segundo y tercer trimestre	2 y 3	Modelo LUR
<ul style="list-style-type: none"> • Total periodo gestacional • Trimestre 1 • Trimestre 2 • Trimestre 3 			
<i>Modificadores del efecto / variables confusoras</i>			
Patología de la madre	medición objetiva: diabetes gestacional, preeclamsia, infección urinaria, IMC de la madre	2a	Base de datos de fichas clínicas
NSE	educación materna, estado civil, tipo de trabajo, previsión	1, 2, 3	
<i>Covariables</i>			
Tabaquismo	auto reporte de la madre	1, 2, 3	Base de datos de fichas clínicas
Edad de la madre	Edad en años	1, 2, 3	
IMC de la madre	Ganancia de peso en el embarazo, IMC prenatal y postnatal	1, 2, 3	
Efectos adversos al nacer previos	bajo peso al nacer, muerte al nacer, trastornos hipertensivos del embarazo previos, aborto espontáneo,	1, 2, 3	
Cuidado prenatal	Número de controles prenatales	1 y 2	
Tipo de parto	cesárea, cesárea electiva, espontáneo vaginal, vaginal con fórceps	1, 2, 3	
Edad gestacional		1, 2, 3	

7.5 Poder estadístico de la muestra

Para determinar si el tamaño de muestra del proyecto fue suficiente para tener un poder estadístico de por lo menos 80%, se consideró un modelo de regresión logística para los desenlaces perinatales: parto pretérmino y bajo peso al nacer en recién nacidos de término. Para el cálculo se utilizó el comando proc power en SAS (121) considerando los siguientes supuestos para determinar el tamaño:

- Nivel de α de 0,05
- Poder estadístico de 80%
- Promedio y desviación estándar en $MP_{2,5}$ de $31,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente (122)
- Una variable confusora categórica de 5 niveles (4 variables dummy): nivel socioeconómico.
 - Prevalencia de parto pretérmino en la muestra: 10%.
 - Asociación esperada: OR de 1,06 (123) por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento.

Consideraciones específicas para el bajo peso al nacer en recién nacidos de término:

- Prevalencia de bajo peso al nacer en recién nacidos de término en la muestra: 1,8%.
- Asociación esperada: OR de 1,19 (88).

El tamaño muestral estimado para parto pretérmino y de bajo peso al nacer en recién nacidos de término fue de 4.297 y 2.260 observaciones, respectivamente. Dado que el número de observaciones disponibles para los análisis en el estudio fue mayor ($n=15.366$) que el tamaño de muestra calculado, se considera que la muestra fue ampliamente suficiente para alcanzar una potencia estadística de al menos 80% para los objetivos tanto del proyecto principal como de la presente tesis.

7.6 Análisis estadístico

Para la base de datos de fichas clínicas, se llevó a cabo un proceso de control de calidad que incluyó una inspección manual y visual de los datos. Se revisó la completitud, inconsistencias, precisión y validez interna y externa de los valores. Luego, dado que el objetivo 1 es principalmente descriptivo, se hizo un análisis descriptivo para caracterizar la distribución de parto pretérmino y bajo peso al nacer en el periodo del estudio: frecuencias, medianas y tendencias a través del tiempo. Al hacer el análisis descriptivo, se identificaron posibles errores de tipeo, los cuales fueron consultados al equipo de investigación antes de proceder a su corrección.

Para estudiar el efecto de exposición atmosférica y el parto pretérmino, se utilizó un modelo de sobrevida con niños/as nacidos/as antes de las 37 semanas de gestación categorizados con el “evento” mientras los/as otros/as niños/as fueron censurados/as. Para estimar la asociación entre exposición a contaminación

atmosférica y bajo peso al nacer (peso al nacer <2500 gramos) en los recién nacidos a término (edad gestacional \geq 37 semanas) se utilizó el método Firth, considerando que la baja prevalencia del desenlace (1,6%) o 244 casos de la muestra de 15.366. Este método penaliza la verosimilitud para reducir el posible sesgo de tener pocas observaciones del evento (124). Se estimó la razón de odds (OR), tomando en cuenta que para desenlaces de “baja prevalencia” (<10%) la OR se puede utilizar para estimar el riesgo relativo o RR (125–127).

Para el objetivo 2a, se evaluó una modificación del efecto según características de la madre: diabetes gestacional, hipertensión, enfermedad cardíaca, tabaquismo, estado nutricional y nivel de educación. Se eligieron las características según la evidencia científica. Por ejemplo, un estudio de Lavigne y cols muestra que sin considerar alguna patología de la madre, un aumento en el rango intercuartílico en $MP_{2,5}$ se asocia con un aumento en el riesgo de parto pretérmino de 4% (119). Al considerar modificación del efecto por patología de la madre, los autores reportan un aumento en el riesgo de 10,6% en mujeres con diabetes versus 3,8% en mujeres sin diabetes (119). Otros estudios han mostrado una modificación del efecto por estado nutricional de la madre y nivel socioeconómico (73).

Para el análisis del segundo objetivo, se propuso algunos análisis de sensibilidad. Se compararon los resultados con toda la muestra y al excluir: 1) las

mujeres con previsión privada (particular); 2) los partos <28 semanas de gestación, 3) los partos por cesárea, y 4) los partos múltiples (128).

Para el objetivo 3, se aplicó lo aprendido en los Objetivos 1 y 2 para cuantificar los impactos en salud perinatal, específicamente parto pretérmino, de reducir la contaminación atmosférica bajo ciertos escenarios relevantes para la política pública local. Específicamente, cuantos partos pretérminos se puede prevenir al reducir los niveles de $MP_{2,5}$ en Temuco mediante distintas intervenciones de mitigación: 1) cumplir la norma de la OMS anual ($10 \mu/m^3$); 2) cumplir la norma chilena anual ($20 \mu/m^3$); 3) el recambio de estufas de leña a estufas a pellet; y 4) la prohibición gradual de calefactores menos eficientes. La Tabla 6 resume los escenarios, el tipo de medida de mitigación, los detalles de cada propuesta de reducción y el porcentaje de reducción esperado bajo cada uno. A continuación, se explica la racionalidad de la selección de estas potenciales medidas y sus magnitudes asociadas.

Tabla 6. Escenarios de mitigación de contaminación atmosférica en Temuco/Padre Las Casas

Escenario	Tipo de medida de mitigación	Detalle de propuesta de reducción	% de reducción
1	Cumplir normativa	Exposición menor o igual a la norma de la Organización Mundial de la Salud anual para MP _{2,5} : 10 µg/m ³	77%
2	Cumplir normativa	Exposición menor o igual a la norma chilena anual para MP _{2,5} : 20 µg/m ³	54%
3	Intervención específica	Recambio de calefactores	36%
4	Intervención específica	Prohibición gradual de calefactores menos eficientes	19%

7.6.1 *Potenciales medidas de mitigación.*

Normas. Chile cuenta con normas primarias de calidad del aire establecidas por el Ministerio del Medio Ambiente, las cuales son más permisivas que las recomendaciones de la OMS (Tabla 3). La conurbación de Temuco y Padre Las Casas fue declarada zona saturada de MP₁₀, en 2005, y de MP_{2,5} en 2013, situación que llevó a la implementación de un plan de descontaminación para MP₁₀, en el 2010 y para MP_{2,5} en el 2013 con el objetivo de reducir estos niveles en 31% y 67%, respectivamente. El promedio anual de MP_{2,5} en Temuco en el periodo del estudio (2009-2015) fue de 43 µg/m³. Así, cumplir con la norma nacional y de la OMS representa una disminución de 54% y 77%, respectivamente. Las normas nacionales e internacionales son un punto de partida natural para estimar el efecto de una serie de intervenciones diseñadas para lograr cumplir con estas normativas.

Utilizar las normas permite al investigador estimar posibles efectos sin especificar la intervención exacta, ya que hay varias maneras de lograr el

cumplimiento de la norma (por ejemplo: prohibición de ciertos calefactores, prohibición de quema de leña y subsidio para el uso de gas natural). Imaginar una intervención no-específica en base a las normas nacionales e internacionales para estimar los posibles efectos en la salud perinatal es un buen aporte a la literatura nacional. Las normas han sido utilizadas para una evaluación del impacto de salud reciente hecho por la institución interdisciplinaria, CR² (Center for Climate and Resilience Research). En su reporte, este grupo estima potenciales beneficios en salud asociados al cumplimiento de las normas principalmente en términos de disminución de mortalidad y hospitalizaciones (129).

Intervenciones específicas. Algunas políticas públicas asociadas al Plan de Descontaminación Atmosférica (PDA) incluyen el programa de mejorar la eficiencia térmica de la vivienda liderado por el Ministerio de Vivienda y Urbanismo, el cual incluye un subsidio para perfeccionar la infraestructura de viviendas y existen además subsidios para el recambio voluntario de estufas de leña (56). A pesar del esfuerzo implicado en este plan de descontaminación, los niveles de MP₁₀ y MP_{2,5} no han disminuido en forma significativa en los últimos 5 años de vigencia del plan (61). Por tal razón es necesario cuantificar los efectos esperables (en términos de efectos perinatales) al lograr el cumplimiento con las normas nacionales.

Como parte del proceso del PDA, el Ministerio del Medio Ambiente realiza estimaciones de las reducciones esperadas en concentración de MP_{2,5} por cada intervención incluida en el PDA, las cuales se detallan en el documento “Análisis

General del Impacto Económico y Social del Plan de Descontaminación” o AGIES. En el caso del AGIES de Temuco y Padres las Casas, se estima que el sector residencial es el que más podría reducir las emisiones y concentraciones de $MP_{2.5}$. Con el recambio de 27.000 equipos en 5 años se espera una reducción de emisiones de 36%, 29% de reducción asociada a 40.000 viviendas reacondicionadas y 18% de reducción asociada a la prohibición gradual de calefactores (102). Se decidió estimar solamente los efectos de la primera y tercera intervención mencionada (recambio y prohibición), ya que son las más mencionadas por la población (129). En un reporte del CR², fue mencionado que el reacondicionamiento térmico se caracteriza por ser un proceso sumamente burocrático, lo cual lo transforma posiblemente en una política pública poco efectiva (129).

7.6.2 Estimación de impactos de medidas de mitigación usando la fórmula G.

Se propuso utilizar la estimación-G, la cual es una metodología de estandarización que proviene de la inferencia causal (130). Hay múltiples ventajas de esta metodología, siendo las principales i) considera la estructura de variables confusoras en la muestra; ii) permite estimar los posibles efectos considerando distintas ventanas de exposición a la vez; y iii) permite considerar distintas relaciones entre dosis-respuesta.

A continuación, se explica los pasos que se siguieron para realizarla.

Paso 1: Variables nuevas. Primeramente, se crearon variables nuevas calculando el nivel de exposición a $MP_{2,5}$ para cada mujer, en cada trimestre, dado cada escenario de reducción. La Ecuación 3 muestra cómo se calculó este nivel, en la cual C_E representó la concentración esperada; C_O representó la concentración observada y $R\%$ representó el porcentaje de reducción esperada en cada escenario.

$$C_E = C_O \left(\frac{100 - R\%}{100} \right) \quad (\text{Ecuación 3})$$

Paso 2: Expansión de datos. Luego, se preparó una nueva base de datos expandida, la cual tuvo 5 bloques de información. El primer bloque se mantuvo igual que la base original (información observada para 15.516 sujetos). Para los siguientes bloques se remplazaron los valores de exposición por los valores según cada escenario de reducción. El segundo bloque correspondió al primer escenario de mitigación (reducción de 77%), el tercer bloque al segundo escenario (reducción de 54%), el cuarto bloque al tercer escenario (reducción de 36%) y el quinto bloque al cuarto escenario de mitigación (reducción de 19%). Entonces, por ejemplo, para el segundo bloque de datos, se reemplazaron todos los valores de exposición en el primer trimestre por la nueva variable de exposición según una reducción de 77%. Para todos los bloques de datos, se mantuvieron los valores observados para las variables de ajuste (edad de la madre, paridad,

previsión, sexo del recién nacido, estación y año de la concepción) y se eliminaron los valores de la variable de respuesta (parto pretérmino).

Paso 3: Modelar el efecto. Con la base de datos expandida, se procedió a modelar el efecto entre la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ en cada trimestre del embarazo y el riesgo de parto pretérmino. El modelo utilizado fue el mismo utilizado para el objetivo 2, el cual modelaba el efecto de la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ en cada trimestre, controlando por edad de la madre, paridad, previsión, sexo del recién nacido, estación y año de la concepción. Como el desenlace de interés sólo se encontró para el primer bloque de la base de datos (la información observada), sólo ese bloque se utilizó para ajustar el modelo (datos ausentes para los bloques que corresponden a un escenario de reducción).

Paso 4: Predecir. Luego se utilizó el modelo del Paso 3 para predecir el desenlace de interés para los bloques que tenían el desenlace ausente (bloques 2-5). En el caso de la presente tesis, se estimaron los números de casos esperados de parto pretérmino bajo cada escenario de reducción, considerando todas las variables incluidas en el modelo base.

Paso 5. Calcular el promedio de cada estimador y comparar con el curso natural. Se calculó el promedio de los casos y la prevalencia esperada en cada bloque. Se compararon esas estimaciones con el “curso natural” (caso de ninguna intervención) para estimar los posibles beneficios asociados a

cada escenario de reducción. También se estimó el riesgo atribuible a cada escenario.

Paso 6: Calcular precisión. Para finalizar, se calcularon estimadores de precisión (intervalos de confianza) mediante el proceso de *bootstrap* con 200 pseudomuestras tomadas de cada base de datos simulada (muestreo aleatorio simple con reposición) para cada escenario.

7.7 Consideraciones éticas

La presente tesis utilizó datos secundarios provenientes de dos fuentes: 1) una base de datos del Servicio de Obstetricia del Hospital Regional de Temuco sobre los partos registrados en el lugar y 2) la estimación de exposición a $MP_{2,5}$ durante los tres trimesteres del embarazo estimado mediante la dirección georeferenciada de las participantes y un modelo de regresión por uso de suelo, la que fue diseñada por el equipo del proyecto "*Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile*" (Investigador Principal Dr. Pablo Ruiz). Esta tesis contó con la aprobación del Comité Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur (Anexo 1).

Desde el punto de vista de los riesgos en la cohorte retrospectiva, esta parte del estudio puede clasificarse como de riesgo mínimo, ya que los datos fueron anonimizados. No hubo ningún beneficio directo a participantes, sino beneficios posibles para la comunidad en que viven y la sociedad chilena. El uso de datos

nacionales que muestren que la exposición prenatal a contaminación atmosférica se asocia a mayor riesgo de bajo peso al nacer o parto pretérmino, impulsaría el desarrollo de políticas públicas con la finalidad de proteger a esta población. Además, tener resultados que están enfocados en la exposición prenatal podría ayudar a determinar quiénes podrían ser más vulnerables a los efectos negativos de la contaminación atmosférica. Y, finalmente, es de sumo interés para las autoridades competentes, estimar los posibles beneficios en términos de salud perinatal asociados a la reducción de la contaminación atmosférica.

La presente tesis se encontró resguardada bajo los principios bioéticos en salud pública propuestos por Schramm y Kottow (131). Específicamente, el estudiar los efectos adversos de salud que genera la contaminación atmosférica—una exposición universal para toda la población—hace referencia a la necesidad de dar protección sanitaria a la población, la cual no tiene que ver con ningún tipo de paternalismo (131). Respirar aire limpio es una necesidad básica, por lo tanto, resulta esencial resguardarla. El uso de datos secundarios de todos los partos de un hospital público en un periodo largo de tiempo también se justificó bajo el principio de protección, ya que los “requerimientos individuales [ceden] ante las necesidades sanitarias del bien común” (131).

8 Resultados

Esta tesis doctoral se basa en la modalidad de artículos científicos, por lo que en este capítulo se presenta como un breve resumen de los resultados, entregando mayores detalles del objetivo 1. Además se indican los manuscritos a ser enviados a publicación. El primer manuscrito describe los resultados del segundo objetivo y trata sobre el efecto de la contaminación atmosférica por quema de leña residencial en el riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer en recién nacidos de término. Este artículo se titula: "Prenatal exposure to ambient fine particles from residential wood-smoke and adverse birth outcomes: a study in Temuco, Chile", el cual será enviado a la revista científica *Environmental International* cuyo factor de impacto es 7,5. El segundo manuscrito describe los resultados del tercer objetivo, sobre simulaciones de distintas intervenciones de mitigación de la contaminación atmosférica y sus efectos en la prevalencia y número de casos de pretérmino: "Predicting perinatal health impacts of air pollution norm compliance and mitigation policies: an application of the g formula to the case of preterm birth in Temuco/Padre Las Casas, Chile, a city heavily impacted by wood-burning air pollution" y será enviado a la revista *Environmental Health Perspectives*, que cuenta con un factor de impacto de 8,4.

8.1 Resumen de los resultados del Objetivo 1

El primer objetivo de la tesis fue: caracterizar los resultados perinatales: parto pretérmino, peso al nacer, pequeño para edad gestacional. Este objetivo fue de carácter descriptivo lo cual está incluido en los resultados de los artículos propuestos para responder a los objetivos 2 y 3. La Tabla 7 muestra algunas variables socio-demográficas y de salud de la muestra retrospectiva de partos en el Hospital Regional de Temuco durante 2009-2016. Primero, se aprecia que la mayoría de las variables se encuentra completa en su información. La variable con más observaciones ausentes es tabaquismo, la cual fue auto-reportada por las mujeres al momento del ingreso para el trabajo de parto en el hospital. La Tabla 7 nos permite tener una idea sobre las características generales de las participantes; estas fueron mujeres de alrededor de 24 años, con estudios secundarios, usuarias de FONASA, casadas o con pareja estable, que no trabajaban fuera de la casa, y sin enfermedad crónicas como hipertensión o diabetes, pero con sobrepeso u obesidad.

Tabla 7. Información socio-demográfica y de salud general de una cohorte retrospectiva del Hospital Regional de Temuco (2009-2016)

	Datos ausentes	n (%)
Edad materna, años *	0	24.0 (20-30)
Educación materna	35	
Nada o primaria		2.200 (14,2%)
Enseñanza media		10.347 (66,8%)
> Enseñanza media		2.934 (19,0%)
Previsión	11	
Pública		14,093 (90.8%)
Particular		1,412 (9.1%)
Estado civil	85	
Casado		3501 (22.6%)
Conviviente		6136 (39.5%)
Soltero		5668 (36.7%)
Otro		126 (0.8%)
Trabajo reenumerado	210	4369 (28.2%)
Estado nutricional	221	
Bajo peso		996 (6.5%)
Peso adecuado		6420 (42.0%)
Sobrepeso/obesidad		7879 (51.5%)
Enfermedad cardíaca	0	9 (0.1%)
Hipertensión	0	291 (1.9%)
Tabaquismo	486	958 (6.2%)
Diabetes	0	97 (0.6%)

* mediana (rango intercuartilico)

La Tabla 8 muestra los eventos adversos al nacer. En la muestra, 6,3% de los nacidos fueron pequeños para la edad gestacional, 7,3% tuvieron bajo peso al nacer, 1,6% tuvieron bajo peso al nacer de término, y 10,1% fueron parto pretérmino (Tabla 8).

Tabla 8. Descripción de los eventos adversos al nacer en una cohorte retrospectiva (n=15.516) del Hospital Regional de Temuco (2009-2016)

	n (%)
Pequeño para edad gestacional	959 (6,3)
Peso al nacer, gramos*	3353 (627,1)
Bajo peso al nacer	1.131 (7,3)
Bajo peso al nacer de término	244 (1,6)
Parto pretérmino	1.570 (10,1)
Categoría de parto pretérmino	
Moderado: 33 a 36.99 semanas de gestación	1.117 (7,2)
Muy: 28 to 32.99 semanas de gestación	303 (2,0)
Extremo: <28 semanas de gestación	150 (1,0)

* Media (DS)

La prevalencia del bajo peso al nacer encontrada para la muestra es mayor a la prevalencia nacional (6,3%) y de la región de la Araucanía (5,7%) (21). Esto podría estar asociado a la distribución de los factores de riesgo para ambos desenlaces como, por ejemplo: nivel socioeconómico y estado nutricional. La prevalencia del parto pretérmino para la muestra es mayor a la media para Chile: 8,2% (21). A pesar de que la prevalencia en Chile es menor que en otros países de la región, existe evidencia que indica que ha ido aumentando (20), lo que muestra la importancia de una vigilancia constante, junto con investigar los factores que predicen el parto pretérmino. La Tabla 8 también muestra la prevalencia de distintas categorías de parto pretérmino: moderado (7,2%), parto muy prematuro (2,0%) y parto pretérmino extremo (1,0%), lo cual nos indica que la gran mayoría de los casos de parto pretérmino de la cohorte fueron categorizados como moderados.

Bajo peso al nacer. En la Tabla 9 se puede apreciar que los recién nacidos que fueron bajo peso al nacer (independiente de edad gestacional) tuvieron madres de mayor edad: mediana de 26 años (RIC 21-33) en los recién nacidos con bajo peso al nacer versus 24 años (RIC 20-30) en los recién nacidos con peso normal. Además, tuvieron madres con mayor nivel de educación (28% con más de enseñanza media versus 18% en el grupo con peso al nacer normal), que trabajaba menos (27% versus 38% con trabajo asalariado), que contaba con FONASA A (57% versus 43%), y que presentaba más morbilidades (22% versus 12%).

Tabla 9. Descripción sociodemográfica, de salud y de exposición a contaminación atmosférica según bajo peso al nacer y bajo peso al nacer de término en una cohorte retrospectiva de partos del Hospital Regional de Temuco (2009-2016)¹.

	Bajo peso al nacer		Bajo peso al nacer de término	
	Sí n=1.131	No n=14.374	Sí n=244	No n=14.617
Edad materna, años	26 (21-33)	24 (20-30)	24 (20-32)	24 (20-30)
Educación materna				
Nada o primaria	148 (13,2%)	2049 (14,3%)	39 (16,0%)	2158 (14,2%)
Enseñanza media	659 (58,6%)	9680 (67,5%)	152 (62,6%)	10183 (66,9%)
> Enseñanza media	317 (28,2%)	2617 (18,2%)	52 (21,4%)	2880 (18,9%)
Previsión				
FONASA A	8199 (57,1%)	496 (43,9%)	134 (54,9%)	8558 (56,1%)
FONASA B	3273 (22,8%)	280 (24,8%)	50 (20,5%)	3500 (23,0%)
FONASA C	1674 (11,7%)	161 (14,2%)	30 (12,3%)	1805 (11,8%)
FONASA D	924 (6,4%)	160 (14,2%)	25 (10,2%)	1059 (6,9%)
ISAPRE	15 (0,1%)	6 (0,5%)	0 (0%)	21 (0,1%)
Otro	279 (1,9%)	27 (2,4%)	5 (2,0%)	301 (2,0%)
Estado civil				
Casado	3198 (22,4%)	299 (26,7%)	63 (26,0%)	3433 (22,6%)
Conviviente	5765 (40,3%)	368 (32,9%)	70 (28,9%)	6062 (40,0%)
Soltero	5228 (36,6%)	436 (39,0%)	108 (44,6%)	5552 (36,6%)
Otro	111 (0,8%)	15 (1,3%)	1 (0,4%)	125 (0,8%)
Trabaja	3948 (27,8%)	419 (38,3%)	68 (28,7%)	4297 (28,2%)
Salud prenatal				
IMC	24,8 (22,0-28,4)	25,5 (22,6-29,2)	24,0 (21,4-28,0)	25,5 (22,6-29,1)
Hipertensión	41 (3,6%)	249 (1,7%)	6 (2,5%)	284 (1,9%)
Aborto previo	183 (16,2%)	2080 (14,5%)	29 (11,9%)	2232 (14,6%)
Bajo peso previo	73 (6,5%)	384 (2,7%)	14 (5,7%)	443 (2,9%)
Salud durante el embarazo				
Tabaquismo	67 (6,1%)	891 (6,4%)	19 (8,0%)	939 (6,4%)
Morbilidades	251 (22,2%)	1840 (12,8%)	46 (18,9%)	2045 (13,4%)
Visitas prenatales	6 (4-7)	9 (7-10)	7 (6-9)	9 (7-10)
Preeclampsia	201 (17,8%)	319 (2,2%)	24 (9,8%)	496 (3,3%)
Diabetes gestacional	46 (4,1%)	885 (6,2%)	13 (5,3%)	918 (6,0%)
Parto vaginal	446 (39,4%)	9437 (65,7%)	115 (47,1%)	9763 (64,0%)
Parto por cesárea	681 (60,2%)	4691 (32,6%)	128 (52,5%)	5243 (34,4%)
Recién nacido				
Sexo masculino	585 (51,9%)	7294 (50,7%)	114 (46,9%)	7763 (50,9%)
Concebido invierno	552 (48,8%)	7174 (49,9%)	108 (44,3%)	7616 (49,9%)
Exposición a MP_{2,5} según trimestre del embarazo, µg/m³				
Trimestre 1	31,6 (14,4-59,6)	32,4 (14,3-60,1)	29,2 (12,4-58,8)	32,4 (14,3-60,1)
Trimestre 2	32,7 (14,7-58,3)	34,6 (15,7-59,7)	37,2 (16,6-58,2)	34,5 (15,5-59,6)
Trimestre 3	33,3 (12,0-60,9)	33,6 (14,0-59,7)	37,1 (16,3-63,5)	33,5 (13,8-59,7)
Período total	38,4 (26,8-50,0)	38,2 (31,4-48,0)	38,3 (31,4-48,4)	38,2 (31,2-48,1)

¹ Valores son n(%) o mediana (rango intercuartilico)

Pequeño para la edad gestacional. En la Tabla 10 se observa resultados similares entre el grupo nacidos pequeños para la edad gestacional versus adecuados para la edad gestacional. La edad de la madre, nivel educacional, índice de masa corporal y salud durante el embarazo son similares. Sin embargo, los que nacieron pequeño para edad gestacional tenían principalmente madres que eran solteras (42% versus 36%).

Tabla 10. Descripción sociodemográfica, de salud y de exposición a contaminación atmosférica según pequeño para edad gestacional en una cohorte retrospectiva de partos del Hospital Regional de Temuco (2009-2016)¹.

	Pequeño para edad gestacional	
	Sí	No
Edad materna, años	24 (20-30)	25 (20-30)
Educación materna		
Nada o primaria	121 (12,7%)	2050 (14,3%)
Enseñanza media	641 (67,1%)	9580 (66,8%)
> Enseñanza media	194 (20,2%)	2705 (18,8%)
Previsión		
FONASA A	510 (53,2%)	8075 (56,2%)
FONASA B	224 (23,4%)	3289 (22,9%)
FONASA C	119 (12,4%)	1703 (11,9%)
FONASA D	84 (8,8%)	989 (6,9%)
ISAPRE	1 (0,1%)	18 (0,1%)
Otro	21 (2,2%)	281 (2,0%)
Estado civil		
Casado	188 (19,7%)	3270 (22,9%)
Conviviente	351 (36,8%)	5704 (39,9%)
Soltero	408 (42,8%)	5199 (36,4%)
Otro	7 (0,7%)	114 (0,8%)
Trabaja	275 (29,3%)	4044 (28,5%)
Salud prenatal		
IMC	24,4 (22,0-27,6)	25,5 (22,6-29,2)
Hipertensión	16 (1,7%)	272 (1,9%)
Aborto previo	139 (14,5%)	2088 (14,5%)
Bajo peso al nacer previo	39 (4,1%)	407 (2,8%)
Salud durante el embarazo		
Tabaquismo	61 (6,6%)	889 (6,4%)
Morbilidades	146 (15,2%)	1921 (13,4%)
Visitas prenatales	9 (7-10)	9 (7-10)
Preeclampsia	57 (5,9%)	454 (3,2%)
Diabetes gestacional	28 (2,9%)	893 (6,2%)
Parto		
Vaginal	622 (64,9%)	9139 (63,6%)
Cesárea	314 (32,7%)	5001 (34,8%)
Recién nacido		
Sexo masculino	560 (58,4%)	7220 (50,3%)
Concebido en invierno	472 (49,2%)	7158 (49,8%)
Exposición a MP_{2,5} según trimestre del embarazo, µg/m³		
Trimestre 1	31,6 (13,7-59,5)	32,4 (14,3-60,0)
Trimestre 2	38,1 (16,2-60,4)	34,3 (15,5-59,5)
Trimestre 3	34,2 (13,6-60,4)	33,6 (13,9-59,8)
Período total	38,5 (31,6-49,1)	38,2 (31,2-48,1)

¹ Valores son n(%) o mediana (rango intercuartilico)

Parto pretérmino. En la Tabla 11 se observan algunas leves diferencias entre los que nacieron pretérmino versus los que nacieron de término. Al igual que bajo peso al nacer, las madres de lactantes que nacieron pretérmino tenían mayor nivel educacional (27% tenían por lo menos enseñanza media versus 18% en el grupo que nació de término) y tenían más edad (27 versus 24 años). Se observó que las madres de lactantes que nacieron pretérmino tenían mayor nivel socioeconómico, expresado por mayor prevalencia de FONASA D (12% versus 6%) y que reportaba trabajar fuera de la casa (38% versus 27%). Además, estas madres tenían más morbilidades (22% versus 12%), por ejemplo preeclampsia (14% versus 2%). Se puede suponer mayores complicaciones en el embarazo ya que el porcentaje de cesárea electiva fue mayor en el grupo con parto pretérmino (46% versus 22%). La Tabla 12 muestra las mismas comparaciones, pero por tipo de parto pretérmino: moderado (33 a 36 semanas de gestación), muy pretérmino (28 a 32.99 semanas) y pretérmino extremo (<28 semanas de gestación). A grandes rasgos, los mismos patrones descritos (por ejemplo: madres con más edad) se mantienen para cada tipo de parto pretérmino comparado con el grupo de parto de término.

Tabla 11. Descripción sociodemográfica, de salud y de exposición a contaminación atmosférica según parto pretérmino en una cohorte retrospectiva de partos del Hospital Regional de Temuco (2009-2016)¹.

	Parto pretérmino	
	Sí	No
Edad materna, años	27 (21-33)	24 (20-30)
Educación materna		
Nada o primaria	206 (13,2%)	1994 (14,3%)
Enseñanza media	934 (59,8%)	9412 (67,6%)
> Enseñanza media	423 (27,1%)	2511 (18,0%)
Previsión		
FONASA A	673 (42,9%)	8030 (57,6%)
FONASA B	427 (27,2%)	3127 (22,4%)
FONASA C	228 (14,6%)	1607 (11,5%)
FONASA D	196 (12,5%)	889 (6,4%)
ISAPRE	8 (0,5%)	13 (0,1%)
Otro	35 (2,2%)	271 (1,9%)
Estado civil		
Casado	411 (26,5%)	3090 (22,3%)
Conviviente	564 (36,3%)	5571 (40,1%)
Soltero	557 (35,9%)	5111 (36,8%)
Otro		
Trabaja	594 (38,8%)	3775 (27,4%)
Salud prenatal		
IMC	25,4 (22,5-29,3)	25,5 (22,6-29,1)
Hipertensión	53 (3,4%)	238 (1,7%)
Aborto previo	264 (16,8%)	2001 (14,3%)
Bajo peso al nacer previo	88 (5,6%)	369 (2,7%)
Salud durante el embarazo		
Tabaquismo	82 (5,4%)	876 (6,5%)
Morbilidades	360 (22,9%)	1731 (12,4%)
Visitas prenatales	6 (5-7)	9 (7-10)
Preeclampsia	231 (14,7%)	289 (2,1%)
Diabetes gestacional	96 (6,1%)	835 (6,0%)
Parto		
Vaginal	708 (45,1%)	9177 (65,8%)
Cesárea	849 (54,1%)	4531 (32,5%)
Recién nacido		
Sexo masculino	888 (56,7%)	6996 (50,2%)
Concebido en invierno	788 (50,2%)	6943 (49,8%)
Exposición a MP_{2,5} según trimestre del embarazo, µg/m³		
Trimestre 1	33,3 (14,4-59,7)	32,3 (14,3-60,1)
Trimestre 2	33,5 (14,3-58,8)	34,6 (15,8-59,7)
Trimestre 3	31,8 (11,6-58,9)	33,6 (14,3-60,1)
Período total	38,4 (26,5-49,7)	38,2 (31,5-48,0)

¹ Valores son n(%) o mediana (rango intercuartilico)

Tabla 12. Descripción sociodemográfica, de salud y de exposición a contaminación atmosférica según tipo de parto pretérmino en una cohorte retrospectiva de partos del Hospital Regional de Temuco (2009-2016)¹.

	de término	Moderado	Parto pretérmino	
			Muy	Extremo
Edad materna	24 (20-30)	26 (21-32)	28 (21-34)	26 (20-31)
Educación materna				
Nada o primaria	1994 (14,3%)	147 (13,2%)	35 (11,7%)	24 (16,1%)
Enseñanza media	9412 (67,6%)	685 (61,4%)	163 (54,5%)	86 (57,7%)
> Enseñanza media	2511 (18,0%)	283 (25,4%)	101 (33,8%)	39 (26,2%)
Previsión				
FONASA A	8030 (57,6%)	497 (44,6%)	112 (37,1%)	64 (42,7%)
FONASA B	3127 (22,4%)	294 (26,4%)	95 (31,5%)	38 (25,3%)
FONASA C	1607 (11,5%)	167 (15,0%)	40 (13,2%)	21 (14,0%)
FONASA D	889 (6,4%)	134 (12,0%)	42 (13,9%)	20 (13,3%)
ISAPRE	13 (0,1%)	3 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (2,0%)
Otro	271 (1,9%)	20 (1,8%)	11 (3,6%)	4 (2,7%)
Estado civil				
Casado	3090 (22,3%)	301 (27,2%)	81 (27,3%)	29 (19,6%)
Conviviente	5571 (40,1%)	414 (37,4%)	96 (32,3%)	54 (36,5%)
Soltero	5111 (36,8%)	381 (34,4%)	112 (37,7%)	64 (43,2%)
Otro	106 (0,8%)	11 (1,0%)	8 (2,7%)	1 (0,7%)
Trabaja	3775 (27,4%)	404 (37,1%)	132 (45,2%)	58 (39,5%)
Salud prenatal				
IMC	25,5 (22,6-29,1)	25,4 (22,6-29,6)	25,0 (22,1-28,6)	24,8 (21,7-28,5)
Hipertensión	238 (1,7%)	34 (3,0%)	15 (5,0%)	4 (2,7%)
Aborto previo	2001 (14,3%)	174 (15,6%)	61 (20,1%)	29 (19,3%)
BPN previo	369 (2,7%)	54 (4,8%)	21 (6,9%)	13 (8,7%)
Salud durante el embarazo				
Tabaquismo	876 (6,5%)	52 (4,8%)	19 (6,6%)	11 (7,6%)
Morbididades	1731 (12,4%)	252 (22,6%)	69 (22,8%)	39 (26,0%)
Visitas prenatales	9 (7-10)	6 (5-8)	5 (4-6)	3 (2-6)
Preeclampsia	289 (2,1%)	160 (14,3%)	50 (16,5%)	21 (14,0%)
Diabetes gestacional	835 (6,0%)	83 (7,4%)	12 (4,0%)	1 (0,7%)
Parto vaginal	9177 (65,8%)	510 (45,7%)	112 (37,0%)	86 (57,3%)
Parto por cesárea	4531 (32,5%)	597 (53,4%)	190 (62,7%)	62 (41,3%)
Recién nacido				
Sexo masculino	6996 (50,2%)	636 (57,0%)	168 (55,4%)	84 (56,4%)
Concebido invierno	6943 (49,8%)	554 (49,6%)	163 (53,8%)	71 (47,3%)
Exposición a MP_{2,5} según trimestre del embarazo, µg/m³				
Trimestre 1	32,3 (14,3-60,1)	33,0 (13,2-59,3)	38,1 (18,9-62,1)	28,6 (13,6-58,7)
Trimestre 2	34,6 (15,8-59,7)	34,4 (14,0-58,7)	30,1 (16,1-60,8)	33,4 (12,9-58,8)
Trimestre 3	33,6 (14,3-60,1)	32,3 (11,9-59,3)	31,3 (10,2-57,5)	18,2 (9,9-51,1)
Período total	38,2 (31,5-48,0)	38,2 (28,0-48,0)	39,7 (26,0-53,9)	37,5 (18,5-49,8)

¹ Valores son n(%) o mediana (rango intercuartilico)

8.2 Resumen de resultados del Objetivo 2

El segundo objetivo de la tesis fue: estimar el impacto de la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ en los casos de parto pretérmino y bajo peso al nacer en recién nacidos de término. Además el objetivo incluyó una sub-parte (Objetivo 2^a) para estimar la modificación del efecto de la relación entre la contaminación atmosférica y los desenlaces de interés según características de la madre. El artículo muestra que la exposición prenatal a $MP_{2,5}$ en el primer y tercer trimestre estaba asociado con mayor riesgo de parto pretérmino. Particularmente, cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en $MP_{2,5}$ en el primer y tercer trimestre se asocia con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de parto pretérmino de 13 y 14%, respectivamente. Además, se evidenciaron modificaciones del efecto, con un mayor riesgo de parto pretérmino en mujeres con sobrepeso/obesidad, aumento de riesgo de 28% por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $MP_{2,5}$, y mujeres con menor nivel educacional, aumento de riesgo de hasta 47% por cada $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento de $MP_{2,5}$. Finalmente, se realizaron varios análisis de sensibilidad (por ejemplo: sólo con mujeres con FONASA), los cuales muestran que los resultados son robustos.

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa para $MP_{2,5}$ con bajo peso al nacer de término.

8.2.1 *Artículo 1 sobre contaminación atmosférica y eventos adversos al nacer*

Article formatted for: *Environmental International*

Title: Prenatal exposure to ambient fine particles from residential wood-smoke and adverse birth outcomes: a study in Temuco, Chile

Authors: Estela Blanco¹; María Elisa Quinteros²; Ximena Ossa³; Juana Maria Delgado-Saborit^{4,5}; Juan Pablo Cárdenas-Ramírez⁶; Carola Blázquez⁷; Suzanne Bartington⁸; Roy Harrison⁵; Pablo Ruiz Rudolph⁹

1-PhD Program, School of Public Health, Universidad de Chile, Santiago, Chile

2- Department of Public Health, Universidad de Talca, Talca, Chile

3- Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

4- ISGlobal Barcelona Institute for Global Health, Barcelona, Spain

5- School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

6- Instituto del Medio Ambiente, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

7- Department of Engineering Sciences, Universidad Andres Bello, Viña del Mar, Chile

8- Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, UK

9- Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Corresponding author: Pablo Ruiz Rudolph; Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Av. Independencia 939, Santiago, Chile, pabloruizr@uchile.cl,

Conflicts of interest: Authors declare that they have no conflicts of interest.

Word Count: 4426

Number of tables: 3

Number of figures: 2

CRedit author statement:

Estela Blanco: Conceptualization, formal analysis, investigation, writing-original draft; **María Elisa Quinteros:** methodology, software, investigation, data curation, writing-review&editing, project administration; **Ximena Ossa:** conceptualization, methodology, data curation, supervision, project administration, writing-review&editing, funding acquisition. **Juana Maria Delgado-Saborit:** supervision, writing-review&editing, funding acquisition. **Juan Pablo Cárdenas-Ramírez:** methodology, writing-review&editing. **Carola Blázquez:** methodology, project

administration, writing-review&editing. **Suzanne Bartington**: writing-review&editing. **Roy Harrison**: supervision, writing-review&editing, funding acquisition. **Pablo Ruiz Rudolph**: conceptualization, formal analysis, project administration, supervision, writing-review&editing, funding acquisition.

ABSTRACT

Background: Exposure to fine ambient particulate matter (PM_{2.5}) during pregnancy has been related to increased risk of adverse birth outcomes, with evidence primarily from cities impacted by traffic and industry. As different sources, hence compositions, of PM_{2.5} may relate to different health impacts, we evaluated the relationship between PM_{2.5} and two adverse birth outcomes—preterm birth (PTB) and term low birth weight (tLBW)—in Temuco, a city in southern Chile heavily impacted by residential wood-smoke for heating. Additionally, we tested whether selected maternal characteristics modified the effect of PM_{2.5} and these adverse birth outcomes.

Methods: A retrospective cohort was assembled with information on all live births between 2009-2015 from the regional public hospital in Temuco (n=15,510). Exposure to PM_{2.5} in each trimester of pregnancy was estimated using a land-use regression model. Survival analysis and logistic regression was used to estimate the effects of PM_{2.5} exposure on PTB and tLBW, respectively by trimester of adjusting for potential confounders. We tested interactions with the following

maternal characteristics: diabetes, hypertension, heart disease, smoking, nutritional status and level of education.

Results: Women in the cohort were mostly young, had low education, were married and reported being homemakers. PTB and tLBW occurred in 10.1% and 1.6% of the sample, respectively. $PM_{2.5}$ exposures were high, with median above $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for all trimesters, with higher exposures in colder months. In adjusted models, we found that a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $PM_{2.5}$ exposure in the first and third trimesters were related to increased risks of PTB: HR=1.13 (1.07-1.20) and HR=1.14 (1.07-1.22), respectively, but no associations were found for tLBW. Higher associations were found for women with overweight/obesity and lower education and PTB, while underweight women seemed protected to the effects of $PM_{2.5}$ for PTB.

Conclusions: In a city dominated by residential wood-smoke, with $PM_{2.5}$ levels exceeding WHO recommendations, we observed that increased exposure in the first and third trimester related to increased risk of PTB, but not of tLBW. Women with overweight/obese and lower education were more vulnerable to present PTB when facing higher $PM_{2.5}$ exposures.

Key words: air pollution, composition, wood smoke, preterm birth, term low birth weight, vulnerable groups

INTRODUCTION

While exposure to air particles is a well-recognized source of morbidity and mortality worldwide (34), questions remain as to whether specific sources or contaminants differentially influence health outcomes. Biomass combustion, which includes wood-burning, is an important source of fine particulate matter (PM_{2.5}) and globally, biomass burning is likely the main source of PM exposure (42). The global energy crises and concerns related to climate change have led to policies that encourage increases in biomass burning worldwide (132), however the health effects of such policies has not extensively been studied. In the case of Temuco, in southern Chile, large emissions of residential wood-burning dominate the inventories (90% compared to 3% for traffic emissions) (59), leading to very high air pollution episodes particularly during winter months, which in turn are related to increased morbidity (66,133).

From the several health systems affected by exposure to fine ambient particulate matter (PM_{2.5}), maternal and child health during pregnancy has been recently studied, with most studies focusing on low birth weight (birth weight <2500 g) and preterm birth (birth <37 weeks' gestation). For PTB, four different meta-analyses that together summarize more than 60 studies conducted in different parts of the world, show a positive increase in the risk of PTB associated with higher prenatal exposure to PM_{2.5} (8–11,86), while for birth weight, the evidence is less consistent (6).

As particulate matter is a mixture of several contaminants, which, in turn, depend upon the sources that generate pollution, there is scientific interest in comparing health effects produced by particulate matter from different compositions and sources, or cities where a major source dominates. Specifically, evidence is lacking on the effect of chronic exposure to PM_{2.5}, like that experienced during pregnancy, and adverse birth outcomes in a setting in which the primary source of air pollution is residential wood-burning. Different composition can trigger different biological mechanisms. In the case of ambient air pollution and adverse birth outcomes these mechanisms are poorly understood. However, plausible mechanisms include: oxidative stress, inflammation, hypoxia, and genetic modifications (74–76). Additionally, many co-morbidities present before and during pregnancy can also affect these mechanisms, such as pro-inflammatory conditions (e.g., diabetes, hypertension, obesity, heart disease), which can also relate to increased risk of adverse birth outcomes (3,25), and as such co-morbidities may exacerbate the effects of air pollution on adverse birth outcomes. Furthermore, several other maternal characteristics, including socioeconomic level measured via maternal education, have been related to child birth weight and risk of PTB (3,20,29). In a context of high levels of ambient air pollution, identifying groups that are particularly vulnerable to its effects may be especially important.

While many studies have been conducted relating ambient air pollution with PTB and birth weight in particular, much remains unknown. For example, most studies have been conducted in areas of the world with relatively low levels of air

pollution and where air pollution is mainly attributed to traffic and industry. Biological plausible mechanisms relating air pollution to birth outcomes also beg the question whether certain sources of components may affect some paths more than others or at different magnitude and whether certain women may have differential susceptibility given comorbidities. In this study, we evaluated the magnitude of the effects of PM_{2.5} exposures on and birth outcomes (PTB and tLBW) in a city dominated by residential wood-burning PM_{2.5} and tested whether some comorbidities and maternal characteristics modified these relationships.

MATERIAL AND METHODS

Study site

The city of Temuco is the conurbation of two neighbor municipalities, Temuco and Padre Las Casas. It is in southern Chile in the Araucanía Region, 700 km from Santiago, the capital, in a valley surrounded by the Ñielol Hill (350m height) to the north and the Conun Hueno Hill (360m height) to the south-east, and crossed by the Cautín river flowing from the Andes Mountains (58). Its climate is Mediterranean, 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) with poor ventilation that favors the accumulation of air pollutants.

Usual air pollution sources such as industry and traffic 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 (134), and a relatively small fleet of 67,800 motorized vehicles (135). In contrast, the main aggregated source in the city, as in many southern Chile cities, is residential wood-burning, which is the preferred heating source due to climate and the socio-economic factors (136). It is estimated that more than 88% of houses in Temuco have wood stoves (136), contributing to around 94% of the total PM_{2.5} emissions in the city (134).

Local emissions markedly accumulate in winter leading to frequent air pollution episodes, largely exceeding daily and annual national air quality standards, reaching concentrations as high as 200 µg/m³ (61,95,137). Daily profiles follow what is expected for a heating emissions, with increases starting around 6PM, reaching a peak at midnight and then dropping down between 7-9AM (61).

Population and study design

The population of Temuco is 290,000 and Padre Las Casas 89,000, which comprises 39% of the population of the Araucanía Region (135). Life expectancy is 81.7 years, and 32% of the population identifies as having indigenous, mainly Mapuche, origins. The Araucanía Region is the poorest of the 15 regions in the country, with 24% of the population living in poverty, with high levels of illiteracy, and low levels of schooling (8.2 years) (53).

We conducted a retrospective cohort of all live births between 2009-2015 delivered at the public hospital, the primary public health center in the Araucanía Region that acts as a reference point for all nearby cities from mothers living in the urban area of Temuco. Data was extracted from hand-written medical charts and digitized, removing all identifying information. Inclusion criteria were that women had complete clinical record. Exclusion criteria included: evidence of change of address during the pregnancy period, residential address from a rural area, or an address that could not be geocoded, or whose residences were outside the urban areas as they were not covered by the of exposure models. The study was reviewed and approved by the Southern Araucania Scientific Ethics Committee (Servicio de Salud Araucanía Sur 03.12.2014).

Health outcomes

Birth outcomes were identified from birth records following standard diagnosis practice in Chile: PTB (gestational age <37 weeks) and tLBW (birth weight <2500 g among those born \geq 37 gestational weeks). Gestational age was determined via ultrasound conducted around 20 weeks in the primary care setting. We tested the following potential effect modifiers, all obtained from the medical chart: diabetes, smoking, nutritional status at beginning of pregnancy (underweight, normal weight, overweight/obese), hypertension, heart disease, and maternal education (\leq primary, secondary, $>$ secondary). These variables were chosen

based on previously published work (73,119) and/or for being inflammatory conditions.

Exposure assignment

PM_{2.5} exposure was estimated using a land-use regression (LUR) model specifically designed and created for this study. The model was built from 4 field PM_{2.5} sampling campaigns carried out in Temuco and Padre Las Casas in 2017 and 2018, covering the four seasons of the year. Each sampling campaign lasted 2 weeks and included 7 measurement sites: 2 central sites (adjacent to government monitoring sites) and 5 rotating sites selected based on residential, traffic and urban characteristics. The model was fitted to predict weekly level of PM_{2.5} using temporal (e.g. central site measurements) and spatial (e.g. population density, type of kitchen used by population, land use) predictor variables. The model had a good performance, explaining 93% of the variance in PM_{2.5} (113). For each woman, spatial (geocoded address) and temporal (gestational age and delivery date) were used along the model to estimate weekly exposures to PM_{2.5}, from which, trimester mean exposures were then estimated (trimester 1, 2 and 3, defined as gestational weeks 1 to 12, 13 to 27, and weeks 28 to delivery, respectively).

Statistical Analysis

PM_{2.5} exposure in each trimester and maternal age were expressed with median and interquartile range, minimum and maximum; all other variables were described with absolute and relative frequency. To describe the relationship between PM_{2.5} level in each trimester, we used Spearman's rho correlation. Using survival analysis, we tested the effect of exposure to PM_{2.5} in each trimester of pregnancy and PTB. We report hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals. To test the effects of exposure to PM_{2.5} in each trimester of pregnancy and tLBW we used logistic regression, using the Firth method (124) and report odds ratios (OR) with 95% confidence intervals. Because of seasonal fluctuations in air pollution, all trimesters of exposure were included in the same model (138). Reported point estimates (HR or OR) were calculated to assess the effect of a 10 µg/m³ increase in PM_{2.5}. Final models were adjusted for maternal age, parity, insurance type (public vs private), infant sex, season of conception, and year of conception. For effect modification, we tested the interaction between trimester-specific exposure to PM_{2.5} and each potential effect modifier. Models were stratified when significant interactions were observed between the effect modifier and PM_{2.5} exposure in any trimester (p<0.05).

We conducted several sensitivity analyses to account for possible selection bias of only having data available from a public hospital (i.e., women with higher socioeconomic status who choose to have their births at a public hospital might have different patterns of air pollution exposure and outcome risk) and to account for differential risk of PTB associated with certain conditions. First, we restricted

overall analyses of trimester-specific effects of air pollution to women who had public insurance. Second, we restricted overall analyses to those women who reported being homemakers. Third, we restricted analyses to only those births >27 weeks' gestation. We additionally restricted the sample to only singleton births and, finally only vaginal births. All analyses were conducted in R, version 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Characteristics of the sample are described in Table 13. Regarding sociodemographics, women were young, had low levels of education, were married and reported not working outside of the home. Because our sample was drawn from a public hospital, nearly 90% of women reported having public insurance. Regarding obstetric variables, over half, were multiparous. We did not observe any seasonality to births or conceptions, with nearly half of the sample conceived in winter (49.8%, n=7731) and, as expected, slightly more males were born (50.8%, n=7884). PTB was observed in 10% of births recorded and tLBW in 1.6%. Of other conditions, many were overweight/obese, however, only 6% had been diagnosed with gestational diabetes. There was a low self-reported prevalence of smoking and low or as-expected prevalence of pregnancy complications, for example, preeclampsia (3%).

Table 13. Descriptive statistics of outcomes and covariates (n=15,516)

	Missing	n (%) median (IQR)
Socio-demographics		
Maternal age, years	0	24.0 (20-30)
Maternal education, highest level completed	35	
None or primary		2,200 (14.2%)
Secondary		10,347 (66.8%)
>Secondary		2,934 (19.0%)
Insurance type	11	
Public		14,093 (90.8%)
Private		1,412 (9.1%)
Marital status	85	
Married		3501 (22.6%)
Cohabiting		6136 (39.5%)
Single		5668 (36.7%)
Other		126 (0.8%)
Working	210	4369 (28.2%)
Obstetrics		
Parity	0	
0		7321 (47.2%)
1		4707 (30.3%)
>=2		3488 (22.5%)
Term lbw (>= 37 weeks and <2500 g)	17	244 (1.6%)
Preterm birth (<37 weeks)	1	1,570 (10.1%)
Additional potential effect modifiers		
Pre-pregnancy nutritional status	221	
Underweight		996 (6.5%)
Normal weight		6420 (42.0%)
Overweight/obese		7879 (51.5%)
Heart disease	0	9 (0.1%)
Hypertension	0	291 (1.9%)
Smoke	486	958 (6.2%)
Diabetes	0	97 (0.6%)

Exposure characterization

Tabla 14 describes PM_{2.5} exposures by trimester. Exposure distributions did not vary substantially by trimester, but presented large dispersion within each trimester, with median values well above WHO and Chilean annual guidelines. The

observed missing values correspond to inability to assign exposure, as centralized monitoring of measurement of PM_{2.5} (a component of the LUR exposure model) did not begin until 2009. Additionally, as expected from the strong seasonal trend in air pollution (Figure 7), we observed a strong negative correlation between PM_{2.5} level in the first and third trimester (-0.85) and a weak positive association between PM_{2.5} level in the second and third trimester (0.17).

Tabla 14. Summary statistics and correlation¹ between trimester average exposures

	Missing	Min	Max	Median (IQR)	Correlation with		
					Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3
Trimester 1	1247	4.6	94.6	32.3 (14.3-59.9)	1.00	0.02	-0.85
Trimester 2	682	4.0	98.8	34.5 (15.5-59.6)	0.02	1.00	0.17
Trimester 3	381	3.2	140.0	33.6 (13.9-59.9)	-0.85	0.17	1.00

¹ Spearman's rho

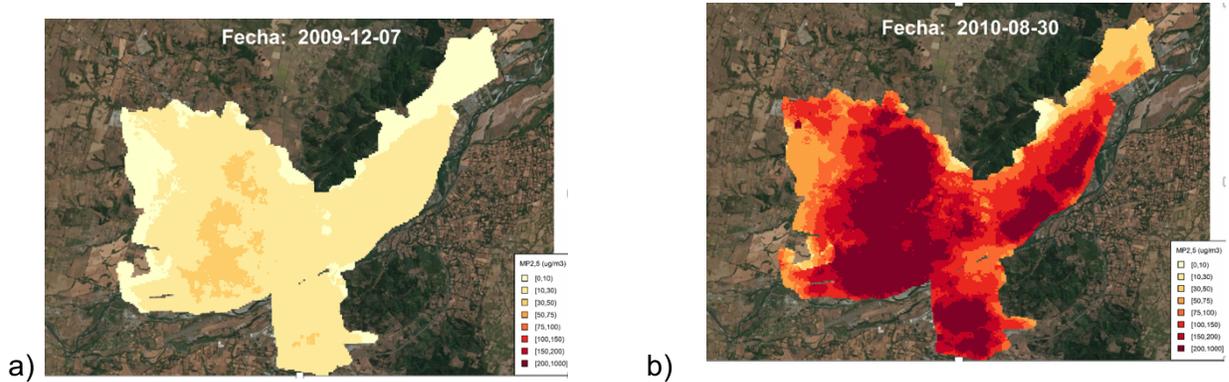


Figure 7. PM_{2.5} levels predicted by the LUR model during summer (a) and winter (b)

Results for air pollution models

Tabla 15 shows the results of the final survival and logistic model of the adjusted associations between exposure to PM_{2.5} in each trimester of pregnancy and risk of PTB and tLBW. We observed an increased risk of PTB with increased exposure in the first and third trimesters of pregnancy: HR=1.13 (95% CI 1.07-1.20) and HR=1.14 (95% CI 1.07-1.22) per each 10 µg/m³ increase in PM_{2.5}, respectively. We did not observe increased odds of tLBW for exposure in any trimester.

Table 15. Adjusted¹ associations of trimester average PM_{2.5} exposure (per 10 µg / m³), PTB, and tLBW in Temuco, Chile 2010-2015

	PTB HR (95% CI)	tLBW OR (95% CI)
Trimester 1	1.13 (1.07-1.20)	0.94 (0.82-1.08)
Trimester 2	0.98 (0.95-1.02)	0.94 (0.86-1.03)
Trimester 3	1.14 (1.07-1.22)	0.96 (0.83-1.11)

¹Adjusted for maternal age, parity, insurance type, infant sex, season of conception, and year of conception

Results for effect modification models

Figure 8 displays results from modification models. From the potential modifiers, we found evidence of effect modification for the effect of PTB by education level and nutritional status (all p<0.05), but not for diabetes, hypertension, heart disease, and smoking. Specifically, in the first trimester, the risk of PTB for exposure to PM_{2.5} was higher among women with the lowest education (HR=1.45, 95%CI: 1.22-1.71) compared to those with secondary (HR=1.11, 95% CI: 1.03-1.20) and above secondary (HR=1.04, 95% CI: 0.92-1.16); and among overweight/obese women (HR=1.26, 95% CI: 1.15-1.37) compared to normal weight women (HR=1.12, 95% CI: 1.02-1.22), while underweight appeared to be

protected (HR=0.82, 95% CI 0.70-0.97). Results were similar for exposure in the third trimester (see Figure 8).

For the relationship between PM_{2.5} exposure and tLBW, we observed a significant interaction between trimester specific PM_{2.5} exposure and education level and none for diabetes, hypertension, heart disease, or smoking. In the lowest education group (less than secondary education), greater exposure to PM_{2.5} in the first trimester was associated with lower odds of tLBW (OR=0.65, 95% CI: 0.45-0.94). We also observed a protective point estimate for those with secondary education (OR=0.95, 95% CI: 0.80-1.13), while women with more education appeared to have greater risk of tLBW (OR=1.21, 95% CI: 0.89-1.64), although both these estimates contained the null value. We also observed a significant interaction between trimester-specific PM_{2.5} and nutritional status, however, in stratified models all relationships contained the null value (data not shown).

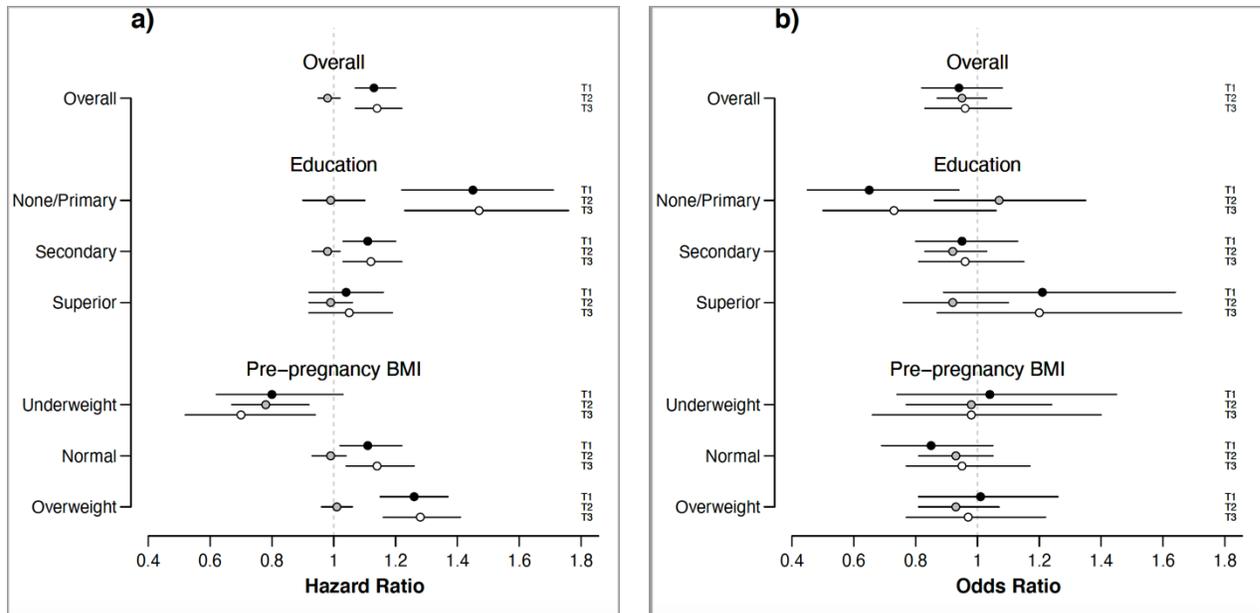


Figure 8. Hazard/odds ratios with 95% confidence intervals for overall relationship for PTB (a) and tLBW (b) per 10 µg / m³ increase in PM_{2.5} in each trimester of pregnancy and stratified for highest level of education (none/primary, secondary, >secondary) or pre-pregnancy BMI category (underweight, normal weight, overweight/obese).

Sensitivity analyses

For PTB, results for the relationship between trimester-specific exposure to PM_{2.5} restricted to women with public insurance were virtually identical: HR=1.14 (95% CI 1.07-1.21) per 10 µg / m³ increase in the first trimester and HR=1.13 (95% CI 1.05-1.21) in the third trimester. Results were slightly attenuated when removing births <28 weeks and restricting the sample to only singleton or vaginal births (Supplementary Table 1). Results were slightly strengthened when restricting to

women who reported being homemakers: HR=1.17 (95% CI 1.09-1.27) per 10 $\mu\text{g} / \text{m}^3$ increase in the first trimester and HR=1.19 (95% CI 1.09-1.29) in the third trimester, possible reflective of less exposure misclassification.

For tLBW, sensitivity results were similar to overall results with nearly all point estimates indicative of a protective effect of air pollution exposure, with confidence intervals containing the null value. When restricted to only vaginal births, point estimates of tLBW were >1 per 10 $\mu\text{g} / \text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ exposure in the first and third trimesters, but confidence intervals contained the null value.

DISCUSSION

In our study of over 15,000 pregnancies in women from the Temuco/Padre Las Casas urban area in Southern Chile, we evaluated the relationship between ambient air pollution related to wood smoke and adverse birth outcomes—specifically PTB and tLBW. Results showed that risk of PTB increased by 13 and 14% per each $10 \mu\text{g} / \text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ in the first and third trimester, respectively. We did not observe differential odds of tLBW for increases in $\text{PM}_{2.5}$ in any trimester. In addition, we analyzed whether women with certain inflammatory-related co-morbidities and different SES levels might be more susceptible to the effects of ambient air pollution on adverse birth outcomes. Our results provide evidence for differential susceptibility by presence of overweight/obese and low levels of education for the impact of exposure to $\text{PM}_{2.5}$ in the first and third trimester and greater risk of PTB. We did not observe any differences in susceptibility by any of the factors evaluated for the relationship between air pollution and tLBW.

Our study adds to the evidence of increased risk of PTB as a result of exposure to ambient air pollution during the first and third trimesters. The first trimester may be a particularly vulnerable time for exposure to air pollution as this is the period of implantation and placenta formation (11), thus increased exposure may cause placental dysfunction via intracellular accumulation of contaminants, which in turn may increase risk for later adverse birth outcomes (139). On the other hand, a heightened sensitivity to PM-induced oxidative stress has been identified

in later pregnancy (140). A recent study from the Guangdong Province, China similarly found increased odds of PTB for every 10 $\mu\text{g} / \text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ in the first and third trimester, however the odds were smaller in magnitude than what was observed here: 4% (compared to 13% we observed) and 3% (versus 14%), respectively (141). The Guangdong study had similar median values for $\text{PM}_{2.5}$, with notable seasonal trends in levels of PM (lower levels in spring and summer). Our observed findings are not the highest reported for PTB risk. Another study conducted in Pittsburgh, USA, found 10% higher odds of PTB per IQR (4 $\mu\text{g} / \text{m}^3$) increase in $\text{PM}_{2.5}$ exposure in the first trimester (142), while another, conducted in Los Angeles, USA found a 18% increase in PTB per 10 $\mu\text{g} / \text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ exposure in the third trimester. A meta-analysis published in 2015 found increased risk of PTB by maternal exposure to $\text{PM}_{2.5}$ during all three trimesters of pregnancy (11), while an earlier meta-analysis indicated increased risk for exposures in the first and third trimesters only (10), with pooled effect estimates lower in magnitude than what we observed in our study: 4% increased odds for exposure in the first trimester and 7% in the third trimester. While our results add to the literature on differences in susceptibility to air pollution by trimester of pregnancy, fetal development is not neatly organized into three separate time periods, but is rather fluid. Thus, future studies could evaluate smaller windows of time in conjunction with mechanism and animal studies that might inform when we might expect increased vulnerability.

We failed to find an increased risk of tLBW associated with increasing exposure to PM_{2.5} in any trimester of pregnancy. An elegant study pooling data from 14 mother-child European cohorts (the ESCAPE study), with a similar prevalence of tLBW (<2%), whose exposure characterization was also conducted using LUR models found large effects (OR=1.18) for 5 µg / m³ increase in PM_{2.5} (143). However, other studies, while observing positive point estimates of risks, have, similarly, found null associations (68,144). There may be several explanations for not having observed increased risk of tLBW in our sample. First, despite adjusting models for hypothesized confounders, there may be residual confounding attenuating estimates towards the null. For example, we are unable to adjust for pregnancy loss. As has been shown in several studies (145,146), estimates may be attenuated or exposure to higher levels of air pollutants may appear seemingly protective for adverse health outcomes if, via similar or separate mechanisms, exposure is related to both the chances of ending in a live birth and the health outcome of interest. This may be particularly relevant in our sample, where median levels of exposure to PM_{2.5} were very high. A second explanation may relate to the source of air pollution. Taking the example of the ESCAPE study, while authors did not specify all sources of ambient air pollution across the 14 cohorts, there was a focus on traffic—with significantly increased risk, although of smaller magnitude than PM_{2.5}, of tLBW associated with increasing traffic density (143). There is a paucity of evidence on the effects of wood smoke on adverse birth outcomes. At least two studies, one from rural Guatemala (147) and another from semirural

Pakistan (80), demonstrate an increased risk of lower birth weight (including preterm and term infants) with increased use of wood stoves. While the contexts of these two studies is very different from the Temuco urban area, where wood is burned for residential heating in inefficient stoves in poorly insulated houses (12), wood smoke does not seem to be innocuous (42).

Our effect modification results are partially in concordance with a few other studies that have evaluated potential differential vulnerability of the effects of ambient air pollution on adverse birth outcomes. It is hypothesized that one mechanism in which air pollution affects adverse birth outcomes is via systemic inflammation (148). Thus, women with pre-existing inflammatory conditions (e.g., hypertension, diabetes and obesity) may be a particularly vulnerable to the effects of air pollution when they become pregnant. We found that women with overweight and obesity had a 26% and 28% increased risk of PTB for each $10 \mu\text{g} / \text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ exposure in the first and third trimester, respectively compared to 13% and 14% in the overall sample. Similar differential susceptibility has been shown for overweight/obesity and lower education and tLBW (73,143,149). Obesity status in Chile, and in many parts of the world, is associated with socioeconomic status (SES) and education, with higher rates among groups with the lowest education (150). Thus, we also observed differential effects of air pollution by education level, with the highest risk among those with the lowest education. Identifying susceptible groups is important for public health policy and environmental justice related to the

prevention of adverse birth outcomes and the establishment of air quality guidelines that protect the most vulnerable.

In their retrospective cohort of over 800,000 births in Canada, Lavigne and colleagues found higher susceptibility to exposure to $PM_{2.5}$ and likelihood of PTB among women with diabetes, an association which we did not observe in our cohort (119). Prevalence of diabetes was extremely low in our sample, which likely limited our ability to observe differences. We found a seemingly protective effect of $PM_{2.5}$ exposure in the first and third trimester and risk of PTB among women who were underweight pre-pregnancy. Laurent and colleagues found a similar protective effect of exposure to $PM_{2.5}$ over the entire pregnancy period, but with tLBW, among women who were underweight at the beginning of the pregnancy (149). Prenatal underweight may suggest poor nutrition, which is related to poor placental development, increased risk of premature rupture of membranes and vaginal and urinary tract infection. Women who are underweight are more likely to have PTB (151,152), thus, if air pollution relates to increased risk of PTB, we might expect air pollution to act as an additional insult and increase risk of PTB among underweight women. One possible explanation for our unexpected findings might be the selection (live birth) bias described above, with underweight acting as an additional factor related to both fetal survival and PTB. Alternatively, it is possible that the mechanism in which exposure to air pollution may affect PTB, may somehow be altered among underweight women. For example, Sebire and colleagues

hypothesized that the lower plasma volume and rennin-aldosterone response among underweight women may be somehow protective for preeclampsia (152).

The results of this study should be interpreted considering limitations. First, our sample was taken from a large public hospital. Chile has a national health insurance program, which serves the majority of the population and whose beneficiaries tend to utilize public hospitals to reduce out-of-pocket costs. While the public hospital where our study took place represents over 85% of the births in the urban area, there is a private hospital just 2 blocks away that serves a mainly higher-income population. Thus, our findings might not be generalizable to all pregnant women in the Temuco area. Moreover, it is possible that women in the sample who reported having private insurance (9.1%) represented higher risk pregnancies—as they may have chosen to delivery in a public hospital where costs would have been reduced for any potential delivery complications. If these women had, on average, lower levels of $PM_{2.5}$ exposure our results may have been artificially inflated. However, in sensitivity analyses with only women with public insurance, our results remained virtually unchanged. Another limitation relates to exposure assignment and the used of residential address at time of delivery. While this method has been widely used, it fails to consider residential mobility during pregnancy and exposure during different times of the day. Some studies from Canada and the US have shown that residential mobility is high during pregnancy (128,153), but it is unknown whether this mobility is true for pregnant residents of southern Chile. On the other hand, in the Temuco urban area, as with most cities

of southern Chile, there are strong temporal patterns of ambient air pollution with the highest levels between 9PM and midnight (61), the hours in which women would most likely be at home. That said, when we restricted our analyses to only homemakers (women who would, in theory, spend more time at home), observed associations were strengthened.

In summary, we confirmed that in a city dominated by residential wood-burning where trimester-averaged exposure of $PM_{2.5}$ exceeded WHO recommendations and national standards, greater maternal exposure to $PM_{2.5}$ in the first and third trimester increases risks of PTB in a magnitude in the middle range of what has been reported in other cities, while no consistent effects were found for tLBW. We also observed that women with overweight/obesity and those with lower education were even more vulnerable to the effects of air pollution on risk of PTB. Environmental decontamination plans, which include replacing older less efficient stoves, improving household insulation, fines for selling wood with high humidity, have been in place for many years (134), yet high levels of ambient air pollution persist in the urban area of Temuco, Chile. While a cultural preference for wood burning in the south of Chile has been documented (62), preferences also relates to economics, as wood is 4 to 7 times cheaper than natural gas (57). Our study, conducted in a larger-urban area in the poorest region of Chile, provide evidence for an urgent need for policy changes related to energy use designed with an environmental justice perspective.

Supplementary Table 1. Adjusted¹ associations of trimester average PM_{2.5} exposure (per 10 µg / m³), PTB, and tLBW in Temuco, Chile 2010-2015

	PTB HR (95% CI)	tLBW OR (95% CI)
<i>Restricted to women with public insurance¹</i>		
Trimester 1	1.14 (1.07-1.21)	0.89 (0.77-1.03)
Trimester 2	0.98 (0.95-1.02)	0.98 (0.89-1.07)
Trimester 3	1.13 (1.05-1.21)	0.92 (0.79-1.08)
<i>Restricted to homemakers²</i>		
Trimester 1	1.17 (1.09-1.27)	0.98 (0.83-1.16)
Trimester 2	0.97 (0.93-1.02)	0.97 (0.88-1.08)
Trimester 3	1.19 (1.09-1.29)	1.03 (0.87-1.23)
<i>Restricted to births >= 28 weeks²</i>		
Trimester 1	1.12 (1.06-1.19)	0.94 (0.82-1.08)
Trimester 2	0.98 (0.95-1.02)	0.95 (0.87-1.03)
Trimester 3	1.13 (1.06-1.21)	0.96 (0.83-1.11)
<i>Restricted to singleton births²</i>		
Trimester 1	1.12 (1.05-1.20)	1.04 (0.89-1.20)
Trimester 2	0.97 (0.93-1.01)	0.93 (0.85-1.02)
Trimester 3	1.13 (1.06-1.21)	1.04 (0.89-1.21)
<i>Restricted to vaginal births²</i>		
Trimester 1	1.11 (1.02-1.22)	0.97 (0.79-1.18)
Trimester 2	0.98 (0.92-1.03)	0.92 (0.82-1.05)
Trimester 3	1.13 (1.02-1.25)	1.00 (0.81-1.23)

¹Adjusted for maternal age, parity, infant sex, season of conception, and year of conception

²Adjusted for maternal age, parity, insurance status, infant sex, season of conception, and year of conception

8.3 Resumen de resultados del Objetivo 3

El objetivo 3 fue: Estimar el impacto en salud perinatal, mediante estimación-G, de posibles medidas de mitigación de emisiones. Se estimaron los efectos en término de número de casos y prevalencia de parto pretérmino al cumplir con las normas de la OMS y chilena para MP fino anual y dos intervenciones específicas propuestas en el PDA para Temuco/Padre Las Casas (el programa de recambio de calefactores y la prohibición gradual de estufas menos eficientes). Estas medidas de mitigación representaban reducciones de entre 19 y 77% en MP_{2,5}. Al realizar las simulaciones de reducción de contaminación atmosférica mediante la estimación G, se observaron grandes reducciones en términos de casos de parto pretérmino. Para la reducción de 77, 54, 35, y 19% se estimó una reducción de 701 (IC 95%: 283-1119), 544 (IC 95%: 190-897), 394 (IC 95%: 119-669), y 225 (IC 95%: 56-395), respectivamente (Tabla 16).

Tabla 16. Estimación de número de casos de parto pretérmino prevenido según tipo de medida de mitigación y propuesta de reducción, Temuco/Padre Las Casas (2009-2016).

	Escenarios			
	1	2	3	4
Tipo de mitigación	Cumplir normativa		Intervención específica	
Propuesta de reducción	≤ norma anual OMS: 10 µg/m ³	≤ norma anual chilena: 20 µg/m ³	Recambio de calefactores	Prohibición gradual de calefactores menos eficientes
% de reducción	77	36	54	19
# de partos pretérmino prevenido				
Estimación-G	701 (283-1119)	544 (190-897)	394 (119-669)	225 (56-395)

8.3.1 *Artículo 2 sobre posibles efectos para la salud perinatal asociados a la reducción de contaminación atmosférica*

Title: Predicting perinatal health impacts of air pollution norm compliance and mitigation policies: an application of the g formula to the case of preterm birth in Temuco/Padre Las Casas, Chile, a city heavily impacted by wood-burning air pollution

Short title: Predicting perinatal health impacts of air pollution mitigation in the South of Chile

Authors: Estela Blanco¹; Tarik Benmarhnia^{2,3}; María Elisa Quinteros⁴; Ximena Ossa⁵; Juana Maria Delgado-Saborit^{6,7}; Juan Pablo Cárdenas-Ramírez⁸; Carola Blázquez⁹; Suzanne Bartington¹⁰; Roy Harrison⁷; Pablo Ruiz Rudolph¹¹

1- PhD Program, School of Public Health, Universidad de Chile, Santiago, Chile

2- Department of Family Medicine and Public Health, UC San Diego, La Jolla, California, USA

3- Scripps Institution of Oceanography, UC San Diego, La Jolla, California, USA

4- Department of Public Health, Universidad de Talca, Talca, Chile

5- Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

6-ISGlobal Barcelona Institute for Global Health, Barcelona, Spain

7-School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

8- Instituto del Medio Ambiente, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

9- Department of Engineering Sciences, Universidad Andres Bello, Viña del Mar, Chile

10- Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, UK

11-Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Corresponding author: Pablo Ruiz Rudolph; Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Av. Independencia 939, Santiago, Chile, pabloruizr@uchile.cl.

Conflicts of interest: Authors declare that they have no conflicts of interest.

Abstract

Background: Wood burning is a primary energy source for heating throughout the world, but is also a large source of air pollutants, including fine particulate matter (PM), which has been linked to negative health outcomes, including preterm birth (PTB). While several interventions have been proposed to reduce air pollution, there is little evidence on the expected benefits from mitigation plans with respect to perinatal outcomes, particularly those aiming to residential wood-burning.

Objective: To estimate the magnitude of reduction in prevalence and number of PTB cases associated with air pollution norm attainment and specific interventions to reduce PM in the Southern Chilean cities of Temuco/Padre Las Casas, an area heavily affected by wood burning from residential heating.

Methods: G estimation was applied to a model of the relationship between air pollution and PTB previously developed for this context. Data for the original model was taken from a retrospective cohort of all live births between 2009-2015 from a public hospital in Temuco. We estimated the effects of four scenarios to reduce fine PM and compared them to the “natural course”. The first two mitigation strategies related to reductions necessary to meet WHO and Chilean air pollution norms for annual fine PM_{2.5} levels, while the other two, reflected hypothesized reductions related to a wood heater replacement program and a gradual prohibition of less efficient stoves/heaters.

Results: PTB was observed in 10% of births recorded. Women were young, had completed secondary school, had public insurance, and were exposed to high levels of air pollution in each trimester of pregnancy ($>30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in each trimester). Both prevalence and number of cases of PTB significantly decreased with each intervention scenario. For example, for the first intervention scenario which represented compliance with the WHO annual norm for $\text{PM}_{2.5}$, PTB prevalence was estimated to be 4.6% (95% CI 1.7,7.6), 701 fewer cases of PTB (95% CI -1119, -283) and a 52% reduction in PTB (95% CI -82.1, -21.1) compared to no changes in air pollution.

Discussion: We found large potential benefits for prevalence and number of PTB cases associated with the mitigation strategies, proportional to the magnitude of the reductions.

Introduction

Wood burning is a primary energy source for heating throughout the world. It is often less expensive than other energy sources, and, in many places, populations have a cultural preference for its use (62). Additionally, efficient wood burning is renewable (154), thus it has been occasionally encouraged as a means of reducing greenhouse gas emissions and energy insecurity (155,156). However, due to inefficient combustion, residential wood burning is a large source of air pollutants, including particulate matter (PM) and carbon monoxide (CO), which have been linked to negative health outcomes, including birth outcomes.

Residential wood burning is widespread in Chile, particularly in cities south of Santiago, with massive emissions that has led to a large air pollution problem (95), in contrast to northern and central Chilean cities that are affected by many other sources (98,157–159). Thus, in cold months, many of these southern Chilean cities present large episodes of air pollution, which exceed national regulations and have led to the establishment of decontamination plans containing specific interventions. However, reducing air pollution from wood burning in southern Chile is an enormous, complex task, complicated by a cultural preference for wood burning and costs. For example, in the Temuco urban area, 91% of PM is attributed to household use of wood for heating (59), which may relate partially to cost, as wood is between 4 and 7 times cheaper than using natural gas (57,160).

As part of the decontamination effort, the Chilean government evaluates the potential economic consequences and health benefits associated with possible reductions in air pollution, but these calculations do not include perinatal outcomes, focusing instead on mortality, hospital admissions, emergency room visits and productivity matrices (e.g, days missed of work). Preterm birth (PTB), or a birth before 37 weeks gestation, is the most common cause of death in newborns (first 4 weeks of life) and, when infants survive, is associated with high hospitalization costs and long-term sequela (25). A growing body of epidemiological evidence has identified exposure to PM during pregnancy as a cause of PTB (106,142,161), including a recent study from a retrospective cohort of live births from the regional hospital in Temuco between 2009 and 2016 (Blanco et al in preparation). Considering the high levels of air pollution in Chile, specific public policies aimed to mitigate ambient air pollution in southern Chilean cities, quantifying the potential health effects for perinatal outcomes of reductions in air pollution from such source of emission can offer important insights about the interventions that would optimize perinatal health benefits.

In this paper we applied the parametric g-formula (or g-computation), a method that can estimate the counterfactual risk (and number) of PTB that would have been observed had exposure been different from what women experienced during pregnancy (i.e. natural course) while relying on all available individual-level confounders. Such method can handle time-varying exposures and confounding and also simulate different hypothetical dynamic interventions on the exposure of

interest (162,163). Previous studies used such approach to simulate complex interventions (164–166), but to the best of our knowledge such approach has not been applied to air pollution interventions focusing on preventable PTB.

This study estimated the potential effects on the prevalence and number of preterm births associated with various realistic interventions to reduce fine PM from wood burning activities in Temuco/Padre Las Casas, Chile with the parametric G formula using data from a retrospective cohort of live births from the regional hospital in Temuco between 2009 and 2016.

Methods

Epidemiological model

G estimation was applied to a model previously developed for the city. Data for the original model was taken from a retrospective cohort of all live births between 2009-2015 delivered at a public hospital in Temuco, the primary public health center in the Araucanía Region that acts as a reference point for all nearby cities. Temuco is in the Araucanía Region of southern Chile, 700 km from Santiago, the capital. Data was extracted from hand-written medical charts and digitized, removing all identifying information. Individual exposure to PM_{2.5} in each trimester of pregnancy was estimated using a land-use regression (LUR) model. For each participant, spatial (geocoded address) and temporal (gestational age and delivery date) were used along the model to estimate weekly exposures to PM_{2.5}, from which, trimester exposures were then estimated (trimester 1, 2 and 3, defined as gestational weeks

1 to 12, 13 to 27, and weeks 28 to delivery, respectively). Inclusion criteria were that women had complete clinical record. Exclusion criteria included: evidence of change of address during the pregnancy period, an address that could not be geocoded, or residential address from a rural area. We focused on PTB which was defined as having a gestational age <37 weeks; gestational age was determined via ultrasound conducted around 20 weeks in the primary care setting. The study was reviewed and approved by the Scientific Ethics Committee of Araucanía Sur Medical Service.

Air pollution mitigation scenarios

In 2005, Temuco/Padre Las Casas was declared a saturated zone for PM₁₀ and PM_{2.5} in 2013 by the Chilean government, which led to the implementation of a decontamination plan that included several policies to reduce levels of each pollutant to comply with local air pollution norms (134). For example, in addition to other interventions, the plan contains a gradual banning of less efficient wood-burning stoves and heaters, allows for subsidies to improve home insulation and others for the voluntary replacement of wood-burning stoves for more efficient models. In the current study, we estimated the effects of a series of scenarios to reduce fine PM in the Temuco/Padre Las Casas setting on number of preterm births. The first two mitigation strategies were not tied to any specific intervention, rather related to reductions necessary to meet WHO and Chilean air pollution norms for annual levels for fine PM in Temuco/Padre Las Casas (37,58). Scenarios 3 and

4 reflected hypothesized reductions proposed as part of specific interventions mentioned in the decontamination plan for fine PM in Temuco/Padre Las Casas (102), chosen because of their relative acceptability in these communities (129). Specifics of each scenario are provided in Table 17.

Table 17. Air pollution mitigation scenarios

Scenario	Mitigation strategy	Description	Estimated reduction in PM _{2.5}
1	Norm compliance	Average annual limit for PM _{2.5} at WHO norm: 10 µg/m ³	-77%
2	Norm compliance	Average annual limit for PM _{2.5} at Chilean regulation: 20 µg/m ³	-54%
3	Specific intervention	Wood heater replacement program	-36%
4	Specific intervention	Gradual banning of less efficient stoves and heaters	-19%

Data analysis

We used parametric G-estimation to calculate hypothetical differences in cases of PTB birth associated with exposure to PM_{2.5} in each trimester of pregnancy considering the 4 scenarios described above. The details of this methodology have been previously described (130,167). Briefly, this method is a generalization of standardization and allows estimation of population average risk under hypothetical exposure as a compared to the natural course. Counterfactual risk (on both

absolute and relative scales) can thus estimated and compared for various scenarios.

With respect to the current study, we applied a Cox proportional hazard model to model PTB as a function of PM_{2.5} and confounders. Specifically, models contained the following variables: estimated PM_{2.5} exposure in every trimester of pregnancy, maternal age, parity, insurance type, infant sex, season and year of conception. Second, we manipulated the exposure of interest to follow the scenarios of mitigation interventions—maintaining the confounders fixed at observed values. Because our exposure of interest was continuous, we estimated the change expected in exposure under the intervention scenario as shown in Equation 4.

$$C_E = C_O \left(\frac{100-R\%}{100} \right) \text{ (Equation 4)}$$

Where CE represented expected concentration, CO was observed concentration and R% was the percent reduction in pollutant according Table 17. Thus, if a participant had an estimated level of PM_{2.5} of 30.5 µg/m³ in the first trimester their expected concentration under scenario 1 (77% reduction) would be 7,0 µg/m³.

Next, we used the proportional Cox model to predict expected number of cases of preterm birth under each reduction scenario (R function: PREDICT label “expected”). We then made comparisons between the PM levels under proposed reductions compared to the natural course (i.e., what would have happened under

no intervention—like the scenario which gave rise to the observed data). Confidence intervals were calculated for all estimates using bootstrapping for 200 simple random samples of the source population. We summarized results as follows: prevalence of PTB (frequency of estimated cases of PTB / sample size), expected number of cases of PTB (count of estimated PTB cases), differences in cases (expected number of cases per scenario – expected number of cases in natural course) and attributable risk for each air pollution mitigation scenario compared to the natural course. All analyses were conducted in R, version 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Characteristics of the sample are described in Table 18. Women were young, had completed secondary school, had public insurance, and 1 or more children. We did not observe any seasonality to births or conceptions, with nearly half of the sample conceived in winter (49.8%, n=7731) and, as expected, slightly more males were born (50.8%, n=7884). PTB was observed in 10% of births recorded. Women were exposed to high levels of air pollution in each trimester of pregnancy: over 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in each trimester.

Table 18. Descriptive statistics of women who gave birth in the regional hospital of Temuco, Chile 2009-2016 (n=15,516)

	n (%)
Age ¹ , years	24.0 (20-30)
Education level, highest level completed	
None or primary	2,200 (14.2%)
Secondary	10,347 (66.8%)
>Secondary	2,934 (19.0%)
Insurance type	
Public	14,093 (90.8%)
Private	1,412 (9.1%)
Parity	
0	7,321 (47.2%)
1	4,707 (30.3%)
≥ 2	3,488 (22.5%)
Preterm birth	1,570 (10.1%)
Infant sex, male	7,884 (50.8%)
Season of conception, winter	7,731 (49.8%)
Air pollution exposure ¹ , µg/m ³	
Trimester 1	32.3 (14.3-59.9)
Trimester 2	34.5 (15.5-59.6)
Trimester 3	33.6 (13.9-59.9)

¹ Median (IQR)

Table 19 describes the results of the hypothetical reductions in air pollution using the g-formula approach. When using the natural course scenario we found a prevalence of PTB of 9.6% (adjusted baseline PTB without any intervention). Both prevalence and number of cases of PTB significantly decreased with each intervention scenario. For example, for the first intervention scenario which represented compliance with the WHO annual norm for PM_{2.5}, we estimated prevalence of PTB would be 4.6% (95% CI 1.7,7.6), 701 fewer cases of PTB (95% CI -1119, -283) and a 52% reduction in PTB (95% CI -82.1, -21.1) compared to no changes in air pollution. Scenario 4, which involved the gradual prohibition of less efficient wood-burning stoves, expected prevalence of PTB was 8%, which

represented 225 fewer cases of PTB (95% CI -395, -56) and a nearly 17% (95% CI -28.9, -4.2) reduction in PTB in the population compared to the natural course.

Table 19. Results of hypothetical reductions in all trimesters of pregnancy

Intervention scenario	PTB prevalence % (95% CI)	Expected PTB cases (95% CI)	Difference (95% CI) ¹	Attributable risk (95% CI) ¹
Natural course	9.6 (9.1,10.1)	1358 (1287,1430)	--	--
77% reduction	4.6 (1.7,7.6)	657 (240,1075)	-701 (-1119, -283)	-51.6% (-82.1, -21.1)
54% reduction	5.7 (3.2,8.2)	814 (461,1168)	-544 (-897, -190)	-40.0% (-65.8, -14.2)
36% reduction	6.8 (4.8,8.8)	965 (687,1242)	-394 (-669, -119)	-28.9% (-49.0, -8.9)
19% reduction	8.0 (6.7,9.2)	1133 (956,1310)	-225 (-395, -56)	-16.5% (-28.9, -4.2)

¹reference=natural course

DISCUSSION

In our study of the effects of hypothetical air pollution mitigation interventions in the Temuco/Padre Las Casas urban area of Southern Chile, we evaluated expected reductions in prevalence and cases of PTB associated with specific reductions in $PM_{2.5}$. Women in Temuco/Padre Las Casas were exposed to high levels of air pollution in all trimesters of pregnancy, levels exceeding national regulations ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) and three times greater than international (WHO) annual norms ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Using g-computation, which considers the underlying confounding structure of the population and appropriately deals with time-varying exposures, results showed that both prevalence and number of cases of PTB significantly decreased with each proposed intervention. Compared to the natural course, cases of PTB decreased between 225 and 701 for the proposed mitigation strategies which represented reductions to $PM_{2.5}$ of between 19 and 77%.

In the current work, we assumed conditional exchangeability (i.e., that there were no unmeasured confounders in the relationship between exposure and outcome) and positivity (i.e. that all levels of exposures were possible for each person in the sample). Our exposure ($PM_{2.5}$) is unlikely to violate the consistency assumption given the large contribution of this source of emission in this region and that the hypothetical policies we considered are focusing on wood burning emissions. Along with other adjustment variables, our model considered insurance type and highest level of education completed (both proxies of socioeconomic status)—hypothesized confounders of the relationship between air pollution and

PTB. While not available in the current study, future work may consider accounting for additional measures of socioeconomic status (e.g., monthly income, number of persons in the household) and also explore effect modification in order to identify subgroups of the population where such interventions may benefit the most. Other limitations include the lack of consideration of potential differential compliance regarding the policies of interest. In our study, we implicitly estimated intention-to-treat estimates but in the context of implemented interventions, some differential non-compliance across households may lead to an underestimation of the benefits we highlighted. We also did not consider the spatial variability in the potential benefits in PTB risk reduction which may exist given the variability in baseline PM_{2.5} levels and effect modifiers (e.g. maternal age, education level etc.). However, our sample size did not allow us to model spatially varying coefficients from the g-formula models.

We found that scenarios related to higher reductions in PM_{2.5} related to greater reductions in PTB cases. For example, we estimated that if exposure to PM_{2.5} in each trimester of pregnancy could have been reduced for women in Temuco/Padre Las Casas in the period 2009-2016, via some hypothetical intervention or set of interventions, to levels suggested by the WHO (37) the number of cases of PTB in that community would be reduced to 657 compared to 1358 if no changes were made. While this constitutes a substantial decrease in PTB, such a high reduction (-77%) may be difficult to achieve in practice. Thus, mitigation strategies that are smaller in magnitude and tied with specific actionable policies

may be most helpful to consider for policymakers. We estimated the number of PTB cases associated with two specific interventions: 1) a gradual banning of less efficient stoves and heaters (19% reduction) and 2) a wood heater replacement program (36% reduction). These two mitigation strategies are currently in place in the study area and seem to be accepted by the communities (129).

Nearly all cities in the south of Chile have significantly high levels of ambient air pollution related to wood-burning for heat and cooking. The setting of the current study was Temuco/Padre Las Casas, a mid-size city in which 91% of emissions of PM_{2.5} are estimated to come from residential wood burning (59). Temuco/Padre Las Casas are located in the Araucanía region of Chile, which is the region with the lowest per capita monthly income, highest poverty rate and the population with the lowest average number of years of school (53). Considering the economic reality of citizens of Temuco/Padre Las Casas, the fact that the cost of heating associated with wood burning is between 4 and 7 times cheaper than other sources of energy (e.g., natural gas) (57), and the positive affect associated with wood burning among this population (168), interventions to mitigate air pollution must be carefully chosen not just for potential impact, but also considering public support. For example, in the current study we considered the specific intervention of the wood heater replacement program, which allows for the replacement of older wood burning heaters for heaters that use wood pellets. Wood pellets are more energy efficient but are also costlier (169). Another of the main interventions contained in the Temuco/Padre Las Casas decontamination plan is the updating of household

insulation. Specifically, the plan budgets for the updating of 40,000 homes by 2025, which is estimated to reduce emissions of $PM_{2.5}$ by 29% (102). However, while generally known by the affected communities, evidence has shown that the process of applying for and receiving this benefit is seen as excessively bureaucratic (129), which likely limits its potential effectiveness as a mitigation strategy. We considered two specific interventions currently included in the decontamination plans for the study area: wood heater replacement program and the gradual banning of less efficient heaters/stoves. These were chosen for the acceptance by the communities (129). In addition, we considered compliance with national and international air pollution standards for annual level of $PM_{2.5}$ (scenarios 1 and 2). While these are not related to any specific intervention, compliance with national standards are the goal of any local public policy, thus quantifying potential health benefits may be particularly important for policymakers.

In this analysis, exposure to $PM_{2.5}$ in each trimester of pregnancy was estimated from a state-of-the-art LUR model designed specifically for this study. This allowed for a dynamic modeling of the relationship between exposure at the individual level and PTB while adjusting for several potential confounders, as well as expected effects of hypothetical reductions to the exposure. Another strength is the evaluation of an important perinatal outcome. As infant survival has increased, a subsequent increase in PTB has been observed worldwide (18). PTB is the number one cause of death in newborns (first 4 weeks of life) and, when infants survive, is associated with high hospitalization costs and long-term sequela (25). In

Chile, air pollution is a significant problem in many areas of the country (170) and efforts have been made on the part of the government to estimate the potential health benefits of reductions in air pollution (102). Our study provides for the first-time empirical estimates in regard to the substantial benefits of various wood burning policies on PTB. Furthermore, we used a causal inference method that overcome limitations of traditional health impact assessment approaches (171) that typically do not handle confounding structure and the time-varying nature of $PM_{2.5}$. or approaches based on the calculation of population attributable fraction that do not allow variability in the manipulation of the exposure of interest nor baseline risks across individuals.

These results should also be interpreted considering limitations. Importantly, it is likely that estimates of potential health effects are inflated. PTB is a complicated event that cannot be fully explained by the variables included in our model. It is possible that if air pollution was reduced, a competing risk factor would become more important. Thus, while a prevalence of PTB of 4.6% (estimated prevalence associated with a 77% reduction), it is likely overly optimistic.

In conclusion, we found large potential health benefits associated with norms-based strategies (scenarios 1 and 2), specifically having complied with maximum annual levels of $PM_{2.5}$ for Chile and according to the WHO would have resulted in over 500 and 700 fewer cases of PTB, respectively. Similarly, had specific air pollution mitigation interventions currently proposed for the Temuco/Padre Las Casas urban area (scenarios 3 and 4) been implemented for

the period 2009 and 2016, we would have expected up to ~400 fewer cases of PTB. Considering the increasing trends in prevalence of PTB worldwide, the high costs and long-term effects of PTB, and the growing evidence demonstrating a strong positive relationship between air pollution and risk of PTB, future studies, which may have different contexts of air pollution, should consider how reducing ambient air pollution may affect this specific perinatal health outcome.

9 Discusión

La contaminación ambiental es un problema mundial, lo que se traduce en los esfuerzos internacionales en generar guías y normas tanto de corto como de largo plazo para proteger la salud de la población. Respecto a los efectos en salud que ejerce la contaminación atmosférica, existe evidencia científica sobre los efectos tanto agudos como crónicos, y respecto a los últimos, la evidencia científica es contundente sobre los efectos en mortalidad y morbilidad asociada a efectos respiratorios, cardiovasculares, neurológicos y varios tipos de cáncer (37,70,85). La nueva evidencia sobre efectos crónicos, sobre todo aquella que muestra efectos importantes a niveles de exposición por debajo de los niveles de normas o guías de largo plazo, son un sustento importante para la actualización de dichas normas y guías.

En Chile, casi el 90% de la población vive en áreas urbanas con problemas de contaminación ambiental (66). Es de interés estudiar los impactos de la contaminación atmosférica, particularmente $MP_{2,5}$ para determinar si existen diferencias en los efectos en salud según la fuente. En el contexto chileno, particularmente en las ciudades del sur como Temuco, la principal fuente de contaminación atmosférica es la quema de leña, y está en constante debate las medidas que puedan reducir estas emisiones, por lo que aumenta el interés en este tema de estudio como justificación para dichas medidas.

La presente tesis doctoral se trató del efecto que podría tener la exposición a contaminación atmosférica por la quema de leña en el período prenatal para la salud perinatal, utilizando a Temuco y Padre Las Casas como área de estudio. Se enfocó principalmente en el parto pretérmino y el bajo peso al nacer en recién nacidos de término—los cuales están estrechamente relacionados con mortalidad y morbilidad infantil. Además, se evaluó si se podrían identificar grupos de mayor vulnerabilidad y, finalmente, se estimó el posible efecto que tendría algunas medidas de mitigación, en términos de número y prevalencia de parto pretérmino. La finalidad de la tesis fue aportar evidencia epidemiológica a las políticas de promoción y prevención de la salud en la población.

El contexto de la presente tesis, Temuco y Padre Las Casas, cuenta con un PDA vigente desde el año 2013. Se ha realizado un análisis general del impacto económico y social de dicho PDA que incluye una cuantificación de los beneficios que se podría esperar cumplir con el PDA. Este análisis incluye posibles beneficios para la salud, como reducciones en hospitalizaciones y consultas de urgencia, pero ningún desenlace perinatal. El parto pretérmino es uno de los eventos adversos al nacer más frecuentes. Es una condición que está asociada a altos costos económicos y va en aumento a nivel global. Por lo tanto, las posibles reducciones estimadas en la presente tesis podrían significar rebajas importantes en la carga de morbilidad para el recién nacido e impacto social para sus familias y comunidades. Las simulaciones que se realizaron en la presente tesis mostraron importantes reducciones en la prevalencia y número de casos de parto pretérmino

que se podría esperar a implementar distintas medidas de mitigación propuestas en el PDA. Considerando que muchas ciudades del sur de Chile padecen el mismo problema de contaminación atmosférica por quema de leña que tiene Temuco y Padre Las Casas, los resultados del presente estudio podrían ser la semilla para dimensionar este problema en muchas otras ciudades.

9.1 Importancia para la salud pública

Los hallazgos principales de la presente tesis proporcionan evidencia sobre el aumento de riesgo de parto pretérmino que está asociado a la exposición en el primer y tercer trimestre del embarazo. Esta información es fundamental para los tomadores de decisiones y organismos de salud y medio ambiente tanto a nivel nacional como internacional, y especialmente a nivel local, para las personas que están planificando programas de promoción de salud para la mujer embarazada. Hay evidencia local sobre otros efectos en salud: mortalidad y hospitalización (66,95), pero no hay ninguna publicación del contexto nacional que hable del posible riesgo para la salud del recién nacido asociado a la exposición a la contaminación atmosférica en el periodo gestacional. Al parecer existe una falta de consciencia sobre la conexión entre contaminación atmosférica, quema de leña, estufas de leña y efectos negativos en la salud en la población. Un estudio cualitativo realizado en Temuco muestra una asociación estrecha entre “contaminación del aire” y “enfermedades”, asociación que no se vio para “estufas

de leña” (62). El periodo prenatal es especialmente importante para la promoción de salud (158), tanto para la mujer embarazada, como para el feto. En este periodo, la mujer empieza a acudir más la atención médica y se argumenta que podría estar más dispuesta a cambios de comportamiento (173).

Una posible aplicación de los hallazgos de la presente tesis es en la "Guía de gestación y nacimiento" elaborada por el Sistema de Protección Integral a la Infancia Chile Crece Contigo, el cual tiene como objetivo principal "acompañar y hacer un seguimiento personalizado a la trayectoria de desarrollo de los niños y niñas que se atienden en el sistema público de salud, desde el primer control de gestación hasta su ingreso al sistema escolar en el primer nivel de transición o pre kinder" (64). Mediante el uso de esta guía, se espera que los equipos de salud a nivel primario, capaciten a las gestantes y a sus familias respecto a buenas prácticas de calefacción del hogar y el impacto de la exposición al humo de leña en el desarrollo fetal. Junto a lo anterior, los resultados de este estudio podría formar parte de las orientaciones técnicas de la próxima actualización de la Guía Perinatal del Ministerio de Salud (174), la cual entrega recomendaciones para apoyar a los equipos de salud, en la atención de mujeres en las etapas preconcepcional, embarazo, parto y posparto, para la prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia oportuna ante la presencia de factores de riesgo y complicaciones durante la gestación y contribuir a la disminución de la morbimortalidad materna y perinatal.

Por otra parte, los resultados de los posibles beneficios asociados a medidas de mitigación son un aporte para los tomadores de decisiones relacionadas al uso de leña. Desde 2016 existe una política de uso de leña y sus derivados para calefacción en Chile (175), la cual tiene como propósito contribuir al uso eficiente y sostenible de la leña con énfasis en el centro sur del país. En esta política se prioriza la reducción de la contaminación atmosférica, diversificación de la matriz y se busca avanzar hacia la independencia energética, con el fin de mejorar la calidad de vida de los ciudadanos tanto a nivel rural como urbano. Como fue mencionado anteriormente, el PDA y el AGIES actual de Temuco y Padre Las Casas (102,134), no incluye la estimación de efectos perinatales de posibles reducciones de la contaminación atmosférica. Por lo tanto, los resultados de este estudio entregan evidencia adicional para justificar la continuación de las políticas diseñadas específicamente para el cumplimiento de ese plan.

En términos de la salud pública internacional, hay un debate actualmente vigente sobre el uso de leña a nivel global. La leña es un recurso renovable, entonces, ocasionalmente, se ha mencionado su uso como una alternativa atractiva en el contexto de calentamiento global y pobreza energética (154,155). Sin embargo, hace falta evaluar en profundidad los posibles efectos para la salud asociados a la exposición a la quema de leña. Nuestros resultados concuerdan con una revisión de la literatura importante que informa de los riesgos asociados para la salud asociados a la quema de leña. Esta concluye que no hay razones

para pensar que la leña es ni más ni menos tóxica que otra fuente de contaminación (42). La presente tesis no precisó la fuente de emisión de $MP_{2,5}$, al no contar con, por ejemplo, la exposición individual a trazadores de leña, pero se ha determinado que 91% de $MP_{2,5}$ en Temuco proviene de la quema de leña (59). Entonces, exposición a $MP_{2,5}$ es un proxy para la exposición al humo de quema de leña. Por lo tanto, mostrar efectos específicos de esta fuente, apoya recomendaciones para disminuir dichas emisiones, la cual se está transformando en un problema de energía y salud pública global.

Por otra parte, los resultados de la presente tesis, podría beneficiar los esfuerzos de salud ambiental a nivel internacional ya que aporta evidencia para el establecimiento y/o la revisión de las normas de calidad de aire. En Chile, EEUU, y otros países, se revisa la evidencia científica que fundamenta las normas por lo menos cada 5 años y así se actualizan o proponen estándares, o valores límites, para diversos contaminantes. Los resultados de la presente tesis agregan información adicional sobre mayor riesgo en ciertos trimestres del embarazo (primer y tercero) y sobre grupos que podrían tener mayor susceptibilidad a los efectos de la contaminación atmosférica.

En resumen, los hallazgos principales de la tesis podrían ayudar al bienestar y salud materno-infantil tanto a nivel local como internacional.

9.2 Recomendaciones

Con base en los resultados de este estudio, surgen recomendaciones para futuros estudios científicos además de orientaciones en el ámbito local y global.

Futuros estudios:

- Se recomienda repetir los análisis precisando la fuente de exposición, utilizando la exposición estimada a través de trazadores específicos de quema de leña. Dado que las ciudades o las zonas pobladas pueden verse afectadas por MP proveniente de múltiples fuentes, y cada una con una composición distinta, es un desafío diferenciar la contribución de cada una de éstas. Una metodología para identificar fuentes es la medición de trazadores químicos asociados a éstos. En el caso particular de la quema de leña, los trazadores usualmente utilizados son el levoglucosano y el potasio soluble (65,66). El levoglucosano es uno de los compuestos más abundantes en las partículas producidas por quema de leña (65) y pese a que existen otros trazadores como, por ejemplo, el reteno, tiene la ventaja de mantenerse estable en el ambiente (67).
- Se recomienda intentar tener una muestra más representativa de los partos en el sur de Chile. El presente estudio incluyó todos los partos en un periodo de tiempo (2009-2016) de un hospital regional. A pesar que el Hospital Regional de Temuco representa la mayoría de los partos

atendidos de la región de la Araucanía, hay una clínica privada cercana y es muy posible que la población de la clínica privada presente una composición socio-demográfica y una exposición a contaminación atmosférica distinta. Por ejemplo, es posible que la prevalencia de parto pretérmino hubiese sido menor, tal vez más cerca de la prevalencia nacional, al contar con participantes de la clínica privada.

- Evaluar otras ventanas de exposición: por ejemplo, exposición en cada semana o mes del embarazo. Se sabe que el desarrollo fetal no se organiza en trimestres, entonces sería importante evaluar si dentro del primer y tercer trimestre, hay ciertas semanas de gestación en las cuales la exposición a $MP_{2,5}$ es más importante en términos de riesgo para un evento adverso al nacer.
- Evaluar el efecto de la exposición prenatal en el crecimiento postnatal. Igual que el peso al nacer, el crecimiento a través de la infancia es un marcador importante de salud general, por lo que el peso y la talla se controlan con frecuencia en este importante periodo. Además, se recomienda evaluar esta posible asociación ajustando por el peso y la talla al nacer. Un modelo de mediación permite parcelar el efecto indirecto y directo. Se sabe que los niños nacidos pretérmino o con bajo peso al nacer, tienen un crecimiento diferente en los primeros meses de la vida (37,156). Por lo tanto, si es que se encuentra que la exposición a contaminación atmosférica influye en el crecimiento postnatal, es importante contestar la pregunta: ¿cuánto del

efecto de la exposición prenatal en el crecimiento postnatal es a través del peso (o talla) al nacer?

- Expandir la estimación de los posibles efectos de distintas intervenciones de mitigación para incluir otros efectos perinatales (por ejemplo: peso al nacer y pequeño para edad gestacional).
- Replicar el análisis de estimación de la posible reducción en prevalencia y número de casos de parto pretérmino para otras ciudades.

Desarrollo local

- Comunicar a las instituciones locales (por ejemplo, centros de salud familiar y servicios de salud) y comunidad acerca del potencial riesgo al recién nacido por exposición a contaminación atmosférica en el periodo gestacional.
- Incorporar un resumen de los efectos de la exposición crónica a contaminación del aire en la gestación en la Guía Clínica Perinatal del Ministerio de Salud y Guía de gestación y nacimiento.
- Incluir los efectos perinatales en el análisis general del impacto económico y social de los planes de descontaminación.
- Calcular los costos económicos asociados a la reducción de casos y prevalencia de parto pretérmino estimada en la presente tesis.

9.3 Conclusiones finales

El periodo gestacional es un periodo fundamental para el bienestar materno-infantil y diversas exposiciones podría influir en la salud a corto y largo plazo. La presente tesis evaluó la exposición prenatal a contaminación atmosférica en Temuco y Padre Las Casas, Chile. Chile cuenta con normas primarias para la calidad de aire para proteger la población, pero tanto Temuco y Padre Las Casas, como muchas otras ciudades del sur de Chile, no cumplen con estas normativas. Los resultados de esta tesis muestran claramente el riesgo asociado a mayor exposición a contaminación atmosférica y los enormes beneficios potenciales para la salud perinatal que se podrían esperar a cumplir con esas normas. Se espera que los resultados sirvan para activar a los tomadores de decisión y la comunidad para buscar soluciones e implementar las medidas de mitigación en forma urgente. Los resultados sustentan un llamado a la acción para apoyar estas medidas de mitigación y seguir evaluando el riesgo para la salud perinatal asociado a exposición a contaminación atmosférica en el periodo gestacional. Además, invitan a pensar en ampliar la evaluación social del impacto de la contaminación atmosférica incluyendo posibles efectos en la salud perinatal y nuevas metodologías de estimación del impacto en salud.

10 Referencias

1. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: Brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med.* 2010;27(5):358–68.
2. World Health Organization (WHO). Preterm Birth: Fact sheets [Internet]. Geneva; 2018. [cited 2019 May 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
3. United Nations Childrens Fund (UNICEF) and World Health Organization (WHO). Low Birthweight: Country, regional and global estimates [Internet]. New York; 2004. [cited 2019 May 19]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43184/9280638327.pdf;jsessionid=CDEB4F06BCF1684FADFD17FEF89B2A1F?sequence=1>.
4. Basu R, Harris M, Sie L, Malig B, Broadwin R, Green R. Effects of fine particulate matter and its constituents on low birth weight among full-term infants in California. *Environ Res.* 2014;128:42-51.
5. Clemente DBP, Casas M, Janssen BG, Lertxundi A, Santa-Marina L, Iñiguez C, et al. Prenatal ambient air pollution exposure, infant growth and placental mitochondrial DNA content in the INMA birth cohort. *Environ Res.* 2017;157:96–102.
6. Sun X, Luo X, Zhao C, Zhang B, Tao J, Yang Z, Ma W, Liu T. The associations between birth weight and exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) and its chemical constituents during pregnancy: A meta-analysis. *Environ Pollut.* 2016;211:38-47.
7. Shah PS, Balkhair T. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. *Environ Int.* 2011; 37(2):498-516.
8. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2012;117:100-11.

9. Zhu X, Liu Y, Chen Y, Yao C, Che Z, Cao J. Maternal exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res*. 2015;22(5): 3383-96.
10. 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 Health*. 2012;5(4):369–81.
11. Sun X, Luo X, Zhao C, Chung Ng RW, Lim CED, Zhang B, et al. The association between fine particulate matter exposure during pregnancy and preterm birth: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;18(15):300.
12. Villalobos AM, Barraza F, Jorquera H, Schauer JJ. Wood burning pollution in southern Chile: PM 2.5 source apportionment using CMB and molecular markers. *Environ Pollut*. 2017;225:514–23.
13. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: A paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediat*. 2015;27(2):248–53.
14. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–7.
15. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993;307(6918):1519–24.
16. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;334(8663):577–80.
17. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica*. Elsevier, New York, United States, 2014.
18. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
19. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Departamento de Estadísticas e

- Información de Salud (DEIS). Nacimientos inscritos según edad gestacional por región y comuna de residencia de la madre. Año 2016 [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2011/05/SerieNacimientos_2000_2015.html
20. Lopez PO, Bréart G. Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991-2008. A descriptive epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;2(12):121.
 21. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Indicadores Básicos de Salud, IBS. Chile 2015 [Internet]. 2015. [cited 2019 May 19]. Available from: <http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2018/05/IBS-2015.pdf>
 22. Ministerio de Salud Chile de Chile (MINSAL). Guía Clínica de Prevención Parto Prematuro, 2010. [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/721fc45c972f9016e04001011f0113bf.pdf>
 23. Boardman JP. Preterm Birth: Causes, Consequences and Prevention. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(5):559.
 24. Salinas H, Albornoz J, Erazo M, Catalán J, Hübner E, Preisler J, et al. Impacto económico de la prematuridad y las malformaciones congénitas sobre el costo de la atención neonatal. *Rev Chil Obs Ginecol*. 2006;71(4):234-8.
 25. World Health Organization (WHO). Born too soon: the global action report on preterm birth. World Health Organization, 2012. [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/.
 26. Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, del Río MJ, Morong C, et al. Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago. *Rev Med Chil*. 2012;140(1):19-29.
 27. World Health Organization (WHO). Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Brief. WHO/NMH/NHD/14.5. 2012.

28. Pan American Health Organization (PAHO). Health Information Platform for the Americas: Low birthweight. [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5191:2011-paho-health-information-platform-hip&Itemid=1864&lang=en
29. Oken E, Kleinman KP, Rich-Edwards J, Gillman MW. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatr.* 2003;3:6.
30. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2S):S869-S879.
31. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E, et al. Birthweight and mortality in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2011; 40(3):647-61.
32. Frumkin H, editor. *Environmental Health: From Global to Local.* 3rd Edition. Wiley, Hoboken, New Jersey, United States; 2016.
33. World Health Organization (WHO). *Ambient Air Pollution: A global assessment of exposure and burden of disease.* [Internet]. 2016. [cited 2019 May 19]. Available from: www.who.int.org.
34. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet.* 2018; 391(10119):462-512.
35. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, Fann N, Hubbell B, Pope CA, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115(38):9592-9597.
36. Grant LD, Shoaf CR, Davis MJ. United States and International Approaches to Establishing Air Standards and Guidelines. In: Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL, editors. *Air Pollution and Health.* London: Academic Press; 1999. p. 947–82.
37. World Health Organization (WHO). *Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide: Global update 2005.* WHO

- Air quality guidelines. 2005. [Internet]. [cited 2019 Nov 25]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/air-quality-guidelines.-global-update-2005.-particulate-matter,-ozone,-nitrogen-dioxide-and-sulfur-dioxide>.
38. Ministerio Secretaría General de la Presidencia, Chile. Aprueba ley sobre bases generales del medio ambiente [Internet]. 1994. [cited 2017 Nov 25]. Available from: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=30667>.
 39. Environmental Protection Agency (EPA). Integrated Review Plan for the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter. U.S. Environmental Protection Agency Office of Air Quality Planning and Standards Health and Environmental Impacts Division, December 2016. [Internet]. 2016. [cited 2017 Nov 25]. Available from: <https://www.epa.gov/naaqs/particulate-matter-pm-air-quality-standards>.
 40. Wu J, Laurent O, Li L, Hu J, Kleeman M. Adverse Reproductive Health Outcomes and Exposure to Gaseous and Particulate-Matter Air Pollution in Pregnant Women. *Res Rep Health Eff Inst.* 2016;(188):1-58.
 41. Harris G, Thompson WD, Fitzgerald E, Wartenberg D. The association of PM_{2.5} with full term low birth weight at different spatial scales. *Environ Res.* 2014;134:427-34.
 42. 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.
 43. 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.* 2012;12:8271-8283.
 44. Schauer JJ, Cass GR. Source apportionment of wintertime gas-phase and particle-phase air pollutants using organic compounds as tracers. *Environ Sci Technol.* 2000;34(9): 1821-1832.
 45. Nieuwenhuijsen MJ. Introduction to exposure assessment, pp 3-22. In: *Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology.*

- Nieuwenhuijsen MJ, Editor. Oxford University Press, Oxford, 2015.
46. Gulliver J, Briggs D, de Hoogh K. Introduction and Methods Using Geographical Information Systems. In: Nieuwenhuijsen MJ, editor. Exposure Assessment in Environmental Epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 45–67.
 47. GIS Geography. Inverse Distance Weighting (IDW) Interpolation [Internet]. 2020. [cited 2020 Apr 16]. Available from: <https://gisgeography.com/inverse-distance-weighting-idw-interpolation/>
 48. Hoek G, Beelen R, Bruner. Land Use Regression Models for Outdoor Air Pollution. In: Nieuwenhuijsen MJ, editor. Exposure Assessment in Environmental Epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 271–94.
 49. Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(2):182-90.
 50. Habermann M, Billger M, Haeger-Eugensson M. Land use regression as method to model air pollution. Previous results for Gothenburg/Sweden. *Procedia Engineering*. 2015;115:21-8.
 51. ArcGIS. What is geocoding? [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 11]. Available from: <http://pro.arcgis.com/en/pro-app/help/data/geocoding/what-is-geocoding-.htm>
 52. Ribeiro AI, Olhero A, Teixeira H, Magalhães A, Pina MF. Tools for address georeferencing - Limitations and opportunities every public health professional should be aware of. *PLoS One*. 2014;9(12):1–13.
 53. Ministerio del Desarrollo Social, Chile. Observatorio Social: Región de La Araucanía. [Internet]. 2015. [cited 2019 Apr 16]. Available from: <http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/fichas-regionales/2015/Araucania.pdf>
 54. Aeron GDE, Direcci UC, Climatolog S. Subdepartamento Climatología Y Met .

- Aplicada Anuario Climatológico 2012. 2013.
55. Jorquera H, Barraza F, Heyer J, Valdivia G, Schiappacasse LN, Montoya LD. Indoor PM_{2.5} in an urban zone with heavy wood smoke pollution: The case of Temuco, Chile. *Environ Pollut*. 2018;236:477–87.
56. Ministerio del Medio Ambiente de Chile. Guía de calefacción sustentable: Temuco y Padre Las Casas [Internet]. 2018. [cited 2019 Apr 16]. Available from: <http://www.calefaccionsustentable.cl/wp-content/uploads/2018/07/09-calefaccion-sustentable-temuco.pdf>
57. Cortés A, Ridley I. Efectos de la combustión a leña en la calidad del aire intradomiciliario. La ciudad de Temuco como caso de estudio. *Rev INVI*. 2013;28(78):257-71.
58. Ministerio del Medio Ambiente de Chile. Guía de Calidad del Aire y Educación Ambiental [Internet]. 2015. Available from: <http://educacion.mma.gob.cl/wp-content/uploads/2015/09/Guia-para-Docentes-Sobre-Calidad-del-Aire.pdf>
59. SICAM. Actualización del Inventario de Emisiones Atmosféricas para las comunas de Temuco y Padre Las Casas, Año Base 2017. Temuco, Chile; 2018.
60. Sanhueza P, Vargas C, Mellado P. [Impact of air pollution by fine particulate matter (PM₁₀) on daily mortality in Temuco, Chile]. *Rev Med Chil*. 2006;134(6):754-61.
61. Quinteros ME, Lu S, Blazquez C, Cárdenas-R JP, Ossa X, Delgado-Saborit JM, et al. Use of data imputation tools to reconstruct incomplete air quality datasets: A case-study in Temuco, Chile. *Atmos Environ*. 2019; 200:40–9.
62. Álvarez B, Boso Á. Representaciones sociales de la contaminación del aire y las estufas de leña en diferentes niveles socioeconómicos de la ciudad de Temuco, Chile. *Rev Int Contam Ambient*. 2018;34(3):527–40.
63. Amigo H, Bustos P, Kaufman JS. Absence of disparities in anthropometric measures among Chilean indigenous and non-indigenous newborns. *BMC*

- Public Health. 2010;10:392.
64. Ministerio del Desarrollo Social. Chile Crece Contigo. Empezando a crecer, Guía de la Gestación y el Nacimiento. Chile Crece Contigo. 2007.
 65. Amigo H, Erazo M, Bustos P. Estatura de padres e hijos chilenos de diferente etnia y vulnerabilidad social. *Salud Publica Mex.* 2000;42(6):504–10.
 66. Sanhueza PA, Torreblanca MA, Diaz-Robles LA, Schiappacasse LN, Silva MP, Astete TD. Particulate air pollution and health effects for cardiovascular and respiratory causes in Temuco, Chile: a wood-smoke-polluted urban area. *J Air Waste Manag Assoc.* 2009;59:1481–8.
 67. Cruz Gouveia N, Maisonet M. Health effects of air pollution: an overview. In: *Air Quality Guidelines, Global Update: Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide.* World Health Organization (WHO). [Internet]. 2005. [cited 2019 Apr 16]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/69477>.
 68. Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Meyer RE, Messer LC, Luben TJ. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environ Res.* 2014;132:132–9.
 69. Ha S, Hu H, Roussos-Ross D, Haidong K, Roth J, Xu X. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environ Res.* 2014;134:198–204.
 70. Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219(4-5):331-42.
 71. Díaz-Robles LA, Fu JS, Vergara-Fernández A, Etcharren P, Schiappacasse LN, Reed GD, et al. Health risks caused by short term exposure to ultrafine particles generated by residential wood combustion: A case study of Temuco, Chile. *Environ Int.* 2014;66:174-81.
 72. World Health Organization (WHO). *Effects of Air Pollution on Children's Health and Development a Review of the Evidence Special Programme on Health and Environment.* WHO. [internet]. 2005. [cited 2019 Apr 16].

Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107652>.

73. Westergaard N, Gehring U, Slama R, Pedersen M. Ambient air pollution and low birth weight - are some women more vulnerable than others? *Environ Int.* 2017;104:146-154.
74. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health: A systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology.* 2004;15(1):36-45.
75. Salinas P. Effects on the Female Reproductive System of Air Pollution Produced by the Use of Wood Combustion for Residential Heating: Challenges and Perspectives of Morphological Studies. *Int J Morphol.* 2018;36(2):623–8.
76. Desai G, Chu L, Guo Y, Myneni AA, Mu L. Biomarkers used in studying air pollution exposure during pregnancy and perinatal outcomes: a review. *Biomarkers.* 2017;22(6):489–501.
77. Luyten LJ, Saenen ND, Janssen BG, Vrijens K, Plusquin M, Roels HA, et al. Air pollution and the fetal origin of disease: A systematic review of the molecular signatures of air pollution exposure in human placenta. *Environ Res.* 2018;166:310-323.
78. Rossner P Jr, Tabashidze N, Dostal M, Novakova Z, Chvatalova I, Spatova M, et al. Genetic, biochemical, and environmental factors associated with pregnancy outcomes in newborns from the Czech Republic. *Environ Health Perspect.* 2011;119(2):265-71.
79. Lee PC, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Sharma RK, Ritz B. Particulate air pollution exposure and c-reactive protein during early pregnancy. *Epidemiology.* 2011;22(4):524-31.
80. Siddiqui AR, Gold EB, Yang X, Lee K, Brown KH, Bhutta ZA. Prenatal exposure to wood fuel smoke and low birth weight. *Environ Health Perspect.* 2008;116(4):543-9.
81. Matera Veras M, De N, Alves O, Fajersztajn L, Saldiva P. Before the first

- breath: prenatal exposures to air pollution and lung development. *Cell Tissue Res.* 2017;367(3):445-455.
82. Clemente DBP, Casas M, Vilahur N, Begiristain H, Bustamante M, Carsin AE, et al. Prenatal ambient air pollution, placental mitochondrial DNA content, and birth weight in the INMA (Spain) and ENVIRONAGE (Belgium) birth Cohorts. *Environ Health Perspect.* 2016;124(5):659-65.
83. Al-Jameil. Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H. A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2013;6(1):1-7.
84. 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. *Environmental Health Perspectives.* 2014;122(6):535-44.
85. Environmental Protection Agency, United States. Integrated Science Assessment for Particulate Matter (Final Report) [Internet]. 2019. [cited 2019 December 15]. Available from: <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=216546>.
86. Li X, Huang S, Jiao A, Yang X, Yun J, Wang Y, et al. Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: An updated systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution.* 2017;227:596-605.
87. Morello-Frosch R, Jesdale BM, Sadd JL, Pastor M. Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. *Environ Heal.* 2010;28;9:44.
88. Coker E, Ghosh J, Jerrett M, Gomez-Rubio V, Beckerman B, Cockburn M. Modeling spatial effects of PM(2.5) on term low birth weight in Los Angeles County. *Environ Res.* 2015;142:354-64.
89. Franck U, Leitte AM, Suppan P. Multiple exposures to airborne pollutants and hospital admissions due to diseases of the circulatory system in Santiago de Chile. *Sci Total Environ.* 2014;15;468-469:746-56.
90. Pino P, Walter T, Oyarzun M, Villegas R, Romieu I. Fine particulate matter and wheezing illnesses in the first year of life. *Epidemiology.* 2004;15(6):702-

8.

91. Sánchez J, Romieu I, Ruiz S, Pino P, Gutiérrez M. [Acute effects of the breathing of industrial waste and of sulfur dioxide on the respiratory health of children living in the industrial area of Puchuncaví, Chile]. *Rev Panam Salud Publica*. 1999;6(6):384-91.
92. González RN, Torres-Avilés F, Carrasco PE, Salas PF, Pérez BF. [Association of the incidence of type 1 diabetes mellitus with environmental factors in Chile during the period 2000-2007]. *Rev Med Chile*. 2013;6(6):384-91.
93. Leiva G MA, Santibañez DA, Ibarra E S, Matus C P, Seguel R. A five-year study of particulate matter (PM2.5) and cerebrovascular diseases. *Environ Pollut*. 2013;181:1-6.
94. Dales RE, Cakmak S, Vidal CB, Rubio MA. Air pollution and hospitalization for acute complications of diabetes in Chile. *Environ Int*. 2012;1;46:1-5.
95. Díaz-Robles LA, Fu JS, Vergara-Fernández A, Etcharren P, Schiappacasse LN, Reed GD, et al. Health risks caused by short term exposure to ultrafine particles generated by residential wood combustion: A case study of Temuco, Chile. *Environ Int*. 2014;66:174–81.
96. Franck U, Leitte AM, Suppan P. Multifactorial airborne exposures and respiratory hospital admissions - The example of Santiago de Chile. *Sci Total Environ*. 2015; 1;502:114-21.
97. Henríquez G, Urrea C. Material particulado y gases contaminantes en la comuna de El Bosque ¿Cuánto influyen en la cantidad de consultas por enfermedades respiratorias? *Rev Med Chil*. 2017;145(11):1371-1377.
98. 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*. 2017;101:190–200.
99. Rey-Ares L, Irazola V, Althabe F, Sobrino E, Mazzoni A, Serón P, et al. Lower

- tract respiratory infection in children younger than 5 years of age and adverse pregnancy outcomes related to household air pollution in Bariloche (Argentina) and Temuco (Chile). *Indoor Air*. 2016;26(6):964-975.
100. Rivas RE, Barrios CS, Dorner PA, Osorio SX. [Association between indoor contamination and respiratory diseases in children living in Temuco and Padre Las Casas, Chile]. *Rev Med Chil*. 2008;136(6):767-74.
101. Arku RE, Birch A, Shupler M, Yusuf S, Hystad P, Brauer M. Characterizing exposure to household air pollution within the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Environ Int*. 2018;114:307-317.
102. Ministerio del Medio Ambiente, Chile. Análisis General del Impacto Económico y Social Del Plan de Descontaminación de Temuco y Padre Las Casas por MP10 y MP2.5. 2014.
103. Cifuentes L, Borja-Aburto VH, Gouveia N, Thurston G, Davis DL. Assessing the Health Benefits of Urban Air Pollution Reductions Associated with Climate Change Mitigation (2000-2020): Santiago, Sao Paulo, Mexico City, and New York City. *Environ Health Perspect*. 2001;109(Supp 3):419.
104. Bell ML, Davis DL, Gouveia N, Borja-Aburto VH, Cifuentes LA. The avoidable health effects of air pollution in three Latin American cities: Santiago, São Paulo, and Mexico City. *Environ Res*. 2006;100(3):431-40.
105. Malley CS, Kuylensstierna JCI, Vallack HW, Henze DK, Blencowe H, Ashmore MR. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: A global, regional and national assessment. *Environ Int*. 2017;101:173-182.
106. Sheridan P, Ilango S, Bruckner TA, Wang Q, Basu R, Benmarhnia T. Ambient Fine Particulate Matter and Preterm Birth in California: Identification of Critical Exposure Windows. *Am J Epidemiol*. 2019;188(9):1608-1615.
107. Wang Q, Benmarhnia T, Zhang H, Knibbs LD, Sheridan P, Li C, et al. Identifying windows of susceptibility for maternal exposure to ambient air pollution and preterm birth. *Environ Int*. 2018;121:317-24.

108. Urman R, Garcia E, Berhane K, McConnell R, James Gauderman W, Gilliland F. The Potential Effects of Policy-driven Air Pollution Interventions on Childhood Lung Development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):438-444.
109. Garcia E, Urman R, Berhane K, McConnell R, Gilliland F. Effects of policy-driven hypothetical air pollutant interventions on childhood asthma incidence in southern California. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(32):15883-15888.
110. Schlesinger RB, Kunzli N, Hidy GM, Gotschi T, Jerrett M. The health relevance of ambient particulate matter characteristics: Coherence of toxicological and epidemiological inferences. *Inhalation Toxicology*. 2006;18(2):95-125.
111. Kelly FJ, Fussell JC. Toxicity of airborne particles - established evidence, knowledge gaps and emerging areas of importance: Topical aspects of particle toxicity. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2020;378(2183):20190322.
112. Marple VA, Rubow KL, Turner W, Spengler JD. Low Flow Rate Sharp Cut Impactors For Indoor Air Sampling: Design And Calibration. *J Air Pollut Control Assoc*. 1987;37: 1303-1307.
113. Quinteros ME, Blazquez, Rosas F, Cardenas JP, Ossa X, et al. Development of Land-Use Regression Models for Particulate Matter due to residential wood burning in Temuco, Chile. *Environ Epidemiol*. 2019(3):320-1.
114. 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*. 2015;505:1072-81.
115. Su JG, Buzzelli M, Brauer M, Gould T, Larson TV. Modeling spatial variability of airborne levoglucosan in Seattle, Washington. *Atmos Environ*. 2008;42(22):5519-25.
116. Jedrychowski W, Perera F, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E, Spengler JD, et al. Gender differences in fetal growth of newborns exposed prenatally

- to airborne fine particulate matter. *Environ Res.* 2009;109(4):447-56.
117. Nascimento LFC, Blanco Machin A, Antonio Almeida Dos Santos D. Are there differences in birth weight according to sex and associations with maternal exposure to air pollutants? A cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(4):347-354.
118. Winckelmans E, Cox B, Martens E, Fierens F, Nemery B, Nawrot TS. Fetal growth and maternal exposure to particulate air pollution More marked effects at lower exposure and modification by gestational duration. *Environ Res.* 2015;140:611-8.
119. Lavigne E, Yasseen AS, Stieb DM, Hystad P, van Donkelaar A, Martin RV, et al. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Differences by maternal comorbidities. *Environ Res.* 2016;148:457–66.
120. Mine T, Tanaka T, Nakasone T, Itokazu T, Yamagata Z, Nishiwaki Y. Maternal smoking during pregnancy and rapid weight gain from birth to early infancy. *J Epidemiol.* 2017;27(3):112-116.
121. SAS. The POWER Procedure. SAS/STAT(R) 9.3 User's Guide.
122. Ministerio del Medio Ambiente, Chile. MP2,5 promedio mensual, Estación Las Encinas, Temuco. [Internet] 2018. [cited 2019 December 15]. Available from: <https://sinca.mma.gob.cl/index.php/estacion/index/id/186>
123. Kloog I, Melly SJ, Ridgway WL, Coull BA, Schwartz J. Using new satellite based exposure methods to study the association between pregnancy pm2.5 exposure, premature birth and birth weight in Massachusetts. *Environ Heal A Glob Access Sci Source.* 2012;18;11:40.
124. King G, Zeng L. Logistic regression in rare events data. *J Stat Softw.* 2003;8.
125. Quijano FD. A simple method for estimating relative risk using logistic regression. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12(1):14.
126. Knol MJ, Le Cessie S, Algra A, Vandenbroucke JP, Groenwold RHH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies:

- Alternatives to logistic regression. *Cmaj*. 2012;184(8):895–9.
127. Zhang J. What's the Relative Risk? A Method of Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes. *JAMA*. 1998;280(19):1690.
 128. Pereira G, Bracken MB, Bell ML. Particulate air pollution, fetal growth and gestational length: The influence of residential mobility in pregnancy. *Environ Res*. 2016;147: 269-74.
 129. Centro de Ciencia del Clima y la Resiliencia (CR)². Departamento de Geofísica, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile. El aire que respiramos: pasado, presente y futuro – Contaminación atmosférica por MP2,5 en el centro y sur de Chile. [Internet] 2020. [2020 December 15]. Available from: www.cr2.cl
 130. Hernán MA, Robins JM (2020). *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC
 131. Schramm FR, Kottow M. Principios bioéticos en salud pública: limitaciones y propuestas. *Cad Saude Publica*. 2001;17(4):949-956.
 132. Oudin A, Segersson D, Adolfsson R, Forsberg B. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198283.
 133. Díaz-Robles L, Díaz-Robles L, Cortés S, Carlos Ortega J, Vergara-Fernández A. Short term health effects of particulate matter: A comparison between wood smoke and multi-source polluted urban areas in Chile. *Aerosol Air Qual Res*. 2015;15(1).
 134. Ministerio del Medio Ambiente. Establece plan de descontaminación atmosférica para las comunas de Temuco y Padre Las Casas [Internet]. Decreto 8 2015. [cited 2018 June 22]. Available from: <https://mma.gob.cl/wp-content/uploads/2018/07/PDA-Temuco-y-Padre-de-las-Casas-DS-N°8-2015-MMA.pdf>
 135. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Compendio Estadístico Región de la Araucanía.[Internet]. Año. [cited 2018 June 22]. Available from

- www.inearaucania.cl/archivos/files/pdf/./Compendio%202017.pdf. 2017.
136. Molina Sepúlveda V OGE. Estudio de la factibilidad de un sistema eficiente de calefacción para la ciudad de Temuco [Internet]. Año. [cited 2018 June 22]. Available from:
<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2013/bpmfem722e/doc/bpmfem722e.pdf>. 2013
137. 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*. 2014;132:346–57.
138. Wilson A, Chiu YHM, Hsu HHL, Wright RO, Wright RJ, Coull BA. Potential for Bias When Estimating Critical Windows for Air Pollution in Children’s Health. *Am J Epidemiol*. 2017;186(11):1281-1289.
139. Nääv Å, Erlandsson L, Isaxon C, Åsander Frostner E, Ehinger J, Sporre MK, et al. Urban PM2.5 Induces Cellular Toxicity, Hormone Dysregulation, Oxidative Damage, Inflammation, and Mitochondrial Interference in the HRT8 Trophoblast Cell Line. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:75.
140. Rosa MJ, Just AC, Guerra MS, Kloog I, Hsu HHL, Brennan KJ, et al. Identifying sensitive windows for prenatal particulate air pollution exposure and mitochondrial DNA content in cord blood. *Environ Int*. 2017;98:198-203.
141. Liu Y, Xu J, Chen D, Sun P, Ma X. The association between air pollution and preterm birth and low birth weight in Guangdong, China. *BMC Public Health*. 2019;19(1):3.
142. 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.
143. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AMN, Ballester F, et al. Ambient air pollution and low birthweight: A European

- cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):695-704.
144. Wilhelm M, Ghosh JK, Su J, Cockburn M, Jerrett M, Ritz B. Traffic-related air toxics and term low birth weight in Los Angeles County, California. *Environ Health Perspect*. 2012;120(1):132-8.
145. Liew Z, Ritz B, von Ehrenstein OS, Bech BH, Nohr EA, Fei C, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder and childhood autism in association with prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: A nested case-control study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2015;123(4):367-73.
146. Raz R, Kioumourtzoglou MA, Weisskopf MG. Live-Birth Bias and Observed Associations between Air Pollution and Autism. *Am J Epidemiol*. 2018;187(11):2292-2296.
147. Boy E, Bruce N, Delgado H. Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala. *Environ Health Perspect*. 2002;110(1):109-114.
148. Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, Krishnakumar A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: A biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ Health Perspect*. 2006;114(11):1636-42.
149. Laurent O, Hu J, Li L, Cockburn M, Escobedo L, Kleeman MJ, et al. Sources and contents of air pollution affecting term low birth weight in Los Angeles County, California, 2001-2008. *Environ Res*. 2014;134:488-95.
150. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. Dep Epidemiol Div Planif Sanit Subsecr Salud Pública [Internet]. 2017. [cited 2018 June 22]. Available from: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
151. Liu P, Xu L, Wang Y, Zhang Y, Du Y, Sun Y, et al. Association between perinatal outcomes and maternal pre-pregnancy body mass index. *Obes Rev*.

2016;17(11):1091-1102.

152. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Regan L, Robinson S. Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108(1):61-6.
153. Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, Karr C. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2008;116(5):680-6.
154. United Nations Development Programme. Energy, The Environment, and Health. In: *World Energy Assessment - Energy and the Challenge of Sustainability.* 2000.
155. World Health Organization (WHO/Europe). Residential heating with wood and coal: health impacts and policy options in Europe and North America. [internet] 2015. [cited 2018 July 5]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/residential-heating-with-wood-and-coal-health-impacts-and-policy-options-in-europe-and-north-america>
156. Bailey J, Gerasopoulos E, Rojas-Rueda D, Benmarhnia T. Potential health and equity co-benefits related to the mitigation policies reducing air pollution from residential wood burning in Athens, Greece. *J Environ Sci Heal A Tox Hazardous Subst Environ Eng.* 2019;54(11):1144–51.
157. Cakmak S, Dales RE, Vida CB. Components of particulate air pollution and mortality in Chile. *Int J Occup Environ Health.* 2009;15(2):152-8.
158. Muñoz AA, Klock-Barría K, Sheppard PR, Aguilera-Betti I, Toledo-Guerrero I, Christie DA, et al. Multidecadal environmental pollution in a mega-industrial area in central Chile registered by tree rings. *Sci Total Environ.* 2019;696:133915.
159. Sancha AM, O’Ryan R. Managing hazardous pollutants in Chile: Arsenic. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2008;196:123-46.
160. Schueftan A, Sommerhoff J, González AD. Firewood demand and energy

- policy in south-central Chile. *Energy Sustain Dev.* 2016;33:26-35.
161. Patrick R, McElroy S, Schwarz L, Kayser G, Benmarhnia T. Modeling the impact of population intervention strategies on reducing health disparities: Water, sanitation, and hygiene interventions and childhood diarrheal disease in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(1):338-345.
162. Breskin A, Edmonds A, Cole SR, Westreich D, Cocohoba J, Cohen MH, et al. G-computation for policy-relevant effects of interventions on time-to-event outcomes. *Int J Epidemiol.* 2021;49(6):2021-2029.
163. Snowden JM, Rose S, Mortimer KM. Implementation of G-computation on a simulated data set: Demonstration of a causal inference technique. *Am J Epidemiol.* 2011;173(7):731-8.
164. Taubman SL, Robins JM, Mittleman MA, Hernán MA. Intervening on risk factors for coronary heart disease: An application of the parametric g-formula. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6): 1599–1611.
165. Garcia-Aymerich J, Varraso R, Danaei G, Camargo CA, Hernán MA. Incidence of adult-onset asthma after hypothetical interventions on body mass index and physical activity: An application of the parametric G-Formula. *Am J Epidemiol.* 2014;179(1):20-6.
166. Edwards JK, McGrath LJ, Buckley JP, Schubauer-Berigan MK, Cole SR, Richardson DB. Occupational radon exposure and lung cancer mortality: Estimating intervention effects using the parametric g-formula. *Epidemiology.* 2014;25(6):829-834.
167. Ahern J, Ellicott Colson K, Margerson-Zilko C, Hubbard A, Galea S. Predicting the population health impacts of community interventions: The case of alcohol outlets and binge drinking. *Am J Public Health.* 2016;106(11):1938-1943.
168. Boso, À. Ariztía, T. Fonseca F. Uses, resistances and acceptance of emergent household energy technologies: The case of the wood-burning stove exchange program in Temuco, Chile. *Rev Int Sociol.* 2017;75(4).

169. Reyes R, Schueftan A, Ruiz C, González AD. Controlling air pollution in a context of high energy poverty levels in southern Chile: Clean air but colder houses? *Energy Policy*. 2019;124:301-311.
170. Pino P, Iglesias V, Garreaud R, Cortés S, Canals M, Folch W, et al. Chile confronts its environmental health future after 25 years of accelerated growth. *Ann Glob Health*. 2015;81(3):354-67.
171. Khomenko S, Cirach M, Pereira-Barboza E, Mueller N, Barrera-Gómez J, Rojas-Rueda D, et al. Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment. *Lancet Planet Heal*. 2021;5(3): E121-E134,.
172. Gregory EF, Wright CS, Matone M, Rubin DM, Lorch SA. Support for Self-Management and Prenatal Health Behavior Change: Implications for Pediatric Promotion of Interconception Care. *Glob Pediatr Heal*. 2018;5: 2333794X18765368.
173. Williams CB, MacKenzie KC, Gahagan S. The effect of maternal obesity on the offspring. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(3):508-15.
174. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Guía Perinatal 2015. [Internet]. 2015. [cited 2019 June 22]. Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf
175. Ministerio de Energía. Política de uso de la leña y sus derivados para calefacción. Gobierno de Chile [Internet]. 2015;110. [cited 2019 June 22]. Available from: http://www.minenergia.cl/archivos_bajar/2016/03/politica_lena_2016_web.pdf

11 Anexo 1

Carta de aprobación del Comité de Ética Científica, Servicio de Salud Araucanía Sur para el proyecto “Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile”



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.